

Interní medicína

PRO PRAXI



www.solen.cz

ISBN 978-80-87327-12-8

Diabetologické minimum pro internisty

*Současné trendy
v terapii diabetu 2. typu*

Interní Med. 2009; 11(suppl. C)

Obsah

5 prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.

Slovo úvodem

6 prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.

**Léčba hyperglykemie u pacientů s diabetem 2. typu
(Postupy farmakoterapeutické intervence)**

23 doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

Inzulinová sekretagoga – deriváty sulfonylurey – nové poznatky

30 MUDr. Pavlína Pithová

**Metformin 2009 – lék první volby u pacientů
s diabetes mellitus 2. typu**

42 MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D.

**Místo thiazolidindionů (glitazonů)
v terapii diabetes mellitus 2. typu**

48 prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

**Inkretiny – hormonální systém s velkou budoucností
pro léčbu diabetu 2. typu**

57 prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

Diabetes a antiobezitika

64 prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.,
prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.

**Inzulin a inzulinová analogy
v léčbě diabetes mellitus 2. typu**

Vážené kolegyně, vážení kolegové, milí čtenáři!

Předkládáme Vám speciální supplementum časopisu *Interní medicína pro praxi*, které je tentokrát věnováno farmakoterapii diabetu 2. typu. Specialista v interní medicíně má přirozeně přehled o léčebných možnostech v diabetologii. Téma jsme zvolili proto, že oblast terapie diabetu zaznamenává další pozoruhodné poznatky, které je nutno integrovat do praxe lékaře pečujícího o diabetiky.

Reálným cílem léčby diabetes mellitus je v současné době dobrá kvalita života a prevence dlouhodobých komplikací. Abychom dosáhli tohoto náročného cíle, jsou doporučované způsoby léčby diabetu v současné době stále razantnější, agresivnější a komplexnější. Agresivnější terapie diabetes mellitus 2. typu (DM2T) vedla ke kombinací, multikomponentní terapii, která zahrnuje rozšířenou škálu perorálních anti-diabetik, moderní antiobezitika a další farmakoterapeutické přístupy (např. inkretinmimetika, gliptiny aj). Diabetici 2. typu potřebují nejdříve inzulinoterapii vzhledem k přirozenému průběhu nemoci a i v tomto směru nastal značný posun našich znalostí. Přestože se možnosti léčby diabetu s příchodem nových lékových skupin i typů inzulinů významně rozšiřují, jsou zatím nefarmakologická opatření nezastupitelná. Navzdory tomu všemu výsledky zahraničních studií i české epidemiologické studie ukázaly, že v terapii diabetu 2. typu nedochází ke zlepšení kompenzace. Tato nepříznivá skutečnost se promítá i do současných doporučení pro strategii léčby diabetu 2. typu. Doporučení vyjadřují zpřísněnou definici glykemické kontroly a vycházejí také z opakovaně potvrzených závěrů, že hyperglykemie je u diabetu 2. typu riziková pro manifestaci cévních komplikací.

Nové terapeutické možnosti nabízejí simultánní terapeutické intervence na široké frontě metabolických a kardiovaskulárních rizik u diabetiků 2. typu a jsou nepochybně příslibem dosud nenaplněných potřeb léčby DM2T. Cílem, který si kolektiv autorů předsevzal, je přiblížit čtenáři tyto aktuální poznatky alespoň v hlavních obrysech, avšak zároveň postihnout vše podstatné pro rozhodování o terapii v nejrůznějších klinických situacích.

prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.
hlavní editor

prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.

Diabetologické centrum IK IPVZ

Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Havlíčkovo nábřeží 600, 762 75 Zlín
rybka@bnzlin.cz

Léčba hyperglykemie u pacientů s diabetem 2. typu

(Postupy farmakoterapeutické intervence)

prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.

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

Terapeutická strategie diabetu 2. typu (DM2T) je odvozena od nových patofyziologických poznatků. Intenzivně jsou studovány potenciální buněčné mechanismy vedoucí k dysfunkci B-buněk, k diabetickým komplikacím i akceleraci aterosklerózy. Abychom předešli důsledkům hyperglykemie a dyslipidemie, jsou doporučovány stále razantnější, agresivnější a komplexnější cíle léčby diabetu. Agresivnější terapie DM2T vedla ke kombinální multikomponentní terapii a tento koncept je zakomponován i do algoritmů léčby DM2T. Neměnný je požadavek individualizace léčby, edukace pacienta a základ léčby DM2T – nefarmakologická opatření. Nové léky mají nepochybně příznivý dopad nejen na kontrolu diabetu, ale nabízejí i možnost simultánní terapeutické intervence na široké frontě metabolických a kardiovaskulárních rizik u diabetiků, jak bylo prokázáno četnými prospektivními klinickými studiemi.

Klíčová slova: farmakoterapie hyperglykemie, volba antidiabetik, fixní kombinace PAD, inzulinoterapie DM2T, algoritmus léčby, konsenzus ADA/EASD, doporučený postup péče o DM2T.

Interní Med. 2009; 11(suppl. C): 6–22

V posledních letech jsme svědky dalšího pokroku v pochopení složek v etiopatogenezi DM2T působících směrem k rozvoji tohoto onemocnění a ke vzniku diabetických cévních komplikací. DM2T je podmíněn nerovnováhou mezi sekrecí a účinkem inzulínu, ale zda je primární poruchou sekrece, nebo inzulinová rezistence (IR) není stále dořešeno. Bezpochyby se však obě poruchy vzájemně potencují a v době manifestace DM2T jsou obě tyto poruchy již přítomny.

Výzkum mění strategii léčby DM2T

Intenzivně jsou studovány potenciální buněčné mechanismy vedoucí k dysfunkci B-buněk, ke specifickým pozdním diabetickým komplikacím i akceleraci aterosklerózy. Nevyjasněné genetické závislosti DM2T znásobují komplexnost i heterogenitu metabolických procesů. Zda diabetický fenotyp nastane, závisí na řadě environmentálních faktorů. Tyto faktory mohou soustavně stresovat systém homeostázy

glukózy, zhoršují funkci B-buněk a vedou k inzulinové rezistenci. S tím, jak glykemie stoupá nad normální hodnoty, nastávají další defekty v systému glukózové homeostázy – fáze prediabetická. Významný podíl zde sehrává kromě glukotoxicity i lipotoxicita (1–7). DeFronzo na posledním kongresu ADA (2008) demonstroval, že v prediabetickém stavu se objeví inzulinorezistence u osob se zhoršenou glukózovou tolerancí. Prokázal, že inzulinorezistence je provázána sníženou funkcí a hmotou B-buněk. Inzulinová sekrece pak následně progresivně klesá, až dochází k manifestaci DM2T. Ukázal, že logaritmus inzulinové sekrece/inzulinové rezistence je nepřímo úměrný. V etiopatogenezi diabetu se dále zmiňoval, že u DM2T dochází také k deficitu glukagon-like peptidu 1 (GLP-1) a rezistenci na glukózodependentní inzulinotropní peptid (GIP). Dalším faktorem zhoršujícím inzulinovou sekreci, který DeFronzo zkoumal, je lipotoxicita se zvýšením plazmatických volných mastných kyselin a role hyperglykemie, která zhoršuje inzulinovou rezistenci – fenomén glukotoxicity. Dalším faktorem, který podle autora přispívá k selhání B-buněk, je zvýšené ukládání polypeptidu amyloidu. Probral nové poznatky, které vedou ke zhoršení glukózového transportu a snížení syntézy glykogenu u diabetes mellitus 2. typu, defekty v působení inzulinu na receptorové i nitrobuněčné úrovni (úloze mitochondrií i aktivace prozánětlivých metabolických cest) (8).

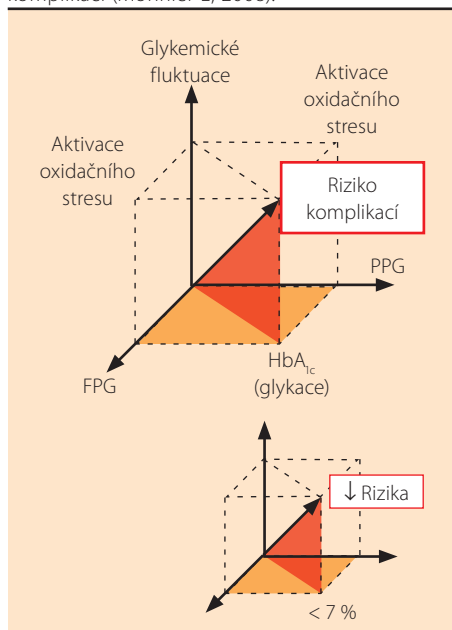
V řadě studií je v současnosti dokladováno, že i řada látek proteinové povahy, které jsou produkovány tukovou tkání, tzv. **adipokiny**, se může podílet na rozvoji diabetes mellitus 2. typu. Obezita je charakterizována poruchou koncentrace adipokinů i rozvojem prozánětlivého stavu,

který je asociován s rozvojem inzulinové rezistence. Jeho hladiny jsou u obézních diabetiků 2. typu sníženy, což vede k inzulinové rezistenci (9).

V poslední době jsou intenzivně studovány potenciální buněčné mechanismy a jejich příčiný vztah k dysfunkci B-buněk a následně jejich **apoptóze** u diabetiků 2. typu (10).

Moderní trendy v diabetologii se intenzivně zaměřují na postupy, jež mohou ovlivnit oxidační stres, jeden ze základních biochemických procesů, a jsou podkladem obou typů diabetu. Oxidační stres dále vede k dysfunkci mitochondrií a tím ke svému dalšímu prohloubení. Vedle toho zvyšuje tvorbu dalších faktorů a aktivních proteinů, které jsou hlavními transformačními

Obrázek 1. Doporučený model pro ilustraci patofyziologických důsledků nadměrné glykace proteinů a aktivace oxidačního stresu na riziko diabetických komplikací (Monnier L, 2008).



faktory zánětu. Toto propojení vede k poškození buněk a tkání. Oxidační stres podle současného stavu hraje klíčovou úlohu i v patogenezi cévních změn při diabetes mellitus (7) (obrázek 1).

Chronická hyperglykemie se podílí na zvýšené neenzymové glykaci proteinů, vystupňované tvorbě polyolů a hexosaminu aktivací proteinkinázy C. Glukóza se dostává při hyperglykemii po koncentračním spádu do nitra buňky, zvýší se tak přeměna glukózy v Krebsově cyklu, následně elektronů v dýchacím řetězci mitochondrií, a to vše vede k tvorbě superoxidových radikálů. Hyperglykemie tak generuje oxidační stres uvnitř buňky a glykace, tvorba polyolů a ostatní jsou následkem vyššího stupně oxidačního stresu. Dnes zcela převažuje názor, že reaktivní formy kyslíku hrají centrální úlohu v patogenezi endotelové dysfunkce a cévních změn (11, 12, 13).

Tyto patogenetické mechanismy aktivují závažné reakce s tvorbou cytokinů a následnou stimulací exprese transformačních a růstových hormonů (14).

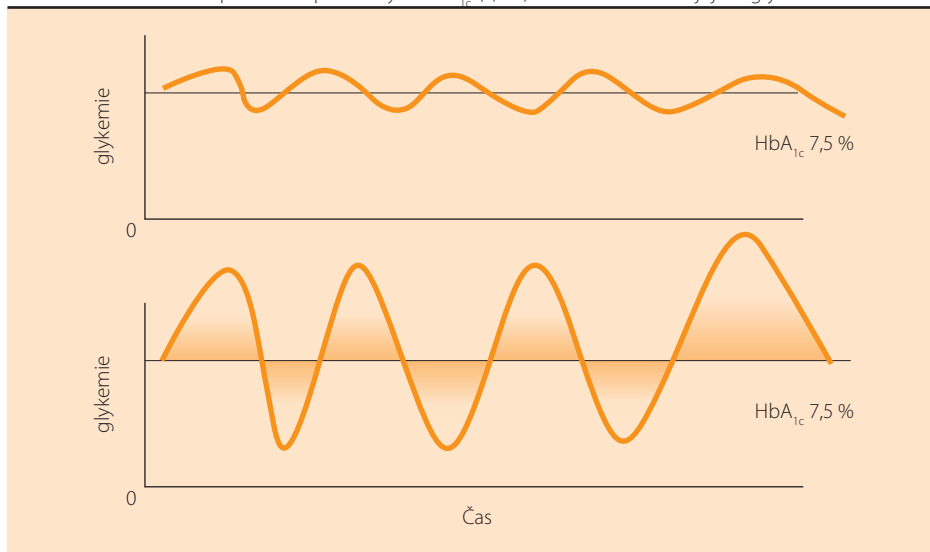
Podle místa porušeného metabolismu na molekulární úrovni jsou postupně objasňovány mechanismy způsobující diabetické cévní komplikace při nedůsledné a neuspokojivé kompenzaci diabetu, některé z nich jsou pro kliniku mimořádně významné.

Postprandiální hyperglykemie (PPG) je dominantní metabolickou poruchou v postprandiální době. Je to jedna z nejčastějších abnormalit glukózové homeostázy u DM2T a je způsobena poruchou (deficitem) časně první fáze inzulinové sekrece (15). Nejvýznamnější je zjištění, že akcelerace aterosklerózy může být důsledkem kumulativního vlivu postprandiální hyperglykemie. PPG působí na vaskulární endotel toxickým

účinkem, zprostředkovaným oxidačním stresem, který se dále zvyšuje hypertriglyceridemií (7, 16). Nedávné studie prokázaly, že PPG je u DM2T nezávislým rizikovým faktorem aterosklerózy. Klinická data nasvědčují tomu, že PPG je běžný jev i u pacientů, které lze mylně považovat za metabolicky kompenzované (16, 17). PPG může přispívat ke glykemické zátěži více než glykemie nalačno (FPG) zejména v situacích, kdy glykemické exkurze (amplitudy) jsou velké (obrázek 2).

Exkurze postprandiální glukózy jsou u diabetiků 2. typu nezávislými rizikovými faktory KV morbidity a mortality. Kolísání glukózy v postprandiálním období vyvolává více oxidačního stresu než chronická trvající hyperglykemie a tak může vést k endotelální dysfunkci, cévnímu zánětu a mikrovaskulárním komplikacím (18, 19).

Metabolická paměť buněk: výzkum se zaměřil na fenomén metabolické buněčné paměti na základě přetrvávajícího snížení rizika incidence kardiovaskulárních komplikací a mortality vlivem dlouhodobě lepší kompenzace, jak bylo dokumentováno ve studiích UKPDS, STENO 2 a DCCT/EDIC. Fenomén spočívá na skutečnosti, že jestliže je tkáň vystavena hyperglykemii, dochází ke stimulaci některých genů v buňce a následně ke zvýšené expresi některých proteinů. K tomuto jevu dochází např. u endotelových nebo mezangiálních buněk (20). K těmto změnám dochází nejen při hyperglykemii, ale také při oscilující koncentraci glukózy. Z hlediska klinického je v tomto smyslu kritické zvýšení hyperglykemie postprandiálně. Buňka si tyto podmínky uchovává v paměti, což významně ovlivňuje rozvoj cévních změn (21). Proto je z fyziologického hlediska nejlepší, aby doba této „buněčné aktivace“

Obrázek 2. Diabetičtí pacienti s podobným HbA_{1c} (7,5%) a možné kolísání jejich glykemií v čase

byla co nejkratší. Pro klinickou praxi uvedený jev metabolické paměti podporuje požadavek co nejlepší kompenzace diabetu, a to ihned od zjištění diagnózy (22).

