

Gliklazyd i glimepiryd – wpływ najczęściej stosowanych pochodnych sulfonylomocznika na rozwój i skutki makroangiopatii cukrzycowej

Gliclazide and glimepiride – the influence of the most commonly used sulphonylureas on the diabetic macroangiopathy development and results

Marta Urbańska, Marzena Dworacka

Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań

Streszczenie

Leki z grupy pochodnych sulfonylomocznika, jakkolwiek nie stanowią współcześnie leków pierwszego rzutu w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2, nadal są często stosowane w praktyce klinicznej. O wyborze konkretnego preparatu powinno decydować nie tylko jego skuteczność wynikająca z działania hipoglikemizującego, ale także właściwości pomocne w prewencji makroangiopatii cukrzycowej i jej skutków klinicznych. Gliklazyd i glimepiryd charakteryzują się korzystnym wpływem na zjawiska nierozłącznie związane z rozwojem makroangiopatii, takie jak stres oksydacyjny, gotowość prozakrzepowa, obwodowa insulinooporność, a ponadto nie stanowią zagrożenia w warunkach niedokrwienia mięśnia sercowego. (*Farm Współ 2011; 4: 175-178*)

Słowa kluczowe: cukrzyca, makroangiopatia, gliklazyd, glimepiryd

Summary

Sulphonylureas are currently not the drugs of the first choice in the treatment of type 2 diabetes. The selection of the individual drug should be related not only to its hypoglycaemic activity but as well as to other properties so helpful the prevention of macroangiopathy and its clinical effects. Gliclazide and glimepiride provide the beneficial influence on processes so closely linked to the macroangiopathy development as oxidative stress, procoagulant status, peripheral insulin resistance. Moreover, these both drugs do not induce the disadvantageous effects in terms of ischemia. (*Farm Współ 2011; 4: 175-178*)

Keywords: diabetes, macroangiopathy, gliclazide, glimepiride

Wprowadzenie

Pochodne sulfonylomocznika (PSM) to pierwsza stosowana w praktyce grupa doustnych leków przeciwcukrzycowych. Są one stosowane z uwagi na ich dobrą tolerancję, w większości łagodne działania niepożądane (te poważniejsze dotyczą leków I generacji już w zasadzie niestosowanych) oraz, co nie jest bez znaczenia, ze względu na stosunkowo niewielki koszt tej terapii [1]. Interakcja pochodnych sulfonylomocznika z receptorem SUR1 będącym fragmentem

kanału potasowego ATP-zależnego w komórkach β wysp trzustki prowadzi do zamknięcia kanału potasowego, depolaryzacji błony komórkowej, napływu jonów wapnia do komórki i w konsekwencji do sekrecji zmagazynowanej insuliny.

Poszczególne preparaty tej grupy różnią się znacznie między sobą w zakresie właściwości farmakokinetycznych, ale najczęściej współcześnie stosowane leki - gliklazyd i glimepiryd wyróżniają się także i pod innymi względami.

Z uwagi na to, że współczesne leczenie cukrzycy

powinno prowadzić nie tylko do wyrównania zaburzeń w zakresie gospodarki węglowodanowej, ale także do zmniejszenia ryzyka rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy, działania leków przeciwcukrzycowych modyfikujące procesy związane z rozwojem mikro- i makroangiopatii cukrzycowej wzbudzają szczególnie zainteresowanie.

Gliklazyd i glimepiryd a patomechanizm makroangiopatii cukrzycowej

Makroangiopatia cukrzycowa – proces pod względem histopatologicznym identyczny z miażdżycą stanowi główną przyczynę zwiększonej chorobowości i śmiertelności wśród chorych na cukrzycę [2]. Niebagatelną rolę w rozwoju tego powikłania naczyniowego odgrywa nieenzymatyczna glikacja białek oraz stres oksydacyjny. Wykazano, że produkty zaawansowanej glikacji, wśród nich karboksymetylowizyna, na skutek wiązania się ze swoistym receptorem usytuowanym m.in. na powierzchni makrofagów, komórek śródbłonna i komórek mięśni gładkich naczyń wywołują stres oksydacyjny aktywujący szlak p21^{ras} i fosforylację kinazy białkowej p42/p43 MAPK (*Mitogen-Induced Protein Kinase*). Prowadzi to ostatecznie do odblokowania czynnika transkrypcyjnego NFκ-B i ekspresji kontrolowanych przezeń genów dla białek o działaniu prozapalnym i prokoagulacyjnym. W konsekwencji obserwuje się zwiększone wytwarzanie cytokin pozapalnych (IL-1α, IL-6, TNF-α), endoteliny-1, osoczowych czynników krzepnięcia i molekuł adhezji naczyń. Uogólniając stwierdzić można, że stres oksydacyjny w przebiegu cukrzycy aktywuje główne tory przemian biochemicznych odgrywających kluczową rolę w patogenezie przewlekłych powikłań cukrzycy: szlak polioliowy, nieenzymatyczną glikację, szlak związany z aktywacją kinazy białkowej C oraz szlak heksozaminowy, a także bezpośrednio wpływa na dezaktywację istotnych w prewencji miażdżycy enzymów jak eNOS i syntaza prostacykliny [3,4].

