

Oralni hipoglikemizantni lijekovi u liječenju šećerne bolesti

Vanja Zjačić–Rotkvić

Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“, Klinika za unutrašnje bolesti,
Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Zagreb

SAŽETAK Oralni hipoglikemizantni lijekovi (OHL) dijele se prema mehanizmima djelovanja na skupinu koja pretežno utječe na inzulinsku rezistenciju, odnosno potencira učinke inzulina u ciljnim tkivima, jetri, mišićima i masnom tkivu, te na lijekove koji potiču lučenje inzulina iz beta–stanice gušterače. Grupi lijekova s pretežitim učinkom na inzulinsku rezistenciju pripadaju metformin, tiazolidinedioni, inhibitori alfa–glukozidaze i analozi inkretina, dok lučenje inzulina potiču preparati sulfonilureje i meglitinidi. Kako bi se mogli uspješno primjenjivati u liječenju šećerne bolesti potrebno je poznavati mehanizme djelovanja, učinak na regulaciju glikemije, moguće nuspojave i kontraindikacije za svih šest skupina oralnih hipoglikemizantnih lijekova čiji su predstavnici registrirani u našoj zemlji. Također, potrebno je poznavati principe kombiniranja oralnih hipoglikemika, te upotrebe fiksnih kombinacija na našem tržištu

KLJUČNE RIJEČI antagonisti i inhibitori alfa glukozidaze; inkretini; metformin; repaglinid; sulfonilureje; šećerna bolest; tiazolidinedioni

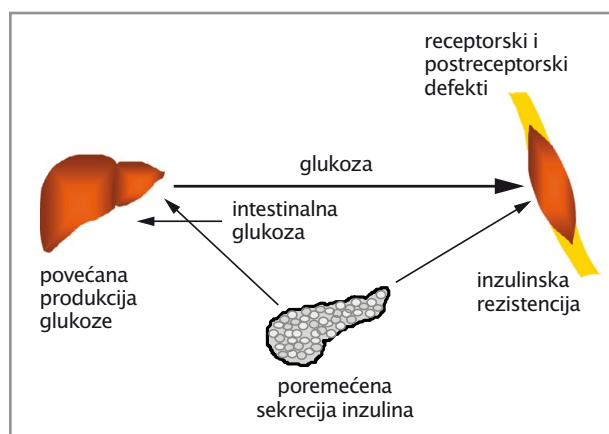
Oralni hipoglikemizantni lijekovi (OHL) koriste se u liječenju šećerne bolesti tipa 2, kada se osnovnim principima liječenja, koje čine dijabetička prehrana, fizička aktivnost, te edukacija, ne može postići zadovoljavajuća regulacija glikemije. Kontraindicirani su kod dijabetičke ketoacidoze, kao i u drugim komatoznim ili prekomatoznim stanjima dijabetičkih bolesnika.

Šećerna bolest tipa 2 nije entitet, već sindrom od više različitih bolesti s različitim prevladavanjem stupnja rezistencije na inzulin ili smanjenog lučenja inzulina (slika 1). Izazov će u budućnosti biti razlučiti različite etiologije i liječiti šećernu bolest ne samo prema razini glikemije već prema patogenetskim mehanizmima i prema rizicima za kardiovaskularne bolesti, ali su i danas mogućnosti liječenja tipa 2 šećerne bolesti oralnim hipoglikemicima raznovrsnije i uključuju različite mogućnosti modulacije inzulinskog odgovora i djelovanja.^{1–3}

Šećerna bolest tipa 2 također je progresivna bolest, bolesnici zahtijevaju postupno sve intenzivnije liječenje kako bi se kroz dulji period održala zadovoljavajuća kontrola glikemije („dijabetes je pokretni cilj“). U liječenju tipa 2 šećerne bolesti danas postoji niz preparata, monoterapija ne zahvaća oba patofiziološka mehanizma, pa se oralni hipoglikemici individualno prilagođavaju i često moraju kombinirati, a kombinacije više lijekova smanjuju suradnju bolesnika i povećavaju učestalost neželjenih nuspojava.^{3,4}

Šest je skupina oralnih hipoglikemizantnih lijekova danas dostupno za liječenje šećerne bolesti tipa 2 u

