

POSTAVENÍ THIAZOLIDINDIONŮ V LÉČBĚ DIABETU 2. TYPU – 2007

prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.

Diabetologické centrum IK IPVZ, Krajská nemocnice T. Bati a. s., Zlín

Thiazolidindiony (TZD), glitazony ovlivňují významně metabolismus sacharidů i rizikové faktory kardiovaskulární, ale dále působí příznivě i na rozvoj aterosklerotických změn u diabetika a mohou působit protektivně i na funkci pankreatických buněk. Indikace glitazonů jsou i nadále upřesňovány a zvláštní pozornost je věnována nepříznivým účinkům a poruše funkce jater, zvýšení hmotnosti, riziku kostních fraktur a retenci tekutin. Zvláště rozvedeny jsou závěry diskuze o možném zvýšeném riziku infarktu myokardu u rosiglitazonu a je upozorněno na možnost srdečního selhání při terapii glitazony. Zatím však není důvodu měnit místo TZD v algoritmu terapie PAD v terapii diabetu 2. typu.

Klíčová slova: thiazolidindiony, glitazony, indikace, nežádoucí účinky, retence tekutin, selhání srdeční, kostní fraktury, přírůstek hmotnosti, riziko infarktu myokardu, algoritmus léčby.

THE ROLE OF THIAZOLIDINDIONES IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

Thiazolidindiones, glitazones have a significant effect on the metabolism of carbohydrates as well as cardiovascular risk factors. In addition, they exert a beneficial effect on the development of atherosclerotic changes in patients with diabetes and may have a protective effect on the function of pancreatic cells. Glitazone indication are being further specified, and particular attention is being paid to any adverse effects and compromised liver function, weight increase, risk of bone fractures and fluid retention. The author pays special attention to possibly higher risk of myocardial infarction with the use of rosiglitazone and points out the possibility of cardiac failure with the use of glitazone therapy. For the time being, however, there is no reason to change the position of TZDs within the algorithm of oral drug therapy in the treatment of type 2 diabetes.

Key words: thiazolidindiones, glitazones, indication, adverse effect, fluid retention, heart failure, bone fractures, weight increase, risk of IM, therapy algorithm.

Interní. Med. 2008; 10 (2): 50–53

Thiazolidindiony, glitazony (TZD) jsou selektivními agonisty PPAR γ (Peroxisome Proliferator – Activated Receptor gamma). Způsobují procesy pozitivně ovlivňující citlivost na inzulín. Výsledkem je ovlivnění inzulínové rezistence a příznivé ovlivnění metabolismu lipidů a sacharidů. Jsou proto také nazývány, stejně jako metformin, „inzulínové senzitizery“ (obrázek 1) (25). Glitazony kromě příznivého ovlivnění metabolismu sacharidů a příznivého ovlivnění některých rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění mají celou řadu dalších příznivých i nežádoucích účinků, které jsou dokladovány studiemi z posledních let i recentními (1, 3, 7, 19,

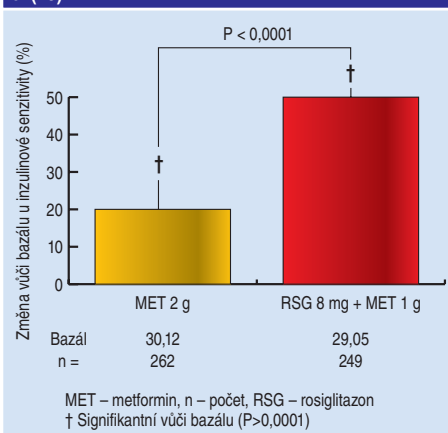
26, 29). Již současně se zaváděním glitazonů bylo prokázáno, že způsobují posun v distribuci tuků směrem z viscerální oblasti do podkožních tukových zásob. A i když se může celkový obsah tuků v těle zvýšit při terapii glitazony tím, že glitazony způsobují diferenciaci tukové tkáně do malých adipocytů, snižuje se současně hladina volných mastných kyselin (VMK) rezistinu a leptinu i TNF- α a uvolňuje se více adiponektinu z malých adipocytů. Snižování hyperglykemie i množství VMK redukuje jejich glukotoxické a lipotoxické působení. To vše hraje roli v ochraně ostrůvků. Pokud se týká diabetické dyslipidemie a efektu na lipidové spektrum, jsou mezi rosiglitazonem a pioglitazonem určité rozdíly. Oba léky snižují podíl malých denzních částic LDL cholesterolu (i když koncentraci LDL cholesterolu mírně

zvysují), avšak pokud se týká triglyceridů, u terapie pioglitazonem dochází k poklesu koncentrace triglyceridů a naopak rosiglitazon koncentraci triglyceridů zvyšuje (obrázek 2) (14).

