

Volba antidiabetik s přihlédnutím k metabolickému syndromu

doc. MUDr. Alena Šmahelová, PhD.

Klinika gerontologická a metabolická, FN a LF UK, Hradec Králové

Pro léčbu diabetu 2. typu máme dnes k dispozici účinná antidiabetika (metformin, deriváty sulfonylurey, glitazony, akarbózu) a brzy přibudou další ze skupiny inkretinových mimetik. U antidiabetik je kromě antihyperglykemického efektu vždy uváděn zejména efekt na hmotnost a jiné efekty nebyly prezentovány. Dnes však existuje mnoho důkazů, že antidiabetika mají i další efekty na složky metabolického syndromu – hypertenzi, dyslipidemii i obezitu. I u antidiabetik si tedy musíme zvykat na skutečnost, že je důležité přihlížet ke komplexnějším efektům, než je pokles glykemie, a zvažovat zejména cévní účinky a ovlivnění lipidů a krevního tlaku.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, metabolický syndrom, perorální antidiabetika, dyslipidemie, hypertenze, kardiovaskulární komplikace.

The choice of antidiabetic medications with regard to metabolic syndrome

For treatment of diabetes type 2 we dispose of effective antidiabetic medications (metformine, sulphonylurea derivatives, glitazones, acarbose) and soon further medications from group of incretine mimetics will occur. In antidiabetic medications besides the antihyperglycemic effect the effect on weight is announced but other effects are not presented. Nowadays we have evidence that antidiabetic medications have effect on other components of metabolic syndrome – hypertension, dyslipidemia, and even obesity. Even in choice of antidiabetic medications we have to pay attention to more complex effects than only decrease of blood sugar and consider especially effects on lipid spectrum and blood pressure.

Key words: diabetes mellitus type 2, metabolic syndrome, peroral antidiabetic medications, dyslipidemia, hypertension, cardiovascular complications.

Via pract., 2009, 6 (11): 440–442

Úvod

Snížená citlivost na inzulín, porucha sekrece inzulínu a genetická predispozice jsou základní známé patogenetické součásti diabetu 2. typu. U diabetiků 2. typu je současně přítomna až v 90% viscerální obezita a skoro v 80% hypertenze a dyslipidemie. Jsou to klinické projevy důležitých patofyziologických abnormalit, zahrnovaných pod termín metabolický syndrom s významným rizikem rozvoje aterosklerózy a jejích následků. Společným jmenovatelem těchto poruch je inzulínová rezistence, tedy snížení citlivosti na inzulín. Při farmakologické léčbě diabetiků 2. typu je tedy v naprosté většině nezbytné využít kromě perorálních antidiabetik (PAD) i antihypertenziv a hypolipidemik. Polypragmatizace přitom stále narůstá a kromě možných projevů nežádoucích interakcí s sebou nese logicky i snížení adherence pacienta k farmakologické léčbě. Je tedy rozumné snažit se sestavit individuálně konkrétní farmakoterapii u pacienta tak, aby byla účinná a současně ho nezatížila nadměrným počtem používaných tablet.

Jednou z možností je také využití fixních kombinací léčiv. U diabetiků 2. typu, kteří oblibně užívají ke korekci hyperglykemie nejméně jedno perorální antidiabetikum, je důležité zvolit takové antidiabetikum resp. antidiabetika, která

budou z širšího metabolického pohledu pacientovi prospívat.

Taktika antihyperglykemické léčby

Dnes se v léčbě diabetu 2. typu řídíme novými konsenzuálními doporučeními evropské a americké diabetologické společnosti. Algoritmus byl Nathanem publikován v srpnu 2006 (12) a i po diskuzi o vedlejších účincích thiazolidindionů zůstává beze změn (13). Rozhodnutí o konkrétním

Tabulka 1. Nové doporučení postupu při léčbě diabetu 2. typu podle Nathana (13)

1. krok v léčbě: dieta + metformin

Zůstává-li HbA_{1c} nad 5 %, pak následuje

2. krok v léčbě, který má tři alternativy:

- přidat bazální inzulín (nejúčinnější)
- přidat derivát sulfonylurey (nejlevnější)
- přidat glitazon (nejmenší riziko hypoglykemií)

Zůstává-li HbA_{1c} nad 5 %, následuje

3. krok v léčbě, který má další alternativy:

- intenzifikovat inzulínoterapii
- přidat glitazon
- přidat derivát sulfonylurey
- přidat bazální inzulín

Zůstává-li HbA_{1c} nad 5 %: intenzifikovaná inzulínová terapie s metforminem nebo bez něho.

ním postupu u jednotlivého pacienta zůstává na lékaři, vychází ale z obecných doporučení.

