

УТИЦАЈ ТИАЗОЛИДИНЕДИОНА НА ГЛИКОРЕГУЛАЦИЈУ У БОЛЕСНИКА СА ДИЈАБЕТЕСОМ ТИП-2

Пајовић С., Јовановић А., Новаковић Т., Перић В., Совтић С., Столић Р.

Интерна клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

INFLUENCE TIAZOLIDINEDION ON GLICOREGULATION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

Пајовић С., Јовановић А., Новаковић Т., Перић В., Совтић С., Столић Р.

Internal Clinic, Faculty of Medicine, University of Priština

SUMMARY

Diabetes mellitus with one's chronic complications is the cause of the large percent morbidities and mortality, among the population. With regard to a lot of people who have diabetes mellitus type 2 (WHO-over 170.000.000 peoples), adequate therapy is very important. By this study, we want to show positive consequence new therapy for medication diabetes mellitus type 2, chiefly application tiazolidinedion in therapy. Handled 25 patients with diabetes mellitus type 2 during 3-month observed. Patients were divided in 2 groups forms on basis of the kind therapy. At the end of 3-month, derived results (decrease HbA1c from $7.9\% \pm 1.24\%$ to $6.99 \pm 0.89\%$; data value fasting glycemia from $8.99 \text{ mmol/L} \pm 2.08 \text{ mmol/L}$ to $7.45 \pm 1.35 \text{ mmol/L}$, and value glycemia after meal $10.36 \text{ mmol/L} \pm 2.18 \text{ mmol/L}$ to $8.18 \text{ mmol/L} \pm 1.31 \text{ mmol/L}$) indicate validity the introduction tiazolidinedion in therapy diabetes mellitus type 2.

Key words: OAD (Oral antidiabetic drugs), Tiazolidinedion, HbA1c.

САЖЕТАК

Дијабетес мелитус са својим хроничним компликацијама је узрок великог процента морбидитета и морталитета међу становништвом. С обзиром на изузетно велики број оболелих од ове болести (до сада према подацима СЗО преко 150 милиона људи), то је и све већа тежња да се одреди што адекватнија терапија. Овим радом смо желели указати на велики позитиван утицај новије терапије у лечењу дијабетес мелитуса тип 2, првенствено примена тиазолидинедиона у терапији. У раду су обрађена 25 пацијента са дијабетес мелитусом тип 2, током тромесечног праћења. Пацијенти су били подељени у две групе формиране на основу врсте терапије. На крају трећег месеца, добијени резултати (пад HbA1c од $7.9\% \pm 1.24\%$ на $6.99 \pm 0.89\%$; вредност гликемије на тапште од $8.99 \text{ mmol/L} \pm 2.08 \text{ mmol/L}$ на $7.45 \pm 1.35 \text{ mmol/L}$, као и постпрандијално од $10.36 \text{ mmol/L} \pm 2.18 \text{ mmol/L}$ на $8.18 \text{ mmol/L} \pm 1.31 \text{ mmol/L}$) указују на оправданост увођења тиазолидинедиона у редовну терапију дијабетичара са типом 2.

Кључне речи: Орални антидијабетици, Тиазолидинедиони, HbA1c.

УВОД

За дијабетес се може слободно рећи да има карактер пандемије 21 века. Сам податак о броју оболелих (до сада је регистровано преко 150 милиона особа) као и предвиђања да ће од ове болести 2030 год., да болује 300 милиона људи указује на велику преваленцију ове болести и даје за право да се сви запитамо зашто и одакле таква заступљеност дијабетеса? У основи дијабетеса тип 2 је поремећај у секрецији и/или у дејству (сензитивност) инсулина. Зато и у терапији ове болести се уводе лекови који поспешују и омогућавају секрецију и дејство инсулина у циљним ткивима. Поремећена инсулинска секреција доводи до пораста гликемије која уколико дуго траје узрокује бројна микроангиопатска и макроангиопатска оштећења у организму - оштећење вида, попуштање бубрега, инфаркт миокарда, мождани удар,

дијабетско стопало, еректилна дисфункција.

