

Priscilla A. Hollander, Sherwyn L. Schwartz, Marjorie R. Gatlin, Stephen J. Haas, Hongjie Zheng, James E. Foley, Beth E. Dunning

Rola wczesnej fazy wydzielania insuliny

Porównanie skuteczności nateglinidu i gliburydu u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych dietą

Importance of early insulin secretion
Comparison of nateglinide and glyburide in previously diet-treated patients with type 2 diabetes

STRESZCZENIE

WSTĘP. Badanie przeprowadzono w celu porównania wpływu nateglinidu, gliburydu i placebo na poposiłkowe zwwyżki glikemii oraz wydzielanie insuliny u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych uprzednio dietą.

MATERIAŁ I METODY. Badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem grupy kontrolnej. Randomizacją objęto 152 chorych z kilku ośrodków. Otrzymywali oni przez 8 tygodni nateglinid (120 mg przed posiłkiem 3 razy dziennie, $n = 51$) lub gliburyd (5 mg 4 razy dziennie, po 2 tygodniach dawkę zwiększano do 10 mg 4 razy dziennie, $n = 50$) lub placebo ($n = 51$). Tydzień przed rozpoczęciem badania oraz po 8 tygodniach leczenia wykonywano oznaczenie profilu glikemii, insulinemii oraz stężenia peptydu C po prowokacji w postaci pokarmów płynnych. Tydzień przed badaniem oraz po 7 tygodniach terapii na podstawie 19 pomiarów określano dzienny profil glikemii i insulinemii. Chorzy spożywali w ciągu tego okresu 3 posiłki stałe.

WYNIKI. Po spożyciu pokarmów płynnych nateglinid skuteczniej zmniejszał przyrostowe pole pod krzywą (AUC, *area under the curve*) dla glukozy niż gliburyd ($\Delta = -4,94$ vs. $-2,71$ mmol \cdot h/l, $p < 0,05$), zaś gliburyd skuteczniej niż nateglinid obniżał stęże-

nie glukozy w osoczu na czczo ($\Delta = -2,9$ vs. $-1,0$ mmol/l, $p < 0,001$). Natomiast wzrost stężenia peptydu C wywołany przez gliburyd był większy niż w przypadku nateglinidu ($\Delta = +1,83$ vs. $+0,95$ nmol \cdot h/l, $p < 0,01$) i jedynie gliburyd zwiększał stężenie insuliny na czczo. Po prowokacji w formie pokarmów stałych zarówno nateglinid, jak i gliburyd zapewniały podobną całkowitą kontrolę glikemii (Δ 12-h AUC przyrostowe = $-13,2$ vs. $-15,3$ mmol \cdot h/l), lecz AUC dla insuliny w przypadku nateglinidu było wyraźnie mniejsze niż w przypadku gliburydu (Δ 12-h AUC = $+866$ vs. $+1702$ pmol \cdot h/l, $p = 0,01$).

WNIOSKI. Badanie to wykazało, że nateglinid wybiórczo zwiększał wczesne wydzielanie insuliny i zapewniał lepszą kontrolę glikemii w czasie spożywania posiłków niż gliburyd, powodując jednocześnie mniejszą całkowitą ekspozycję na insulinę niż gliburyd.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, wczesne wydzielanie insuliny, glikemia poposiłkowa

ABSTRACT

INTRODUCTION. This study compared the effects of nateglinide, glyburide, and placebo on postmeal glucose excursions and insulin secretion in previously diet-treated patients with type 2 diabetes.

RESEARCH DESIGN AND METHODS. This randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study was conducted in 152 patients who received either nateglinide (120 mg before three meals daily, $n = 51$), glyburide (5 mg q.d. titrated to 10 mg q.d. after 2 weeks, $n = 50$), or placebo ($n = 51$) for

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2001, 6, 24, 983-988
Copyright © 2001 by American Diabetes Association, Inc.
American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego.

Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, nr 1, 31-38
Tłumaczenie: lek. med. Jacek Klauudel
Wydanie polskie: Via Medica

8 weeks. Glucose, insulin, and C-peptide profiles during liquid meal challenges were measured at weeks 0 and 8. At weeks — 1 and 7, 19-point daytime glucose and insulin profiles, comprising three solid meals, were measured.

RESULTS. During the liquid-meal challenge, nateglinide reduced the incremental glucose area under the curve (AUC) more effectively than glyburide ($\Delta = -4.94$ vs. -2.71 mmol \cdot h/l, $p < 0.05$), whereas glyburide reduced fasting plasma glucose more effectively than nateglinide ($\Delta = -2.9$ vs. -1.0 mmol/l, respectively, $p < 0.001$). In contrast, C-peptide induced by glyburide was greater than that induced by nateglinide ($\Delta = +1.83$ vs. $+0.95$ nmol \cdot h/l, $p < 0.01$), and only glyburide increased fasting insulin levels. During the solid meal challenges, nateglinide and glyburide elicited similar overall glucose control (Δ 12-h incremental AUC = -13.2 vs. -15.3 mmol \cdot h/l), but the insulin AUC induced by nateglinide was significantly less than that induced by glyburide (Δ 12-h AUC = $+866$ vs. $+1,702$ pmol \cdot h/l, $p = 0.01$).

CONCLUSIONS. This study demonstrated that nateglinide selectively enhanced early insulin release and provided better mealtime glucose control with less total insulin exposure than glyburide.