Úspěšnost kompenzace hyperglykemie posuzujeme především podle průměrné glykemie (glykovaného hemoglobinu). Základem léčby zůstává úprava dietního a pohybového režimu. Nově je současně s nefarmakologickými opatřeními doporučováno zahájit hned po stanovení diagnózy diabetu 2. typu léčbu metforminem a další perorální antidiabetika (PAD) přidávat až do kombinace s ním nebo nasazovat při intoleranci metforminu. Podle letošních doporučení Americké diabetologické společnosti by měla být léčba metforminem zvažována i u pacientů

Tabulka 2. Další zásady léčby PAD

Léčbu PAD zahájit co nejdříve: metformin (1. krok) při zjištění diagnózy diabetu 2. typu.

Dále přidávat PAD jiné skupiny (2., 3. krok), není-li dosaženo brzy cílové hodnoty HbA_{1c} (arbitrárně 5 %).

Zvyšování středních dávek léků není účinné, proto kombinace včas (dle HbA_{1c}).

Respektovat kontraindikace (u kombinací PAD kontraindikace jednotlivých skupin).

Neodkládat kombinovanou léčbu s inzulínem.

Přihlížet ke složkám metabolického syndromu – hypertenzi, dyslipidemii, obezitě.

Tabulka 3. Perorální antidiabetika používaná v současnosti a v blízké budoucnosti v klinické praxi v České republice

metformin
Inzulínová sekretagoga
• deriváty sulfonylurey (glibenklamid, glimepirid, gliklazid, glipizid, gliquidon)
• glinidy (repaglinid)
• inkretinová mimitika (exenatid, liraglutid, vildagliptin, sitagliptin)
thiazolidindiony (rosiglitazon, pioglitazon)
inhibitory alfa-glukosidáz (akarbóza)

Tabulka 4. PAD a složky metabolického syndromu

1. hmotnost nezvyšují
metformin, akarbóza, glimepirid, gliptiny, inkretinová mimitika
2. krevní tlak mírně snižují
glitazon, nejlépe i metformin
3. cévní komplikace snižují
metformin, gliklazid, pioglitazon
4. dyslipidemii upravují
metformin, pioglitazon, vildagliptin
všechna PAD a inzulín při kompenzaci diabetu snižují triglyceridy

před vznikem diabetu, tedy s porušenou glukózovou tolerancí či zvýšenou glykemií nalačno, pokud jsou přítomny další rizikové faktory.

PAD snižují glykovaný hemoglobin přibližně o 1–2%. Při přetrvávání HbA_{1c} nad 5% je podle nového algoritmu přidáván buď bazální inzulín (neúčinnější) nebo derivát sulfonylurey (nejlevnější) nebo glitazon (nejmenší riziko hypoglykemií). Je-li HbA_{1c} i dále nad 5%, je doporučeno buď intenzifikovat inzulínoterapii, nebo přidat další lék, tedy buď glitazon nebo derivát sulfonylurey nebo bazální inzulín. Jestliže ani potom neklesne HbA_{1c} pod 5%, je dle tohoto konsenzu na místě intenzifikovaná terapie inzulínem s metforminem a dále s glitazonem nebo bez něho (tabulka 1).

V léčbě PAD uplatňujeme i další pravidla (tabulka 2). Léčbu PAD začínáme s malými dávkami, které dále titrujeme. Zvyšování středních dávek léků výsledek už dále nezlepší a vhodnější je kombinace.

Současná používaná PAD

Dnes jsou běžně používány metformin, deriváty sulfonylurey, thiazolidindiony a akarbóza a blíží se využívání nové skupiny inkretinových kinetik (tabulka 3). Při volbě konkrétního PAD je nutno přihlížet také k jejich účinkům na ostatní složky metabolického syndromu. Prakticky žádné antidiabetikum neovlivňuje výhradně glykemie, ale má i další efekty (tabulka 4).

Současná PAD ztrácejí postupně účinnost a mají vedlejší účinky (např. hypoglykemie, zvyšování váhy). Funkce beta buněk progresivně klesá, proto je nutné včas postupně rozšiřovat léčbu, tedy kombinovat PAD mezi sebou, případně s inzulínem. Jednotlivé skupiny PAD specificky účinkují na patofyziologické složky diabetu 2. typu. Ideální kombinace PAD by měla snížit inzulínorezistenci, zlepšit funkci či snížit úbytek beta buněk a zabránit zvyšování váhy.

