

Léčba diabetes mellitus 2. typu pomocí metody TES-terapie

Léčba diabetu druhého typu je složitým terapeutickým problémem kvůli rostoucímu počtu onemocnění, jeho chronické povaze a kombinované medikamentózní korekci. TES-terapie ukázala zajímavé pozitivní výsledky v komplexní léčbě pacientů s diabetem 2. typu.

Pod vlivem TES-terapie se u pacientů s diabetem 2. typu zlepšuje metabolismus sacharidů a snižuje se inzulínová rezistence. Při použití této metody se snížila medikamentózní zátěž při léčbě diabetu druhého typu. Níže je předložena vědecká práce, která ukazuje přesvědčivé výsledky léčby diabetes mellitus 2. typu komplexní terapií, která zahrnuje metodu transkraniální elektrostimulace.

Účinnost transkraniální elektrostimulace endorfinergických mozkových struktur (TES-therapie) v korekci metabolismu sacharidů u pacientů s diabetes mellitus 2. typu

Abstrakt

Hodnotila se účinnost TES-terapie při jejím použití v komplexní léčbě diabetes mellitus 2. typu (DM2) u pacientů bez obezity (PbO) a u obézních pacientů (OP) ve svém působení na hladinu glukózy v krvi a produkci inzulínu. TES-terapie se ukázala jako velmi účinná metoda ve skupině pacientů bez obezity, u nichž byla snižena funkční aktivita β -buněk pankreatu.

Účinnost TES-terapie převyšovala podle důležitých ukazatelů účinnost glibenklamidu (normalizace fází sekrece inzulínu, absence hypoglykemie). Ve skupině obézních pacientů, i přes hyperinsulinemii a inzulínovou rezistenci, TES-terapie nezpůsobila růst hyperinsulinemii a snížila postprandiální glykemii, což svědčí o schopnosti TES-terapie ke snížení inzulínové rezistence.

Celkový efekt TES-terapie při monovariantě byl méně výrazný v porovnání se Sioforem. Ale kombinace TES-terapie se Sioforem zajišťovala plnou kompenzaci poruch metabolismu sacharidů u OP s DM2. Výsledky ukazují, že TES-terapie v komplexní léčbě pacientů s diabetes mellitus 2. typu má určité perspektivy pro široké klinické použití u této patologie.

Úvod

Diabetes mellitus druhého typu (DM2) je závažný zdravotní a sociální problém, vzhledem k jeho vysoké prevalenci, tendenci ke zvýšení počtu pacientů, chronickému průběhu, určující kumulativní povahu onemocnění, vysoké invaliditě [1]. Expertní odhad prevalence diabetu předpokládal, že do roku 2010 se počet pacientů s diabetes mellitus zvýší a dosáhne více než 230 milionů lidí, z nichž 85 až 90% pacientů budou s diabetem 2. typu [2]. Důvody pro vývoj diabetu 2. typu je inzulínová rezistence a porucha sekrece inzulínu, které vznikají v důsledku kombinace vrozených i získaných faktorů.

Eliminace inzulínové rezistence (IR) a zachování funkční aktivity β -buněk pankreatu, jsou důležitými aspekty pro překonání systémového dismetabolismu. Problém komplexní léčby diabetu druhého typu je aktuální, protože je obtížné kompenzovat poruchy metabolismu sacharidů monoterapií, a léčba těchto pacientů je doprovázena předepsáním velkého počtu léků [3].

V současné době se zpracovávají kombinované přípravky a začíná se průzkum nových metod léčení diabetu bez použití léků. Je prokázáno, například, že transkraniální elektrostimulace (TES) obranných (endorfinergických) mechanismů mozku může být perspektivní metodou pro léčbu diabetu 2. typu [4, 5]. Ve skutečnosti, v experimentech na modelech se streptozotocinovým a alloxanovým diabetem bylo prokázáno, že TES-terapie má výrazný antihyperglykemický účinek, podporuje obnovu poškozené struktury β -buněk a jejich schopnost produkovat inzulín. Kromě toho bylo zjištěno, že TES-terapie účinně zesiluje antihyperglycemický účinek antidiabetik. Tyto údaje naznačují, že zařazení TES-terapie do praxe při léčbě diabetes mellitus 2. typu pomůže zvýšit účinnost léčby a snížit množství používaných léků. Konkrétním cílem této práce je prozkoumat a posoudit vliv TES-terapie na hladinu inzulínu v krevní plazmě u pacientů s diabetes mellitus 2. typu pro další optimalizaci farmakoterapie u této skupiny pacientů.