Key words: diabetes type 2, early insulin release, postmeal glucose excursion

Leki zwiększające wydzielanie insuliny, których klasycznym przykładem są pochodne sulfonilomocznika, nie przestają odgrywać ważnej roli w leczeniu cukrzycy typu 2. Ich zasadnicze działanie polega na obniżeniu podstawowej wartości glikemii, wyrażonej jako stężenie glukozy na czczo [1–4]. Wyniki badania *Diabetes Control and Complications Trial* [5] oraz *U.K. Prospective Diabetes Study* [6, 7] stały się podstawą do agresywniejszego dążenia do obniżenia glikemii u chorych na cukrzycę typu 2. Idealnym byłoby uzyskanie prawidłowego profilu glikemii przy jednoczesnym niskim ryzyku hipoglikemii. W celu normalizacji stężenia HbA_{1c}, poza kontrolą stężenia glukozy w osoczu na czczo, konieczne jest również opanowanie posiłkowych zwyczajów glikemii [8].

Zwyczaj glikemii w czasie posiłków występujące u chorych na cukrzycę typu 2 są jednym z pierwszych objawów tej choroby. Uważa się, że jest to odzwierciedleniem insulinooporności [2, 9]. Jednakże już we wczesnej fazie choroby obserwuje się również zaburzenia prawidłowego profilu wydzielania insuliny, a mianowicie upóźnienie jej wczesnego wydzielania [9, 10]. Zjawisko to może w przynajmniej

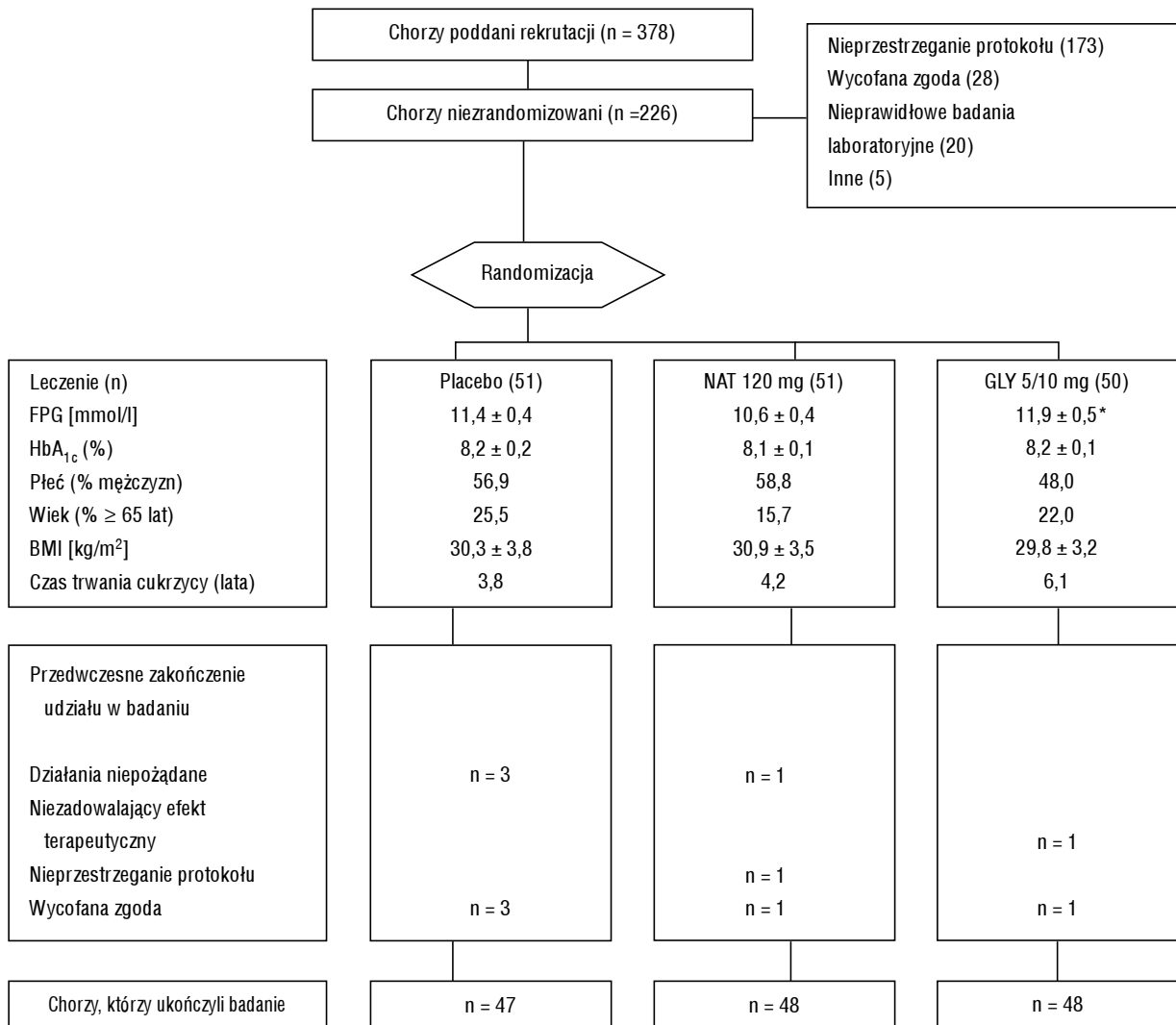
równym stopniu odpowiadać za poposiłkowe zwyczajki glikemii [11]. Stąd też leki zwiększające wydzielanie insuliny, selektywnie nasilające wczesne, związane z posiłkiem wydzielanie insuliny, obniżające tym samym poposiłkowe zwyczajki glikemii, przy jednoczesnym zmniejszeniu całkowitej ekspozycji na insulinę, mogą się stać cennym uzupełnieniem terapii cukrzycy typu 2.