Biorąc pod uwagę patomechanizm makroangiopatii cukrzycowej ściśle związany z generowaniem stresu oksydacyjnego nietrudno wskazać na korzystne oddziaływanie gliklazydu w tym względzie. Gliklazyd wywiera bowiem działanie antyoksydacyjne, niezależnie od swego wpływu na wyrównanie metaboliczne cukrzycy. Zaobserwowano, że gliklazyd ogranicza wytwarzanie utlenionych cząsteczek lipoprotein LDL oraz produktów późnej glikacji, obniża również stę-

żenie peroksydazy, a podwyższa stężenie dysmutazy nadtlenkowej w erytrocytach, zwiększając całkowitą zdolność antyoksydacyjną osocza. Wpływa także korzystnie na właściwości reologiczne krwi: hamuje adhezję monocytów do komórek śródbłonna, powoduje zmniejszenie reaktywności płytek i stymulację syntezy prostacyklin, a poprzez regulowanie aktywności aktywatora plazminogenu - nasila fibrylizację. Uważa się, że te szczególne cechy gliklazydu zawdzięcza obecności unikatowego pierścienia aminoazabicyklooktanowego w strukturze swojej cząsteczki upodabniającego go do witaminy E [5-7]. Wspomnieć należy również o przeciwzapalnym działaniu glimepirydu, stanowiącym istotną składową jego przeciwmiażdżycowego działania [8].

Glimepiryd, w przeciwieństwie do gliklazydu, wywiera także bezpośredni efekt na metabolizm komórek śródbłonna wzmagając wytwarzanie tlenu azotu [9].

Interesujące wydają się również wyniki bezpośredniej oceny antyaterogennego efektu gliklazydu wywieranego niezależnie od jego działania hipoglikemizującego. Wykazano bowiem, że stosowanie tego leku wiedzie do zmniejszenia przyrostu grubości błony wewnętrznej tętnicy szyjnej – wykładnika zaawansowania miażdżycy [10].

Gliklazyd i glimepiryd a insulinooporność obwodowa

Zjawisko insulinooporności, niezwykły element patofizjologii cukrzycy typu 2, jest nierozłącznie związane z rozwojem miażdżycy [11]. Istnieją pewne przesłanki dotyczące korzystnego wpływu niektórych PSM na nasilenie insulinooporności. Leczenie gliklazydem wiąże się ze wzrostem aktywności syntazy glikogenu w mięśniach szkieletowych z jednoczesną poprawą zależnego od insuliny wychwytu glukozy przez tę tkankę. W proces ten zaangażowane są mechanizmy pozareceptorowe, a ostatecznie działanie gliklazydu prowadzi do stabilizacji transporterów GLUT1.

Gliklazyd powoduje również obniżenie wątrobowej produkcji glukozy. Wydaje się więc, że gliklazyd znacząco zwiększa wrażliwość na insulinę, zarówno na poziomie wątroby, jak i mięśni szkieletowych [12].

Glimepiryd, podobnie jak gliklazyd, uwrażliwia tkanki obwodowe na działanie insuliny hamując wątrobową glukoneogenezę i wzmagając wytwarzanie transporterów glukozy w mięśniach szkieletowych.

Ponadto modyfikuje obwodową insulinooporność poprzez zmniejszenie wytwarzania jej mediatorów – cytokin TNF- α , IL-6, a także poprzez zwiększenie syntezy mediatora insulinooporności – adiponektyny [8].

Gliklazyd i glimepiryd a zjawisko hartowania mięśnia sercowego w przebiegu choroby niedokrwiennej serca

Analizując związki gliklazynu i glimepirydu z makroangiopatią cukrzycową nie sposób pominąć szeroko dyskutowanego problemu działania PSM na układ sercowo-naczyniowy. Z jednej strony bowiem podkreśla się ich potencjalnie niekorzystny wpływ na zjawisko hartowania serca wynikający z pobudzania receptorów SUR2 w kardiomiocytach. Działanie PSM polegające na zamykaniu kanałów potasowych w komórkach mięśnia sercowego może niekorzystnie wpływać na zjawisko hartowania stanowiącego rodzaj adaptacji do powtarzających się epizodów niedokrwienia. Z drugiej strony sugeruje się, że ten sam mechanizm mógłby odpowiadać za zmniejszenie ryzyka niedokrwienych zaburzeń rytmu.