Každé PAD má své specifické výhody i nevýhody, a proto je zejména s ohledem na účinky na další složky metabolického syndromu nezbytný individuální přístup.

Metformin

Metformin snižuje inzulínovou rezistenci, glykemie a zvyšuje fibrinolytickou aktivitu. Podle dnešních pravidel by měl mít metformin každý diabetik hned po zjištění diagnózy diabetu 2. typu (samozřejmě kromě těch, kteří mají některou z kontraindikací (19)).

Z klinických účinků metforminu je třeba zmínit kromě snížení glykemie nalačno o 2,6 mmol/l a HbA_{1c} až o 2% poměrně komplexní působení na celou řadu složek tzv. metabolického syndromu. Důležité je snížení triacylglycerolů o 10 až 20% (spolu s poklesem sekrece jaterních VLDL), mírné snížení LDL cholesterolu a snížení inhibitoru PAI 1. Nemá vliv na HDL cholesterol, C reaktivní protein a nebylo spolehlivě doloženo snížení krevního tlaku.

Hmotnost snižuje především u pacientů s porušenou glukózovou tolerancí (studie DPP), u diabetiků vede k nejmenšímu vzestupu hmotnosti ze všech starších antidiabetik (studie UKPDS (5, 18)). Poměrně časté dyspeptické obtíže většinou ustoupí po přibližně třech týdnech léčby a přechodným snížením dávek a přispívají mírně k snížení dietní nálože u diabetiků. Podle novějších zjištění inhibuje metformin mírně dipeptidylpeptidázu-4 a část jeho efektu je analogická gliptinům (7).

Velmi důležitý je jeho efekt na kardiovaskulární komplikace. V podskupině obézních diabetiků, sledovaných ve studii UKPDS, kteří byli léčeni metforminem, bylo zaznamenáno snížení rizika infarktu myokardu o 39%, snížení všech makrovaskulárních komplikací o 30% a snížení celkové mortality o 36% (18).

Deriváty sulfonylurey

Perorální antidiabetika sulfonylureové řady ve správné indikaci již více než půl století významně přispívají k optimální léčbě diabetu a tím i k prevenci jeho komplikací. Patří do skupiny inzulínových sekretagog, mezi tzv. iniciátory inzulínové

sekrece. Významně snižují glykemie nalačno i po jídle, tlumí nadprodukcii glukózy v játrech a mají i další klinicky významné efekty. V nových doporučeních léčby diabetu 2. typu mají stále své místo, i když léčbu jimi dnes většinou obligatorně nezačínáme. Jsou vhodné do kombinace s metforminem, thiazolidindiony i s inzulínem.

Deriváty sulfonylurey patří spolu s glinidy k inzulínovým sekretagogům, která pro svůj účinek potřebují funkční beta buňky. Jejich využití limituje hypoglykemie, jejíž výskyt, projevy a následky souvisejí s volbou vhodné látky této skupiny. Repaglinid (zástupce glinidů) je používán u poměrně malé skupiny neobézních diabetiků (s nízkou ranní glykemií). Jeho výhodou je krátký účinek s malým rizikem hypoglykemie.

Sulfonylureová antidiabetika jsou obvykle velmi dobře snášena, nejčastějším závažným vedlejším účinkem je hypoglykemie (zejména u glibenklamidu). Moderní preparáty (glimepirid, gliklazid) však mají riziko hypoglykemie výrazně nižší. Deriváty sulfonylurey podáváme obvykle až v druhé volbě.

Sulfonylureová antidiabetika mají také antiagregační účinek, nejsilnější byl popsán u glimepiridu (17). Již dříve byl po gliklazidu popsán antiagregační efekt na destičky a také scavengerový efekt u 30 diabetiků s retinopatií (8). Ultrazvukové měření stěny karotické artérie u diabetiků 2. typu po třech letech sledování ukázalo antiaterogenní efekt gliklazidu, který je vysvětlován jeho scavengerovým efektem, příznivým ovlivněním endotelální funkce a snížením destičkové aktivity (10). Předpokládá se, že antioxidační vlastnosti gliklazidu přispívají ke snížení rizika infarktu myokardu a snížení mortality u pacientů, léčených gliklazidem (2, 9). Deriváty sulfonylurey mají tedy méně vyjádřený účinek na samotný metabolický syndrom, ale u pacientů s metabolickým syndromem se uplatňuje jejich antiagregační a antiaterogenní působení.