Nateglinid, będący pochodną D-fenylalaniny, jest szybko i krótkodziałającym lekiem insulinotropowym. Wykazano, że powoduje on wybiórcze zwiększenie wczesnego wydzielania insuliny w sposób zależny od glukozy. Te wyjątkowe właściwości potwierdzono w badaniach *in vitro* [12] i *in vivo* u zwierząt [13] oraz u chorych na cukrzycę typu 2 [14]. Wskazują one, że w przypadku nateglinidu mamy do czynienia z nowym mechanizmem, pozwalającym kontrolować poposiłkowe zwyczajki glikemii. Celem badania było potwierdzenie tych obserwacji poprzez porównanie działania nateglinidu i gliburydu — pochodnej sulfonilomocznika — na poposiłkowe zwyczajki glikemii oraz wydzielanie insuliny u chorych na cukrzycę typu 2 dotychczas leczonych dietą.

Materiał i metody

Badaniem objęto 152 chorych, w wieku 32–75 lat, chorych na cukrzycę typu 2 rozpoznaną co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania. Randomizacji podlegali chorzy leczeni dietą przez przynajmniej 4 tygodnie przed wizytą wstępną, u których średnie stężenie HbA_{1c} (4 i 2 tygodnie przed badaniem) mieściło się w zakresie 6,8–11%, zaś wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) wynosił 20–35 kg/m². Z badania wyłączone chorych z ostrymi zaburzeniami metabolicznymi lub innymi poważnymi powikłaniami cukrzycy w wywiadzie, przewlekłe leczonych insuliną, z rozpoznaną wcześniej nietolerancją nateglinidu lub gliburydu bądź ze stwierdzonym w wywiadzie nadużywaniem leków/narkotyków, a także chorych, u których w wywiadzie stwierdzono poważną chorobę układu sercowo-naczyniowego lub chorobę wątroby, podwyższone stężenie triglicerydów na czczo lub inne istotne klinicznie nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. Chorzy uczestniczący w badaniu nie mogli otrzymywać doustnych kortykosteroidów, pochodnych dikumarolu ani leków przeciwcukrzycowych innych niż stosowane w ramach badania. Charakterystykę poszczególnych grup chorych przedstawiono na rycinie 1.

Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu. U każdego z nich wykonano badanie fizykalne, EKG oraz badania laboratoryjne podczas rekrutacji do badania oraz w chwili jego zakoń-



Rycina 1. Podział chorych poddanych rekrutacji oraz podstawowa charakterystyka populacji leczonej zgodnie z założeniem badania; *p < 0,001 w odniesieniu do nateglinidu lub placebo

czenia. Protokół badania zyskał akceptację komisji etycznych w każdym z uczestniczących ośrodków, był on zgodny z *U.S. Code of Federal Regulations*, zasadami regulującymi procedury medyczne w Unii Europejskiej oraz Deklaracją Helsińską.

Podczas 4 tygodni wstępnego okresu badania, prowadzonego metodą pojedynczo ślepej próby, wszyscy chorzy otrzymywali placebo w formie odpowiadającej tabletki nateglinidu przed każdym posiłkiem oraz w postaci kapsułki odpowiadającej gliburydowi podczas lub zaraz po posiłku. W trakcie następnych 8 tygodni leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby chorych randomizowano do 3 grup. Pierwsza z nich otrzymywała 120 mg nateglinidu przed każdym z 3 głównych posiłków, w grupie drugiej chorzy przyjmowali gliburyd w dawce 5 mg 4 razy dziennie przez pierwsze 2 tygodnie, następnie dawkę zwiększano do 10 mg 4 razy dziennie (tygodnie 3–8). Chorzy z grupy trzeciej otrzymy-

wali placebo. Zastosowanie tabletek placebo, nateglinidu oraz kapsułek gliburydu umożliwiło zachowanie formuły podwójnie ślepej próby oraz przeprowadzenie wstępnej fazy badania, w czasie której chorzy otrzymywali placebo w dwóch postaciach. Tuż przed rozpoczęciem badania (tydzień 0) oraz po 8 tygodniach leczenia wykonywano pomiary po prowokacji przy użyciu pokarmów płynnych (240 ml *Sustacalu* spożywanego zamiast normalnego posiłku). Badania po spożyciu pokarmów stałych przeprowadzano tydzień przed rozpoczęciem terapii (tydzień 1) i po 7 tygodniach jej trwania. Podczas próby z użyciem pokarmów stałych chorzy musieli spożyć każdy posiłek w ciągu 15 minut.

Badania laboratoryjne

Oznaczenia stężenia glukozy w osoczu (*Roche Cobas Analyzer; Roche, Montclair, NJ*), stężenia insuliny w surowicy (*Pharmacia RIA; Pharmacia, Pisca-*

taway, NJ), peptydu C (*Diagnostic Product Corporation RIA; Diagnostic Product Corporation*) oraz proinsuliny (*Linco RIA; Linco*) wykonywano w *Diabetes Diagnostic Laboratory* Uniwersytetu Missouri. Podstawowe badania laboratoryjne wykonywane przed rozpoczęciem próby w celach przesiewowych oznaczano w *Clinical Research Laboratories* (Lenexa, KY). Całkowity procentowy współczynnik wariacji dla oznaczeń w tym badaniu wynosił < 2% dla HbA_{1c}, < 2% dla glukozy oraz < 5% dla insuliny.