Apoptóza B-buněk u DM2T: faktory, které ovlivňují apoptózu B-buněk u DM2T, jsou kromě hyperglykemie a zvýšené hladiny volných mastných kyselin zejména cytokiny, leptin a amylin. K vývoji metabolických a cévních změn dochází u DM2T již při ztrátě 20 % pankreatických B-buněk a k dalšímu úbytku masy B-buněk dochází v průběhu onemocnění DM2T. Snížení požadavku na B-buňku zlepší sekreci a prodlouží životnost B-buněk (10). Nejúspěšnější intervencí chránící B-buňku je snížení nároků na B-buňku, krátkodobá intenzivní inzulínová léčba a včasná léčba antidiabetiky. Ochrana a obnova ostrůvkových buněk byla popsána u thiazolidindionů, inkretinových mimetik a gliptinů (23–26).

Terapie se odvíjí od nových patofyziologických poznatků. Postupně, jak se daří objasňovat podstatu molekulárního základu orgánových dysfunkcí a jak se nám daří modifikovat environmentální faktory, můžeme dosáhnout příznivého obratu paradigmatu léčby diabetu 2. typu. Podle výsledků klinických studií (UKPDS, DCCT, PRO-active Study, STENO 2 aj.) (27–32) účinná léčba hyperglykemie a dosažení cílových hodnot výrazně snižují morbiditu a mortalitu na diabetes mellitus. Terapie hyperglykemie je součástí komplexních opatření, která zahrnují i léčbu hypertenze, dyslipidemie, obezity a dalších projevů metabolického syndromu (MS) (5, 33–36). Léčebný plán nemocného má být navržen tak, aby se dosáhlo optimální kompenzace diabetu co nejdříve po stanovení diagnózy s přihlédnutím k věku, zaměstnání, aktivitě, přítomnosti komplikací, přidruženým chorobám, sociální situ-

aci a osobnosti nemocného. Nefarmakologická léčba – úprava životního stylu, snížení hmotnosti a zvýšení fyzické aktivity – tvoří základ léčby diabetu 2. typu.

Farmakologická léčba se zahajuje ihned při stanovení diagnózy diabetu.

Cílové hodnoty terapie DM2T

Doporučení České diabetologické společnosti 2009 jsou upravena podle konsenzu léčby DM2T ADA/EASD 2008. Doporučení vyjadřují zpřísněnou definici glykemické kompenzace, ideálně při nepřítomnosti závažných hypoglykemií a bez hmotnostních přírůstků. Léčba by měla

být agresivní, s kontrolou HbA_{1c} každé 3 měsíce a opakovanou revizí režimových opatření, dokud není dosaženo HbA_{1c} pod 4,5 % u osob s nízkým rizikem nežádoucích příhod (tj. bez závažných přidružených chorob), kdežto u osob s přidruženými závažnými chorobami, u nichž hypoglykemie zvyšují riziko komplikací, postačuje cílová hodnota HbA_{1c} do 6,0 % (dle IFCC). Po dosažení cílových hodnot HbA_{1c} je minimální frekvence kontrol 1x za 6 měsíců. K osobám s nízkým rizikem se řadí pacienti s krátce trvajícím diabetem, bez cévních změn a s hodnotami glykovaného hemoglobinu do cca 7,0 %. Cíle léčby by měly být vždy stanoveny individuálně (37) (tabulka 1).

Tabulka 1. Cíle léčby nemocného s diabetem (Doporučení ČDS, 2009)

Ukazatel	Požadovaná hodnota
HbA _{1c} (%)*	< 4,5 (< 6,0)
Glykémie v žilní plazmě nalačno / před jídlem (mmol/l)	≤ 6,0 (< 7,0)
Hodnoty glykémie v plné kapilární krvi (selfmonitoring)	
nalačno / před jídlem (mmol/l)	4,0–6,0 (< 8,0)
postprandiální (mmol/l)	5,0–7,5 (< 9,0)
Krevní tlak (mmHg)	< 130 / 80
při proteinurii nad 1 g/24 u diabetu 2. typu	
či mikroalbuminurii u diabetu 1. typu	< 125 / 75
Krevní lipidy	
celkový cholesterol (mmol/l)	< 4,5
LDL cholesterol (mmol/l)	< 2,5
HDL cholesterol (mmol/l) : muži / ženy	> 1 / > 1,2
triacylglyceroly (mmol/l)	< 1,7
body mass index**	< 27
obvod pasu: ženy (cm) / muži (cm)	< 80 / < 94
Celková dávka inzulínu/24 hodin/kg hmotnosti (IU)	< 0,6

*HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin – podle IFCC s normálními hodnotami do 4 %

** u nemocných s nadváhou a obezitou je cílem redukce hmotnosti o 5–10 % a následně její udržení

*** u diabetiků po kardiovaskulární příhodě LDL cholesterol pod 2,0 mmol/l

Upraveno podle Společných doporučení českých odborných společností pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění (47)

() V závorce jsou uvedeny doporučené hodnoty pro diabetiky s vysokým kardiovaskulárním rizikem, ale tyto cílové hodnoty je vhodné většinou stanovit individuálně.

Farmakoterapie DM2T

Lékem první volby je metformin, a to již od začátku stanovení diagnózy diabetu. Výjimkou je situace, kdy závažnost poruchy glykoregulace nebo klinický stav vyžadují použití zpočátku inzulin. Pokud monoterapie nevede k dosažení požadované kompenzace (hodnoty $HbA_{1c} < 5,3\%$), je třeba zvolit jednu z variant kombinované terapie perorálními antidiabetiky (PAD) nebo inzulinem. Hodnota HbA_{1c} kolem $5,3\%$ je obvyklou hranicí, kdy se reviduje léčba (37). Léčba je vedena tak, aby se výsledky co nejvíce přiblížily cílovým hodnotám, a to vždy s průměrnou dávkou farmaka při monoterapii nebo její kombinaci a při respektování všech kontraindikací léčby. Při léčbě se klade důraz na dosažení cílových hodnot postprandiální glykemie. Cíle léčby jsou stanoveny individuálně se zřetelem na zdravotní stav pacienta a s přihlédnutím k věku a ostatním okolnostem určujícím dodržování léčebného režimu.

Léčba inzulinem se doporučuje obvykle až tehdy, pokud se neuspěje s dvojkombinací perorálních antidiabetik. Není to ovšem podmínkou. Při nepřítomnosti kontraindikací je považován za nejvhodnější kombinaci s inzulinem metformin. Tam, kde je to indikováno, je namísto i některý z intenzifikovaných režimů inzulinoterapie, ve výjimečných případech terapie inzulinovou pumpou (36, 38, 39).

K volbě antidiabetika

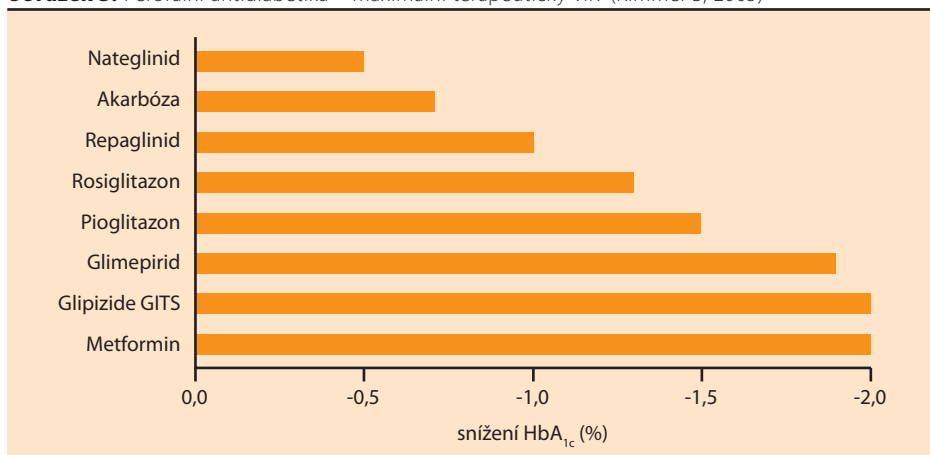
Při výběru vycházíme ze základních vlastností farmakologických skupin. Při zahájení terapie je jedním z důležitých základních kritérií výběru rychlost a síla hypoglykemického potenciálu antidiabetika. Dále je třeba zvážit extrapancreatické

účinky antidiabetik včetně vlivu na kardiovaskulární aparát. Vždy je nutno vyhodnotit biologickou dostupnost po aplikaci antidiabetika, farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti, vylučování močí nebo žlučí, vzít v úvahu vazbu na plazmatické bílkoviny, specifickou vazbu na pankreatickou podjednotku sulfonylureového receptoru (SUR1) v pankreatu. Je to zvláště důležité u sulfonylureových preparátů ovlivňujících podjednotku SUR2A v myokardu či SUR2B v cévách. Je třeba zvláště zhodnotit riziko hypoglykemie a možné zvýšení hmotnosti, možnou změnu účinku při přidružených onemocněních, ale i celou řadu dalších možností souvisejících s užíváním toho kterého léku. Je vždy nezbytný individuální přístup ke každému pacientovi, v úvahu je nutno brát jeho specifické potřeby a schopnosti při plnění konkrétních terapeutických cílů (4, 40) (obrázek 3).

V ideálním případě by antidiabetikum mělo splňovat následující požadavky:

- žádoucí snížení hyperglykemie
- dlouhotrvající nezměněný účinek
- snížení nebo neutrální ovlivnění BMI
- minimální riziko hypoglykemií
- pozitivní (neutrální) vliv na masu B-buněk
- minimální nežádoucí vedlejší účinky
- snížení ovlivnění rizika KV komplikací (41).

Při zahájení terapie se u diabetiků 2. typu podává metformin v monoterapii. Pokud se při monoterapii metforminem nedosáhne cílových hodnot kompenzace, můžeme přidat v indikovaných případech k metforminu inzulin, ale zpravidla volíme kombinaci PAD a léčbu inzulinem doporučujeme až tehdy, pokud se neuspěje s dvojkombinací PAD.

Obrázek 3. Perorální antidiabetika – maximální terapeutický vliv (Kimmel B, 2005)

Snaha o agresivnější terapii DM2T vedla ke strategii kombinované terapie. Antidiabetika s různým mechanismem účinku mají synergický účinek (tabulka 2).

Kombinace metforminu se sulfonylureovými preparáty je indikována u pacientů s manifestním duálním defektem – inzulinovou rezistencí

a deficitem inzulinu. Kombinace metforminu s thiazolidindiony (TZD) je vhodná u pacientů s obezitou a dalšími příznaky metabolického syndromu. Thiazolidindiony stimulují vychytávání a utilizaci glukózy ve svalech a mají menší účinek na supresi hepatální produkce glukózy. Metformin naopak má větší účinek na supresi

Tabulka 2. Fixní preparáty (Šmahelová A, 2009)

Dostupné na našem trhu	
Glibomet	metformin 400 mg + glibenklamid 2,5 mg
Glucovance	metformin 500 mg + glibenklamid 2,5/5 mg
Avandamet	metformin 500/1000 mg + rosiglitazon 1/2/4 mg
Dostupné v zahraničí	
Metaglip	metformin 250/500 mg + glipizid 2,5/5 mg
Actoplus met	metformin 500/850 mg + pioglitazon 15 mg
Avandaryl	rosiglitazon 4/8 mg + glimepirid 1/2/4 mg
Duetact	pioglitazon 30 mg + glimepirid 2/4 mg
Eucreas	vildagliptin 50 mg + metformin 500/850 mg
Janumet	sitagliptin 50 mg + metformin 500/1000 mg

hepatální produkce glukózy než na vychytávání a utilizaci glukózy ve svalech. U pacientů, u kterých není z různých důvodů metformin indikován, je možné kombinovat thiazolidindiony s glimepiridem. Na trh se uvádí kombinace metforminu a gliptinů (Janumet – MTF + sitagliptin; Eucreas – MTF + vildagliptin) (42–44).

Akarbózu, miglitol používáme v kombinaci se sulfonylureou nebo metforminem s cílem korekce postprandiální hyperglykemie. Lze zvolit také trojkombinaci, např. glitazon, metformin a sulfonylureový preparát. Je však nutno brát v úvahu vlastnosti každého preparátu zvlášť a v praxi brát v úvahu další okolnosti včetně ceny preparátu. Kombinovaná léčba PAD představuje komplexnější nápravu diabetické poruchy a má významnější hypoglykemizující účinek. Můžeme použít nižších dávek obou léčiv a tak snížit riziko nežádoucích účinků i sekundárního selhání léčby (41, 45) (tabulka 3).

Užitečné rady pro kombinaci terapii

- Jestliže jedno PAD nesníží glykémii na požadované hodnoty, záměnou za jiné PAD se málokdy dosáhne lepší glykemické kompenzace. Avšak kombinace dvou PAD s různým účinkem má za následek zlepšení glykemické kontroly.
- Většina PAD dosahuje svých účinků při dvou třetinách maximální dávky doporučené výrobcem. Podávání maximálních dávek jedné látky, než se přidá druhá, není zpravidla ekonomicky efektivní a často zvýší vedlejší účinky.
- U diabetiků 2. typu jsou inzulin před spaním a PAD přes den často stejně účinné jako vícecetné injekce inzulinu.
- Asi 5–10% dospělých s fenotypickým diabetem 2. typu jsou ve skutečnosti pomalu se rozvíjející diabetici 1. typu (latentní autoimu-

Tabulka 3. Modus účinku PAD

Skupina / látka	Primární modus účinku				Primární účinek na glykémii	
	Zpoždění absorpce sacharidů	Zvýšení sekrece inzulinu	Snížení produkce hepatické glukózy	Zvýšení periferní utilizace glukózy	Snížení FPG	Snížení postprandiální glykemie
Inhibitor alfa-glukosidázy (akarbóza, miglitol)	+++	0	+	0	+	+++
Sulfonylurea (glipizid, glyburid, glimepirid)	0	+++	+++	+++	+++	+
Repaglinid	0	+++	++	+++	++	+++
Nateglinid	0	+++	++	+++	+	+++
Metformin	±	0	+++	+	++	+
Thiazolidindiony (pioglitazon, rosiglitazon)	0	0	+	+++	+	+
0 žádný účinek, + malý účinek, ++ střední účinek, +++ výrazný účinek, ± variabilní účinek						

nitní diabetes u dospělých – LADA). Během prvních 6 let od diagnózy budou pravděpodobně potřebovat terapii inzulínem.

- Dlouhodobá terapie vyššími dávkami PAD se nedoporučuje, neboť nevede k požadovanému zlepšení kompenzace a může zvyšovat riziko nežádoucích účinků (4).

Antiobezitika jsou vhodná u diabetiků s BMI 27/kg/m² a více zejména se současnou arteriální hypertenzí nebo hyperlipoproteinemií, resp. při vysokém kardiovaskulárním riziku.

Kombinace PAD a inzulínu u DM2T

Kombinace inzulínu a metforminu večer, thiazolidindionů nebo sulfonylurey ráno je alternativou přímého nasazení inzulínu samotného, i prostředkem suplementace účinnosti inzulínu. Obecně se podává sulfonylurea, thiazolidindiony nebo metformin s prvním jídlem dne a před spaním je to intermediární nebo dlouhodobý inzulín. Při nepřítomnosti kontraindikací je nejvhodnější kombinovat inzulín s metforminem. Přitom se volí některý z inzulínových režimů. Doporučuje se, aby pacient nejdříve dosáhl celkové denní dávky inzulínu 0,7 j/kg, poté přidat inzulínový senzitizer – metformin (46).

Farmakologické intervence postprandiální glykemie

Farmakologické intervence zaměřené na postprandiální glykemické exkurze snižují jak oxidační stres, tak cévní zánět (47). Monnier a kol. (18) vyslovil domněnku, že PPG je problematická už od hodnot HbA_{1c} 6,5 %. Doporučené terapeutické přístupy, jimiž lze snižovat postprandiální hyperglykémii, jsou následující:

- Krátkodobé humánní inzuliny nebo lépe rychlá inzulínová analoga, jelikož jejich farmakokinetika lépe napodobuje fyziologické farmakokinetické profily (7).
- Z perorálních antidiabetik jsou to inhibitory alfa-glukosidázy, glinidy a thiazolidindiony. Akutní odpověď B-buněk na sekreci inzulínu je popisována taktéž ve studiích s inkretinovými mimetiky a gliptiny (48).