Metody a materiály

Studium je otevřené, jednoduché, randomizované. Do studie byli zařazeni muži a ženy 18-70 let. Skupiny se podle pohlaví, věku a závažnosti onemocnění významně nelišily. Diagnóza diabetu byla stanovena na základě kritérií Světové zdravotnické organizace (1999). Všichni pacienti v době zařazení do studie byli ve stavu subkompensace nebo dekompenzace metabolismu sacharidů.

Kontrolní skupina (skupina 1) se skládala z pacientů s esenciální hypertenzí I. stupně bez poruchy metabolismu sacharidů a bez obezity. Všem pacientům s diabetes mellitus 2. typu po zařazení do studie na 14 dnů byly zrušeny antihypertenziva, a od 7. dne toho zrušení pacienti nebrali antidiabetika (na tu dobu pacienti byli hospitalizováni do nemocnice). Po "washout"-periodě všichni pacienti s diabetem 2. typu byli rozděleni podle BMI do 2 skupin (bez obezity - BMI < 25 kg/m² a obezní pacienty 149 BMI > 25 kg/m²), následně v každé z těchto dvou skupin se prováděla randomizace pacientů. Skupina diabetiků bez obezity do dvou skupin (2. a 3. skupina, 2. skupina dostávala kurz TES-terapie, 3. skupina - mikronizovaný glibenklamid (1,75 mg 2 krát denně)). Skupina diabetiků s obezitou byla randomizována do 3 skupin (4., 5., 6.). 4. skupina dostávala kurz TES-terapie; 5. skupina - siofor (850 mg, 2 x denně); 6. skupina – TES-terapie + siofor (850 mg, 1 krát za den). Dále všem se provádělo vyšetření a 14-denní kurz léčby, a poté se provádělo kontrolní vyšetření po ukončení léčby. TES-terapie se prováděla standartním postupem pomocí přístroje «TRANSAIR». 4-5 pacientům z každé skupiny před a po léčbě vyšetřovali hladinu inzulínu v krvi a glukózy v kapilární krvi po 12 bodech.

Čas odběru krve je uveden v tabulce 1. Jídlo se podávalo po každé přesně ve stejný čas: snídaně - 7.45, oběd - 11.45, večeře - 17.45. Ostatním pacientům (100 lidí, tzn. každému z 16-20 lidí ve skupině) vyšetřovali před a po léčbě inzulín a glukózu v kapilární krvi 6.00 (nalačno) a 10.00 (postprandiálně).

Hladina inzulínu v séru byla stanovena imunologickou metodou za použití kitu vyrobeného firmou «DRG-Diagnostics» (Německo).

Hladina glukózy byla stanovena v plné kapilární krvi z prstu při používání přenosného glukometru vyrobeného firmou «Roche» (Německo).

Výsledky a diskuse

Výsledky této studie jsou uvedeny v tabulkách 1 a 2. Z výsledků získaných při vstupním vyšetření je vidět, že pacienti s diabetes mellitus 2. typu mají závažné poruchy v denním profilu inzulinémie. Kurz TES-terapie zvyšuje bazální sekrece inzulinu ve všech skupinách bez obezity a u zdravých (tj. pacienti s arteriální hypertenzí bez poruch metabolismu sacharidů), posouvá vrchol postprandiální sekrece blíže k časnému vrcholu (za 15 min. po jídle malý nárůst, a za 1 hodinu po jídle vrchol), zvyšuje hodnotu vrcholu postprandiálního inzulinu.