Analiza statystyczna danych

Parametry podstawowe oraz dane demograficzne dla poszczególnych grup podsumowano za pomocą tablic kontyngencji dla zmiennych jakościowych. Porównywalność wszystkich 3 grup badanych w zakresie parametrów podstawowych oceniono na podstawie testu Cochran-Mantela-Haenszela dla zmiennych jakościowych oraz testu F jednostronnej analizy wariancji dla zmiennych ilościowych. Dane dotyczące skuteczności terapii w populacji *intent-to-treat* (populacji chorych objętych zamiarem leczenia zgodnie z założeniem badania) oceniano, ekstrapolując ostatnią obserwację za pomocą analizy kowariancji z ośrodkiem badawczym oraz parametrami podstawowymi jako współczynnikami. Porównania za pomocą modelu analizy kowariancji wykonywano przy dwustronnym poziomie istotności wynoszącym 0,05. Całkowite oraz przyrostowe pole pod krzywą dla glukozy oraz insuliny obliczano metodą trapezoidalną.

Wyniki

Próby prowokacyjne z zastosowaniem pokarmów płynnych

W celu bezpośredniego porównania skuteczności kontroli posiłkowej glikemii za pomocą nateglinidu (pochodna aminokwasowa) oraz gliburydu (pochodna sulfonylomocznika) bezpośrednio przed

rozpoczęciem leczenia i po 8 tygodniach terapii wykonywano pomiary podczas testu prowokacyjnego z użyciem pokarmu płynnego (*Sustacal; Mead Johnson Nutritionals, Evansville, IN*). Nateglinid skuteczniej niż gliburyd redukował posiłkowe zwwyżki glikemii, podczas gdy gliburyd w większym stopniu zmniejszał stężenie glukozy na czczo. Nateglinid redukował amplitudę glikemii (wartości glikemii na czczo do szczytowych) z 4,45 do 3,71 mmol/l ($\Delta = -0,80 \pm 0,21$, $p < 0,001$ vs. placebo), gdy tymczasem redukcja uzyskana przy pomocy gliburydu nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (z 5,15 do 4,63 mmol/l, $\Delta = -0,19 \pm 0,20$). U około 30% chorych leczonych nateglinidem uzyskano dobrą kontrolę glikemii (glukoza 2 h po posiłku < 7,8 mmol/l), w przypadku gliburydu jedynie u 13% chorych osiągnięto ten poziom kontroli ($p < 0,05$ vs. nateglinid). U około 60% chorych leczonych gliburydem lub nateglinidem udało się uzyskać wartość glikemii 2 godziny po posiłku < 11,1 mmol/l. Stężenie glukozy na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) u chorych zrandomizowanych do grupy gliburydu było wyjściowo wyższe o 1,3 mmol/l ($p < 0,001$) niż w grupie mającej otrzymywać nateglinid (tab. 1). Po 8 tygodniach leczenia w grupie otrzymującej gliburyd uzyskano redukcję FPG o 1,9 mmol/l ($p < 0,001$) większą niż w grupie otrzymującej nateglinid. Wartości FPG w grupie placebo po 8 tygodniach badania wykazywały tendencję wzrostową.

Leczenie nateglinidem nie wpływało na stężenie peptydu C, insuliny i proinsuliny na czczo (tab. 1). Natomiast leczenie gliburydem powodowało zwiększenie stężenia peptydu C na czczo w porównaniu z placebo i nateglinidem ($p < 0,001$), zwiększenie stężenia insuliny w porównaniu z placebo ($p < 0,001$) i nateglinidem ($p < 0,05$) oraz stężenia proinsuliny w porównaniu z placebo ($p < 0,001$) i nateglinidem ($p < 0,025$). W celu dokonania korekty ze względu na różnicę w wyjściowych wartościach FPG pomię-

Tabela 1. Stężenia glukozy i insuliny na czczo

	Placebo			Nateglinid			Gliburyd		
	Przed Rx	Po Rx	LMS PWC*	Przed Rx	Po Rx	LMS PWC*	Przed Rx	Po Rx	LMS PWC*
Stężenie glukozy w osoczu na czczo [mmol/l]	11,4 ± 0,4	11,6 ± 0,4	0,5 ± 0,0†	10,6 ± 0,4	9,8 ± 0,4	-1,0 ± 0,3‡	11,9 ± 0,5	8,4 ± 0,3	-2,9 ± 0,3§
Stężenie insuliny na czczo [pmol/l]	111 ± 9	110 ± 9	-2 ± 8†	121 ± 9	136 ± 12	9 ± 8†	107 ± 7	138 ± 11	33 ± 8§
Stężenie peptydu C na czczo [nmol/l]	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,05 ± 0,05†	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1	0,00 ± 0,05†	1,0 ± 0,0	1,2 ± 0,1	0,21 ± 0,05§
Stężenie proinsuliny na czczo [pmol/l]	37,7 ± 3,3	40,5 ± 4,1	1,69 ± 2,9†	40,4 ± 3,3	39,8 ± 3,9	2,83 ± 3,07†	34,5 ± 2,5	44,5 ± 4,5	12,8 ± 3,1§