SLIKA 1. Patofiziološki mehanizmi u tipu 2 šećerne bolesti na koje trebaju djelovati oralni hipoglikemizantni lijekovi



našoj zemlji. To su 1) derivati sulfonilureje, 2) derivati benzojeve kiseline, odnosno meglitinidi, 3) bigvanidi, 4) inhibitori alfa–glukozidaze, 5) tiazolidinedioni ili glitazoni i 6) mimetici inkretina. Unutar pojedinih podskupina postoji i po nekoliko generacija lijekova sličnog mehanizma djelovanja sa stalnim nastajanjem novih podskupina, što liječnicima znatno otežava praćenje i usvajanje novih iskustava u liječenju.^{3–5}

Iako svaki ima različit mehanizam djelovanja, prema učincima se oralni hipoglikemizantni lijekovi (OHL) mogu podijeliti u grupu hipoglikemika, koji stimuliraju lučenje inzulina i inhibiraju endogenu produkciju glukoze iz jetre, pa mogu dovesti do pada razine glikemije

ispod normalnih vrijednosti, te u grupu antihiperglikemika, koji poboljšavaju učinke inzulina u ciljnim tkivima, ali ne stimuliraju lučenje inzulina, ne inhibiraju endogenu produkciju glukoze i ne mogu prouzročiti hipoglikemije.⁶ Skupini hipoglikemika pripadaju sulfonilureje i meglitinidi, dok su antihiperglikemici metformin, inhibitori alfa-glukozidaze, glitazoni i analozi inkretina.

ORALNI BETACITOTROPNI LIJEKOVI (STIMULATORI LUČENJA INZULINA)

Sulfonilureje. Primarni način djelovanja sulfonilureja je stimulacija produkcije i lučenja inzulina iz beta-stanica gušterače. Sulfonilureje se vezuju na specifične receptore na membranama beta-stanica što dovodi do zatvaranja kalijevih kanala ovisnih o ATP-u. Nastaje depolarizacija membrane beta-stanica koja kao rezultat ima otvaranje kalcijevih kanala, ulazak kalcija u stanicu i stimulaciju oslobađanja inzulina. Pretpostavka za njihov djelovanje je stoga postojanje očuvanih β -stanica.^{6,7}

Novije generacije sulfonilureja imaju i ekstrapankreasne učinke, smanjuju povećanu proizvodnju glukoze u jetri i povećavaju broj receptora za inzulin kao i unutarstanične učinke inzulina.^{5,8,9}

Preparati sulfonilureje su najdulje korišteni u monoterapiji šećerne bolesti, već od 50-ih godina prošlog stoljeća. Preparati iz prve generacije (klorpropamid i tolbutamid) danas su napušteni, u uporabi su preparati druge generacije, a u našoj zemlji: glibenklamid, glikvidon, gliklazid i glimepirid. Među njima najistaknutije mjesto ima glibenklamid koji je ujedno i najviše preporučivan oralni hipoglikemik u europskim zemljama, a danas se koristi u mikroniziranom obliku. Sulfonilureje se uglavnom dobro podnose, a zbog njihovog relativno dugog poluživota u plazmi (8-12 sati) najčešća nepoželjna nuspojava im je hipoglikemija. Od ostalih nuspojava opisuje se alkoholom potaknuta zarumen, kožni osipi, gubitak apetita, mučnina, ekfolijativni dermatitis, te iznimno, krvne diskrazije. Sve su te nuspojave vrlo rijetke. Također povisuju tjelesnu težinu ukoliko se uzimaju u višoj dozi kroz duže razdoblje, pa se njihova primjena kao prvog lijeka ne preporučuje u liječenju dijabetičara prekomjerne tjelesne težine.

Očekivani učinak preparata sulfonilureje je sniženje HbA_{1c}-a za 1-2%. Inicijalno ga postiže oko 70% bolesnika, da bi se nakon pet godina učinak održao samo u oko 40% bolesnika (sekundarno zatajivanje).^{4,8}

Među pojedinim lijekovima iz grupe sulfonilureje razlike postoje u putevima eliminacije, brzini nastupa djelovanja, stupnju hiperinzulinemije, te trajanju učinka. Budući da se jedini izlučuje samo putem žuči, glikvidon je lijek izbora za bolesnike s kroničnom bubrežnom insuficijencijom.