V těchto skupinách tyto změny jsou doprovázeny snížením hladiny glukózy kapilární krvi (přičemž vrchol glykemie se shoduje s vrcholem inzulinémie). Ve 3. skupině (maninil) se zvyšuje bazální hladina inzulinu, ale míň než ve skupině TES. Vrchol postprandiální sekrece zůstává téměř stejný jako bez léčby, tj. za 2 hodiny po jídle (bez léčby - 2,5 hodiny), ale amplituda vrcholu je o něco vyšší než při TES, a šířka vrcholu je větší, než při TES, což je doprovázeno epizodami hypoglykémii (zejména v noci).

Kurz TES-terapie ve skupinách s obezitou nemění úroveň bazální sekrece, posouvá vrchol postprandiální sekrece blíže k časnému vrcholu, nezvyší amplitudy vrcholu, dělá vrchol mírně širší, než před léčbou. Vše je doprovázeno poklesem postprandiální glykemie s mírným poklesem bazální glykemie. TES-terapie v kombinaci s metforminem dává normální hodnotu bazální hladiny inzulinu a glukózy, také posouvá vrchol blíže k časnému vrcholu, zvyšuje jeho amplitudu a šířku, dobře mění glykémii. Terapie metforminem snižuje úroveň bazálního inzulinu míň než v kombinaci metformin+TES-terapie; nemění amplitudu vrcholu a jeho šířku, ale výrazně snižuje glykémii.

Diskuse

TES-terapie prokázala významný pozitivní vliv na metabolismus sacharidů v klinických situacích, spojených se snížením funkční aktivity β -buněk (u pacientů s diabetes mellitus 2. typu bez obezity). Tento efekt byl nejen srovnatelný s účinkem Maninilu, ale překonává ho podle důležitých ukazatelů (normalizace fáz sekrece inzulinu, absence hypoglykemie).

Je známo, že Maninil a jiné deriváty sulfonylmočoviny (DSM), mají určité nevýhody, které neumožňují ve všech případech dosáhnout stálé kompenzace diabetes mellitus a normalizaci metabolismu sacharidů jak na delší dobu, tak i během dne.

Dlouhodobé užívání DSM vede k vyčerpání funkčních možností β -buněk pankreasu, což doprovází zhoršení kompenzace diabetu, významnou hyperglykémii, která posiluje již existující při DM2 sekundární inzulinovou rezistenci, což vede k nutnosti předčasného podávání inzulinu ke kompenzaci diabetu.

Toto vysvětluje určitou nespokojenost lékařů a pacientů s použitím DSM [6]. Na základě těchto údajů se navrhuje místo DSM u pacientů s diabetem 2. typu bez obezity používat TES-terapii od momentu potřeby v lékové korekci metabolismu sacharidů. Kromě toho, u pacientů dlouhodobě používajících DSM, místo připojení inzulinu nebo úplného převodu pacienta na inzulin (v situacích,

spojených s vyčerpáním β -buněk) doporučujeme připojení TES-terapie pro obnovení funkční aktivity β -buněk pankreatu.

Zajímavé výsledky byly získány ve skupině pacientů s diabetem 2. typu a obezitou. U těchto pacientů se taky pozoruje normalizace fáz sekrece inzulínu při použití TES-terapie (jak při monoterapii, tak i v kombinaci s Sioforem).

Kromě toho, i přes výraznou hyperinzulinémií a inzulínovou rezistenci při použití TES-terapie nebyl pozorován nejen růst hyperinzulinémie (zdánlivě, metoda způsobí zvýšení sekrece inzulínu, a měl by ještě více zvýšit inzulínémií), ale také, což je důležitější, nedošlo ke zvýšení hyperglykémie a dokonce i k mírnému snížení postprandiální glykémie.

Tento efekt lze vysvětlit přítomností u TES-terapie určitého vlivu na periferní tkáň, což vede ke snížení inzulínové rezistence, což zvyšuje účinnost endogenního inzulínu, a jako následek - snížení postprandiální glykémie. Je možné, že tento efekt je spojen s hepatotropními efekty TES-terapie, nebo nějakým jiným neznámým vlivem na tkáňové inzulínové receptory a nebo vlivem na transportéry glukózy.