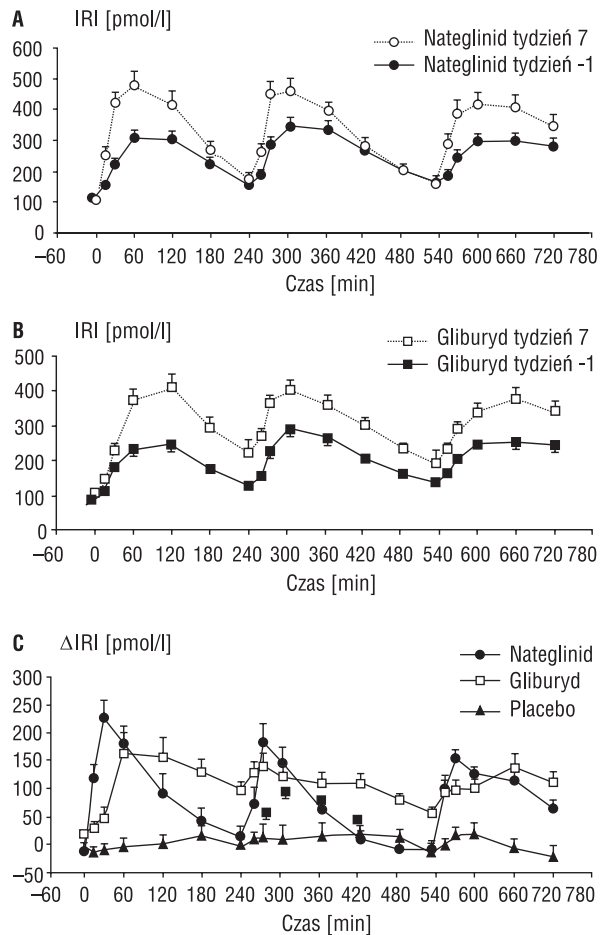
Dane przedstawiono jako średnie ± SEM (błąd standardowej średniej); LMS — kwadraty najmniejszych średnich; PWC — porównanie par wartości metodą kwadratów najmniejszych średnich; Rx — leczenie; * Δ — od wartości wyjściowych; †p = NS — nieznamienne statystycznie; ‡p < 0,03; §p < 0,001

dzy poszczególnymi grupami oznaczano zmianę od wartości wyjściowych (przed leczeniem) przyrostowego AUC dla glukozy w 4. godzinie od testu z użyciem *Sustacalu*. Redukcja posiłkowych zwyżek glikemii, wywołana stosowaniem nateglinidu, była około 2 razy większa niż w przypadku gliburydu ($-4,49 \pm 0,74$ vs. $-2,71 \pm 0,71$ mmol \cdot h/l, $p < 0,03$), podczas gdy wydzielanie insuliny wyrażone jako AUC dla peptydu C było około 2 razy większe w grupie otrzymującej gliburyd niż w grupie otrzymującej nateglinid ($1,83 \pm 0,24$ vs. $0,95 \pm 0,23$ nmol \cdot h/l, $p < 0,001$). Zarówno nateglinid, jak i gliburyd zwiększały także AUC dla insuliny (odpowiednio $\Delta = +266 \pm 50$ oraz $+401 \pm 52$ pmol \cdot h/l), jednak o około 50% większa stymulacja wydzielania insuliny w przypadku gliburydu nie osiągnęła istotności statystycznej ($p = 0,063$ vs. nateglinid).

Próby prowokacyjne z zastosowaniem pokarmów stałych

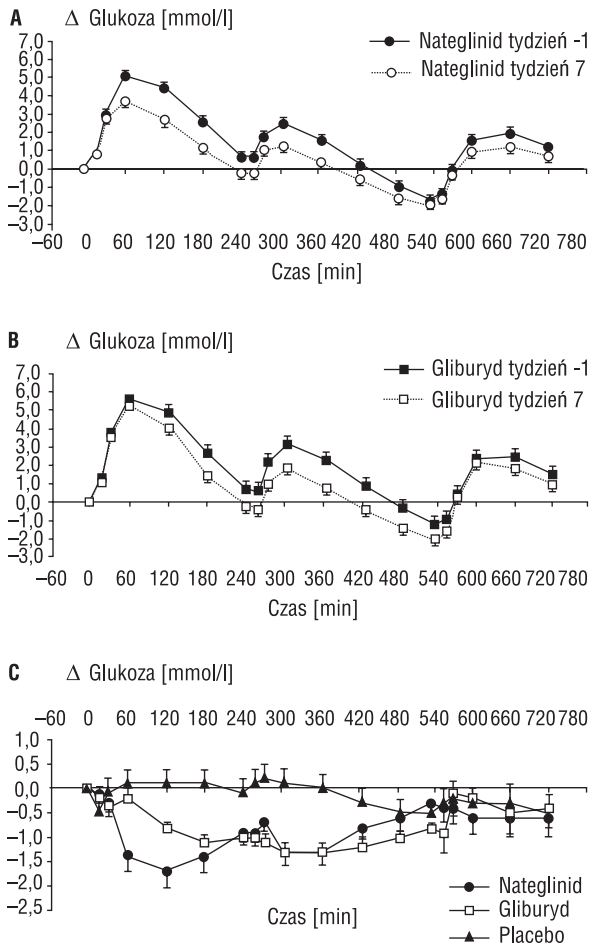
Tydzień przed rozpoczęciem leczenia oraz po 7 tygodniach leczenia wykonywano próby prowokacyjne z zastosowaniem pokarmów stałych, oznaczając za pomocą 19 pomiarów 12-godzinne profile umożliwiające porównanie okresu spożywania 3 głównych posiłków w ciągu dnia. Zarówno nateglinid, jak i gliburyd zwiększały wydzielanie insuliny w odpowiedzi na spożycie pokarmów stałych, jednak kinetyka ich działania różniła się zasadniczo (ryc. 2). Nateglinid zwiększał głównie wczesne wydzielanie insuliny i między posiłkami jej stężenie wracało do wartości stwierdzanych w grupie otrzymującej placebo i przed rozpoczęciem badania (ryc. 2.A). Wydzielanie insuliny w odpowiedzi na posiłek w grupie otrzymującej gliburyd było opóźnione i utrzymywało się dłużej niż w grupie otrzymującej nateglinid (ryc. 2.B). Było to szczególnie wyraźne po spożyciu posiłków porannych, w przypadku których maksymalne stężenie insuliny występowało dopiero 2 godziny po posiłku i nie wracało do wartości wyjściowych pomiędzy posiłkami.