Meglitinidi (derivati benzojeve kiseline). Mehanizam djelovanja sličan je djelovanju sulfonilureja, ali je stimulacija lučenja inzulina brža i kraća i oponaša fiziološko lučenje inzulina. Inzulinotropni učinak repaglinida također se ostvaruje zatvaranjem kalijevih

kanala i povećanjem intrastaničnog sadržaja kalcija, ali se repaglinid osim na receptore za sulfonilureju vezuje i na posebna receptorska mjesta. Rezultati *in vitro* i *in vivo* istraživanja ukazuju da je inzulinotropni učinak glinida ovisan o koncentraciji glukoze, tj. djelotvorniji je pri višim koncentracijama glukoze u krvi.

Brži nastup djelovanja, kao i kraće djelovanje, daju glinidima mjesto u liječenju prandijalne glikemije (glikemije nakon obroka). Zbog kraćeg djelovanja manja je mogućnost hipoglikemija koje bi se javljale između obroka ili tijekom noći. Po učinku na smanjivanje HbA_{1c}-a može se usporediti sa sulfonilurejama (1-1,5%). Poput sulfonilureje dovodi do porasta tjelesne težine. Od glinida se u liječenju šećerne bolesti koriste repaglinid i nateglinid, a u našoj zemlji registriran je i u uporabi repaglinid. On se metabolizira u jetri, izlučuje se isključivo putem žuči, te je prikladan za primjenu u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega. Uzima se 15-ak minuta prije glavnog obroka, a prednost mu je što se može izostaviti ukoliko je izostavljen i obrok. Prikladan je za primjenu u osoba starije životne dobi u kojih su česta oštećenja bubrega i jetre (ne oštećuje jetru), a i uzimanje obroka je nepredvidivo. Od nuspojava se mogu javiti prolazni poremećaji vida, glavobolje, tremor, mučnine ili dijareje i blaže hipoglikemije. Kontraindikacije za primjenu repaglinida su trudnoća i dojenje. Nalazi se u tabletama od 0,5 mg, 1 mg i 2 mg. Maksimalna dozvoljena doza je 16 mg dnevno, a pojedinačna 4 mg.^{4,10}

ORALNI NEBETACITOTROPNI HIPOGLIKEMIZANTNI LIJEKOVI

Metformin. Bigvanid metformin pripada skupini antihiperglikemika, temeljni princip djelovanja mu je smanjivanje rezistencije na inzulin u jetri, kao i u perifernim tkivima. Predmnijeva se i da smanjuje resorpciju glukoze u crijevu. Ne utječe na lučenje inzulina, već smanjuje prekomjernu produkciju glukoze u jetri potencirajući učinke inzulina. U perifernim tkivima stimulira translokaciju transportera za glukozu u staničnu membranu.

Metformin je u prvom redu indiciran za liječenje pretilih bolesnika s prevladavanjem inzulinske rezistencije, dok očuvane β -stanice nisu preduvjet za njegovo djelovanje. Učinkovitost metformina slična je onoj preparata sulfonilureje (smanjuje HbA_{1c}-a za 1-2%), a prednost je nepostojanje rizika za teže hipoglikemije, blagi anorektički učinak, te izostajanje debljanja. Acidoza mliječne kiseline je rijetka (<0,1% bolesnika), ali najčešće fatalna komplikacija liječenja bigvanidima, nastaje zbog stimulacijskog učinka bigvanida na anaerobnu glikolizu i time produkciju laktata, a opažana je u bolesnika u kojih je postojalo bubrežno zatajivanje, oštećenje jetre ili druga stanja praćena hipoksijom (srčana i respiratorna insuficijencija).^{3-5,8,10}

Nove dokaze o djelotvornosti metformina, odnosno novi zamah u liječenju, pružila je studija UKPD, rezultati koje su pokazali da je u pretilih osoba liječenih metforminom najveće smanjenje u smrtnosti bolesnika (povezane s dijabetesom 42%, ukupne 36%), ili u pojavi

srčanog infarkta (39%) u odnosu na bolesnike konvencionalno liječene samo dijetom. Rezultati u bolesnika liječenih metforminom bili su bolji od onih liječenih sulfonilurejom ili inzulinom unatoč sličnoj reguliranosti glikemije.¹¹ Moguće objašnjenje za ove povoljne učinke metformina nalazi se u učincima metformina i na druge čimbenike rizika za kardiovaskularne bolesti, kao što su dislipidemije i hiperkoagulabilnost. Metformin stimulira trombolizu, smanjujući aktivnost PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*). Kada se, međutim, metformin dodavao kao drugi lijek bolesnicima u kojih je zatajila monoterapija s preparatima sulfonilureje, uočen je porast smrtnosti.¹²