Thiazolidindiony

Thiazolidindiony (rosiglitazon a pioglitazon) zlepšují inzulínovou rezistenci a zvyšují také sekreci inzulínu. Je to skupina nadále s velkou budoucností, průběžně jsou testovány nové léky, které ovlivňují metabolické pochody prostřednictvím buněčných jaderných receptorů. Zejména u starších diabetiků mají řadu výhod, mohou být podány i při poruše renálních funkcí, nevyvolávají hypoglykemie a jsou dobře tolerovány. Patří ale k dražším antidiabetikům a jsou s nimi zatím relativně krátké rutinní klinické zkušenosti. Jsou kontraindikovány u stavů s retencí tekutin i u méně závažného srdečního selhání. V současné době se diskutuje o jejich kar-

dioprotektivním účinku, vyplývajícím z některých klinických studií s těmito léky. Po zjištěném pozitivním efektu pioglitazonu na kardiovaskulární onemocnění v mortalitní studii ProActive jsou významné výsledky nové studie, které ukazují, že pioglitazon u diabetiků velmi výrazně snižuje riziko první i další centrální mozkové příhody (4). Podobná studie s rosiglitazonem ještě probíhá.

V květnu 2007 časopis *New England Journal of Medicine* (14) uveřejnil metaanalýzu studií s rosiglitazonem, upozorňující na zvýšený výskyt infarktu myokardu a úmrtí z kardiovaskulárních příčin u pacientů léčených rosiglitazonem. Nález vyvolal rozsáhlou diskuzi v tisku i na odborných fórech, která zatím nebyla definitivně uzavřena. FDA, EMEA i SUKL ponechaly léky na trhu s úpravou SPC inzulínových senzitivizérů. Změna se týkala upozornění, že nemají být podávány u rizikových pacientů s jakoukoli formou ischemické choroby srdeční a srdečním selháním. Pozitivní efekty inzulínových senzitivizérů nad riziky nepochybně převažují. Vývoj inzulínových senzitivizérů pokračuje, v prosinci 2007 oznámila např. agentura Reuters, že firma Servier má k dispozici PPAR gama senzitivizér, který nezvyšuje hmotnost a má kromě antidiabetického i antiaterogenní působení.

Překvapivým zjištěním studie ADOPT byl vyšší výskyt fraktur dlouhých kostí ve skupině léčené rosiglitazonem a později zjištěny i po podávání pioglitazonu (11). Fraktury se vyskytovaly pouze u žen. Nebyl zvýšen výskyt klasických osteoporotických fraktur (obratle a krček femuru). Mechanismus vzniku fraktur zůstává nejasný, patrně souvisí s metabolickým účinkem senzitivizérů na kostní tkáň či tukovou buňku kostní dřene. Inzulínové senzitivizéry nepochybně snižují rovněž krevní tlak (3). Oba používané inzulínové senzitivizéry mají diferencovaný efekt na dyslipidemii, kterou pozitivně ovlivňuje zejména pioglitazon (6).

Akarbóza

Akarbóza (ze skupiny inhibitorů alfa-glukosidáz) může být podávána samostatně nebo v kombinaci s ostatními antidiabetiky. Akarbóza nemá pravděpodobně další účinky na složky metabolického syndromu. Zpomaluje absorpci glukózy a postprandiální glykemie stoupá pomaleji. Nepříjemné vedlejší účinky (flatulence a průjem) a nízká úhrada od pojišťovny limitují její použití. Akarbóza snižuje postprandiální hyperglykémii. Snižování kardiovaskulárního rizika při léčbě akarbózou prokázala např. studie STOP-NIDDM (15). Může jít o přímý vliv akarbózy, neboť výsledky studie HEART2D, zveřejněné recentně na americkém diabetologickém kongresu, poněkud zpochybnily význam ovlivnění postprandiální glykemie.

Nová antidiabetika

V současné době jsou zaváděna do klinické praxe další antidiabetika. Jsou to parenterální léky, které buďto napodobují činnost přirozených hormonů, ovlivňujících zpracování glukózy – stabilní analoga inkretinových mimetik nebo inhibitory enzymu dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4), urychlujícího jejich rozkládání v tabletové formě.

Stabilní analoga inkretinových mimetik (glukagon like peptidu1 (GLP1)) zvyšují inzulinodependentní sekreci inzulinu z beta buněk. Rychle tedy stimulují uvolnění inzulinu z beta buněk jen při zvýšení posprandiální glykemie (např. exenatide – Byetta (1)). Lze je kombinovat se sulfonyleureou a metforminem. Snižují hmotnost, vyžadují však injekční aplikaci. Neovlivňují složky metabolického syndromu.