Rycina 2.C przedstawia zmianę 12-godzinnego profilu insulinowego oznaczanego tydzień przed badaniem i po 7 tygodniach leczenia nateglinidem, gliburydem i placebo (ilustruje tym samym wpływ leczenia). W grupie otrzymującej placebo oba profile nakładają się na siebie — są prawie identyczne (dane nieprzedstawione), co powoduje prawie płaski przebieg krzywej w przypadku profilu przyrostowego. W grupie leczonej nateglinidem wyraźny wzrost insulinemii obserwowano już podczas pierwszego poposiłkowego pomiaru (30 min), wzrost maksymalny występował 60 minut po każdym po-



Rycina 2.A. Stężenie immunoreaktywnej insuliny (IRI) w osoczu podczas oznaczania za pomocą 19 pomiarów 12-godzinnego profilu uzyskanego po prowokacji pokarmami stałymi, wykonanej przed (tydzień przed) i po (w 7. tygodniu) leczeniu nateglinidem (120 mg przed posiłkami). **B.** Stężenie IRI w osoczu u chorych przed badaniem oraz po leczeniu gliburydem (10 mg 4 razy dziennie). **C.** Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych (przed badaniem) 12-godzinnego profilu IRI podczas prowokacji w formie posiłków stałych przeprowadzonych przed i po 7 tygodniach terapii nateglinidem (120 mg przed posiłkami), gliburydem (10 mg 4 razy dziennie) oraz placebo. Wszystkie dane przedstawiono jako średnie \pm SEM

siłku, powrót stężenia insuliny do wartości wyjściowych następował w ciągu 3 godzin od śniadania i obiadu. W grupie otrzymującej gliburyd maksymalne stężenie insuliny stwierdzano 2 godziny po śniadaniu i 2 godziny po kolacji, po obiedzie obserwowano jedynie niewielki wzrost wydzielania insuliny. Stężenie insuliny nie wracało do wartości wyjściowych podczas 12-godzinnego okresu pomiaru. Przy użyciu danych przedstawionych na rycinie 3 obliczono spowodowane leczeniem zmiany 12-godzinnego AUC dla insuliny. Leczenie gliburydem powodowało prawie 2-krotny wzrost całkowitej dziennej ekspozycji na insulinę w stosunku do nateglinidu (odpowiednio: $\Delta = +1702 \pm 228$ vs. $+866 \pm 217$ pmol \cdot h/l, $p = 0,01$).



Rycina 3.A. Przyrostowe (skorygowane dla FPG) stężenia glukozy w osoczu podczas oznaczania za pomocą 19 pomiarów 12-godzinnej profilu po prowokacji pokarmami stałymi, przeprowadzonej przed (tydzień przed) i po (w 7. tygodniu) leczeniu nateglinidem (120 mg przed posiłkami). **B.** Przed i po leczeniu gliburydem (10 mg 4 razy dziennie). **C.** Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych (przed leczeniem) skorygowanego dla FPG 12-godzinnej profilu glikemii oznaczonego po prowokacji pokarmami stałymi przed i 7 tygodni po rozpoczęciu leczenia nateglinidem (120 mg przed posiłkiem), gliburydem (10 mg 4 razy dziennie) i placebo. Wszystkie dane przedstawiono jako średnie \pm SEM

Jak przedstawiono na rycinie 3, nateglinid również skuteczniej niż gliburyd zmniejszał zwyczki glikemii po spożyciu pokarmów stałych, zwłaszcza po okresie niejedzenia w nocy. Nateglinid wyraźnie redukował szczytowe stężenie glukozy po śniadaniu ($\Delta = -1,7 \pm 0,4$ mmol/l, $p < 0,001$; ryc. 3.A), gdy tymczasem umiarkowana redukcja stwierdzana w grupie gliburydu ($\Delta = -0,6 \pm 0,4$ mmol/l; ryc. 3.B) nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej w porównaniu z placebo ($p < 0,005$ vs. nateglinid).