Algoritmus léčby diabetu 2. typu

Výsledky klinických studií již v 90. letech minulého století prokázaly, že pokud dosáhneme normalizace hodnot glykemií, má to zásadní význam pro prevenci mikrovaskulárních komplikací. Na základě těchto studií DCCT, UKPDS, PRO-active a dalších se měnila strategie léčby diabetu 2. typu (49). Na základě těchto trendů začala být důsledně preferována snaha o dosažení léčebného cíle v mezích normálních hodnot glykemie, rychlé úpravy léčby kombinací antidiabetik a včasné podávání inzulínu. V letech 2005–2006 byla vypracována doporučení IDF, ADA/EASD pro léčbu hyperglykemie u diabetiků 2. typu vycházející z klinických důkazů (50, 51). Tento algoritmus představující konsenzus léčebných postupů byl přijat prakticky všemi odbornými společnostmi. Považuji za vhodné připomenout, že tento přístup k léčbě pro praxi byl rozdělen do tří po sobě následujících kroků:

1. „Změna životního stylu + metformin“ – zásah do životního stylu a jeho posilování při každé návštěvě je zásadním léčebným opatřením. (Dnes je doporučováno i zahájení terapie metforminem ihned po odhalení diagnózy.) Dávka metforminu by měla být titrována během 1–2 měsíců do max. efektivní dávky.

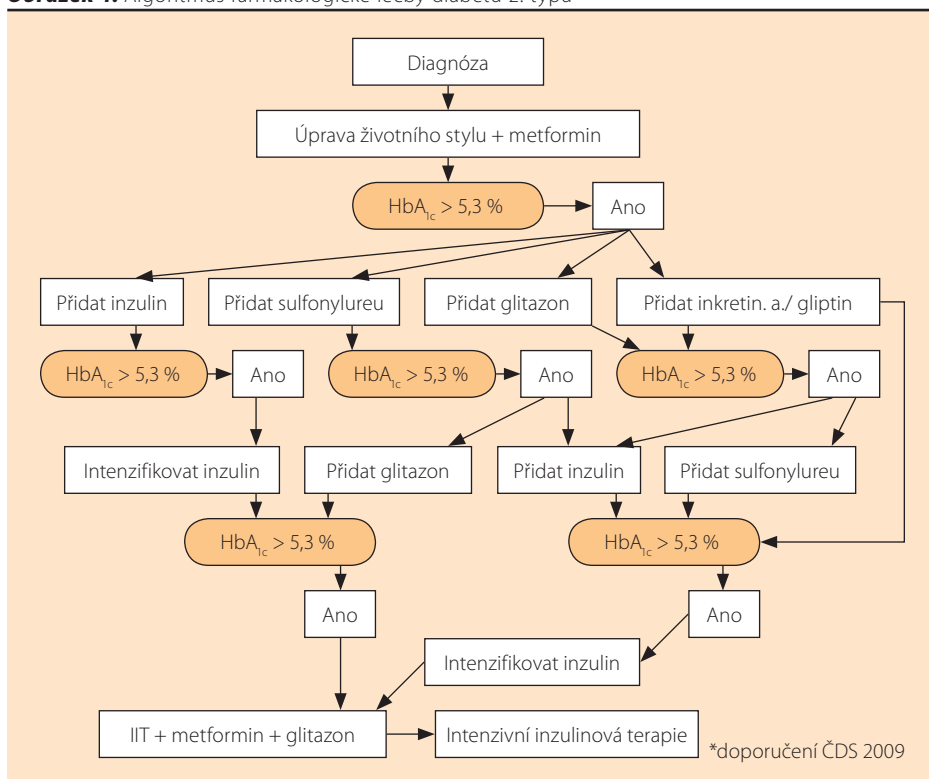
2. „Další medikace“ – při trvajících hodnotách $\text{HbA}_{1c} \geq 7\%$, DCCT rovnajícím se asi 5,5 %, dle IFCC je namístě k metforminu přidat druhý lék – derivát SU nebo glitazony nebo inzulin.
3. „Další úpravy terapie“ – při neúspěšné kompenzaci při dvojkombinaci je namístě trojkombinační léčba nebo inzulinoterapie. Tři perorálně užívaná antidiabetika lze použít, nicméně na základě účinnosti a nákladů se upřednostňuje terapie inzulinem (52) (obrázek 4).

Ačkoliv význam zlepšené kompenzace diabetu nebyl nikdy zpochybněn pro prevenci

mikrovaskulárních komplikací, jiná situace byla v hodnocení významu těsné kompenzace diabetu pro prevenci makrovaskulárních komplikací. Teprve výsledky velkých prospektivních klinických studií, především UKPDS, DCCT/EDIC, ADVANCE, ACCORD a VADT (19, 53–55), prokázaly, že snížení glykemie k normálním hodnotám snižuje riziko kardiovaskulárních komplikací. Prakticky ve stejné době byl vydán **nový algoritmus terapie diabetu ADA/EASD** (56). Je namístě připomenout stručně přínos těchto studií.

Studie Diabetes Complications and Control Trial (DCCT) se stala revolucí v diabetologii v tom,

Obrázek 4. Algoritmus farmakologické léčby diabetu 2. typu



že potvrdila spojitost mezi hyperglykemií a diabetickými komplikacemi (27). HbA_{1c} se stal primárním parametrem studie tím, že poskytoval integrované a reprodukovatelné měřítko dlouhodobé glykemické kontroly.

Původní studie UKPDS (1977–1997) přispěla k poznání etiopatogeneze diabetu 2. typu a zásadním způsobem ovlivnila terapeutickou strategii, která od té doby je razantnější, agresivnější a komplexnější, a od těch dob je součástí léčby diabetika 2. typu i snaha o normalizaci dalších rizik a metabolických odchylek (57). Dominantním zjištěním byl především poznatek, že intenzivní léčba příznivě ovlivňuje výskyt specifických diabetických komplikací, dále průkaz účinnosti metforminu u obézních diabetiků (30). Na základní studii navazovala studie UKPDS – Post Trial Monitoring (1997–2007), která byla prezentována v roce 2008 na kongresu EASD v Římě (28).

Cílem studie bylo následně desetileté sledování diabetiků 2. typu, kteří ukončili studii UKPDS, se zaměřením na zachování zlepšené kontroly glykemie a dlouhodobého efektu intenzivní léčby diabetu na makrovaskulární komplikace (29).

Výsledky, které byly zjištěny, jsou uváděny v souladu s původní randomizací do skupin (intenzivní vs. konvenční kontrola glykemie). Rozdíl v hodnotě HbA_{1c} v době ukončení studie UKPDS v roce 1997 vymizel již po prvním roce následného sledování. Závěry této observační studie UKPDS byly obdobné jako u diabetiků 1. typu ve studii DCCT/EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) (58), ve které nemocní byli taktéž po skončení studie DCCT dále sledováni po dobu 10 let, a až u obou skupin původně léčených ve studii DCCT jak

intenzifikovaným, tak konvenčním režimem byly srovnatelné hladiny HbA_{1c} (8%), měla intenzivně léčená skupina nadále méně mikrovaskulárních komplikací, a navíc i méně kardiovaskulárních příhod (riziko kardiovaskulárního úmrtí bylo menší o 42%). Stejně tak i u diabetiků 2. typu ze skupiny s intenzivní kontrolou glykemie během studie UKPDS (léčených SU/inzulinem i metforminem) byla po 10 letech zjištěna setrvalá, statisticky signifikantní redukce rizika pro mikrovaskulární cíle a redukce rizika pro infarkt myokardu a celkovou mortalitu (59).

Mechanismy ochranného vlivu dočasně lepších kompenzace cukrovky během studie DCCT/EDIC i desetileté postintervenční studie UKPDS na cévní komplikace jsou vysvětlovány fenoménem tzv. glykemické (metabolické) paměti nebo také „dědictvím“ předešlé těsné kontroly glykemie. Zatím chybí vysvětlení pro rozdílné účinky hyperglykemie v mikrovaskulární a makrovaskulární oblasti. Jsou zkoumány v této souvislosti další četné biologické mechanismy a kombinace endogenních a exogenních faktorů, které akcelerují aterosklerotické postižení cév u diabetiků.

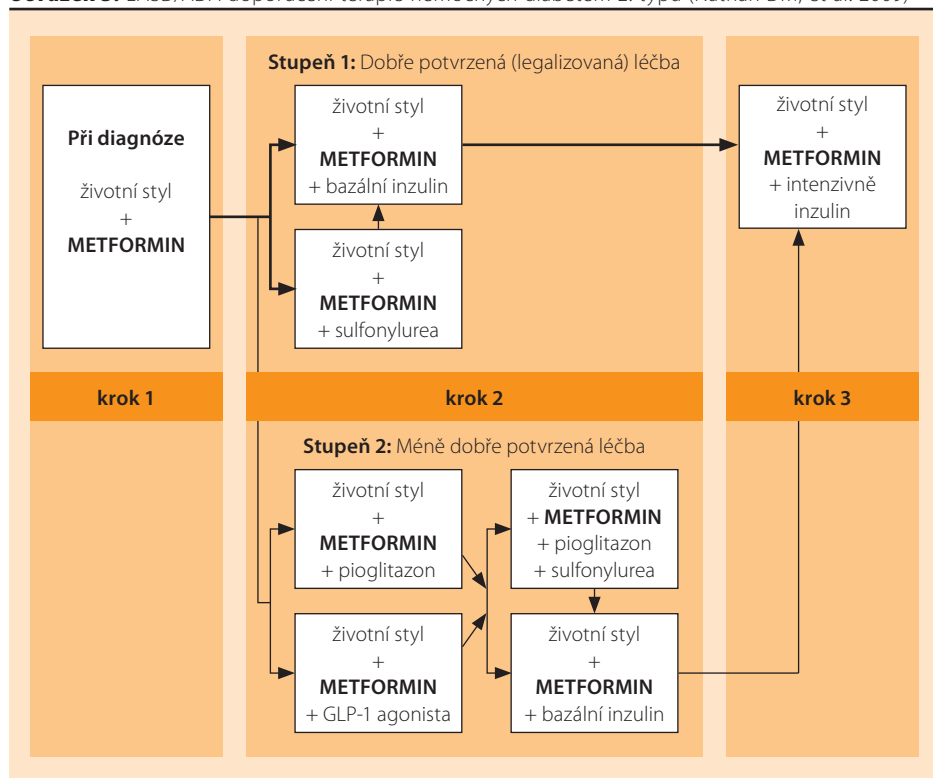
Studie ACCORD, ADVANCE a VADT byly koncipovány tak, aby prokázaly význam intenzivní léčby s cílem dosáhnout HbA_{1c} blízké normálním hodnotám vzhledem k manifestaci kardiovaskulárního postižení (19, 53, 60). Výsledky těchto studií však efekt intenzivní léčby jednoznačně neprokázaly, a dokonce vzhledem k vyšší úmrtnosti na kardiovaskulární příhody byla studie ACCORD předčasně přerušena (54). Potenciálním vysvětlením této skutečnosti však může být příliš časté měnění medikace u těchto pacientů s cílem rychle dosáhnout normoglykemie u diabetiků s dlouhým trváním diabetu

s mnoha komorbiditami, ale obviňovány bývají i jiné příčiny – nesledované interakce léků nebo výrazný přírůstek hmotnosti. Ve studii ADVANCE nebyla prokázána vyšší kardiovaskulární mortalita, ale neprokázalo se ani nižší mortalitní riziko (55). Jak vysvětlit rozporuplnost výsledků těchto studií? Výsledky studie ADVANCE jsou pro pochopení těchto diskrepancí a současně pro navržení optimální strategie pro léčbu diabetu stejně tak jako studie UKPDS naprosto klíčové. Do studie ADVANCE byl zavzat dvojnásobný počet pacientů oproti studii UKPDS. Byla to tedy největší dosud provedená klinická prospektivní

studie v diabetologii (61). Ve studii ADVANCE bylo v intenzivně intervenované větvi dosaženo velmi dobré kompenzace $< 5,3\%$ HbA_{1c} (IFCC) u 81 %. U 64 % byla hodnota glykovaného hemoglobinu $< 4,8\%$ (IFCC).

Největším přínosem studie ADVANCE je, že výsledky ukázaly, že intenzivní terapie nezvyšující riziko hypoglykemie neovlivňuje negativně riziko úmrtí. Zásadní je i zjištění, že od čtvrtého roku sledování je zřetelná tendence snížení mortality u osob s intenzivní léčbou. Tento výsledek je shodný s prodlouženým sledováním souboru pacientů ve studii UKPDS, což svědčí pro to, že

Obrázek 5. EASD/ADA doporučení terapie nemocných diabetem 2. typu (Nathan DM, et al. 2009)

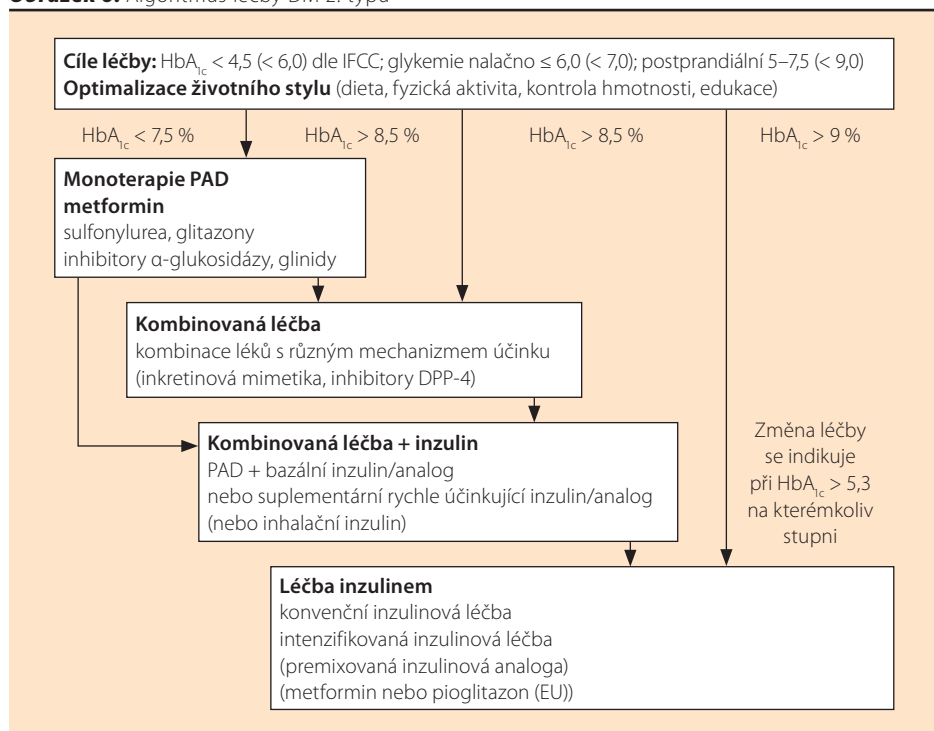


intenzivní léčba snižuje v dlouhodobém horizontu riziko smrti u pacientů s diabetem 2. typu („fenomén paměti“) jako u UKPDS (61). Z toho je zřejmé, že studie ADVANCE nemohla v pětiletém horizontu prokázat signifikantně pozitivní dopad zlepšené kompenzace na incidenci akutního infarktu myokardu (62).

V aktualizovaných doporučeních pro terapii diabetu 2. typu ADA/EASD, která byla vydána v lednu 2009, je respektován přístup k léčbě do tří po sobě následujících kroků, ale nově jsou léčebné postupy rozděleny podle klinických důkazů na dobře a méně dobře potvrzenou léčbu (obrázek 5).

