

NOVONORM® (REPAGLINIDA) - UN NOU CONCEPT ÎN MANAGEMENTUL DIABETULUI ZAHARAT TIP 2

A. Iancu*

REZUMAT

DZ tip 2 este caracterizat prin două condiții patologice: secreția deficitară de insulină, ambele ducând la hiperglicemie.

Există dovezi elocvente care arată că hiperglicemia postprandială este legată atât de riscul progresiei bolii cât și de riscul dezvoltării complicațiilor cardiovasculare. Reglarea Prandială a Glicemiei este un nou concept terapeutic care are la bază ideea restabilirii modelului normal, diurn de secreție a insulinei în faza prandială, fără stimularea secreției de insulină în faza "postabsorbțivă".

Repaglinida este o nouă entitate chimică, fiind primul regulator prandial al glucozei, cu acțiune mediată de celule β , folosit în tratamentul DZ tip 2.

Cuvinte cheie: secreție deficitară de insulină, hiperglicemie postprandială, reglare prandială a glicemiei, repaglinida.

ABSTRACT

Repaglinide - a new concept in the type 2-diabetes mellitus

The type 2 diabetes has two mains underlying pathological conditions: impaired insulin secretion during meals and insulin resistance, both causing hyperglycaemia.

There is good evidence linking the postprandial hyperglycaemia with risk of progression of diabetes and of the development of vascular complications.

Prandial Glucose Regulation is a new therapeutical concept aiming to restore the normal, diurnal meal related insulin secretion pattern, without stimulating the insulin secretion during the "postabsorptive" phase.

Repaglinide is a new chemical entity, the first β -cell mediated prandial glucose regulator, to be used in the treatment of type 2 diabetes.

Key words: deficient insulin secretion, postprandial hyperglycemia, prandial glucose regulation and repaglinide.

Diabetul zaharat tip 2 este caracterizat prin două condiții patologice - secreția deficitară de insulină în timpul meselor și rezistența la insulină - ambele ducând la hiperglicemie.

În ultimul timp, tratamentul acestei afecțiuni s-a concentrat mai mult asupra reducerii rezistenței la insulină și mai puțin asupra restabilirii funcției celulelor β pancreatice și a corectării anomaliilor de secreție. De fapt, cea mai mare solicitare asupra secreției de insulină apare la mese, iar răspunsul insulenic în aceste momente este redus și întârziat la pacienții cu diabet zaharat tip 2, spre deosebire de persoanele sănătoase.

Există dovezi convingătoare care arată că hiperglicemia postprandială este legată atât de riscul progresiei bolii cât și de riscul dezvoltării complicațiilor cardiovasculare. Pe de o parte influențează evoluția bolii de la o toleranță normală la glucoză spre o toleranță alterată și în final spre diabetul zaharat manifest, iar pe de altă parte, glucoza reprezintă un factor important de inducere a stresului oxidativ, de activare a stării pretrombotice, și de stimulare a secreției factorilor adezivi. Măsurătorile convenționale ale controlului glicemic - glicemia preprandială și HbA_{1c} - nu explică la fel de bine ca și glicemia postprandială riscul constant la pacienții cu diabet zaharat tip 2, fapt observat de altfel și de DCCT în cazul pacienților cu diabet zaharat tip 1.

Noul concept de Reglare Prandială a Glicemiei (RPG) se adresează acestor probleme fundamentale și are la bază ideea restabilirii modelului normal, diurn de secreție a insulinei în momentul meselor (faza prandială), fără stimularea secreției de insulină în faza "postabsorbțivă". RPG oferă un bun control metabolic pe 24 de ore și duce la îmbunătățirea susținută și de lungă durată a nivelelor glicemiei.

NovoNorm® (repaglinida) este o nouă entitate chimică, un derivat al acidului carbamoilmetil benzoic, și este primul regulator prandial al glucozei, cu acțiune mediată de celulele β , folosit în tratamentul diabetului zaharat tip 2. NovoNorm® stimulează secreția insulinei din celulele β pancreatice prin închiderea canalelor de potasiu ATP-sensibile din membrana celulară. Aceasta inhibă ieșirea ionilor de potasiu din celulă și determină depolarizarea membranei, ceea ce duce la un influx al ionilor extracelulari de calciu prin canalele de calciu dependente de potențial; creșterea concentrației calciului intracelular stimulează fuzionarea granulelor de insulină cu membrana celulară și eliberarea insulinei. NovoNorm® se leagă de un situs al membranei celulare distinct de cel al sulfonilureicelor și, spre deosebire de acestea, nu inhibă biosinteza de insulină în insulele pancreatice.