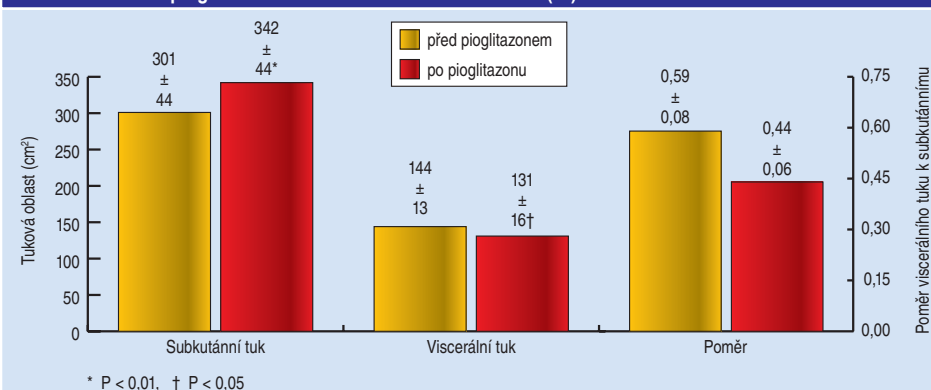
Glitazony vykazují i příznivý vliv na zánět, produkci zánětlivých cytokinů, aterosklerózu a stabilitu aterosklerotického plátu (9, 11, 21). V poslední době se studuje možnost použití thiazolidindionů v léčbě nádorových onemocnění (aktivace PPAR γ má antiproliferativní efekt u řady tumorů) a jeho imunomodulační efekt (uvolnění zánětlivých cytokinů a volných kyslíkových radikálů) a tak ovlivnění zánětu u některých nespecifických zánětlivých onemocnění i další možnosti jejich léčebného použití (tabulka 1).

Dále je intenzivně studován vliv glitazonu na kontrolu buněčného cyklu, apoptózu a další jevy.

Obrázek 1. Rosiglitazon časné přidání k metforminu (1 g) významně zlepšuje inzulínovou rezistenci (25)



Obrázek 2. Účinek pioglitazonu na abdominální distribuci tuku (14)



Tabulka 1. Metabolické účinky thiazolidindionů

Tuková tkáň	• příznivé ovlivnění diabetické dyslipidemie • zvýšená exprese inzulin-senzitivního GLUT 4 (glucose transporter 4) • stimulace tvorby subkutánních adipocytů • inhibice lipolýzy a snížené uvolňování VMK
Svalstvo	• zlepšená inzulinová senzitivita, inzulinem stimulovaná utilizace glukózy • zlepšená absorpce glukózy stimulovaná zátěží
Pankreas	• zlepšená funkce B-buněk • zlepšené uvolňování inzulinu stimulované jídlem
Játra	• mírná, pokud vůbec, suprese hepatické glukoneogeneze
Endotel	• snížené uvolňování potenciálních mediátorů inzulinové rezistence včetně TNF-alfa (tumor nekrotizující faktor alfa)