Циљеви терапије дијабетеса тип 2 су превенција акутних, хроничних компликација, као и побољшање квалитета живота. У том циљу су врло важне ставке (по UKPDS - United Kindom Prospective Diabetes Study):

- контрола тежине,
- ниво гликемије у крви,
- одржавање и постизање циљних (пожељних) вредности HbA1c < 7.5%,
- превенција акутних епизода хипогликемија и хипергликемија,
- редукација других макроваскуларних ризичних фактора (хиперлипидемија и висока тензија),
- дугорочни ефекти на инциденце дијабетичних компликација, квалитет живота, морталитет.

ЦИЉ РАДА

Указати на оправданост увођења тиазолидинедина у редовну терапију оболелих од дијабетес мелитуса тип 2, као агенса за постизање задовољавајуће гликорегулације као и у могућем превенирању хроничних компликација ове болести.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ РАДА

Радам су обухваћена 25 пацијента са дијабетом тип 2, хоспитализованих на Интерном одељењу ЗЦ Косовска Митровица. Сви пацијенти су били на оралним хипогликемицима, с тим што су били подељени у две групе:

- I група пацијената је у терапији имала гликлазид у дози од 240 mg/24h и метформин у дози од 1.5 gr/24 h;

- II група пацијената је у терапији имала гликлазид у дози од 240 mg/24h и росиглитазон у дози од 4mg/24h.

РЕЗУЛТАТИ РАДА

У односу на старосну доб пацијената (63.2 ± 2.4 г) I група и 60.1 ± 2.3 г II група, није било статистички значајне разлике $p > 0.05$.

У односу на пол процентуално је била заступљена мушка популација, 15 пацијената (60%) је било припадника мушког пола, а 10 (40%) је било жена.

Сви пацијенти су били са приближно истим временом трајања болести (8-10 година).

Пацијентима је на почетку испитивања одређен гликозиловани хемоглобин HbA1c и он је готово код свих пацијената био у рангу лоше гликорегулације - HbA1c је износио 7.90%.

Вредности гликемија наташте на почетку рада код испитаника у просеку је износила $8.98 \text{ mmol/L} \pm 2.08 \text{ mmol/L}$, а постпрандијално је износила $10.36 \text{ mmol/L} \pm 2.18 \text{ mmol/L}$.

Након периода од дванаест недеља, код свих испитаника је одрађен поново гликозиловани хемоглобин HbA1c. У првој групи испитаника вредност гликозилованог хемоглобина је износила $7.52\% \pm 0.87\%$, што представља статистички значајну вредност у односу на почетну ($p < 0.001$). Зато је у II групи испитаника, значи у групи где је у терапији уместо метформина уведен препарат тиазолидинедина (Росиглитазон), вредност HbA1c је износила $6.99\% \pm 0.89\%$ што исто представља врло значајну статистичку вредност ($p < 0.001$) али је тзв. ефекат снижења HbA1c много израженији у овој групи.

Значајних разлика је било и у нивоима гликемија наташте и постпрандијално.

У првој групи испитаника просечна вредност гликемије наташте је на крају испитивања износила $7.8 \text{ mmol/L} \pm 1.55 \text{ mmol/L}$, што опет представља статистичку значајност ($p < 0.05$); постпрандијална гликемија у истој групи је износила $9.07 \text{ mmol/L} \pm 1.489 \text{ mmol/L}$, и овде је постигнута статистичка значајност у односу на почетну вредност ($p < 0.001$).

Приказ вредности гликемија наташте, постпрандијално као и HbA1c у првој групи испитаника је дат на следећој табели (табела 1):

Табела 1. - Вредности гликемије наташте и постпрандијално (mmol/L) и HbA1c (%) пре и после терапије код болесника са дијабетесом који у антидијабетесној терапији нису добили тиазолидинедина.