Inhibitory DPP 4, které zabraňují rychlé degradaci GLP 1 (vildagliptin – Galvus a sitagliptin – Januvia), zvyšují tvorbu inzulinu pouze při hyperglykémii. Po jídle tedy glykémii snižují a snižují rovněž jaterní glukoneogenezi. Účinkují na alfa i beta buňky, užívají se 1–2x denně perorálně a neovlivňují hmotnost. Mohou se kombinovat např. s metforminem. U vildagliptinu je popsán pozitivní efekt na dyslipidemii (16).

Závěr

U hypolipidemik, antihypertenziv a antiobezitik jsou komplexní efekty léků známy. U antidiabetik je kromě antihyperglykemického efektu vždy uváděn zejména efekt na hmotnost a jiné efekty nebyly prezentovány. Dnes však existuje mnoho důkazů, že antidiabetika mají i další efekty na složky metabolického syndromu – hypertenzi, dyslipidemii i obezitu. U antidiabetik si tedy musíme zvykat na skutečnost, že je důležité přihlížet ke komplexnějším efektům, než je pokles glykemie, a zvažovat zejména cévní účinky a ovlivnění lipidů a krevního tlaku.

Výběr perorálních antidiabetik se u konkrétního pacienta tedy nebude v budoucnu určitě řídit jen podle antihyperglykemického účinku, ale i podle dalších komplexních efektů na složky metabolického syndromu (lipidy, obezitu, hypertenzi i komplikace aterosklerózy).

Literatura

1. Ahrén B. GLP-1-Based Therapy of Type 2 Diabetes: GLP-1 Mimetics and DPP-IV Inhibitors. *Curr Diab Rep.* 2007; 7 (5): 340–347.
2. Danchin, Charpentier G, Ledru F, et al. Role of previous treatment with sulfonyleureas in diabetic patients with acute myocardial infarction: result from a nationwide French registry. *Diab Met Res Rev.* 2005; 21: 143–149.
3. Derosa G, et al. Blood pressure control and inflammatory markers in type 2 diabetic patients treated with pioglitazone or rosiglitazone and metformin. *Hypertens Res.* 2007; 30 (5): 387–394.

4. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. The PROActive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROActive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macro Vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–1289.
5. DPP Study group: Reduction in incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention *New Engl J. Med.* 346, 2002; 393–403.
6. Haberbosch W. Effects of Thiazolidinediones on Dyslipidemia in Patients with Type 2 Diabetes. Are All Equally Vasoprotective? *Herz.* 2007; 32 (1): 51–57.
7. Haluzík M, Svačina Š. Gliptiny. In *Trendy v diabetologii* 12, Galén Praha, 2008.
8. Jennings PE, Saniabadi AR, Belch JJ. Effects of gliclazide on platelet reactivity and free radicals in type II diabetic patients: clinical assessment. *Metabolism* 1999; 41 (SUPPL 1): 36–39.
9. Johnsen SP, Monster TBM, Olsen ML, et al. Risk and short term prognosis of myocardial infarction among users of antidiabetic drugs. *Am J Ther.* 2006; 13: 134–137.
10. Katakami N, Katakami Y, Hayaishi-Okano R, et al. Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2004; 47: 1906–1913.
11. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med.* 2008; 28; 168 (8): 820–825.
12. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: 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. *Diabetologia* 2006; 49: 1711–21, and *Diabetes Care* 2006; 29: 1963–1972.
13. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2008; 31 (1): 173–175.
14. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *NEJM,* 2007; 356: 2457–2471.
15. Pan, Xiao-Ren M, et al. Effects of Diet and Exercise in Preventing NIDDM in People With Impaired Glucose Tolerance: The Da Qing IGT and Diabetes Study *Diabetes Care* 1997; 20: 537–544.
16. Rosenstock J, et al. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care.* 2007; 30 (2): 217–223.
17. Siluk D, Kaliszán R, Haber P, Petrusiewicz J, Brzozowski Z, Sut G. Antiaggregatory activity of hypoglycaemic sulphonylureas. *Diabetologia.* 2002; 45 (7): 1034–1037.
18. Stratton IM, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 321, 2000: 405–412.
19. Šmahelová A. Metformin. *Trendy v diabetologii* 12, ed. M. Haluzík, Galén 2008.

Článek je prevzaný z *Interní Med.* 2008; 10 (9): 380–383.

doc. MUDr. Alena Šmahelová, PhD.

Klinika gerontologická a metabolická, FN a LF UK
Sokolská 408, 500 05 Hradec Králové
e-mail: smahelov@lfhk.cuni.cz