După administrarea orală, NovoNorm® este absorbit de eliminat rapid (t_{max} și $t_{1/2}$ sunt de aproximativ o oră), și determină o eliberare rapidă de insulină din celulele β pancreatice urmată de o scădere rapidă a concentrației glucozei sanguine. NovoNorm® este metabolizat în ficat de către sistemul de izoenzime citocrom P450 și este excretat în principal (90%) pe cale biliară fără să aibă o recirculare enterohepatică semnificativă. Nici unul din metaboliții NovoNorm®-ului nu are o activitate hipoglicemiantă semnificativă clinic.

Studiile doză-răspuns au arătat că NovoNorm® administrat în doze de 0,5 - 4 mg preprandial este eficient în îmbunătățirea controlului glicemic. Administrarea preprandială la fiecare masă principală îmbunătățește semnificativ controlul glicemic (reducerea HbA_{1c} cu 1% după 4 săptămâni de tratament) față de aceeași doză totală zilnică

* Dr. Adrian Iancu, director medical, Reprezentanta Novo Nordisk A/S, România

administrată numai la mic dejun și cină (modificări ne semnificative ale HbA_{1c}). Pe de altă parte, la pacienți supuși unor regimuri diferite de 2, 3 sau 4 mese, respectiv doze de NovoNorm® pe zi s-a obținut un control metabolic identic, ceea ce confirmă eficacitatea administrării medicamentului în relație cu mesele zilnice.

O caracteristică importantă a terapiei cu NovoNorm® o constituie adaptarea acesteia la obiceiurile alimentare ale pacienților și nu invers. Acest concept a fost analizat într-un studiu în care pacienți bine controlați cu glibenclamidă (administrată dimineața și seara) sau cu NovoNorm®, au fost rugați să omită masa de prânz la un moment dat. Ca urmare, 24% din pacienții tratați cu glibenclamidă au avut hipoglicemii serioase în timp ce pacienții tratați cu NovoNorm® (și care au omis corespunzător tableta de la prânz) au rămas la nivele normale ale glicemiei. Conceptul „o masă, o doză - nici o masă, nici o doză” oferă un mijloc eficient de asigurare a controlului glicemic prin adaptarea secreției de insulină la ingestia de alimente. Administrarea preprandială a NovoNorm®-lui permite pacienților un model flexibil de alimentație înlăturând pericolul potențial de neadaptare la un regim alimentar strict, asociat tratamentului cu sulfonilureice. În plus, reduce riscul de hipoglicemie atunci când o masă este omisă sau amânată, și menține controlul glicemic în cazul consumării unei mese suplimentare.

NovoNorm® este o monoterapie de primă linie eficientă care, față de placebo, reduce glicemia preprandială și cea postprandială cu până la 3,5 mmol/l, respectiv 5,8 mmol/l și HbA_{1c} cu până la 2%. Prin administrarea de NovoNorm® la pacienții cu diabet zaharat tip 2 tratați anterior cu sulfonilureice sau metformin se obține un control glicemic echivalent sau superior. NovoNorm® este superior glipizidei în menținerea unui control glicemic pe termen lung. Combinația cu NovoNorm® și metformin este superioară fiecărei monoterapii în parte datorită efectului sinergic de îmbunătățire a controlului glicemic, iar monoterapia cu NovoNorm® are efecte adverse gastrointestinale mult mai reduse față de monoterapia cu metformin.