Osim već spomenute acidoze mliječne kiseline, najčešće nepoželjne nuspojave uz liječenje metforminom su: mučnine, metalni okus u ustima, povraćanje, dijareja, grčevi u trbuhu, te malapsorpcija folata i B12 vitamina. Nuspojave probavnog sustava su najčešće blage i prolazne, ali se javljaju u oko 30% bolesnika, a mogu se ublažiti postupnim titriranjem doze (početi s 500 mg na dan). Metformin se izlučuje putem bubrega, a vrijeme polueliminacije je 4-8,7 sati. U našoj zemlji dostupni su preparati metformina od 500 mg, 850 mg i 1000 mg, koji se mogu davati 1-3 puta dnevno. Najveća doza metformina je 3000 mg dnevno.

Zbog pretpostavljenog mehanizma djelovanja, odnosno zbog smanjenja inzulinske rezistencije, danas se primjena metformina, uz temeljne principe, razmatra već u inicijalnom liječenju šećerne bolesti tipa 2, zatim u liječenju šećerne bolesti tipa 2 u djece (iznad 10 godina), u prevenciji šećerne bolesti, te u liječenju sindroma policističnih jajnika. Iako nema dokaza o teratogenosti i iako se daje za indukciju ovulacije, ne preporučuje se njegova primjena tijekom trudnoće i dojenja.^{3,8}

Inhibitori alfa-glukozidaze. Inhibitori alfa-glukozidaze reverzibilno inhibiraju intestinalni enzim koji u tankom crijevu cijepa složene ugljikohidrate u monosaharide. Vezuju se na receptorska mjesta enzima i sprječavaju digestiju ugljikohidrata u crijevu. Time se usporava i smanjuje postprandijalni porast koncentracije glukoze u krvi. U tipu 2 šećerne bolesti mogu postići redukciju HbA_{1c}-a za oko 0,5-1%. Ne dovode do hipoglikemije, a kako smanjuju i postprandijalne skokove inzulina, predmnijeva se da popravljaju osjetljivost na inzulin. Reducirajući postprandijalnu razinu glukoze, smanjuju glukotoksični učinak na beta-stanice. Nemaju značajnije sistemsko djelovanje, glavne su nepoželjne nuspojave probavnog sustava. Dio nerazgrađenih ugljikohidrata dospijeva do proksimalnog dijela debelog crijeva, gdje dolazi do vrenja, pa su i glavne nuspojave nadutost, grčevi, flatulencija i dijareja. Zbog sklonosti opstipacijama bolje ih podnose osobe starije dobi u kojih imaju i donekle povoljan učinak, dok ga teže prihvaćaju mlađe i radno aktivne osobe. Na toleranciju mliječnih proizvoda ne utječe (enzim laktaza je beta-galaktozidaza).

Od inhibitora alfa-glukozidaza u kliničkoj primjeni su akarboza i miglitol, a u našoj zemlji je registrirana akarboza. Dostupna je u obliku tableta od 50 i 100 mg

koje se uzimaju s prvim zalogajem glavnog obroka, ili se sažvaču neposredno prije obroka. Preporučuje se početi od najmanje moguće doze (25 do 50 mg) koju treba vrlo postupno povećavati. Na taj način se smanjuje učestalost i intenzitet nuspojava probavnog sustava, pa je i suradnja bolesnika bolja, a nastavljajem terapije nuspojave se znatno smanjuju.^{3,5,10}

Zbog nedostatka pouzdanih podataka, odnosno kontroliranih studija za sada se ne preporučuje uzimanje akarboze trudnicama i dojiljama. Kontraindicirana je primjena akarboze u bolesnika koji imaju velike hernije, intestinalnu opstrukciju ili intestinalne ulkuse (odnosno stanja koja se pogoršavaju pri povećanom stvaranju plinova u crijevima).