Испитиване варијабле	Пре терапије		После терапије		P
	X бар	SD	X бар	SD	
Гликем. наташте	8.68	2.49	7.80	1.55	<0.05
Глик. постпранд.	10.72	2.88	9.07	1.49	<0.001
HbA1c	7.87	0.89	7.52	0.87	<0.001

У другој групи испитаника вредност гликемије наташте на крају рада је износила $7.47 \text{ mmol/L} \pm 1.35 \text{ mmol/L}$ ($p < 0.01$), а постпрандијална гликемија у истој групи је била $8.18 \text{ mmol/L} \pm 1.31 \text{ mmol/L}$ ($p < 0.001$). И у односу на нивое гликемија наташте као и постпрандијално много значајнији "јачи" ефекат снижења је био у групи II тј. у групи испитаника који су у терапији имали тиазолидинедина уместо метформина.

Приказ вредности гликемија наташте, постпрандијално и HbA1c у другој групи испитаника дат је на табели 2.

Табела 2. - Вредности гликемије наташте и постпрандијално (mmol/L) и HbA1c (%) пре и после терапије код болесника са дијабетесом који су у антидијабетесној терапији добили тиазолидинедина.

Испитиване варијабле	Пре терапије		После терапије		P
	X бар	SD	X бар	SD	
Гликем. наташте	8.91	2.08	7.47	1.35	<0.01
Глик. постпранд.	10.36	2.18	8.18	1.31	<0.001
HbA1c	7.90	1.24	6.99	0.89	<0.001

Ефекат снижења који је примена тиазолидинедина имала на гликемију (наташте, постпрандијално) као и на HbA1c јасно је приказан на следећем графику.

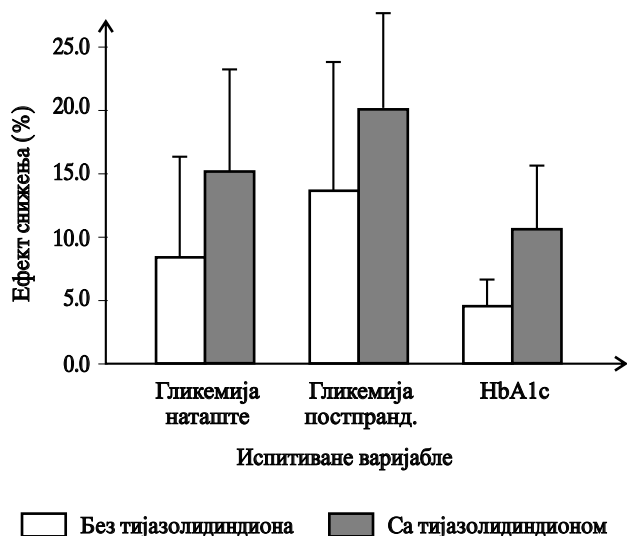
ДИСКУСИЈА

Тиазолидинедина (дејство)

Дијабетес мелитус је хронична метаболичка болест узрокована редукованом инсулинском продукцијом и/или редукованом инсулинском сензитивношћу. Само податак о огромном броју већ регистрованих (преко 150 милиона) алармира на узбуну целокупну светску јавност.

Зато се и ставља јак акценат на адекватну терапију. Тип 2 дијабетеса се често може кориговати и само дијетом, али у многих пацијената како болест прогредира, неопходни су и орални антидијабетици. То се углавном односи на деривате сулфонилуреа и метформин.

До недавно (2000 год), лек избора за инсулинску резистенцију је био метформин. Метформин то и



Графикон 1. - Ефекат снижења гликемије наташте, постпрандијало (%), као и HbA1c (%) код испитаника са и без тијазолидиндиона.