Într-un studiu recent publicat, care a testat eficacitatea față de placebo a două doze de repaglinidă (0,5 și 1 mg), administrate preprandial, în combinație cu un regim alimentar flexibil de 2 - 4 mese pe zi, repaglinida s-a dovedit a fi foarte eficientă. După 16 săptămâni de tratament, 50% din pacienți aveau HbA_{1c} sub 6,5% și 84% din pacienți sub 7,5%. Repaglinida a fost la fel de eficientă în scăderea valorilor hemoglobinei glicozilate atât la pacienții cu diabet zaharat tip 2 normoponderali ($IMC \leq 25$) cât și la cei obezi ($IMC \leq 30$) și nu au existat diferențe de eficacitate în funcție de vârstă. Regimul alimentar flexibil s-a dovedit a fi un factor important pentru pacienți. Rezultatele au arătat că, având ocazia să beneficieze de un regim alimentar flexibil, aproximativ 33% din pacienții din ambele grupuri au decis să profite, 25% din pacienți optând pentru două mese pe zi, iar 6 - 8% pentru 4 mese pe zi. Aceste constatări subliniază nevoia unui tratament flexibil, sigur și eficient, adaptabil variațiilor obiceiurilor alimentare zilnice.

Profilul reacțiilor adverse ale NovoNorm®-lui este similar cu cel al sulfonilureicelor existente. Riscul hipoglicemiei severe este redus cu NovoNorm® față de sulfonilureice. Incidența reacțiilor adverse gastrointestinale, ca de exemplu diareea, este redusă la pacienții tratați cu NovoNorm® față de cei tratați cu metformin. NovoNorm® este potrivit pentru toți pacienții cu diabet zaharat tip 2 care au o oarecare funcție reziduală a celulelor B și este bine tolerat de pacienții în

vârstă și de pacienții cu disfuncție hepatică sau renală, ușoară sau medie. NovoNorm® are un profil scăzut de interacțiune medicamentoasă și nu determină afectare hepatică.

NovoNorm® și Reglarea Prandială a Glucozei reprezintă o nouă dimensiune a managementului diabetului zaharat tip 2, transpusă în practică printr-o mai bună înțelegere și un mai bun control asupra bolii, prin beneficii semnificative pentru stilul de viață al pacienților și prin limite de siguranță mai mari pentru medici.

BIBLIOGRAFIE

1. Polonsky K.S., Given B.D., Hirsch L.J. et al.: Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus, *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 1231 - 9
2. Oliver S., Ahmad S., Windfeld K., Hatorp V.: Pharmacokinetics and bioavailability of repaglinide, a new OHA for patients with NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40 (suppl 1): A320
3. Damsbo P., Andersen PH, Lund S., Porksen N.: Improved glycaemic control with repaglinide in NIDDM with 3 times daily meal-related dosing, *Diabetes* 1997, 46 (suppl 1): A34.
4. Marbury TC., Hatorp V., Damsbo P., Müller PG.: Repaglinide can be given in a flexible preprandial dosing regimen in patients with Type 2 diabetes, *Diabetes* 1998; 47 (suppl 1): A 355
5. Goldberg R.B., Brodows R.G., Damsbo P., for the Repaglinide study group: A randomized, placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of Type 2 diabetes. *Diabetes* 1998; 47 (suppl. 1): A98
6. Landgraf R., Bilo HJG.: Repaglinide vs. glibenclamide: a 14-week efficacy and safety comparison. *Diabetes* 1997; 46 (suppl 1): A162
7. Moses R.G., Slobodniuk R., Donnelly T. et al.: Additional treatment with repaglinide provides significant improvement in glycaemic control in NIDDM patients poorly controlled on metformin. *Diabetes* 1997; 46 (suppl 1): A93
8. Marbury T.C., Hatorp V.: Pharmacokinetics of repaglinide after single and multiple doses in patients with renal impairment compared with normal healthy volunteers. *Diabetes* 1998; 47 (suppl. 1):A357
9. Laakso M., Kuusisto J: Epidemiological evidence for the association of hyperglycaemia and atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Ann. Med.* 1996; 28: 415 - 8
10. Turner R.C., Millns H., Neil H.A. et al.: Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316: 823 - 8
11. Cryer PE: Managing diabetes: Lessons from type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1998; 15 (suppl 4): S8-S12
12. Owens D.R.: Repaglinide - Prandial glucose regulator: A new class of oral antidiabetic drugs, *Diabetic Medicine* 1998; 15 (suppl. 4): S28 - S36
13. Morley JE: The elderly type 2 diabetic patient: Special considerations *Diabetic Medicine*, 1998; 15 (suppl. 4): S41 - S46
14. Lefebvre P.J., Scheen A.J.: The postprandial state and risk of cardiovascular disease, *Diabetic Medicine* 1998; 15 (suppl. 4): S63 - S68