Je namístě také poznamenat, že konsenzus ADA a EASD není určen specialistům diabetologům, nýbrž obecně všem lékařům zabývajícím se péčí o diabetika. Autoři se snažili o určité zjednodušení při rozhodování o volbě farmakoterapie u DM2T. Simplifikace obecně vede k nepřesnostem v řešení jednotlivých případů a je také na úkor individualizace terapie. V nově doporučeném algoritmu ADA/EASD schází dostatečné zdůraznění významu postprandiální glykemie, který upřesňuje a lépe definuje cestu pro výběr antidiabetické terapie. Nelze ani opomenout předpověď DeFronza, který diskutoval na kongresu ADA nevýhody sou-

Obrázek 6. Algoritmus léčby DM 2. typu



časného fázového přístupu v terapii diabetes mellitus 2. typu a navrhl v budoucnosti změnu „patofyziologicky založeného algoritmu diabetes mellitus 2. typu“: počáteční změnu životního stylu, thiazolidindiony, metformin a exenatid – s cílovou koncentrací $\text{HbA}_{1c} < 6\%$ (DCCT), v důsledku čehož by byly zachovány B-buňky a nedocházelo by k hypoglykemiím a přírůstku hmotnosti (8) (obrázek 6).

Specialista internista, diabetolog, endokrinolog, který je obeznámen s novými přístupy terapie DM2T, může individuálně využít i dalších různých způsobů terapie, které nejsou identické s doporučeným novým algoritmem ADA a EASD. Z těchto důvodů je poněkud odlišný i konsenzus ČDS. Doporučení ČDS doporučují více diferencovaný přístup v intenzitě léčby podle průběhu diabetu. Extenzivní terapií anti-diabetickými léky – intenzivní léčbou je možno dlouhodobě zlepšit kompenzaci pacientů s diabetem 2. typu. Cílové hodnoty by měly být stanoveny u každého pacienta individuálně a léčba by měla být k cílům vedena s rozmyslem a postupně. Normoglykemie je obecným cílem a podmínkou úspěšné prevence mikrovaskulárních komplikací. Pokud jde o prevenci makrovaskulárních komplikací, volíme těsnou kompenzaci diabetu u recentně diagnostikovaných případů DM2T bez přítomné aterosklerózy. Intenzivní léčba je vhodná i u diabetiků s nízkým rizikem, tzn. s krátkým trváním diabetu. U mladších jedinců bez signifikantních příznaků kardiovaskulárních onemocnění je vhodné pro individuální cíle léčby vybírat takovou terapii, která minimalizuje riziko hypoglykemie, a léčba by měla být uvážlivá s postupnou titrací podle glykemie. U pacientů, kteří nesplňují tato kritéria,

z hlediska diabetu nebo přidružených chorob, není intenzivní léčba jako strategie snížení kardiovaskulárního rizika vhodná.

Závěr

Diabetes mellitus 2. typu je velmi komplexní metabolická porucha a nikoliv jen porucha glukózové homeostázy. Diabetik je navíc ohrožen rizikem nejen specifických diabetických komplikací, ale i rozvojem cévních onemocnění. Z těchto byly definovány cílové hodnoty dalších rizikových faktorů, které v dalším životě diabetika ohrožují. Výsledky epidemiologického šetření prováděného ČDS a prezentované prof. J. Škrhou z dat z roku 2006 ukazují, že pouze 5 % diabetiků 2. typu dosahuje kombinovaného cíle – cílových hodnot všech čtyř proměnných (HbA_{1c} , TK, cholesterol, triacylglyceroly) (63). Obdobné výsledky jsou i z jiných zemí. Rovněž ve studii STENO 2 bylo prokázáno, že jen multifaktoriální intervence (33–35, 64) přináší nemocným cukrovkou lepší prognózu než izolované ovlivnění jen jednoho faktoru (34).

Doporučení ČDS 2009 ponechávají více volnosti pro individuální úpravu léčebného plánu a dovolují přizpůsobit se nejrůznějším klinickým situacím. Dovolují tak stratifikaci pacientů s DM2T, která je podmínkou efektivního a racionálního využití současných terapeutických možností s přihlédnutím k současné ekonomické situaci českého zdravotnictví, a zdůrazňují také multifaktoriální intervenci rizikových faktorů u nemocných cukrovkou.

Literatura

1. Ahmed I, Goldstein BJ. Insulin and endothelial fiction: a brief review. *Insulin* 2008; 3: 185–188.

2. Mokáň M, Martinka E, Galajda P, a kol. Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. P+M, Martin 2008: 1003 s.
3. Nolan CJ, Leahy JL, Delghingaro-Augusto V, et al. Beta-cell compensation for insulin resistance in Zucker fatty rats: increased lipolysis and fatty acid signalling. *Diabetologia* 2006; 49: 2120–2130.
4. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V. Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53 (Suppl 1): S119–S124.
5. Rybka J. Významné výsledky výzkumu mění strategií farmakoterapie diabetu 2. typu. *Medicína po promoci*, 2009; 10, 2: 71–79.
6. Škrha J. Biochemie a patofyziologie. In: Škrha J, et al. *Diabetologie*. Galén 2009: 33–70.
7. Unger J. Reducing Oxidative Stress in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Primary Care Call to Action. *Insulin A Clinical Journal for Health Care Professionals* 2008: 176–184.
8. DeFronzo R, Banerji M, Bray G, Buchanan T, Clement S, Henry R, Kitabchi A, Mudaliar S, Musi N, Ratner R, Reaven P, Schwenke D, Tripathy D. Reduced Insulin Secretion/Insulin Resistance (Disposition) Index is the Primary Determinant of Glucose Intolerance in the Prediabetic State: results from ACT NOW. 68th Scientific Sessions, Oral Presentation, 151, ADA 2008.
9. Rybka J. Strategie léčby diabetu 2. typu – 2007. *Současná klinická praxe*, 2008; 7 (1): 1–8.
10. Wajchenberg BL. B-Cell Failure in Diabetes and Preservation by Clinical Treatment. *Endocr Rev* 2007; 28 (2): 187–218.
11. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615–1625.
12. Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a „causal” antioxidant therapy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1589–1596.
13. Flekač M, Škrha J. Oxidační stres, antioxidační enzymy a úloha paraxonázy 1 v rozvoji diabetické angiopatie. In: Haluzík M. (pořadatel): *Trendy soudobé diabetologie* 12, Galén, Praha 2008: 155–180.
14. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669–676.
15. Song SH, Rhodes CJ, Veldhuis JD, Butler PC. Diazoxide attenuates glucose-induced defects in first-phase insulin release and pulsatile insulin secretion in human islets. *Endocrinology* 2003; 144: 3399–3405.
16. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliaro L, Piconi L, Bais B, Da Ros R, Motz E. Evidence for an independent and cumulative effect of post-prandial hypertriglyceridemia and hyperglycaemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation* 2002; 106: 1211–1218.
17. Rybka J. Postprandiální hyperglykemie – současná léčba. *Causa Subita*, 2006; 9 (4): 153–155.
18. Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 263–269.
19. Škrha J. Současnost a perspektivy léčby diabetu – patofyziologické poznámky. Předneseno na slavnostním Diabetologickém dni, Pokroky v diabetologii: Zlín 2007.
20. Corgnani M, Piconi L, Ilnat M, Ceriello A. Evaluation of gliclazide ability to attenuate the hyperglycaemic „memory” induced by high glucose in isolated human endothelial cells. *Diab Metab Res Rev* 2008; 24: 301–309.
21. El-Osta A, Brasacchio D, Yao DC, et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *J Exp Med* 2008; 205: 2409–2417.
22. Škrha J. Komentář patofyziologa. Má gliklazid další účinky? In: Perušičová J, Česka R, a kol. *Kardiabetes. Kardiovaskulární choroby & diabetes mellitus*. Facta Medica, 2009: 207–214.
23. Sawada F, Inoguchi T, Tsubouchi H, et al. Differential effect of sulphonylureas on production of reactive oxygen species and apoptosis in cultured pancreatic beta-cell line, MIN6. *Metabolism* 2008; 57: 1038–1045.
24. Škrha J, Prázný M, Hilgertová J, et al. Oxidative stress and endothelium influenced by metformin in Type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 1107–1114.
25. Weng J, Li Y, Xu W, Shi L. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008; 371 (9626): 1753–1760.
26. Xu L, Man D, Charonnel B, et al. Effect of sitagliptin a dipeptidylpeptidase4 inhibitor on beta-cell function in patients with type 2 diabetes: a model-based approach. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10 (12): 1212–1220.
27. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensit 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.
28. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359, 15: 1577–1589.
29. Holman RR, Watkins PJ. UKPDS the first 30 years. Wiley-Blackwell Publ Ltd, 2008: 175 s.
30. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on compli-

cations in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352, 9131: 854–865.

31. Raccach D. Importance of blood glucose management in the multifactorial approach of absolute cardiovascular risk in type 2 diabetes: the lessons from the Steno 2 study. *Diabetes Metab* 2006; 32 (2): 48–51.

32. Gaede P, Valentine WJ, Palmer AJ, et al. Cost-effectiveness of intensified versus conventional multifactorial intervention in type 2 diabetes: results and projections from Steno-2 study. *Diabetes Care* 2008; 31 (8): 1510–1515.

33. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2008; 358: 580–591.

34. Schroeder SA, Tayek JA, Gade P, et al. Multifactorial Intervention and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2292–2293.

35. Ryden L, Standl E, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 2007; 28 (1): 88–136.

36. Svačina Š, Šmahelová A, Haluzík M. Perorální antidiabetika. In: Škrha J. et al. *Diabetologie*. Galén 2009: 284–319.

37. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. ČDS 2009 – upravená verze.

38. Nathan DM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 diabetes. In: White, JR, Campbell RK. ADA/PDR. Medications for the Treatment of Diabetes. ADA 2008: 17–31.

39. Nathan DM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 diabetes. A Consensus algorithm White JR, Campbell RK. ADA/PDR. Medications for the Treatment of Diabetes. ADA 2008. 33–37.

40. Uličianski V. Liečba diabetes mellitus 2. typu. In: Mokáň M, Martinka E, Galajda P, a kol. *Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia*. P+M, Martin 2008: 276–323.

41. Perušičová J. Prevence a léčba kardiabetu. In: Perušičová J, Češka R. a kol. *Kardiabetes. Kardiovaskulární choroby & diabetes mellitus*. Facta Medica 2009: 153–207.

42. Šmahelová A. Význam kombinovaných perorálních antidiabetik v léčbě diabetu 2. typu. *Interní Med*. 2009; 4 (11): 155–158.

43. Olšovský J. Jak používat perorální antidiabetika – algoritmy výběru. *Farmakoterapie*, 2009; 1: 38–44.

44. Rybka J. Terapie diabetes mellitus. In: *Diabetes mellitus – komplikace a přidružená onemocnění. Diagnostické a léčebné postupy*. Grada Publishing Praha, 2007: 31–70.

45. Škrha J. Terapie DM. In: Škrha J, et al. *Diabetologie*. Galén 2009: 263–268.

46. Pelikánová T. Inzulín. In: Škrha J, et al. *Diabetologie*. Galén Praha 2009; 298–321.

47. Ceriello A, Bortolotti N, Motz E, et al. Meal-induced oxidative stress and low-density lipoprotein oxidation in diabetes: The possible role of hyperglycemia. *Metabolism*. 1999; 48: 1503–1508.

48. Blonde L, Klein EJ, Han J, et al. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2006; 8: 436–447.

49. Dormandy JA, Charbonnel B, Škrha J, et al. PROactive Investigators: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive (PROspective pioglitAZONE Clinical Trial in macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–1289.

50. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2006. *Diabetes Care* 2006, 29 (Suppl. 1): S4–42.

51. Doležal T. Léčba hyperglykemie u pacientů s diabetem 2. typu: konsensus EASD (European Association for the Study of Diabetes) a ADA (American Diabetes Association). *Farmakoterapie* 2007; 3 (1): 83–86.

52. Nathan DM et al. Management of hyperglycemia in Type 2 diabetes mellitus. A consensus algorithm for initiation and adjustment of therapy: A consensus statement from the ADA and EASD. *Diabetologia* 2006; 49: 1711–1721.

53. Abraira C, et al. Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: an interim analysis. *Diab Obes Metab* 2008.

54. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559.

55. The ADVANCE Collaboration Group: Intensive blood glucose and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.

56. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetologia*, 2009; 52 (1): 17.

57. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352, 9131: 837–853.

58. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial Cohort. *Diabetes Care* 1999; 22 (1): 99–111.

59. Ihnat MA, Thorpe JE, Kamat CD, et al. Reactive oxygen species mediate a cellular „memory” of high glucose signaling. *Diabetologia* 2007; 50 (7): 1523–1531.
60. Skyler JS, Bergenstal R, O’Bonow R, et al. Intensive glycaemic control and the prevention of cardiovascular events: implication of ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes trials. *Diabetes Care* 2009; 32 (1): 187–192.
61. Kvapil M. Studie ADVANCE v kontextu ostatních morbiditálních studií u pacientů s diabetem 2. typu, *Interní Med.* 2008; 10 (12): 583–587.
62. Kvapil M. „Nová diabetologie” potřebuje nové léky. *Re-media* 2008; 18 (6): 440–442.
63. Škrha J. a výbor diabetologické společnosti. Diabetes mellitus 2002 v České republice – epidemiologická studie DMEV 8, 2005; 1: 5–12.
64. Škrha J. Komplexní léčba diabetika oproti „pouhé” léčbě diabetu. In: Perušičová J, Češka R, a kol. *Kardiabetes. Kardiovaskulární choroby & diabetes mellitus. Facta Medica* 2009: 211–214.

prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.

Diabetologické centrum IK IPVZ

Krajská nemocnice T. Bati, a. s.

Havlíčkovo nábřeží 600, 762 75 Zlín

rybka@bnzlin.cz

Inzulinová sekretagoga – deriváty sulfonylurey – nové poznatky

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

Univerzita Karlova Praha, LF a FN Hradec Králové

Klinika gerontologická a metabolická, LF a FN Hradec Králové

Bez perorálního antidiabetika nelze dnes obvykle u diabetu 2. typu dosáhnout správné kompenzace glykemií. Perorální antidiabetika ztrácejí v monoterapii postupně účinnost, proto je nutné kombinovat různé typy antidiabetik maximálně ve středních dávkách včas. Antidiabetikem první volby je metformin, moderní sulfonylureové antidiabetikum (glimepirid, gliklazid) je u indikovaných pacientů dobrou volbou do další kombinace. Sulfonylurea má také cévní efekty a může ovlivnit i cévní komplikace diabetu. Nežádoucím efektem léčby je hypoglykemie, jejíž riziko je možné minimalizovat správnou indikací léku a správnou kontrolou pacienta.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, sulfonylureová perorální antidiabetika, kombinace perorálních antidiabetik, hypoglykemie.

Interní Med. 2009; 11 (suppl. C): 23–29

Úvod

Perorální antidiabetika sulfonylureového typu (PAD-SU) stimulují sekreci inzulinu z beta buněk pankreatu a patří do skupiny inzulinových sekretagog. Více než padesát let jsou používána v léčbě diabetiků 2. typu se zachovalou vlastní sekrecí inzulinu. Dnes jsou sulfonylureová antidiabetika vnímána již jako osvědčená rutinně používaná léčiva, kontinuálně ale probíhá výzkum jejich dalších efektů a vývoj nových látek.

PAD-SU jsou odvozena od sulfonamidů. Zástupci tzv. první generace (například tolbutamid) se již nepoužívají a klesá rovněž využití

prvního představitele tzv. druhé generace, glibenklamidu. V současné době jsou preferovány modernější preparáty druhé generace s výrazně nižším rizikem hypoglykemie (zejména glimepirid a gliklazid) (1). Gliklazid je dostupný i v tabletách s řízeným uvolňováním, tedy rovnoměrným účinkem (gliklazid MR). Glimepirid obohatil škálu PAD-SU koncem devadesátých let minulého století a v klinické praxi se výborně osvědčil. Kromě samostatných SU preparátů jsou dnes k dispozici i fixní kombinace s metforminem a thiazolidindiony, které mohou příznivě ovlivnit compliance pro užívání léků. Od SU-PAD byla odvozena krát-

kodobá inzulinová sekretagoga glinidy a jsou vyvíjena i další inzulinová sekretagoga, například antagonisté alfa₂α₂-adrenergních receptorů.