Mehanizam djelovanja akarboze i učinci pretežno na postprandijalnu glikemiju navode na preventivnu primjenu akarboze u početnim fazama šećerne bolesti, tj. u fazi oštećene tolerancije glukoze, gdje bi trebala usporiti progresiju u tip 2 šećerne bolesti, kao i u terapiji reaktivnih hipoglikemija.¹³ Također se učinkom na postprandijalnu glikemiju objašnjavaju izrazito povoljni učinci na kardiovaskularne ishode potvrđeni metaanalizama provedenih randomiziranih studija.⁸

Tiazolidinedioni (glitazoni). Tiazolidinedioni popravljaju kontrolu glikemije smanjujući rezistenciju ciljnih tkiva, posebice masnog tkiva na inzulin i smanjujući produkciju glukoze iz jetre. Također smanjuju razinu slobodnih masnih kiselina u cirkulaciji. Radi se o novom mehanizmu djelovanja, tj. o skupini lijekova koji su aktivatori nuklearnog transkripcijskog faktora PPAR gama (*peroxysome proliferator-activated receptor gamma*), a koji ima važnu ulogu u ekspresiji ključnih regulatornih gena u metabolizmu masti i ugljikohidrata. Stimulirana je sinteza proteina osjetljivih na inzulin koji sudjeluju u metabolizmu glukoze (npr. transportera za glukozu), te modificirana diferencijacija adipocita u prilog stvaranju malih adipocita osjetljivijih na učinke inzulina. To je skupina lijekova koji su rezultat farmakogenomskih istraživanja u šećernoj bolesti, tj. razvijanja novih lijekova koji utječu na genetske mehanizme.¹⁴ Danas su u SAD-u i Japanu u širokoj primjeni roziglitazon i pioglitazon, a u našoj zemlji je registriran roziglitazon. Kao i za metformin, ispituje se njegova djelotvornost u prevenciji šećerne bolesti, te u sindromu policističnih jajnika. Kao najčešće nepoželjne nuspojave opisane su: retencija tekućine s pojavom edema, anemija i porast tjelesne težine. Zbog retencije tekućine kontraindicirana je njihova primjena u bolesnika sa dekompenziranom srčanom insuficijencijom (NYHA I-IV)

Roziglitazon je odobren 1999. godine na temelju dokaza o učinkovitosti u regulaciji glikemije. U međuvremenu su prikupljeni podaci iz dugoročnih randomiziranih studija praćenja bolesnika, kao i iz postmarketinških ispitivanja, te je ukazano i na neke nove i neočekivane nuspojave. Kao prva vrlo rijetka nuspojava zabilježena je pojava makularnog edema (novonastalog ili pogoršanje već postojećeg), posebice u bolesnika u kojih je roziglitazon primjenjivan u kombinaciji s inzulinom. Također je dugotrajnijim praćenjem bolesnika

uočena učestalija pojava fraktura u žena i to posebno u području šaka, nadlaktica i stopala, što nisu primarne lokalizacije osteoporotičnih fraktura.^{15,16} Najviše polemika izazvala je metaanaliza kardiovaskularnih ishoda objavljena u *The New England Journal of Medicine*, 2007 godine, a koja je upozorila na učestaliju pojavu akutnog infarkta miokarda u bolesnika liječenih roziglitazonom.^{5,17} Bilo je niz primjedbi na odabir studija koje su uključene u metaanalizu, zbog čega su i prijevremeno objavljeni rezultati studije RECORD kojom su kroz šest godina praćeni upravo kardiovaskularni događaji u bolesnika liječenih roziglitazonom i uspoređivani s ishodima u bolesnika liječenih metforminom i sulfonilurejom.¹⁸ Studija nije potvrdila učestaliju pojavu srčanog infarkta ili veću kardiovaskularnu smrtnost u bolesnika liječenih roziglitazonom. Na temelju detaljnih analiza svih kliničkih ispitivanja, regulatorna tijela kao što su FDA i EMEA odobrila su i nadalje primjenu lijekova iz skupine tiazolidinediona, zaključivši da dobiti liječenja nadilazi rizik primjene tih lijekova u tipu 2 šećerne

bolesti, ali uz upozorenje na kontraindikacije kao što su zatajivanje srca i akutni koronarni sindrom. U bolesnika s ishemijskom bolesti srca roziglitazon bi se trebao primijeniti nakon procjene individualnog rizika.