Rycina 3.C przedstawia zmianę 12-godzinnego przyrostowego profilu glukozy oznaczonego w 3 grupach chorych tydzień przed leczeniem i w 7. tygodniu terapii. W przypadku nateglinidu jego przeciw-

działanie hiperglikemii było najsilniej wyrażone po posiłku porannym, umiarkowanie zaś po obiedzie i kolacji. Gliburyd najsukuteczniej zapobiegał hiperglikemii popobiedniej, po śniadaniu i kolacji jego działanie było słabo wyrażone. Zgodnie z powyższym, redukcja 12-godzinnego przyrostowego AUC dla glukozy była podobna w przypadku nateglinidu i gliburydu ($\Delta = -13,2 \pm 3,4$ vs. $-15,3 \pm 3,9$ mmol \cdot h/l, $p < 0,001$ dla każdego z leków vs. placebo, $p = 0,684$ dla nateglinidu vs. gliburydu). Jednakże działanie nateglinidu wyraźniej wiązało się ze spożyciem posiłków, co ograniczało wahania glikemii w ciągu dnia. Dodatkowo podkreśla to fakt, że nateglinid istotnie zmniejszał wartości odchylenia standardowego dla stężenia glukozy w osoczu oznaczanego w ramach 19 pomiarów dla potrzeb profilu ($\Delta = -0,17 \pm 0,08$, $p < 0,05$), podczas gdy gliburyd zwiększał odchylenie standardowe ($\Delta = +0,24 \pm 0,08$, $p < 0,002$).

W celu oceny działania nateglinidu i gliburydu na komórki β obliczano wskaźnik insulinogenności 15 minut po spożyciu prawidłowego śniadania. Wskaźnik ten wyraża się stosunkiem zmiany stężenia insuliny do zmiany stężenia glukozy. Odzwierciedla on skuteczność, z jaką glukoza zawarta w pokarmie pobudza wydzielanie insuliny. W przypadku gliburydu nie stwierdzono, by wpływał on na wskaźnik insulinogenności 15 minut po śniadaniu ($\Delta = +18 \pm 71$ pmol/mmol), natomiast nateglinid wyraźnie zwiększał wskaźnik insulinogenności ($\Delta = +244 \pm 72$ pmol/mmol, $p < 0,025$ vs. gliburyd i placebo).

Bezpieczeństwo i tolerancja terapii

Jedynym związanym z leczeniem działaniem niepożądanym zgłaszanym przez chorych w obu grupach otrzymujących substancję czynną było nasilenie objawów wskazujących na hipoglikemię. Chorych pouczono, aby wykonywali i odnotowali pomiar glikemii w przypadku wystąpienia takich objawów. Większości zgłaszanych dolegliwości towarzyszył samodzielny pomiar glikemii. W grupie chorych otrzymujących nateglinid znacznie rzadziej niż w grupie otrzymującej gliburyd występowały dolegliwości wskazujące na hipoglikemię, jednak częściej niż w grupie placebo (odpowiednio 12, 53 i 2). Porównanie dotyczyło odsetka chorych zgłaszających przynajmniej 1 epizod wystąpienia objawów wskazujących na hipoglikemię. Porównanie to dokonane przy użyciu metody Mantela-Haenszela wyraźnie różniło się statystycznie ($p < 0,05$) na korzyść nateglinidu. Częstość hipoglikemii potwierdzonej na podstawie samodzielnie wykonywanych pomiarów wykazywa-

ła ten sam porządek (odpowiednio: 3, 14, i 1 dla nateglinidu, gliburydu i placebo).

Wnioski

Celem badania było porównanie działania nateglinidu i gliburydu na poposiłkowe zwwyżki glikemii i profil wydzielania insuliny u chorych na cukrzycę typu 2. Ustalono, że nateglinid i gliburyd w podobnym stopniu umożliwiły kontrolę posiłkowej glikemii, lecz nateglinid w większym stopniu wpływał na posiłkowe zwwyżki glikemii, zaś gliburyd bardziej redukował stężenie glukozy na czczo. Nateglinid wybiórczo nasilał wczesne wydzielanie insuliny, gdy tymczasem gliburyd powodował zwiększenie stężenia insuliny na czczo utrzymujące się w ciągu dnia. Dlatego też całkowita ekspozycja na insulinę, podobnie jak częstość występowania hipoglikemii, były mniejsze w przypadku szybko i krótkodziałającego nateglinidu niż w przypadku gliburydu — pochodnej sulfonylomocznika.

Mechanizm, pod wpływem którego prawidłowy szybki wyrzut insuliny występujący na początku posiłku zmniejsza posiłkowe zwwyżki glikemii, był niedawno przedmiotem dyskusji [15]. Krótko rzecz ujmując, szybkie bezpośrednie [16] i pośrednie [17] działanie insuliny hamujące wytwarzanie glukozy w wątrobie umożliwia napływ glukozy z jelit, zastępujący endogenne wytwarzanie glukozy. Zapewnia to wartość glikemii wystarczającą dla potrzeb ośrodkowego układu nerwowego, pozostawiając jedynie niewielkie ilości glukozy, które są wychwytywane i magazynowane w tkankach obwodowych. Nateglinid, przywracając i naśladując prawidłowy wczesny wyrzut insuliny, ulegający zanikowi w cukrzycy typu 2, skutecznie zmniejsza zwwyżki glikemii, redukując tym samym odczynową hiperinsulinemię. Stąd też w odróżnieniu od wolno i długodziałającego leku (np. gliburydu) nateglinid przyjmowany przed posiłkiem zapewnia skuteczną kontrolę poposiłkowej hiperglikemii, powodując jednocześnie o połowę mniejszą całkowitą ekspozycję na insulinę niż gliburyd.