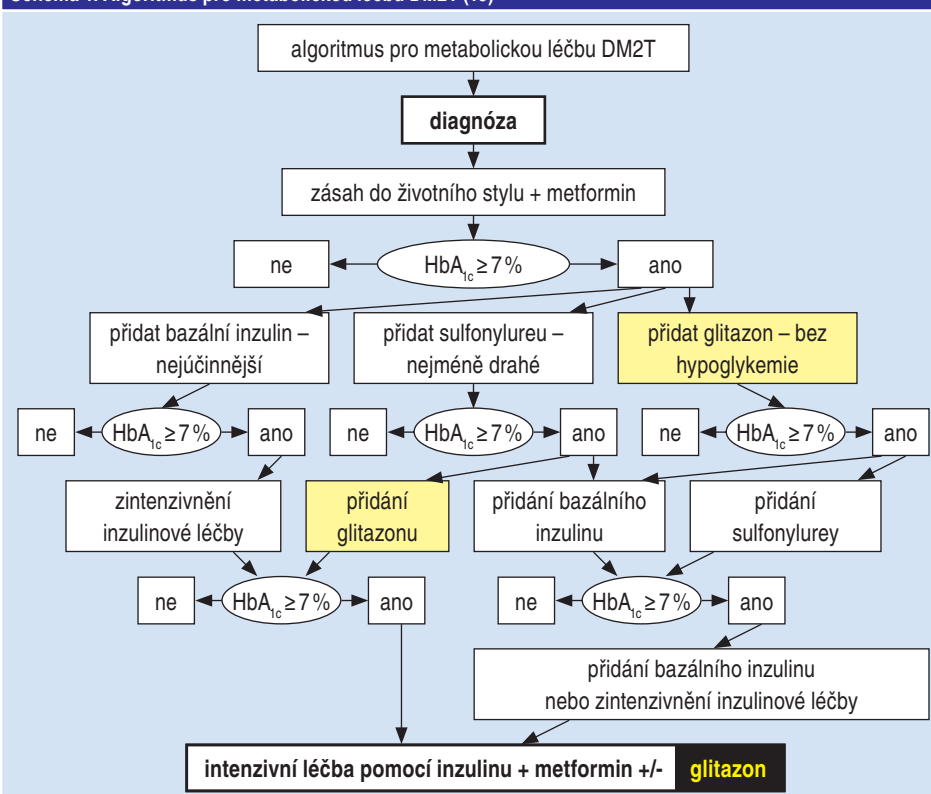
Indikace léčby pioglitazonu a rosiglitazonu v léčbě DM2T jsou nadále upřesňovány:

- u DM2T v dvojkominci se sulfonfylmočovinou, kde nelze použít metformin pro jeho nesnášenlivost
- v kombinaci s metforminem, kde monoterapie tímto preparátem nedosáhla požadované kompenzace diabetu
- v monoterapii u pacientů s nadváhou, kterým nelze podávat metformin
- pioglitazon je indikován také v kombinaci s inzulinem (v USA je možnost i kombinace rosiglitazonu – inzulin) (20, 22, 30).

Velká pozornost byla věnována přirozeně i nežádoucím účinkům:

- porucha funkce jater: není možné zahájení terapie glitazony u pacientů se zvýšenou hladinou jaterních transamináz (ALT > 2,5násobek horní hranice) nebo s jinými příznaky onemocnění jater (4).
- zvýšení hmotnosti: hmotnost pacientů během prvního roku terapie glitazonem se může zvýšit o 2–3 kg. Na zvýšení hmotnosti se podílí podpora tvorby tukové tkáně (5, 28), ale nutno myslet i na retenci tekutin!
- riziko kostních fraktur u žen léčených TZD: bylo zjištěno ve studii ADOPT, a je proto nutno dbát na kontrolu a zajištění dobrého stavu kostní tkáně pacientek. Stojí za povšimnutí, že většina těchto fraktur byla na distální horní (předloktí, ruka nebo zápěstí) nebo dolní (chodidlo, kotník, lýtková kost nebo tibie) končetině na rozdíl od klasických míst osteoporotických fraktur (27).
- otoky a retence tekutin: mírné otoky se vyskytují u 6–9 % pacientů a souvisí se zvýšením cévní permeability (23). Tyto pacienty je nutno pečlivě sledovat, zvláště pokud se týká srdeční funkce,

Schéma 1. Algoritmus pro metabolickou léčbu DM2T (15)



a hned při prvních příznacích zhoršení funkce je nutno léčbu glitazony přerušit. Zahájení léčby glitazony je kontraindikováno u pacientů se srdečním selháním nebo anamnézou srdečního selhání (NYHA I–IV) (tabulka 2) (17).

V roce 2007 byly zveřejněny metaanalýzy studií s rosiglitazonem, které poukazovaly na to, že pacienti léčení rosiglitazonem mají vyšší riziko vzniku infarktu myokardu a smrti z kardiovaskulárních příčin. Diskuze o bezpečnosti rosiglitazonu se rozpoutala poté, co se 21. května 2007 objevil na webových stránkách New England Journal of Medicine článek představující metaanalýzu 42 studií srovnávajících rosiglitazon s placebem nebo jinými látkami. Steven Nissen a Cathy Wolski uváděli signifikantní 43% zvýšení IM a tendenci téměř

dosahující statistickou signifikanci 64 % zvýšení kardiovaskulární mortality (18).