Ne preporučuje se primjena roziglitazona u trudnoći, za vrijeme dojenja i osobama mlađim od 18 godina, a kontraindicirana je i u osoba s oštećenjem jetre, te s uznapredovalim zatajenjem bubrega. Prije jednu godinu odobrena je primjena roziglitazona, kao dodatak inzulinu, i u Europi.

Tiazolidinedioni dovode do snižavanja HbA_{1c}-a za 1-1,4%, primijenjeni kao monoterapija, a u usporedbi s metforminom i sulfonilurejom najdulje postižu zadovoljavajuću regulaciju glikemije. Kako osim na regulaciju glikemije utječu i na redistribuciju masnog tkiva iz visceralnog bazena u potkožje, pokazuju antiinflamatorne i imunomodulatorske učinke, danas se razmatra njihova primjena i u nealkoholnom steatohepatitisu, upalnim bolestima crijeva, psorijazi, te kao adjuvantna terapija u nekim malignim bolestima.

Analozi inkretina. Endogeni regulatorni peptidi, odnosno hormoni probavnog sustava, djeluju sinergistički s inzulinom u reguliranju glikemije, a njihovo lučenje je u dijabetičkih bolesnika također poremećeno. Od regulatornih peptida najviše su proučavani peptid 1-nalik glukagonu (GLP-1) i inzulinotropni hormon ovisan o glukozu (GIP) koji pozitivno djeluju na homeostazu glukoze. Procjenjuje se da inkretinski hormoni potiču oko 20-60% inzulinskoga odgovora na pojedeni obrok. Budući da djelovanje inkretinskih hormona na inzulin ovisi isključivo o količini glukoze, inkretinski hormoni imaju tek neznatan učinak na razine inzulina odnosno glukagona u stanju normoglikemije, što je važno u zaštiti od hipoglikemije.

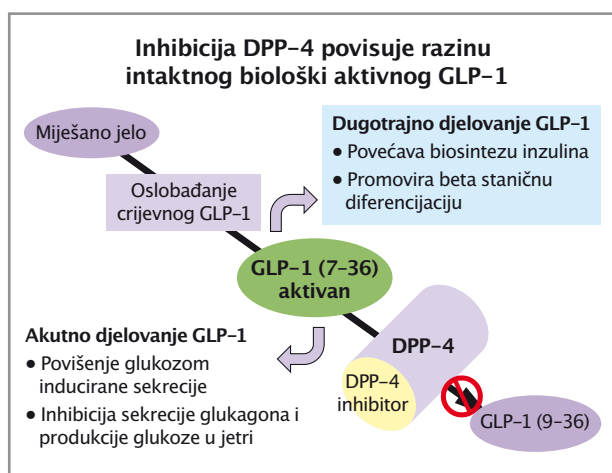
Stoga se pristupilo istraživanju analoga GLP-1 čiji bi farmakokinetički profil udovoljavao mogućnostima kliničke primjene. Liraglutide i exenatide su takvi analozi, moraju se primjenjivati parenteralno, a exenatid je upravo registriran u Hrvatskoj.^{19,20}

GLP-1 otpuštaju L-stanice koje se nalaze u ileumu i kolonu, a GIP K-stanice koje se nalaze u dvanaesniku. I jedan i drugi hormon imaju kratki poluvijek, između dvije i pet minuta, a razlog tome je njihova brza inaktivacija od strane dipeptidil peptidaze IV (DPP-4), u krvotoku široko rasprostranjenog enzima koji se veže za staničnu membranu u mnogim tkivima, uključujući probavni trakt, jetru, bubrege, limfocite te endotelne stanice. Brza razgradnja s DPP-4 ograničava djelovanje GLP-1 i GIP-a na homeostazu glukoze, a upravo je u bolesnika s dijabetesom tipa 2 aktivnost DPP-4 u plazmi povišena (slika 2).

Osim što GLP-1 i GIP potiču lučenje inzulina iz beta-stanica gušterače, u istraživanjima na glodavcima utvrđeno je da pogoduju proliferaciji beta-stanica i preživljenju stanica Langerhansovih otočića.

Povećanje razina inkretinskih hormona u cirkulaciji radi smanjenja glukoze u krvi novi je pristup liječenju dijabetesa tipa 2. Inhibitori enzima DPP-4 su lijekovi koji se mogu primjenjivati oralnim putem. Na svjetskom

SLIKA 2. Mehanizam djelovanja inhibitora DPP-4



Drucker DJ. *Diabetes Care*. 2003;26:2929-40.