Sulfonylureové receptory jsou součástí ATP-dependentního kaliového kanálu v pankreatických beta buňkách (2). Vazba sulfonylurey na receptor inhibuje tyto kanály, změní klidový potenciál buňky, zvýší se přísun vápníku do buňky a stimulace sekrece inzulinu. Citlivost beta buněk na glukózu i další sekretagoga (například aminokyseliny) se zvýší a beta buňka uvolňuje do oběhu více inzulinu bez ohledu na výši aktuální glykemie. PAD-SU lze tedy využít pouze u diabetiků s dostatečnou zbytkovou sekrecí vlastního inzulinu. Sulfonylurea může mít i extrapankreatické efekty, například zvýšení citlivosti periferních tkání k inzulinu (3). Jejich klinický význam není výrazný, ale je důležitý při volbě vhodného antidiabetika do kombinace a z hlediska jejich vlivu na endotel a vznik a rozvoj cévních komplikací diabetu.

Kaliové ATP kanály jsou funkční součástí sulfonylureového receptoru 1 (SUR 1) a podjednotky kaliového kanálu Kir6.2. Mutace genu SUR 1

nebo Kir6.2 vede ke ztrátě ATP aktivity. Buňka je pak trvale depolarizována, dovnitř se dostává kalcium, jeho koncentrace je v cytosolu vysoká a uvolňování inzulinu způsobuje syndrom tzv. perzistentní hyperinzulinemické hypoglykemie u dětí. Mutace Kir6.2 a méně časté SUR 1 se může také projevit aktivací kaliového ATP kanálu s neschopností vyloučit inzulin (4, 5). Tyto mutace byly nalezeny u pacientů s neonatálním diabetes mellitus, u nichž se obnovila sekrece po glibenklamidu (6).

Farmakokinetika

Úpravy molekulární struktury u PAD-SU tzv. druhé generace (glipizid, glibenklamid, gliklazid a glimepirid) způsobily, že jsou účinné v mnohem menších dávkách než zástupci tzv. první generace (např. tolbutamid). Všechny PAD-SU snižují glykémii stejně, jde o tzv. class efekt. Existují však rozdíly v jejich absorpci, metabolismu a dávkování (tabulka 1). Srovnání plazmatického poločasu u jednotlivých preparátů je zavádějící, protože jejich biologický účinek je často mnohem delší. Například hypoglykemický účinek glibenklamidu

Tabulka 1. Trvání biologického účinku a obvyklé dávkování PAD-SU

PAD-SU	Trvání účinku	Obvyklá denní dávka	Počet denních dávek
tolbutamid	14 až 16 hodin	100 až 2000 mg	1x nebo rozdělit
glipizid (Minidiab)	14 až 16 hodin	2,5 až 10 mg	1x nebo rozdělit
gliklazid (např. Diaprel, Diaprel MR)	24 hodin	40 až 240 mg	1x až 2x
glibenklamid (např. Maninil, Glucobene)	20 až 24 hodin a déle	2,5 až 10 mg	1x nebo rozdělit
glimepirid (např. Amaryl, Oltar, Glymexan)	déle než 24 hodin	2 až 4 mg	1x

může přetrvávat mnohem déle než 24 hodin (7), protože jsou aktivní i jeho metabolity (8).

Preparáty s delším plazmatickým poločasem mohou být podávány jednou denně. Více také potlačují noční výdej jaterní glukózy, takže více snižují ranní lačnou glykemii. Tento příznivý účinek ale současně nese vyšší riziko hypoglykemie (9).

Nežádoucí účinky

PAD-SU jsou obvykle dobře snášeny. Nejzávažnější vedlejší účinek je hypoglykemie, která je nejčastější u glibenklamidu (10). Například ve čtyřleté retrospektivní studii 14 000 diabetiků 2. typu starších než 65 let byl výskyt závažných hypoglykemií u různých PAD-SU nízký. Incidence byla nejvyšší u glibenklamidu a nejnižší u tolbutamidu (19,9 vs 3,5 epizod na 1 000 osob ročně). Riziko hypoglykemie bylo nejvyšší u pacientů propuštěných z nemocnice (4,5 epizod u 100 osob za rok) (11).

Pacienti užívající PAD-SU musí být důkladně poučeni o všech situacích, ve kterých jim hrozí nejvyšší riziko hypoglykemie. Patří mezi ně zejména zvýšená fyzická aktivita nebo vynechání jídla, abúzus alkoholu a současné užívání některých léků (tabulka 2).

Pacienti mají sklon přibývat na hmotnosti, protože SU-PAD podporují vylučování inzulínu.

I v nových doporučeních pro léčbu diabetu 2. typu (12) jsou v souvislosti s výběrem antidiabetika do kombinace s metforminem popsána SU-PAD jako levná potentní léčiva, snižující glykovaný hemoglobin v průměru o 1,5 %, ale s nevýhodou zvyšování hmotnosti a rizika hypoglykemie. U moderních SU-PAD (glimepirid, glipizid, gliklazid) je však riziko i výskyt hypogly-

Tabulka 2. Situace, v nichž jsou pacienti nejčastěji ohroženi hypoglykemií

■ Po fyzické aktivitě
■ Při vynechání jídla
■ U dlouze účinkujících PAD-SU s aktivními metabolity
■ Podvýživa, abúzus alkoholu
■ Porucha funkce ledvin, srdce, onemocnění trávicího traktu
■ Současná léčba salicyláty, sulfonamidy, fenofibrátem a warfarinem
■ Po propuštění z nemocnice

kemie, a tedy přírůstku hmotnosti malý. Ve studii UKPDS byl nejvyšší vzestup hmotnosti popsán při podávání inzulínu (4 kg) a glibenklamidu (1,7 kg). Neplatí to však u novějších léčiv, při podávání glimepiridu bylo naopak pozorováno snížení hmotnosti. To jistě souvisí se správnou strategií léčby, compliance pacienta i mechanismem účinku moderních SU-PAD, u kterých je velmi nízké riziko hypoglykemie. Například multicentrická retrospektivní studie srovnávala změny hmotnosti při dvanáctiměsíční léčbě glimepiridem a glibenklamidem u 520 diabetiků 2. typu v rutinní klinické praxi. U pacientů s glimepiridem se snížila hmotnost o 2 kg a BMI o 0,71 kg/m² při stejném efektu na kompenzaci glykemie (13). S obecnými nežádoucími účinky dnes používaných SU-PAD se setkáváme jen velmi zřídka (≤ 3 % léčených diabetiků). Projeví se zpravidla do dvou měsíců po zahájení léčby. Patří mezi ně kožní projevy (purpura, fotosenzitivita, pruritus, erythema nodosum, exfoliativní dermatitida), gastrointestinální nesnášenlivost (nauzea, zvracení), poruchy krvetvorby (agranulocytóza, trombocytopenie, dřeňová aplazie),

granulomatózní hepatitida, cholestáza, retence vody nebo vazomotorické projevy (tachykardie, bolesti hlavy).

Řada běžně používaných léčiv může zvýšit účinek SU-PAD a tím i riziko hypoglykemie, nebo naopak zhoršit kompenzaci glykemií (14) (tabulka 3). Alkohol a kyselina acetylsalicylová mohou způsobit těžkou protrahovanou hypoglykemií, tak i kontraregulací hypoglykemie. Při současném léčbě warfarinem by měly být sníženy dávky obou léčiv. Riziko klinicky významných interakcí je však u současných SU-PAD relativně nízké.

Klinické použití

Léčba sulfonylureou patří mezi dobře ověřené léčebné postupy. Hodnota cílového HbA_{1c} je 5 % (dle IFCC kalibrace). Podle nových doporučení pro zahájení léčby diabetu 2. typu (12) je sulfonylurea jednou ze dvou dobře ověřených možností rozšíření terapie v případě, že metformin v monoterapii ke kompenzaci nestačí. Druhou dobře ověřenou možností je přidání bazálního inzulínu. PAD-SU většinou snižuje glykémii asi o 20 % (3, 15). Indikace a kontraindikace jsou uvedeny v tabulce 4 a 5 (14). Největší efekt má sulfonylurea u pacientů s normální nebo mírně zvýšenou hmotností. U pacientů s body mass indexem pod normu nebo s ketózou, která nesouvisí s hladověním, je nutné zahájit inzulínoterapii bez ohledu na věk. U některých z těchto pacientů se totiž může rozvíjet diabetes 1. typu (tzv. LADA – latent autoimmune diabetes of adult) s přítomností protilátek proti ostrůvkům.

Volba konkrétní sulfonylurey záleží především na ceně a dostupnosti preparátu, sa-

Tabulka 3. Lékové interakce se SU-PAD

Zvýšení rizika hypoglykemie

kompetice o vazebná místa PAD-SU (kyselina acetylsalicylová, fibráty, trimethoprim)

kompetitivní inhibice metabolismu PAD-SU (alkohol, H_2 -blokátory, antikoagulanty)

inhibice vylučování PAD-SU močí (probenecid, alopurinol)

Zhoršení kompenzace glykemií

zvýšení metabolismu PAD-SU (barbituráty, rifampicin)

antagonisté PAD-SU (betablokátory)

inhibice sekrece nebo účinku inzulínu (thiazidová a kličková diuretika, betablokátory, kortikoidy, estrogeny, fenytoin)

Tabulka 4. Indikace PAD-SU

- diabetik 2. typu s dostatečnou reziduální sekrecí inzulínu
- začátek hyperglykemie po 30. roce života
- hyperglykemie trvající méně než 5 let
- normální nebo jen mírně vyšší hmotnost

Tabulka 5. Kontraindikace PAD-SU

- diabetes 1. typu
- těhotenství
- velký chirurgický výkon
- těžká infekce, stres, trauma
- predispozice k těžké hypoglykémii (závažné onemocnění ledvin nebo jater)

možřejmě s preferencí moderních zástupců (glimepirid, gliklazid). Doporučené obvyklé dávkování je uvedeno v tabulce 1. Typicky se začíná s nízkou dávkou, která se postupně zvyšuje v intervalu dvou až čtyř týdnů. Střední denní dávka sulfonylurey by neměla být překročena,

protože již k dalšímu snížení glykemie nedochází. Při neúspěchu je pak nezbytná důsledná kombinace s dalším perorálním antidiabetikem nebo inzulinem. Například u glimepiridu je nejčastější úvodní dávka 2 mg denně, postupně je možno zvyšovat na 3 mg a dále na 4 a 6 mg denně. U některých pacientů je možno využít i fixní kombinace glibenklamidu s metforminem dostupné na našem trhu (2,5 mg glibenklamidu a 400 mg metforminu v jedné tabletě nebo 2,5 či 5 mg glibenklamidu a 500 mg metforminu v jedné tabletě).

Další účinky sulfonylureových antidiabetik

Hlavním cílem léčby diabetu je zabránit mikrovaskulárním a makrovaskulárním komplikacím. Deriváty sulfonylurey jsou vedle metforminu a thiazolidindionů perorální antidiabetika, která působí na cévní stěnu a projevy cévních onemocnění. Obecně antihyperglykemický efekt perorálních antidiabetik, tedy i PAD-SU, vede samozřejmě k snížení výskytu mikrovaskulárních komplikací (důkazy přinesla např. studie UKPDS (16)). Přímý efekt antidiabetik na cévní stěnu může být velmi komplexní. Nejsilnější je pravděpodobně u metforminu, glimepiridu a gliklazidu (17, 18). Antiagregační efekt antidiabetik sulfonylureového typu je in vitro přítomen např. u glibenklamidu, gliklazidu, nejsilněji u glimepiridu (19). Glimepirid zvyšuje koncentraci adiponektinu v plazmě u diabetiků 2. typu s nízkou hodnotou adiponektinu a může přispívat i ke zlepšení koncentrace HDL cholesterolu (20). Důležité je sledování výskytu kardiovaskulárních příhod v klinických studiích s antidiabetiky.

Sulfonylureová antidiabetika a kardiovaskulární morbidita a mortalita

Některé klinické studie naznačují, že diabetici léčení sulfonylureou mohou mít po prodělaném infarktu myokardu horší výsledky. Zvýšení kardiovaskulární mortality u diabetiků léčených tolbutamidem bylo publikováno již před více než třiceti lety jako výsledek rozporuplné klinické studie UGDS (University Group Diabetes Study) (21). Tyto výsledky ale nepotvrdila kvalitní klinická studie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), kde nebylo zjištěno zvýšení mortality u diabetiků, kteří užívali sulfonylureu v době, kdy prodělali infarkt myokardu (22), některé další studie ale podpořily závěry UGDS (23, 24). V klinické studii, která sledovala mortalitu u 185 diabetiků, kteří se na Mayo Clinic podrobili perkutánní koronární angioplastice po akutním infarktu myokardu, bylo OR pro mortalitu 2,77 u diabetiků léčených sulfonylureou v době infarktu myokardu (25). Ve studii DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) měli diabetici léčení sulfonylureou nejhorší výsledky, ale nedostávali infuzi glukózy inzulinu a kalia (23). V retrospektivní kanadské studii, ve které byla zpracována data 5 795 osob léčených na začátku buď sulfonylureou, nebo metforminem v monoterapii, byla mortalita na 1 000 osob/rok během follow-up období (průměrně 4,8 let) pro sulfonylureu první generace 67,6, pro glibenklamid 61,4 a pro metformin 39,6 (26). Riziko úmrtí nebo akutní ischemie bylo zvýšeno u pacientů s vyššími dávkami sulfonylurey než s nižšími (26). Nejvyšší riziko měli pacienti, kteří užívali vyšší dávky tolbutamidu nebo chlorpropamidu (HR 2,1, 95 % CI

1,0–4,7), tedy PAD-SU, které se již řadu let u nás nepoužívají.

ATP-dependentní kaliové kanály jsou přítomny v buňkách myokardu a koronárních cév. Je tedy možné, že přítomnost sulfonylurey u infarktu myokardu brání adekvátní koronární vazodilataci, a myokard tedy může být poškozen ve větším rozsahu. Jiná hypotéza efektu sulfonylurey na kardiovaskulární příhody a mortalitu zvažuje arytmogenní efekty.

Moderní sulfonylureové preparáty glimepirid a gliklazid působí selektivně na sulfonylureové receptory v pankreatu, přesto jsou jejich kardiovaskulární efekty dále sledovány (27). V Minnesotské studii nebyla u diabetiků léčených glibenklamidem, glipizidem nebo glimepiridem zjištěna vyšší mortalita než u diabetiků léčených inzulinem (28). Jiná analýza velké skupiny diabetiků s akutním infarktem myokardu ukázala nižší mortalitu těch pacientů, kteří užívali před infarktem SU-PAD (29). Výsledky klinických studií, v nichž jsou použity moderní PAD-SU (gliklazid, glimepirid), např. ADVANCE a ACCORD, navíc negativní kardiovaskulární klinické efekty sulfonylurey nepotvrdily (30, 31). Retrospektivně byl také analyzován průběh akutní cévní mozkové příhody u 198 hospitalizovaných diabetiků. U pacientů léčených před příhodou glibenklamidem, glimepiridem nebo glibornuridem byl průběh příznivější než u pacientů bez SU-PAD (32).