I na kongresu Americké diabetologické asociace (ADA) v červnu 2007 se věnovala řada sdělení terapii thiazolidindiony se zaměřením na spory o možných nežádoucích účincích rosiglitazonu. Polemika dala podnět i k velké sérii článků na základě prezentací ADA 2007 (2, 13). Zvýšení rizika infarktu myokardu bylo však založeno na datech, o kterých se má za to, že jsou méně než definitivní. Přesto vedla tato data k doporučení, aby klinici byli při preskripci rosiglitazonu obezřetnější (24). Další nedávná metaanalýza v podstatě stejných dat nezjistila žádné signifikantně zvýšené riziko kardiovaskulární mortality v důsledku jak rosiglitazonu, tak pioglitazonu (8).

Prozatímni analýza studie Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD) Study, určená specificky k prozkoumání kardiovaskulárních výsledků terapie rosiglitazonem, neodhalila žádné statisticky signifikantní účinky na IM, ale potvrdila riziko městnavého srdečního selhání u rosiglitazonu (6). Dále metaanalýza údajů klinické studie týkající se kardiovaskulárního rizika a pioglitazonu svědčila o tom, že toto léčivo má protektivní účinek (10).

Pokud se týká rizika retence tekutin a následného městnavého srdečního selhání, jež platí jak pro pioglitazon, tak rosiglitazon, je nyní kvantifikováno jako cca dvojnásobné zvýšení (8). Tato zjištění vedla k důraznějšímu varování v preskripčních informacích pro glitazony (schéma 1) (15).

Tabulka 2. Rizikové faktory srdečního selhání u pacientů léčených TZD

- srdeční selhání v anamnéze (syst. nebo diast.)
- anamnéza prodělaného IM nebo symptomatického onemocnění koronárních tepen
- hypertenze
- hypertrofie levé komory
- signifikantní onemocnění aortálních nebo mitrálních chlopní
- pokročilý věk (> 70 let)
- preexistující edém nebo současná léčba kličkovými diuretiky
- rozvoj edému nebo přírůstek hmotnosti při terapii TZD
- současné podávání inzulinu
- chronické selhání ledvin

TZD – thiazolidindiony

podle (17)

Nicméně při užívání glitazonu je nepochybně nutno větší opatrnosti zvláště u pacientů s rizikem městnavého srdečního selhání a je namístě pečlivě zvažovat, zda používat glitazony coby druhou volbu algoritmu terapie diabetiků 2. typu versus inzulin nebo sulfonylureová (resp. nesulfonylureová) antidiabetika. Avšak v dané době nelze považovat jako definitivní data z klinických studií týkající se zvýšených rizik thiazolidindionů. Studie, které probíhají, zatím nepřinášejí žádné varovné výsledky a dále pokračují bez jakýchkoliv omezení (12, 16). Není zatím proto závažných důvodů měnit algoritmus terapie diabetu 2. typu, kde jsou thiazolidindiony jako lék 2. volby především proto, že thiazolidindiony umožní účinně zasáhnout do nepříznivého progresivního vývoje diabetu 2. typu, mohou příznivě ovlivnit některé druhotné komplikace diabetu 2. typu a způsobují méně často hypoglykémii než ostatní antidiabetika 2. volby algoritmu.