W niniejszym badaniu ustalono, że nateglinid skutecznie redukuje posiłkowe zwwyżki glikemii, zwłaszcza po posiłku porannym. To działanie po śniadaniu może się wiązać z większą zdolnością wczesnego wydzielania insuliny do redukcji zwwyżki glikemii, jeżeli posiłek spożywa się w porze większego nasilenia glukoneogenezy, przy wyższych stężeniach wolnych kwasów tłuszczowych i niższym stężeniu glikogenu wątrobowego. Wahania glikemii uległy również redukcji, jak i odczynowe (późne) wydzielanie insuliny. Należy zatem uznać, że nateglinid zapewniał podobną lub nawet lepszą kontrolę popo-

siłkowej glikemii niż gliburyd, jednocześnie redukując wyraźnie dzienne wahania stężenia glukozy, wykorzystując o połowę mniej insuliny niż gliburyd. Podsumowując należy podkreślić, że podawanie nateglinidu przed posiłkiem wybiórczo nasila wczesne wydzielanie insuliny w odpowiedzi na spożycie posiłku. Nateglinid wyraźnie zwiększał wskaźnik insulino-genności po porannym posiłku, co sugerowałoby poprawę zdolności glukozy do pobudzania wydzielania insuliny. Działanie to powoduje zmniejszenie posiłkowej ekspozycji na glukozę i redukuje całkowite wahania glikemii, zmniejszając jednocześnie całkowitą ekspozycję na insulinę (w porównaniu z powszechnie stosowanymi lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny).

Wyniki badania wskazują, że charakterystyczny dla nateglinidu profil posiłkowego wydzielania insuliny może być właściwą opcją w leczeniu początkowej fazy cukrzycy typu 2, ponieważ typowy dla takich pochodnych sulfonylomocznika, jak gliburyd profil ciągłego wydzielania insuliny, nie wydaje się najlepszy. Ponadto rezultaty badania wskazują, że nateglinid może być cennym elementem skojarzonej terapii lekami przeciwcukrzycowymi, w których działaniu pośredniczy insulina, zwłaszcza gdy dąży się do prawie całkowitej normalizacji glikemii. Niedawno ogłoszone wyniki badania, w którym stosowano metforminę w połączeniu z nateglinidem, wykazały wyraźną poprawę kontroli glikemii w porównaniu z monoterapią każdym z tych leków [18].

PIŚMIENNICTWO

1. Lebovitz H.E.: Insulin secretagogues: old and new. *Diabetes Rev.* 1999; 7: 139–153.
2. Kelly D.: Approaches to preventing prandial hyperglycemia excursions. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes.* 1999; 6: S7–S11.
3. Jeng C.-Y., Hollenbeck C.B., Wu M.S., Chen Y.D., Reaven G.M.: How does glibenclamide lower plasma glucose concentrations in patients with type 2 diabetes? *Diabet. Med.* 1989; 6: 303–308.
4. Rosenstock J., Samols E., Muchmore D.B., Schneider J., and The Glimepiride Study Group: Glimepiride, a new once-daily sulfonylurea. *Diabetes Care* 1996; 19: 1194–1199.
5. The DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
6. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837–853.
7. UK Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 854–865.
8. Mahler R.J., Adler M.L.: Type 2 diabetes mellitus: update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 1165–1171.

9. Weyer C., Bogardus C., Mott D.M., Pratley R.E.: The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1999; 104: 787–794.
10. Brunzell J.D., Robertson R.P., Lerner R.L., Hazzard W.R., Ensinck J.W., Bierman E.L., Porte D. Jr.: Relationships between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1976; 42: 222–229.
11. Calles-Escandon J., Robbins D.C.: Loss of early phase of insulin release in humans impairs glucose tolerance and blunts thermic effect of glucose. *Diabetes* 1987; 36: 1167–1172.
12. Leclercq-Meyer V., Ladiere L., Fuhlen-dorff J., Malaisse W.J.: Stimulation of insulin and somatostatin release by two meglitinide analogs. *Endocr. J.* 1997; 7: 311–317.
13. de Souza C.J., Russo P., Lozito R., Dunning B.E.: Differential effects of short and long duration insulinotropic agents on mealrelated glucose excursions. *Diabetes Obes. Metab.* 2001; 3: 73–83.
14. Hanefeld M., Dickinson S., Bouter K.P., Guitard C.: Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care* 2000; 23: 202–207.
15. Dunning B.E., Foley J.E.: *New therapies to increase insulin secretion. W: Diabetes Mellitus, A Fundamental and Clinical Text.* LeRoith D., Taylor S.I., Olefsky J.M. (red.). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 836–842.
16. Sindelar D.K., Chu C.A., Venson P., Donahue E.P., Neal D.W., Cherrington A.D.: Basal hepatic glucose production is regulated by the portal vein insulin concentration. *Diabetes* 1998; 47: 523–529.
17. Bergman R.N.: New concepts in extracellular signaling for insulin action: the single gateway hypothesis. *Recent. Prog. Horm. Res.* 1997; 52: 359–387.
18. Horton E., Clinkingbeard C., Gatlin M., Foley J.: Nateglinide alone and in combination with Metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1660–1665.