Závěr

Diabetes je dnes také označován jako cévní onemocnění, neboť postižení cév u této nemoci významně ovlivňuje prognózu. Pro snížení rizika rozvoje mikrovaskulárních komplikací je klíčové dosažení dlouhodobé normoglykemie,

u kardiovaskulárních komplikací je zásadní ovlivnění dalších klinicky důležitých rizikových metabolických abnormalit (hypertenze, dyslipidemie, poruchy koagulace). Důležitost normoglykemie není zpochybňována, je však nezbytné zabránit hypoglykemiím a nárůstu hmotnosti. Moderní sulfonylureová antidiabetika jsou kvalitní léky, u nichž je možné využít i dalších efektů (antiagregační, antiaterogenní, snad i vliv na dyslipidemii). Jejich výhodou jsou nepochybně dlouhodobé dobré klinické zkušenosti a nízké náklady na léčbu. Nevýhodou je určité riziko hypoglykemie a zvýšení hmotnosti, tato rizika jsou ale při správné indikaci moderních preparátů (glimepirid, gliklazid) a důsledné kontrole pacienta minimální.

Literatura

1. Šmahelová A. Perorální antidiabetika skupiny derivátů sulfonylurey. *Remedia* 2008; (Suppl. 1): 56–60.
2. Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, et al. Cloning the β cell high-affinity sulfonyleurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science* 1995; 268: 423.
3. Bressler R, Johnson DG. Pharmacological regulation of blood glucose levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997; 157: 836.
4. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1838.
5. Babenko AP, Polak M, Cave H, et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2006; 355: 456.
6. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR, et al. Switching from insulin to oral sulfonyleureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006; 355: 467.
7. Jönsson A, Rydberg T, Ekberg G, et al. Slow elimination of glyburide in NIDDM subjects. *Diabetes Care* 1994; 17: 142.
8. Rydberg T, Jonsson A, Roder M, Melander A. Hypoglycemic activity of glyburide (glibenclamide) metabolites in humans. *Diabetes Care* 1994; 17: 1026.
9. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, et al. Individual sulfonylu-

reas and serious hypoglycemia in older people. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 751.

10. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 467.

11. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, et al. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1681.

12. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidindiones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabet Care* 2008; 31: 173–175.

13. Martin S, Kolb H, Beuth J, et al. Change in patients' body weight after 12 months of treatment with glimepiride or glibenclamide in Type 2 diabetes: a multicentre retrospective cohort study. *Diabetologia* 2003; 46: 1611–1617.

14. Lebovitz HE. Therapy for Diabetes mellitus and related disorders. Fourth ed. American Diabetes Association, Alexandria, Virginia 2004: 164–175.

15. Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, et al. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care* 1994; 17: 1100.

16. Stratton IM, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 12, 2000: 405–412.

17. Shakuto S, Oshima K, Tsuchiya E. Glimepiride exhibits prophylactic effect on atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis*. 2005; 182: 209–217.

18. Katakami N, 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.

19. Siluk D, Kaliszan R, Haber P, Petrusiewicz J, Brzozowski Z, Sut G. Antiaggregatory activity of hypoglycaemic sulphonylureas. *Diabetologia* 2002; 45: 1034–1037.

20. Araki T, Emoto M, Konishi T, et al. Glimepiride increases high-density lipoprotein cholesterol via increasing adiponectin levels in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2009; 58: 143–148.

21. A study of the effects of hypoglycemia agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VI. Supplementary report on nonfatal events in patients treated with tolbutamide. *Diabetes* 1976; 25: 1129.

22. Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, et al. Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes: UKPDS 66. *Diabetes Care* 2004; 27:201.

23. Malmberg K. The DIGAMI Study Group. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997; 314: 1512.

24. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, et al. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *CMAJ* 2006; 174: 169.

25. Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL, et al. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 119.

26. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, et al. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *CMAJ* 2006; 174: 169.

27. Bell DS. Do sulfonylurea drugs increase the risk of cardiac events? *CMAJ* 2006; 174: 185.

28. Arruda-Olson AM, Patch RK, 3rd, Leibson, CL, et al. Effect of second-generation sulfonylureas on survival in patients with diabetes mellitus after myocardial infarction. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 28.

29. Dranchin N, et al. Role of previous treatment with sulfonylureas in diabetic patients with acute myocardial infarction: results from a nationwide French registry. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 143–149.

30. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 12, 358 (24): 2545–2559.

31. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 12, 358 (24): 2560–2572.

32. Kunte H, Schmidt S, Eliasziw M, et al. Sulfonylureas improve outcome in patients with type 2 diabetes and acute ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38: 2413–2414.

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

*Univerzita Karlova Praha – LF a FN Hradec Králové,
Klinika gerontologická a metabolická
Sokolská 408, 500 05 Hradec Králové
smahelov@lfhk.cuni.cz*

Metformin 2009 – lék první volby u pacientů s diabetes mellitus 2. typu

MUDr. Pavlína Piťhová

Interní klinika FN Motol, Praha

Perorální antidiabetika (PAD) jsou preparáty určené výhradně k léčbě diabetes mellitus 2. typu (T2D). V rámci léčby T2D se snažíme ovlivnit jak inzulinovou rezistenci, tak i poruchu inzulinové sekrece. Metformin zásadním způsobem zlepšuje citlivost hepatocytů a buněk periferních tkání k působení inzulinu. Metformin je lékem první volby, kterým je vhodné zahájit léčbu pacientů s T2D současně s intervencí životního stylu. Podle medicíny založené na důkazech vede léčba metforminem u pacientů s T2D ke snížení jejich kardiovaskulárního rizika.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, perorální antidiabetika, metformin, kardiovaskulární riziko.

Interní Med. 2009; 11 (suppl. C): 30–41

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (T2D) je onemocnění, které vede k rozvoji mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací a svým nositelům zhoršuje délku i kvalitu života. Zejména morbidita a mortalita na srdečně-cévní onemocnění, která jsou následkem diabetem akcelerované aterosklerózy, je alarmující. Léčba diabetes mellitus je proto komplexní a zahrnuje ošetření nejen hyperglykemie, ale rovněž hypertenze, dyslipidemie, mikroalbuminurie a přidružených makrovaskulárních komplikací.

Potřeba léčit hyperglykémii představuje výzvu – vedle základních a nezbytných opatření, jako je edukace, dieta, fyzická aktivita

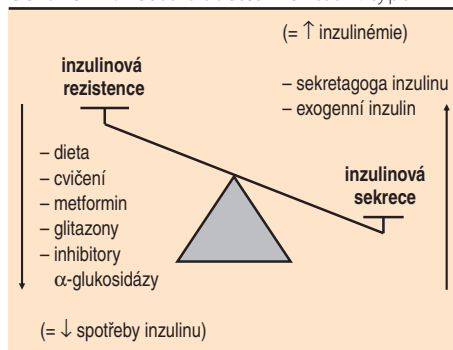
a redukce váhy, směřující k využití celé řady preparátů s nejrůznějšími vlastnostmi (je však nezbytné si uvědomit, že bez dobré spolupráce pacienta a úpravy jeho režimu ani s nejdokonalejšími preparáty nedojdeme většího úspěchu).

T2D představuje velmi heterogenní skupinu onemocnění s různě vyjádřenou poruchou citlivosti na inzulin (inzulinorezistence) a poruchou sekrece inzulinu (inzulinodeficiency). Zhoršení jedné poruchy vede ke zhoršení i druhé. Diabetes mellitus je onemocnění chronické a progresivní ve smyslu postupného zhoršování metabolické kompenzace. Ještě před jeho manifestací může být základní poruchou inzulinová

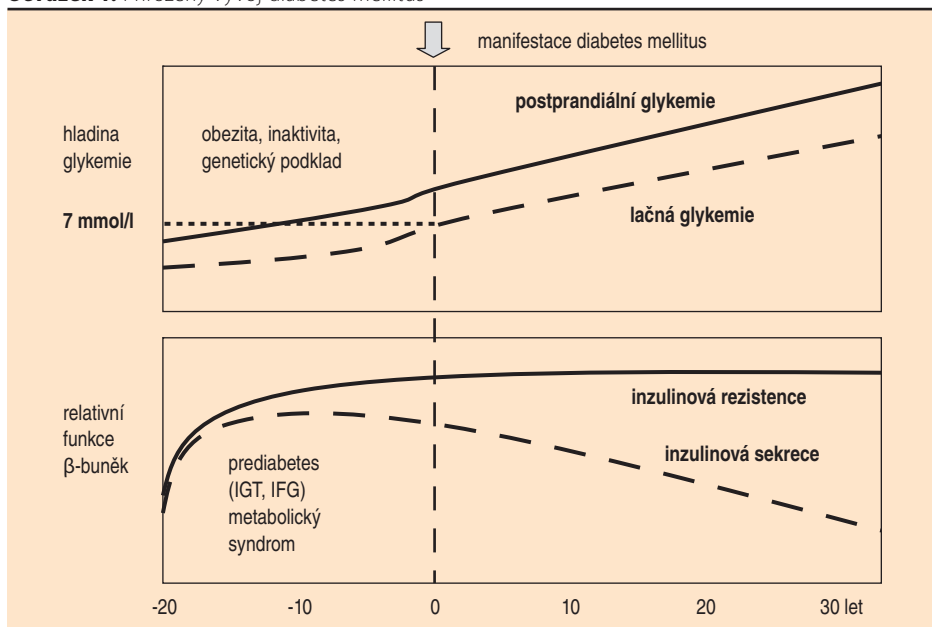
rezistence, která je kompenzována hypersekrecí inzulínu. Dojde-li potom k porušení funkce β -buňky (vlivem glukotoxicity, lipotoxicity...) a snížení inzulínémie, normální tolerance glukózy se poruší a postupem času přejde do diabetické poruchy. V následném průběhu choroby (pokud není ovlivněna léčebně) je úroveň inzulínorezistence stálá, zatímco sekrece inzulínu z β -buněk Langerhansových ostrůvků progresivně klesá a z tohoto důvodu stoupá hladina glykémie a zhoršuje se metabolická kompenzace (obrázek 1) (1). V rámci léčby diabetes mellitus 2. typu je tedy namísto snaha ovlivnit obě základní poruchy – inzulínorezistenci i poruchu inzulínové sekrece (obrázek 2). Obě abnormity jsou přitom v určitém rozsahu geneticky determinované a exacerbované působením zevního prostředí.

U diabetes mellitus 2. typu však můžeme pozorovat i další abnormity v mechanismech regulujících metabolismus glukózy – často nalézáme zvýšené hladiny glukagonu a sníženou sekreci glukagon-like peptidu 1 (GLP1).

Obrázek 2. Léčba diabetes mellitus 2. typu



Obrázek 1. Přirozený vývoj diabetes mellitus



Perorální antidiabetika (PAD) mohou upravovat sekreci inzulínu (tj. množství uvolňovaného inzulínu i dynamiku sekrece), ale také ovlivňovat inzulínovou rezistenci – tj. snižovat hyperglykémii snížením jaterní produkce glukózy a zvýšením utilizace glukózy v periferních tkáních. Doposud však žádný lék nedokáže diabetes vyléčit, dokáže maximálně jen zpomalit přirozený vývoj nemoci (2).

Lékem, který významně ovlivňuje inzulínovou rezistenci, je metformin, který je nyní již jediným používaným zástupcem skupiny biguanidových perorálních antidiabetik.

Historie a chemická struktura biguanidů

Guanidiny jsou látky vyskytující se v rostlinách. Jejich možný vliv na snižování hladiny krevního cukru je dokumentován již od roku 1928. Původní rostlinný extrakt však byl významně hepatotoxický a měl velmi krátký poločas svého působení. Později byly proto vyrobeny preparáty, jejichž chemická struktura obsahovala 2 molekuly guanidinu – diguanidy = biguanidy, které jsou používány v klinické praxi dodnes. V 50. letech bylo vyvinuto téměř 300 syntetických biguanidů, ale vliv na snížení glykémie byl prokázán jen u několika z nich. Počátky léčby dnešními biguanidy sahají do období kolem roku 1957, kdy byl v Evropě uveden metformin (obrázek 3), buformin a phenformin. Phenformin byl

v roce 1976 stažen z trhu pro vysokou incidenci laktátové acidózy. Jediným zástupcem skupiny biguanidů, který je dodnes používán, je tedy metformin, jenž je dnes vnímán jako ideální lék pro pacienty s T2D.

Metformin je klasifikován jako lék kategorie B, což znamená, že neexistuje důkaz o jeho toxicitě pro zvířata, pro plod ani důkaz o jeho teratogenitě.

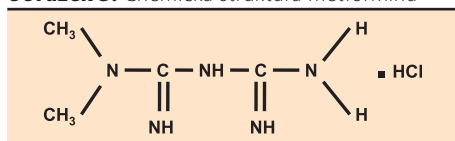
Mechanismus účinku metforminu

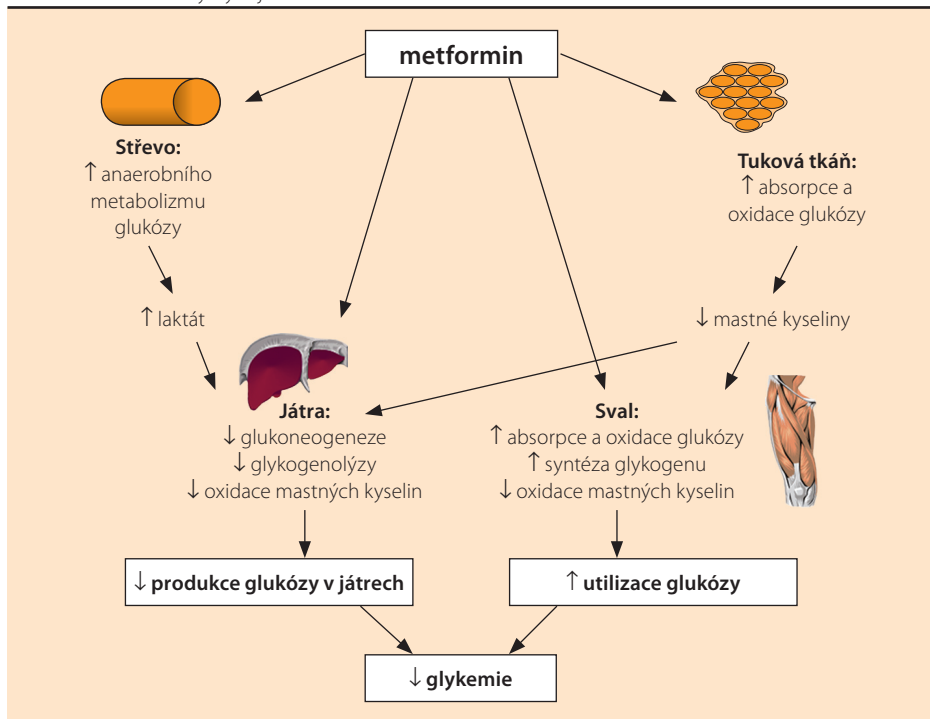
Metformin je již přes 50 let s úspěchem používán v léčbě nemocných s T2D a přitom ještě donedávna nebyl jeho molekulární mechanismus účinku znám. Dnes je již řada jeho aktivit na molekulární i submolekulární úrovni odhalena a potvrzena.

Metformin aktivuje enzym adenosinmonofosfát (AMP) – proteinovou kinázu, který je klíčovým buněčným regulátorem glukózového a lipidového metabolismu a je odpovědný za citlivost buněk k působení inzulínu tím, že ovlivňuje inzulínovou signální cestu (3). Metformin tedy zvyšuje citlivost tkání na inzulín (obrázek 4) – v hepatocytech je potlačena glukoneogeneze (klinická data ukazují, že produkce glukózy játry klesá o 20–50 %), ve svalových a tukových buňkách je zlepšována utilizace glukózy (rovněž o 20–50 %) ovlivněním glukózových transportérů. Na snížení hladiny glykémie se podílí i zpomalení vyprazdňování žaludku a snížení vstřebávání glukózy ze střeva. Zlepšením citlivosti na inzulín se snižuje i hyperinzulinémie.