даље остаје, али с обзиром да у популацији дијабетичара постоји и већи број оболелих код којих је контраиндиковано дати метформин, све више су у свакодневној терапији дијабетеса, препарати тијазолидиндиона. Они такође смањују периферну инсулинску резистенцију активацијом пероксизам-пролифератор активирани рецептор гама (γ).

Тијазолидиндиони "раде" побољшањем инсулинске сензитивности у мишићном и масном ткиву и мањим делом ихибишу хепатичку продукцију гликозе.

Бројне студије указују да монотерапија овим леком доводи до пада вредности HbA1c за 0.5-1.5% и нивоа гликемије 1.4-2.8 mmol/L. Такође резултати бројних студија показују да је употреба тијазолидиндиона удружена и са падом нивоа триглицерида (у неким студијама за 33%). У односу на ниво холестерола, студије указују да употреба тијазолидиндиона, доводи до пада тоталног и LDL-холестерола.

С обзиром да тијазолидиндиони не доводе до пораста инсулинске секреције, то је и могућност јављања хипогликемије као компликација у току примене овог лека сведена на минимум.

Погодност давања тијазолидиндиона је и код пацијената са реналном инсуфицијенцијом (где је контраиндикован метформин), јер се метаболизам овога лека обавља у јетри и екскретује се фећесом. Опрезност

давања тијазолидиндиона је код пацијената са хепатичном дисфункцијом, јер се и тијазолидиндиони као и његови метаболите акумулирају у јетри. Зато је код пацијената код којих се примењује тијазолидиндион, потребна месечна контрола нивоа серумских трансминаза.

По препоруци ФДА, тијазолидиндиони се могу комбиновати са препаратима сулфонилуреје или сулфонилуреје и метформина. Такође, студије су показале да и у пацијената на инсулинској терапији, додавање тијазолидиндиона у терапији, довело је до значајне редукције дневних потреба за инсулином.

ЗАКЉУЧАК

Из свега напред наведеног очиг је изузетан значај, као и на позитиван ефекат примене тијазолидиндиона, као новог терапијског агенса у лечењу не само дијабетеса него и у превенирању његових бројних компликација.

ЛИТЕРАТУРА

- Nolan J.J., Jones N.P., Patwardhan R., Deacon L.F.: Rosiglitazone taken once daily provides effective glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17;287-94.
- Raskin P., Rappaport E.B., Colc S.T., Yan Y., Pathwardhan R., Freed M.I.: Rosiglitazone short - term monotherapy lowers fasting and post-prandial glucosae in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2000;43: 278-84.
- Saltiel A.R., Olefsky J.M.: Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes* 1996; 45:1661-9.
- Glazli M.N., Perez J.E., Antonucci T.K., Driseoll O.H., Huang S.M., Faja B.W., et al.: Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in INDDM. The troglitazone Study Group. *Diabetes* 1997; 46:433-9.
- Forman L.M., Simmons D.A., Diamond R.H.: Hepatic failure in patient taking rosiglitazone. *Ann Intern Med* 2000; 132: 118-21.
- Schwartz S., Raskin P., Fonseca V., Graveline J.F.: Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type II diabetes mellitus. Troglitazone end Exogenous insulin Study Group. *N. Eng. (J.Med.)* 1998; 338:861-6.
- Al-Salman J., Arjamand H., Kemp DG, Mitzal M.: Hepatocellular injury in patient reciving rosiglitazone. A case report. *Ann Intern Med* 2000; 132:121-4.
- Riddle M.: Combining sulfonylureas and other oral agents. *Am J.Med.*2000; 1081 (Suppl 6a): 15S-22S.
- Ovalle F., Bell DSH: Triple oral antidiabetic therapy in type 2 diabetes mellitus. *Endocr. Pract.* 1998; 4: 146-7.
- Buse J.: Combining insulin and oral agents *Am J. Med* 2000; 108 (Suppl 6a) : 28 S- 32S.