TABLICA 1. Karakteristike oralnih hipoglikemizantnih lijekova

Skupina	Očekivani pad HbA _{1c}	Lijek	Doza (mg)
Sulfonilureja	1-2%	glibenklamid (mikronizirani)	1,75-14
		glikvidon	15-120
		gliklazid	40-320
		gliklazid MR	30-120
		glimepirid	1-8
Meglitinidi	0,5-1,5%	repaglinid	0,5-16
Bigvanidi	1-2%	metformin	500-3000
Inhibitori α-glukozidaze	0,5-0,8%	akarboza	50-300
Tiazolidinedioni	0,5-1,4%	roziglitazon	4-8
Inhibitori DPP-4	0,5-0,8%	sitagliptin	100

tržištu su to sitagliptin i vildagliptin, a u Hrvatskoj je registriran sitagliptin u tabletama od 100 mg, što je ujedno i dnevna doza (uzima se jedna tableta dnevno). Očekivani učinak je sniženje HbA_{1c}-a za 0,5-0,8%; tablete sitagliptina se dobro podnose i ne dovode do promjena u tjelesnoj težini (tablica 1). Od mogućih nuspojava razmatraju se učestalije infekcije respiratornog sustava. Kontraindicirana je njihova primjena u trudnoći, tijekom dojenja, u djece, te u osoba s uznapredovalim oštećenjem bubrega.^{8,20-23}

KOMBINACIJE ORALNIH LIJEKOVA ZA REGULACIJU GLIKEMIJE

Šećerna bolest tipa 2 je progresivna bolest koja se u početku može liječiti s jednim oralnim hipoglikemizantnim lijekom, ali je neminovno s vremenom dodati drugi ili čak treći OHL, a na kraju i inzulin. Kako se patofiziološki radi o dvostrukom poremećaju, tj. o rezistenciji na inzulin i o smanjenom lučenju inzulina, logično je da će se pri kombiniranju OHL-a voditi računa o uključenju lijekova koji će djelovati na oba mehanizma (tablica 2).

Pri započinjanju monoterapije treba se rukovoditi prisustvom prekomjerne tjelesne težine kao pokazateljem inzulinske rezistencije, te prisustvom postprandijalnih skokova glikemije. U adipoznih bolesnika liječenje započinje s antihyperglikemicima koji popravljaju osjetljivost na inzulin. To su: metformin, inhibitori alfa-glukozidaza, glitazoni i analozi inkretina. Kao drugi lijek mogu se dodati hipoglikemici; sulfonilureja, meglitinidi. U mršavih bolesnika redosljed je obrnut. Dok

TABLICA 2. Kombinirano liječenje i dvostruki endokrini deficit u dijabetesu tipa 2.

	inzulinska rezistencija	deficit beta stanica
metformin + sulfonilureja	da	da
metformin + roziglitazon	da	ne
metformin + akarboza	da	ne
sulfonilureja + roziglitazon	da	da
sulfonilureja + akarboza	ne	da
glitazoni + akarboza	da	ne

se antihyperglikemici mogu i međusobno kombinirati jer imaju različite mehanizme djelovanja, betacitotropni lijekovi se ne kombiniraju. Danas se na našem tržištu nalaze i fiksne kombinacije oralnih hipoglikemizantnih lijekova, postoje kombinacije glibenklamida i metformina (5/500 mg), te kombinacija roziglitazona i metformina (2/2000 mg i 4/1000 mg).

ZAKLJUČAK

Danas je na tržištu veliki broj oralnih hipoglikemizantnih lijekova s različitim mehanizmima djelovanja. Kako je tip 2 šećerne bolesti entitet s različitim patogenetskim mehanizmima sve se više ističe potreba individualnog odabira optimalnog hipoglikemizantnog lijeka i prilagodba liječenja drugim komorbiditetima.