Monoterapie metforminem u této skupiny pacientů byla účinnější než monoterapie TES, ale kombinace TES-terapie+metforminem dala překvapivé výsledky: úplnou kompenzaci poruch metabolismu sacharidů.

V důsledku toho se doporučuje u pacientů s diabetem 2. typu a obezitou co nejdříve začínat kombinovanou terapií Siofor (biguanidy) a TES-terapie. Je známo, že se u těchto pacientů spolu s inzulínovou rezistencí časem vyvine závažné selhání funkce β -buněk a diabetes začne být inzulín-závislý. V této situaci se nedoporučuje ihned převádět pacienta na léčbu inzulínem, ale připojit TES-terapii.

Závěr

Výsledky této studie přesvědčivě prokazují, že zařazení TES-terapie do komplexní léčby pacientů s diabetes mellitus 2. typu významně zlepšuje metabolismus sacharidů, pomáhá optimalizovat léčbu této skupiny pacientů, a má určité perspektivy pro široké klinické použití.

Tabulka 1.

Denní profily hladin inzulinemie (INZ, mkED/ml) a glykemie (GLY, mmol/l) před a po kurzu léčby (skupiny 1-3)

Čas (hod)	Ukazatelé	1. skupina arteriální hypertenze I st.		2. skupina DM + TES		3. skupina DM + Maninil	
		před	po	před	po	před	po
6	INZ	10,321±1,07	14,225±0,4	6,168±1,44	10,967±0,3	7,218±0,3	9,632±0,1
	GLY	4,3±0,11	3,4±0,03	9,1±0,22	6,0±1,04	9,0±1,15	6,5±0,11
8	INZ	15,276±1,22	18,117±0,7	10,492±1,1	14,832±1,4	9,055±0,2	10,956±0,3
	GLY	4,8±0,07	3,5±0,04	9,3±0,03	8,0±0,25	9,4±0,03	8,9±0,1
9	INZ	50,776±1,14	57,433±0,2	25,824±2,6	51,828±1,7	24,856±1,3	26,164±0,5
	GLY	8,0±0,07	7,8±0,031	12,2±1,01	8,5±1,3	12,4±1,2	10,3±0,3
10	INZ	27,155±1,05	30,111±0,1	54,726±1,4	26,234±2,5	56,121±0,3	71,233±2,6
	GLY	5,1±0,02	4,9±0,014	12,0±0,84	7,5±1,3	12,2±1,8	8,4±1,2
12	INZ	21,436±2,03	26,335±1,3	27,552±1,1	24,616±0,2	29,989±1,1	38,137±1,3
	GLY	5,9±0,01	6,0±0,028	10,1±0,27	7,4±1,1	10,5±0,2	8,2±0,1
13	INZ	38,826±2,12	43,133±1,1	29,872±1,4	44,056±2,4	31,531±0,4	32,292±0,2
	GLY	7,4±0,03	7,2±0,014	12,8±1,3	8,7±0,01	12,9±1,7	8,9±1,2
14	INZ	40,961±0,02	41,053±0,01	32,345±2,3	46,399±1,6	34,125±2,4	58,948±2,5
	GLY	7,3±0,013	7,1±0,02	12,3±0,13	8,0±1,34	12,4±0,33	7,8±1,3
18	INZ	19,352±1,15	24,332±0,4	20,339±0,3	22,845±1,1	22,222±2,9	31,521±1,5
	GLY	5,0±0,011	4,9±0,023	8,9±1,03	6,8±0,41	9,0±1,06	6,2±0,8
19	INZ	40,136±1,12	43,689±0,4	34,545±0,5	43,258±1,2	36,125±1,1	39,267±0,3
	GLY	7,4±0,021	7,1±0,015	10,6±0,22	7,9±0,3	11,1±0,05	8,0±1,2
20	INZ	25,411±1,17	27,331±0,3	56,497±1,7	32,865±2,7	58,452±2,1	62,245±2,2
	GLY	6,9±0,018	6,5±0,011	9,9±1,02	7,3±0,33	10,2±0,6	7,6±1,02
21	INZ	24,121±1,03	26,452±0,2	45,831±2,4	25,114±1,9	47,106±1,7	50,127±1,4
	GLY	6,3±0,032	6,2±0,024	7,8±0,01	7,0±0,12	7,9±0,3	6,6±0,1
03	INZ	10,022±0,04	9,367±0,003	20,717±0,2	10,246±3,1	22,504±1,4	14,126±0,2
	GLY	3,8±0,003	4,0±0,005	7,6±0,12	6,0±0,06	7,8±1,2	4,5±0,3

Tabulka 2.