Badania ostatnich lat wykazały, że leki nowszej generacji, a szczególnie te, które nie posiadają grupy benzamidowej, jak gliklazyd, wykazują znaczną selektywność w stosunku do SUR1, ale problem znaczenia wpływu pochodnych sulfonylomocznika na receptory SUR2 nie został jednoznacznie rozwiązany [13-15].

Znacznie większe wątpliwości pod tym względem wzbudza glimepiryd, który wykazuje pewne powinowactwo do receptorów SUR2. Wykluczono jednakże związek pomiędzy tym faktem, a ewentualnym niekorzystnym oddziaływaniem glimepirydu w zakresie hartowania mięśnia sercowego [16]. Co więcej, badania porównujące wpływ glibenklamidu, gliklazynu i glimepirydu na śmiertelność wśród chorych na cukrzycę ujawniły, że zarówno stosowanie gliklazynu, jak i glimepirydu charakteryzuje się wysokim poziomem bezpieczeństwa [17].

W podsumowaniu podkreślić należy, że wspomniane korzystne aspekty działania gliklazynu i glimepirydu w zakresie przeciwdziałania procesom związanym z makroangiopatią przemawiają za wyborem jednego z tych leków spośród wszystkich dostępnych PSM w razie konieczności leczenia chorych na cukrzycę typu 2 lekiem z tej grupy.

Adres do korespondencji:

Marzena Dworacka

Katedra i Zakład Farmakologii

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego

ul. Rokietnicka 5a; 60-806 Poznań

☎ (+48 61) 854 72 49

✉ mdworac@ump.edu.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Krentz JA, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents. Current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005;65:385-411.
2. Bartels DW, Davidson MH, Gong WC. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: reducing the risk. *J Manag Care Pharm*. 2007;13(2 Suppl A):S2-15.
3. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010;107:1058-70.
4. Barlovic DP, Soro-Paavonen A, Jandeleit-Dahm KA. RAGE biology, atherosclerosis and diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2011;121:43-55.
5. Jennings PE. Vascular benefits of gliclazide beyond glycemic control. *Metab Clin Exp* 2000; 49(10 Suppl 2):17-20.
6. Drzewoski J. Gliclazide, inflammation and atherosclerosis. *Antiinflammat Anti-Allergy Agents Med Chem* 2008;3:224-30.
7. Drzewoski J, Zurawska-Klis M. Effect of gliclazide modified release on adiponectin, interleukin-6, and tumor necrosis factor- α plasma levels in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2006;10:1921-6.
8. Koshihara K, Nomura M, Nakaya Y, Ito S. Efficacy of glimepiride on insulin resistance, adipocytokines, and atherosclerosis. *J Med Incest* 2006;2:87-94.
9. Ueba H, Kuroki M, Hashimoto S, Umamoto T, Yasu T, Ishikawa SE, et al. Glimepiride induces nitric oxide production in human coronary artery endothelial cells via a PI3-kinase-Akt dependent pathway. *Artherosclerosis* 2005;183:35-9.
10. Katakami N, Yamasaki Y, Hayaishi-Okano R, Ohtoshi K, Kaneto H, Matsuhiya M, et al. Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004;47:1906-13.

11. Muntoni S, Muntoni S. Insulin resistance: pathophysiology and rationale for treatment. *Ann Nutr Metab* 2011;58:25-36.
12. McGavin JK, Perry CM, Goa KL. Gliclazide modified release. *Drugs* 2002;62:1357-64.
13. Lefer DJ, Nichols CG, Coetzee WA. Sulfonylurea receptor 1 subunits of ATP-sensitive potassium channels and myocardial ischemia/reperfusion injury. *Trends Cardiovasc Med* 2009;19:61-7.
14. Schwartz TB, Meinert CL. The UGDP controversy: thirty-four years of contentious ambiguity laid to rest. *Perspect Biol Med* 2004;47:564-74.
15. Riveline JP, Danchin N, Ledru F, Varroud-Vial M, Charpentier G. Sulfonylureas and cardiovascular effects: from experimental data to clinical use. Available data in humans and clinical applications. *Diabetes Metab* 2003;29:207-22.
16. Mocanu MM, Maddock HL, Baxter GF. Glimpiride, a novel sulfonylurea, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide. *Circulation* 2001;26:3111-6.
17. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, et al. The risk of overall mortality in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide, or glimepiride monotherapy: a retrospective analysis. *Diabetes Care* 2010;33:1224-9.