Z dalších prokázaných a v posledních letech ověřených mechanismů pozitivního účinku metforminu je možné jmenovat stimulaci intracelulární aktivity tyrozinkinázy v β -podjednotce

Obrázek 3. Chemická struktura metforminu



Obrázek 4. Přirozený vývoj diabetes mellitus

inzulinového receptoru a zvýšení fosforylace tyrozinu v β -podjednotce inzulिनových receptorů jaterní buňky o 80 % a v inzulínovém receptorovém substrátu o 60 %. Zvyšuje rovněž i aktivitu glukózových transportérů GLUT-4 a bazální aktivitu inzulín-receptorové kinázy až o 150 %. Vedle těchto efektů urychluje i translokaci glukózového transportéru GLUT-1 k povrchu membrány.

Dávkování

Účinek metforminu na hladinu glukózy roste se zvyšující se dávkou podaného léku. Doporučovaná terapeutická dávka metforminu je 0,5–3,0 g denně. Ideální dávkovací schéma

doporučuje zahájit léčbu metforminem v nejnižší dávce (0,5 g) a titrovat ji vždy po několika dnech (po krocích 0,5 g) až na dávku optimální. Důvodem tohoto postupu jsou možné vedlejší gastrointestinální příznaky (nauzea a nadýmání, průjemy, zvracení), které jsou méně vyjádřené a brzy ustoupí právě při pozvolné titraci dávky. Nejčastěji používaným dávkovacím schématem je 2–3x denně 850 mg metforminu nebo 2x denně 1 g metforminu v rychle se uvolňujících tabletách. Tablety s postupným uvolňováním účinné látky metforminu (XR) mohou být podávány 1x denně bez ohledu na podávanou dávku. Jako novinka se chystá na trh prášek (powder)

Tabulka 1. Přehled preparátů s účinnou látkou metforminem dostupných v České republice

Název preparátu	Výrobce	Obsah účinné látky v tabletě
Glucophage	Merck	500 mg, 850 mg, 1000 mg, XR 500 mg, powder
Gluformin	Pliva – Lachema	850 mg
Glumetsan	PRO.MED.CS	500 mg, 850 mg
Adimet	Ratiopharm	850 mg, 1000 mg
Diaphage	SVUS Pharma	500 mg, 850 mg
Metfirex	sanofi – aventis	500 mg, 850 mg, 1 g
Metfogamma	Wörwag Pharma	500 mg, 850 mg, 1000 mg
Metformin AL	Aliud Pharma	1000 mg
Metformin GAL	MD-Pharm	500 mg, 850 mg
Metformin-TEVA	Teva Pharmaceuticals CR	500 mg, 850 mg, 1000 mg, XR 500 mg
Metformin Zentiva	Zentiva	500 mg, 850 mg, 1000 mg
Siofor	Berlin-Chemie AG	500 mg, 850 mg, 1000 mg
Stadamet	Stada Arzneimittel AG	500 mg, 850 mg, 1000 mg

Tabulka 2. Přehled kombinovaných preparátů s metforminem dostupných v České republice

Kombinace účinných látek	Název preparátu	Výrobce	Obsah účinné látky v tabletě (metformin + další látka)
metformin + glibenklamid	Glibomet	Laboratori Guidotti	400 mg + 2,5 mg
	Glucovance	Merck	500 mg + 2,5 mg, 500 mg + 5 mg
metformin + rosiglitazon	Avandamet	SmithKline Beecham	500 mg + 1 mg
			500 mg + 2 mg
			1000 mg + 2 mg
			1000 mg + 4 mg
metformin + pioglitazon	Competact	Takeda	850 mg + 15 mg
metformin + sitagliptin	Janumet	Merck Sharp and Dohme Ltd.	850 mg + 50 mg
			1000 mg + 50 mg

k rozpuštění ve sklenici vody, což by měla být optimálně tolerovatelná léková forma.

Metformin je dostupný v tabletách s různým obsahem účinné látky, s různým způsobem uvolnění a jako fixní kombinace s jinými perorálními antidiabetiky (glibenklamid, rosiglitazon, sitagliptin) (tabulky 1 a 2).

Vliv na metabolismus glukózy

Metformin je preparát, který v monoterapii nevede ke snížení normální hladiny glykémie, proto jeho účinek lépe charakterizuje název antihyperglykemizující látka. V případě přítomnosti hyperglykémie při léčbě metforminem můžeme očekávat především snížení glykémie nalačno

(ovlivnění jaterní produkce glukózy metforminem!), v průměru o 2,5–3,5 mmol/l, lze očekávat pokles glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} průměrně o 1–2 %. Metformin rovněž ovlivňuje glykemie po jídle, a to jak u pacientů s T2D, tak již u osob s poruchou glukózové tolerance. Na rozdíl od sekretagog inzulínu při užívání metforminu nedochází k nárůstu tělesné hmotnosti. Je lékem první volby u pacientů s vyjádřenou inzulinorezistencí a hyperinzulinémií, měl by být nasazován co nejdříve po stanovení diagnózy T2D (pokud snížíme inzulinovou rezistenci ve fázi ještě dostatečné funkce β -buněk, dojde k lepší metabolické kontrole a zpomalíme fázi úbytku sekrece inzulínu).

Zlepšení glukózové homeostázy při léčbě metforminem u diabetiků 2. typu se zdá být zprostředkováno především snížením jaterního výdeje glukózy (4, 5), ale při dlouhodobém podávání dochází i ke zvýšení inzulínem stimulovaného využití glukózy ve svalech, tudíž snížení inzulinové rezistence (tj. zvýšení citlivosti hepatocytů a buněk periferních tkání k působení inzulínu) je primárním mechanismem, kterým metformin ovlivňuje zvýšené hladiny krevního cukru. Jasnou předností metforminu je kromě snižování hyperglykemie skutečnost, že nevede k hyperinzulinémii a není spojen s rizikem vzniku hypoglykemie. Navíc je dostatečně dokumentováno, že léčba metforminem nevede ke zvýšení tělesné hmotnosti, příznivě ovlivňuje lipidový profil a fibrinolytickou cestu (6).

Metformin je navíc účinný i u pacientů s normální tělesnou hmotností nebo mírnou nadváhou naprosto stejně jako u obézních pacientů, protože i neobézní s diabetes mellitus 2. typu mají vyjádřenou inzulinovou rezistenci (7).

Stejně jako u dalších typů perorálních antidiabetik může být i léčba metforminem provázena sekundárním selháním léčby, které je definované jako progresse ke kombinační léčbě nebo ke změně perorálního antidiabetika, případně nutnosti zahájení inzulinové léčby. Nicméně klinické studie prokázaly, že monoterapie metforminem jako lékem první volby je spojena s oddálením sekundárního selhání léčby perorálními antidiabetiky ve srovnání s monoterapií sulfonylureovými preparáty (8, 9).

Vedlejší účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky (výskyt až u 10–20 % nemocných) v průběhu léčby metforminem jsou **dyspeptické obtíže**, zejména nadýmání a průjem, jejichž výskyt lze eliminovat vzestupnou titrací dávky. Tyto projevy bývají ve většině případů mírné a obvykle vymizí do 7–10 dnů. Pouze ojediněle se stávají příčinou ukončení léčby tímto preparátem.

V literatuře udávané riziko **malabsorpce vitamínů B_{12} a kyseliny listové** je v běžné praxi minimální a výskyt megaloblastické anémie je vzácný.

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem užívání metforminu je **riziko vzniku laktátové acidózy**, tedy závažné komplikace s vysokou mortalitou; tomuto riziku je však možné předcházet důsledným dodržováním kontraindikací. Laktátová acidóza vzniká často v emergentních situacích, jako jsou infarkt myokardu, akutní srdeční selhání, akutní selhání ledvin nebo septický stav, tj. v situacích, které vedou k významné hypotenzi a tkáňové hypoxii. Biguanidy inhibují v mitochondriích cyklus trikarboxylových kyselin (Krebsův cyklus) a/nebo oxidativní fosfory-

laci, čímž mohou přispívat ke vzniku laktátové acidózy. Dalším mechanismem, který se může uplatnit při zvýšení hladiny laktátu a spuštění ketogeneze, je inhibice glukoneogeneze z laktátu v játrech (10). Nicméně stupeň inhibice způsobené metforminem je podstatně menší než inhibice způsobená buforminem a phenforminem (11). Navíc metformin (na rozdíl od phenforminu) není metabolizován játry, ale vylučován ledvinami v nezměněné formě. Proto jsou v případě metforminu ledviny klíčovým orgánem zajišťujícím bezpečnost léku. Nejčastěji tedy dochází ke vzniku fatální laktátové acidózy a laktacidotického kómatu u nemocných s akutním selháním ledvin či výraznou akutní progresí chronické renální insuficience. Cochranova databáze z roku 2006 (Cochrane Database Syst. Rev., 2006, (1): CD002967) hodnotila kumulativní výskyt laktátové acidózy u nemocných léčených metforminem proti jiným perorálním antidiabetikům – výsledkem bylo hodnocení, že léčba metforminem u diabetiků 2. typu není provázena zvýšeným rizikem laktátové acidózy, pokud jsou správně dodržována kontraindikační kritéria. Rovněž analýza studií, zahrnujících přes 50 tisíc pacientů léčených metforminem, neprokázala vyšší riziko vzniku laktátové acidózy než u pacientů léčených sulfonylureovými preparáty. Ve všech případech byl vznik laktátové acidózy spojen s přítomností dalších chorob (12).

Na rozdíl od sekretagog inzulínu není podávání metforminu spojeno se zvýšením **rizika vzniku hypoglykemie**. Nicméně při použití v kombinaci s jinými typy perorálních antidiabetik se hypoglykemie může vyskytnout a její frekvence potom roste v souladu se zlepšením metabolické kompenzace. Intenzivní léčba kom-

binací perorálních antidiabetik s cílem dosáhnout co nejnižší hodnoty HbA_{1c} s frekventním výskytem hypoglykemií potom může ve svých důsledcích vést až k otupení fyziologických kontraregulačních mechanismů (13).

Kontraindikace

Phenformin byl metabolizován částečně v játrech, a proto patřila mezi kontraindikace i jaterní insuficience a chronický abúzus alkoholu. Metformin tyto kontraindikace nepotřebuje, protože je méně lipofilní a je vylučován v nezměněné podobě ledvinami, jaterní tkáň tedy vůbec nezatěžuje. V současné době je zcela evidentní, že benefit léčby metforminem u pacientů s diabetes mellitus 2. typu je významně vyšší než riziko laktátové acidózy, a proto byly přehodnoceny kontraindikace podání metforminu. Tvoří je vedle akutních stavů:

- Chronická renální insuficience s glomerulární filtrací < 50 ml/hod. (někde udáváno < 40 ml/hod.) (zato však je nezbytně nutné tuto kontraindikaci dodržet!)
- Chronické srdeční selhávání NYHA III a IV
- Vysazení metforminu 2 dny před vyšetřením s i. v. podávanou kontrastní látkou (např. angiografie, koronarografie atd.) nebo před plánovaným chirurgickým výkonem (14).

Vliv metforminu na BMI, lipidové spektrum a endotel

Velkou výhodou léčby metforminem v porovnání s jinými typy perorálních antidiabetik (především sulfonylureových preparátů) je jeho příznivý vliv na hmotnost. Léčba metforminem u pacientů s T2D hmotnost buď neovlivňuje, nebo častěji vede ke snížení hmotnosti (15). Tento

efekt je velmi žádoucí především u obézních nemocných a podstatné je, že se projevuje jak při monoterapii, tak při kombinaci léčby perorálními antidiabetiky. Studie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) u obézních diabetiků potvrdila statisticky významně nižší přírůstek na hmotnosti ve srovnání s léčbou deriváty sulfonylurey nebo inzulinem. Mechanismus, kterým metformin ovlivňuje BMI, je pravděpodobně kombinace snížení inzulínové rezistence doprovázené poklesem hyperinzulinémie, anorektický efekt metforminu a absence hypoglykemií s následnou absencí i příjmu dodatečných sladkostí při ošetření hypoglykemie. Protože významně nižší přírůstek hmotnosti byl dokumentován i při kombinaci metforminu s inzulinem (a zároveň potřebná dávka inzulinu byla podstatně nižší), doporučuje se ponechat léčbu metforminem i u nemocných převáděných na inzulínovou léčbu.

Metformin snižuje hladiny triglyceridů, celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu. Téměř u 2/3 diabetiků s hypertriglyceridémií snižuje metformin hladinu triglyceridů nejméně o 30 %, tento efekt je přitom zcela nezávislý na snížení hyperglykemie. Experimentální i klinické studie dokazují přímý vliv metforminu na metabolismus VLDL (very low density lipoproteins) částic (16).

Inzulínová rezistence je spojena s dysfunkcí endotelu a s ní související poruchou sekrece vazoaktivních a trombogenezi regulujících substancí, které endotelové buňky produkují. Jednou z těchto substancí je inhibitor plazminogenového aktivátoru 1 (PAI-1), který je základním antagonistou tkáňového plazminogenového aktivátoru (tPA). PAI-1 je hlavní antifibrinolytickou složkou v cirkulaci a jeho hladina je zvý-

šena v situaci inzulínové rezistence. Metformin (v závislosti na dávce) snižuje produkci PAI-1 o 43–100 % (3).

Endoteliální vrstva buněk je velmi aktivním orgánem, jehož dysfunkce hraje významnou úlohu v procesu vývoje aterosklerotických lézí. Syndrom inzulínové rezistence je přitom spojen s dysfunkcí endotelu a zvýšením rizika cévních komplikací. Z tohoto důvodu je i významným objevem francouzských vědců, že léčba metforminem má příznivý ochranný vliv proti poškození endoteliálních buněk. Metformin totiž přímo ovlivňuje mitochondriální PTP (Permeability Transitor Pore) – kanálky citlivé na oxidační stres, jejichž otevření znamená smrt buňky. Metformin má dvojitý účinek – jednak přímo brání otevření těchto pórů a jednak snížením hyperglykemie snižuje i oxidativní stres (17).

Vliv metforminu na kardio-vaskulární morbiditu/mortalitu

V současné době již nejsou potřebné žádné další důkazy o skutečnosti, že diabetes mellitus je hlavní nezávislý rizikový faktor pro úmrtí z kardio-vaskulárních příčin. V 80 % jsou příčinou úmrtí diabetiků makrovaskulární komplikace, zejména ischemická choroba srdeční. Ve studii UKPDS byl metformin podáván skupině obézních diabetiků. Ve skupině léčené metforminem bylo nejen dosaženo častěji cílových hodnot lačné glykemie pod 6 mmol/l než v jiných skupinách léčby, ale metformin měl významný pozitivní vliv i na další sledované parametry a endopointy než jiné typy léčby včetně sulfonylureových preparátů a inzulinu. Kromě zlepšení kompenzace diabetu (hodnoceno podle glykovaného hemoglobinu HbA_{1c}) došlo ve sledované skupině

ně ke snížení celkové mortality (o 36%), snížení hladiny LDL-cholesterolu a triglyceridů, snížení (o 32 %) rizika vývoje jakékoliv diabetické komplikace (18).

Hodnocení metforminu na základě „medicíny založené na důkazech“ vede k závěru, že v současné době je metformin jediným perorálním anti-diabetikem, pro které již máme silné důkazy o jeho schopnosti snižovat riziko kardiovaskulárních komplikací u diabetiků 2. typu. Vazoprotektivní efekt metforminu je nezávislý na antihyperglykemickém účinku metforminu (čímž se tento liší od sulfonylureových preparátů a inzulinu!). Metformin přímo ovlivňuje kardiovaskulární riziko, jeho účinek je v určitém smyslu aditivní k antihyperglykemickému působení. Metformin působí komplexně, ovlivňuje řadu přítomných rizikových faktorů syndromu inzulinové rezistence a celkově jednoznačně vykazuje antiaterogenní riziko (tabulka 3). Vzhledem k tomu, že snížení kardiovaskulárního rizika není vázáno na ovlivnění hladiny glukózy, je metformin důležitým činitelem v ovlivnění kardiovaskulárního rizika i u pacientů se syndromem inzulinové rezistence, ale bez přítomnosti hyperglykemií (19).