Denní profily hladin inzulinemie (INZ, mkED/ml) a glykemie (GLY, mmol/l) před a po kurzu léčby (skupiny 4-6)

Čas (hod)	Ukazatelé	1. skupina arteriální hypertenze I st.		2. skupina DM + TES		3. skupina DM + Maninil	
		před	po	před	po	před	po
6	INZ	24,126±0,01	24,028±0,02	25,564±1,1	16,264±1,3	24,862±1,3	14,843±1,2
	GLY	7,68±0,2	6,9±0,04	7,74±0,3	6,0±0,1	7,66±0,2	5,7±1,01
8	INZ	30,245±0,1	30,587±0,06	31,125±1,3	24,249±1,2	31,589±1,7	20,165±1,3
	GLY	7,82±0,03	7,0±0,1	7,86±0,08	7,2±0,11	7,82±0,16	6,5±0,11
9	INZ	34,875±0,2	40,279±1,3	34,012±1,2	30,254±1,1	33,953±1,1	40,958±1,6
	GLY	10,9±0,4	9,0±0,1	11,0±0,01	8,2±0,28	10,8±0,9	8,0±0,05
10	INZ	37,564±0,1	37,245±0,2	38,147±1,3	33,589±0,2	37,934±1,3	25,345±1,4
	GLY	9,96±0,11	8,6±0,3	10,2±0,06	8,0±0,04	9,84±0,45	7,4±0,04
12	INZ	32,129±0,02	32,256±0,01	33,547±1,4	25,679±1,1	33,508±1,5	22,166±1,1
	GLY	8,9±0,03	8,0±0,2	8,96±0,06	7,6±0,01	8,92±0,5	7,0±0,03
13	INZ	33,567±1,3	44,289±1,4	34,121±0,2	26,268±1,7	34,008±1,4	39,946±1,1
	GLY	9,3±0,12	8,9±0,24	9,4±0,04	8,0±0,03	9,36±0,3	7,5±0,01
14	INZ	43,366±1,2	36,158±1,4	44,217±1,2	42,126±0,3	44,186±2,2	39,224±1,6
	GLY	8,6±0,04	8,2±0,03	8,7±0,09	7,9±0,1	8,7±0,4	7,41±0,07
18	INZ	28,948±0,1	29,136±0,31	29,587±1,5	20,169±1,2	29,173±1,3	21,679±2,1
	GLY	8,2±0,07	7,5±0,2	8,3±0,12	7,0±0,22	8,2±0,07	6,5±0,1
19	INZ	30,724±1,4	38,299±1,2	31,005±0,4	26,865±1,6	31,527±1,4	45,249±1,8
	GLY	8,5±0,03	8,4±0,02	8,6±0,087	7,9±0,02	8,6±0,12	7,46±0,3
20	INZ	38,645±1,5	29,264±1,9	38,983±1,1	26,498±1,3	39,219±0,2	24,297±1,1
	GLY	8,1±0,08	7,6±0,2	8,1±0,042	7,0±0,05	8,0±0,4	6,8±0,08
21	INZ	31,254±1,2	24,126±1,5	32,119±1,5	25,127±1,6	32,592±1,7	23,465±1,2
	GLY	7,58±0,06	7,0±0,3	7,6±0,4	6,9±0,03	7,59±0,06	6,5±0,2
03	INZ	25,158±0,1	23,456±0,4	26,222±2,1	11,264±1,3	24,348±2,1	12,135±1,1
	GLY	6,8±0,031	6,5±0,04	6,9±0,06	6,1±0,15	6,5±0,03	6,1±0,2