Literatura

1. Bloomgarden ZT. Exploring Treatment Strategies for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2007; 30(10): 2737–2745.
2. Bloomgarden ZT. The Avandia Debate. *Diabetes Care*, 2007; 30(9): 2401–2408.
3. Doležal T. Léčba hyperglykémie u pacientů s diabetem 2. typu: konsensus EASD. *Farmakoterapie* 2007; 3(1): 83–86.
4. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study: a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–1289.
5. Elte JWF, Bliklé JF. Thiazolidindiones for the treatment of type 2 diabetes. *European Journal of Internal Medicine* 2007; 18: 18–25.
6. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, for the RECORD Study outcomes-an interim analysis. *N Engl J Med*, 2007; 357: 28–38.
7. Kvapil M, Doležalová L. Léčba inzulinem ve vyšším věku. *Interní Med*. 2007; 9 (10): 434–443.
8. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidindiones: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Lancet*, 2007; 370: 1129–1136.
9. Leiter LA. β -cell preservation: a potential role for thiazolidindiones to improve clinical care in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 963–972.
10. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SDJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trial. *JAMA* 2007; 298: 1180–1188.
11. Lipscombe LL, Gomes T, Lévesque LE, et al. Thiazolidindiones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA*, 2007; 298: 2634–2643.
12. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidindiones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation*, 2005; 111: 583–590.
13. Misbin RI. Lessons From the Avandia Controversy. *Diabetes Care*, 2007; 30(12): 3141–3144.
14. Miyazaki Y, et al. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 2784–2791.
15. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding the thiazolidindiones. *Diabetologia*, 2008; 51: 8–11.
16. National Heart, Lung, and Blood Institute: Questions and answers: use of rosiglitazone (Avandia) in the National Heart, Lung, and Blood Institute's Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) and Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trials (article online), 2007. Available from <http://www.nhlbi.nih.gov/new/press/07-rosi-qa.htm>. Accessed 11 July 2007.
17. Nesto RW. Et al. *Circulation*, 2003; 108: 2941–2948.
18. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 2007; 356: 2457–2471.
19. Olšovský J. Postavení thiazolidindionů v léčbě diabetes mellitus 2007. Předneseno na slavnostním Diabetologickém dni „Pokroky v diabetologii“, Zlín 21. 11. 2007.
20. Pelikánová T. Inzulín v léčbě diabetu 2. typu. Postgraduální medicína – mimořádná příloha 11. 9. 2007, 13–22.
21. Perušičová J. Co je nového na cestě od diabetu po kardiadiabetes. Praha: Geum 2006: 185 s.
22. Piňhová P. Thiazolidindiony v roce 2007. *Medical Tribune* 31/2007: 4–8.
23. Piňhová P, Perušičová J, Pelikánová M, Žákovičová E, Holay E. Nehypoglykemizující účinky perorálních antidiabetik. *Interní Med*. 2007; 9 (11): 507–513.
24. Psaty BM, Furberg CD. Rosiglitazone and cardiovascular risk. *N Engl J Med*, 2007; 356: 2522–2524.
25. Rosenstock J, et al. *Diabetes*. 2004; 53 (suppl 2): A 144.
26. Rybka J. Terapie diabetu 2. typu. In: *Diabetes mellitus – komplikace a přidružená onemocnění. Diagnostické a léčebné postupy*. Praha: Grada Publ. 2007: 53–66.
27. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittighoff E, et al. Thiazolidindione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91: 3349–3354.
28. Svačina Š. Trendy soudobé diabetologie, sv. 10, Praha: Galén 2005, 1. vydání, 225 s.
29. Škrha J. Současnost a perspektivy léčby diabetu – patofyziologické poznámky. Předneseno na slavnostním Diabetologickém dni „Pokroky v diabetologii“, Zlín 21. 11. 2007.
30. Šmahelová A. Inzulinoterapie u pacientů s diabetem 2. typu. *Farmakoterapie* 2007; 3(1): 34–38.

prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.
Diabetologické centrum IK IPVZ
Krajská nemocnice T. Bati a. s.
Havlíčkovy nábřeží 600, 762 75 Zlín
e-mail: rybka@bnzlin.cz



NABÍDNĚTE VÍC NEŽ JEN SLOVA,
VYUŽIJTE NOVÝ ZPŮSOB KOMUNIKACE.

KONGRESY HROU

HLASOVACÍ ZAŘÍZENÍ:

- ▶ oživí Vaši powerpointovou prezentaci
- ▶ zaujme publikum
- ▶ vhodné na kongresy, pro firmy, do škol
- ▶ až 70 hlasovacích stanic
- ▶ dosah 100 metrů
- ▶ okamžité vyhodnocení.

CENÍK PRONÁJMU:

Základní sada (10 hlasovacích stanic a notebook) / 10 000 Kč
Každá další hlasovací stanice (max. 60 ks) / 120 Kč
Dataprojektor BENQ MP720p / 1000 Kč

(ceny jsou uvedeny na 1 den bez DPH 19%)

SOLE
PRINT

KONTAKT: Solen print, s. r. o.
Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel. 582 397 409, mob. 777 622 029, fax 585 205 527
e-mail kominek@solen.cz