Oral antidiabetic agents in treatment of type 2 diabetes mellitus

SUMMARY Oral antidiabetic agents (OAA) can be grouped according to their mechanism of action into insulin resistance improving agents, which increase insulin sensitivity in peripheral tissues, such as liver, muscle and adipose tissue, and insulin secretion stimulating agents, which act on pancreatic beta cells. The former group of agents consists metformin, thiazolidinediones, inhibitors of α -glucosidase and incretin analogues, whereas the latter group includes sulphonylureas and meglitinides. To choose an appropriate medication for the treatment of diabetes mellitus, one should be familiar with the mechanism of action, possible side-effects and contraindications for the antidiabetic agents registered in Croatia, the rationale for their use, their possible combination and fixed combinations available on the market.

KEY WORDS alpha-glucosidases, antagonists and inhibitors; diabetes mellitus; incretins; metformin; repaglinide; sulphonylurea compounds; thiazolidinediones

LITERATURA

- Hawkins M, Rossetti L. Insulin resistance and its role in the pathogenesis of type 2 diabetes. U: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Joslin's Diabetes mellitus. Boston: Lippincott Williams & Wilkins, 2005;199-222.
- Leahy LJ. β -cell dysfunction in type 2 diabetes mellitus. U: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Joslin's Diabetes mellitus. Boston: Lippincott Williams & Wilkins, 2005;223-35.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetologia 2009;52:17-30.
- Kimmel B, Inzucchi E. Oral agents for type 2 diabetes: An update. Annual Review of Diabetes 2006;57-69.
- Aganović I, Metelko Ž. Šećerna bolest. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak, 2008;1244-67.
- Heine RJ. Current therapeutic options in type 2 diabetes. Eur J Clin Invest 1999;29(Suppl 2):17-20.
- Morris AD. The reality of type 2 diabetes treatment today. Int J Clin Pract 2001;Suppl 121:32-5.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A Consensus Statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. U: Davidson JA, Emslie-Smith A. World wide literature compendium. Current concepts in type 2 diabetes. New York: AAME Press 2008;9-26.
- Ashcroft FM, Gribble FM. Tissue-specific effects of sulphonylureas: lessons from studies of cloned K(ATP) channels. J Diabetes Complications 2000;14:192-6.
- Zjačić-Rotkvić V, Herman D. Modulacija inzulinskog odgovora. U: Solter M, Vrkljan M. Nadomjesno liječenje u endokrinologiji. Zagreb: HAMZ i KB „Sestre milosrdnice“, 2004;85-101.
- UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854-65.
- Olsson J, Lindberg G, Gottsäter M, Lindwall K, Sjöstrand A, Tisell A, Melander A. Increased mortality in type II diabetic patients using sulphonylurea and metformin in combination: a population-based observational study. Diabetologia 2000;43:558-60.
- Holman RR, North BV, Tunbridge FK. Possible prevention of Type 2 Diabetes with acarbose or metformin. Diabet Med 2000;17 Suppl 1:A4.
- Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. N Eng J Med 2004;351:1106-18.

15. **The DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators.** Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096–105.

16. **Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group.** *N Engl J Med* 2006;355:2427–43.

17. **Nissen SE, Wolski K.** Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457–71.

18. **Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H; RECORD Study Group.** Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes—an interim analysis. *N Engl J Med*

2007;357:28–38.

19. **Schwartz SL, Ratner RE, Kim DD, Qu Y, Fechner LL, Lenox SM, Holcombe JH.** Effect of exenatide on 24-hour blood glucose profile compared with placebo in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, two-arm, parallel-group, placebo-controlled, 2 week study. *Clin Ther* 2008;30:858–67.

20. **Nauck MA, Hompesch M, Filipczak R, Le TDT, Nielsen L, Zdravkovic M, Gumprecht J.** Liraglutide significantly improves glycemic control and reduces body weight compared with glimepiride as add-on to metformin in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53 (Suppl 2):A83.

21. **Ahren B, Gomis R, Mills D, Schweizer A.** The DDP-4 inhibitor, LAF237, improves glycemic control in patients with type 2 diabetes (T2DM) inadequately

treated with metformin. *Diabetes* 2004;53(Suppl 2): A83.

22. **Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group.** Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194–205.

23. **Goldstein BJ, Feinglos MN, Luncsford JK, Johnson J, Williams-Herman DE.** Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1979–87.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Prof. dr. sc. Vanja Zjačić–Rotkvić, dr. med.
Zavod za endokrinologiju, KB „Sestre milosrdnice“
Vinogradska 29, 10000 Zagreb
E-mail: zizarot@yahoo.com
Telefon: +385 1 3787 542