Tabulka 3. Mechanizmy snížení kardiovaskulárního rizika při léčbě metforminem

- | |
|---|
| ■ snížení inzulinové rezistence |
| ■ snížení hladiny cirkulujícího endogenního inzulinu (hyperinzulinémie) |
| ■ snížení hladiny C-reaktivního proteinu |
| ■ mírné až střední ovlivnění lipidového profilu (snížení hladiny LDL-cholesterolu a triglyceridů, zvýšení hladiny HDL-cholesterolu) |
| ■ ovlivnění fibrinolytické aktivity – snížení hladiny inhibitoru aktivátoru plazminogenu PAI-1 |

Na téma snížení kardiovaskulárního rizika u pacientů s T2D byla publikována celá řada prací. Tyto práce se shodují v jednom: metformin je jediným perorálním anti-diabetikem, které ovlivňuje kardiovaskulární riziko nezávisle na zlepšení metabolické kompenzace diabetu a přímo ovlivňuje nejen výše uvedené rizikové faktory kardiovaskulárních chorob, ale také oxidační stres a funkci endotelových buněk.

Vliv metforminu na prevenci rozvoje diabetes mellitus

Rizikovým faktorem rozvoje a progresu aterosklerózy a kardiovaskulárních chorob není jen chronická hyperglykemie, ale i akutní, postprandiální zvýšení glykemie je faktorem zvyšujícím kardiovaskulární riziko. Vzestup glykemií nad 7,8 mmol/l za 2 hodiny po jídle je glukotoxický, negativně ovlivňuje jak přítomnou inzulinovou rezistenci, tak funkci β -buněk Langerhansových ostrůvků a vede k dysfunkci endotelu. Proto je nezbytné preventivní opatření cílit i na pacienty sice bez diabetu, ale s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Takovými osobami jsou zejména osoby s prediabetickou poruchou zpracování cukru (PGT – porušenou glukózovou tolerancí) nebo osoby se syndromem inzulinové rezistence. Špatnou prognózu osob s metabolickým syndromem je možné zmírnit jedině agresivním a multifaktoriálním terapeutickým přístupem a zdá se, že metformin je právě lékem, který nám v tom může významně pomoci.

Předpoklad, že metformin je molekulou, která může zabránit nebo pomoci oddálit manifestaci diabetu, potvrdily i výsledky Diabetes Prevention Program (DPP), publikované v letech 2004–2005 (20, 21). Cílovou skupinou placebem

kontrolované studie bylo 3 234 pacientů s PGT. Byl porovnáván vliv intenzivní změny životního stylu (dieta, pohyb) s metforminem a placebem. Proti placebové kontrolní skupině došlo ve skupině pacientů užívajících metformin v dávce 2x 850 mg ke snížení rizika manifestace diabetu o 31 % a ve skupině intenzivní a zásadní změny životního stylu bylo riziko manifestace diabetu sníženo dokonce o 58 %. DPP demonstruje schopnost metforminu oddálit nebo předejít vzniku diabetes mellitus 2. typu u nemocných s prokázanou poruchou glukózové tolerance, kteří jsou ve zvýšeném riziku kardiovaskulárních chorob. Navíc ovlivněním metabolismu glukózy u celé řady pacientů s PGT došlo ke zlepšení i ostatních rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob, především systolického krevního tlaku a hladiny triglyceridů – nejvíce ve skupině komplexní změny životního stylu, ale i ve skupině léčené metforminem (22). Lze tedy do budoucna očekávat, že léčba metforminem bude zahajována ne až v době stanovení diagnózy diabetes mellitus 2. typu, ale již dříve, ve fázi prediabetických poruch tolerance glukózy a u pacientů s metabolickým syndromem, ale bez hyperglykemie.

Další účinky metforminu

Byla prokázána i celá řada dalších, mnohdy velmi příznivých účinků metforminu jako například:

Metformin vykazuje vedle snížení glukotoxického a lipotoxického působení i přímé příznivé ovlivnění činnosti β -buněk pankreatických ostrůvků, dokumentované zvýšením obsahu inzulinu v β -buňkách, zvýšením počtu i denzity zralých inzulinových granúl, zlepšeným uvolně-

ním inzulinu indukovaným glukózou a snížením apoptózy β -buněk (23).

Léčba metforminem vede ke zlepšení histologického i biochemického nálezu u pacientů s NASH syndromem (nealkoholickou steatohepatitidou) v rámci inzulinové rezistence (24).

Léčba metforminem ruší metabolické následky inzulinové rezistence u pacientek se syndromem polycystických ovarií, zvyšuje u nich schopnost ovulace, zvyšuje pravděpodobnost otěhotnění, zlepšuje menstruační cyklus a snižuje hirsutismus (25).

Metformin zvyšuje citlivost tkání k leptinu a upravuje leptinovou rezistenci u obézních potkanů krměných vysokotukovou dietou; kombinací léčba metformin + leptin by tak mohla být prospěšná v léčbě obezity (26).

Metformin, podaný v průběhu reperfuze po úspěšném zprůchodnění koronární tepny u potkaního modelu infarktu myokardu, zmenšuje velikost infarktového ložiska, pravděpodobně cestou zvýšené intracelulární tvorby adenosinu (27).

Závěr

Metformin zlepšuje citlivost tkání na působení inzulinu, je tedy etiologickou léčbou u všech stavů s manifestní inzulinovou rezistencí (metabolický syndrom, syndrom polycystických ovarií, diabetes mellitus 2. typu, prediabetes...).

Metformin příznivě ovlivňuje glukózový metabolismus a snižuje riziko vzniku mikroangiopatických komplikací podobně jako při podávání jiných PAD.

Podávání metforminu není spojeno se zvýšením tělesné hmotnosti, nevede k hyperinzulinémii, a zlepšení metabolické kompenzace při

monoterapii metforminem není tudíž prováděno zvýšením rizika vzniku hypoglykemií.

Metformin signifikantně oddaluje progresi PGT do manifestace T2D.

Metformin je lékem první volby u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a měl by být nasazen zároveň se zavedením nefarmakologických opatření při stanovení diagnózy T2D.

Podle medicíny založené na důkazech vede léčba metforminem u pacientů s T2D ke snížení jejich kardiovaskulárního rizika.

Literatura

1. Fonseca V. Clinical significance of targeting postprandial and fasting hyperglycemia in managing type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2003; 19(7): 635–641.
2. Bell, DSH. Current status of diabetes treatment. *South Med J* 2002; 95(1): 24–29.
3. Garber AJ. Metformin and other biguanides: Pharmacology and therapeutic usage. In *Int Textbook of Diabetes Mellitus*, Third Edition, edited by DeFronzo RA, Feranini E, et al. John Wiley&Sons Ltd., 2004: 851–869.
4. Cusi K, Consoli A, DeFronzo R. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4059–4067.
5. Perielo G, et al. Acute antihyperglycemic mechanisms of metformin in NIDDM: evidence for suppression of lipid oxidation and hepatic glucose production. *Diabetes* 1994; 43: 920–928.
6. Goodarzi MO, Bryer-Ash M. Metformin revisited: Re-evaluation of its properties and role in the pharmacopoeia of modern antidiabetic agent. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 654–662.
7. Ong CR, Molyneux LM, Constantino MI, et al. Long-term efficacy of metformin therapy in nonobese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29 (11): 2361–2364.
8. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, et al. Improved clinical outcomes with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005; 28: 2345–2351.
9. Eurich DT, Simpson SH, Majumdar SR, Johnson JA. Secondary failure rates associated with metformin and sulphonylurea therapy for type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 810–816.
10. Bloomgarden ZT. Diabetes Treatment. *Diabetes Care* 2009; 32(3): 25–30.
11. McGuinness ME, Telbert RL. Phenformin induced lactic acidosis: a forgotten adverse drug reaction. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 1183–1187.
12. Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, et al. Metformin, sulfonylurea or other antidiabetic drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia. A nested case-control analysis. *Diabetes Care* 2008; 31(11): 2086–2091.
13. Davis SN, Mann S, Briscoe V, et al. Effects of intensive therapy and antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes* 2009; 58: 701–709.
14. Perušičová J. Metformin – lék první volby u diabetiků 2. typu. In: *Diabetologie 2007: Perorální antidiabetika a jejich postavení v léčbě diabetu mellitu 2. typu*. Triton, Praha 2007.
15. Glueck CJ, Fontaine RN, et al. Metformin reduces weight, centripetal obesity, insulin, leptin and low density lipoprotein cholesterol in nondiabetic, morbidly obese subjects with body mass index greater than 30. *Metabolism* 2001; 50(7): 856–861.
16. Charles MA, Eschwege E, Grandmottet P, et al. Treatment with metformin of non-diabetic men with hypertension, hypertriglyceridemia and central fat distribution: the BIGPRO 1,2 trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16: 2–7.
17. Demaille D, Guigas B, Chauvin C, et al. Metformin prevents high-glucose-induced endothelial cell death through a mitochondrial permeability transition-dependent process. *Diabetes* 2005; 54: 2179–2187.
18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet* 1998; 358: 854–865.
19. Kraemer de Aguiar LG, Bahia LR, Villela N, et al. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type 2 diabetic patients with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 2006; 29(5): 1083–1089.
20. Diabetes Prevention Program Research Group. Role of insulin Secretion and Sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the Diabetes Prevention Program. Effects of lifestyle intervention and metformin. *Diabetes* 2005; 54: 2404–2414.
21. Diabetes Prevention Program Research Group. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2005; 54: 1566–1572.

- 22.** Diabetes Prevention Program Research group. Effect of progression from impaired glucose tolerance to diabetes on cardiovascular risk factors and its amelioration by lifestyle and metformin intervention. *Diabetes Care* 2009; 32(4): 726–732.
- 23.** Tibaldi J. Preserving insulin secretion in Type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2008; 3 (2): 147–159.
- 24.** Marchesini G, Marzocchi R, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16(4): 421–427.
- 25.** Cristello F, Cela V, Artin PG, et al. Therapeutic strategies for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21(6): 340–352.
- 26.** Yong-Woon K, Jong-Yeon K, Yong-Hoon P, et al. Metformin restores leptin sensitivity in high-fat-fed obese rats with leptin resistance. *Diabetes* 2006; 55: 716–724.
- 27.** Paiva M, Riksen NP, Davidson SM. Metformin prevents myocardial reperfusion injury by activating the adenosine receptor. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009 Mar 11 (Epub ahead of print).

MUDr. Pavlína Piřhová

*Interní klinika UK 2. LF a FN v Motole
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
pavlapithova@mediclub.cz*

Místo thiazolidindionů (glitazonů) v terapii diabetes mellitus 2. typu

MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D.

Diabetologické centrum II. interní kliniky LF MU

a II. interní kliniky FN u sv. Anny v Brně

Článek se zabývá problematikou praktického využití thiazolidindionů v klinické praxi. Ukazuje jejich výhody i limitace. Hlavním místem využití glitazonů je kombinační terapie perorálními antidiabetiky (PAD), ale v případě kontraindikace nebo intolerance metforminu se mohou stát i lékem první volby, zejména u nemocného s projevy inzulinové rezistence (IR).

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, inzulinová rezistence, thiazolidindiony.

Interní Med. 2009; 11 (suppl. C): 42–47

Diabetes mellitus 2. typu představuje velmi heterogenní skupinu onemocnění s velmi různě vyjádřenou poruchou sekrece inzulinu – inzulinodeficiencí (ID) a poruchou citlivosti na inzulin – inzulinorezistencí (IR). Každá z uvedených poruch vzájemně sekundárně zhoršuje i druhou poruchu. Inzulinová rezistence se podílí na hyperglykemii jednak cestou jaterní nadprodukce glukózy a jednak cestou snížené utilizace glukózy svalovou a tukovou tkání. Perorální antidiabetika mohou upravovat sekreci inzulinu (množství uvolňovaného inzulinu i dynamiku sekrece), ale také snižovat jaterní produkci glukózy, či zvyšovat utilizaci glukózy ve svalové a tukové tkáni. Dosud žádné PAD nedokáže vyléčit diabetes mellitus, neumí znormalizovat současně ID i IR. V současnosti nejsou také pádné důkazy, že podávání PAD dokáže zastavit přirozenou historii nemoci,

kteřá souvisí s apoptózou beta buněk, i když takovou naději dávají inkretiny. Léky ovlivňující IR mají samozřejmě potenciál ovlivnit i další projevy inzulinové rezistence, a to jak klinické (hypertenze), tak laboratorní (lipidogram, PAI-1 apod.), ale druhotně úpravou glykemie a lipidového profilu pozitivně ovlivňují i sekreční schopnost beta buněk (odstranění glukotoxicity a lipotoxicity). Mezi takové léky patří i thiazolidindiony (glitazony).

Thiazolidindiony (TZD) jsou novější v klinické praxi užívanou skupinou perorálních antidiabetik. Jsou účinné zejména ve svalové a tukové tkáni, kde zvyšují utilizaci glukózy, ale méně také v jaterní tkáni, kde mají vliv na potlačení glukoneogeneze. Působí na nukleární receptory PPAR-gama, kde stimulací transkripčních faktorů zvyšují citlivost periferních tkání k inzulinu, proto jsou také nazývány „inzulinové senzitizery“.

Vedle toho inhibují lipolýzu a mají i antioxidační efekt. Cestou diferenciací adipocytů do jejich zdravějších forem snižují tvorbu adipocytokinů s následným snížením IR. Tyto léky, představované u nás rosiglitazonem (Avandia), používaným v dávce 4–8 mg, a pioglitazonem (Actos), používaným v dávce 15, 30 a případně 45 mg, nejsou v Evropě primárně určeny pro monoterapii, ale pro kombinovanou terapii s metforminem nebo sekretagogy inzulinu. Jejich účinek se rozvíjí poměrně dlouho 6–8 týdnů, proto není možné považovat za jejich selhání nedostatečný efekt v kratším čase, ale je nutné vyčkat postupného snižování glykemie, které je potom možné sledovat ještě v průběhu několika měsíců. Mají řadu výhod i u starších pacientů. Mohou být podány i při poruše renálních funkcí na rozdíl od metforminu. Nevývólávají v monoterapii hypoglykemie a jsou dobře tolerovány. Za nevýhodu lze považovat možnou retenci tekutin se vznikem otoků a hemodiluci s poklesem hemoglobinu a hematokritu.

V kontrolovaných klinických studiích se otoky vyskytly v průběhu 1 roku u 6–9% pacientů léčených glitazony, což bylo asi 2x častěji než v kontrolních skupinách léčených metforminem či sulfonylureou. Otoky byly mírné až středně závažné a většinou nevyžadovaly ukončení léčby glitazonem. Retence tekutin může vést ke vzniku nebo prohloubení již přítomného srdečního selhání. Vedle retence tekutin se na něm podílí i zvýšení cévní permeability. U pacientů by proto při nasazení, ale i v dalším průběhu léčby měly být sledovány možné projevy srdečního selhávání, přírůstek váhy a edémy. V případě zhoršení srdeční funkce je třeba léčbu glitazony ukončit. V klinické praxi bylo častěji pozorováno srdeční

selhání u pacientů na kombinované léčbě inzulin a glitazon.

Podobný mechanismus vzniku jako srdeční selhání může mít i makulární edém, na jehož vznik či zhoršení je potřeba při nasazení terapie glitazony myslet.

Nepříznivé je také zvýšení hmotnosti, které u glitazonů souvisí jednak s retencí tekutin, ale také s podporou tvorby tukové tkáně a redistribucí tuku z viscerální oblasti do oblasti podkoží. K většímu vzestupu hmotnosti dochází při kombinaci se sulfonylureou či inzulinem, zatímco při kombinaci s metforminem je vzestup hmotnosti malý nebo žádný.

Ve studii Adopt bylo zjištěno u žen léčených rosiglitazonem zvýšené riziko kostních fraktur. Podobný rozdíl byl potom zjištěn i z výsledků klinických studií s pioglitazonem. U mužů se výskyt kostních fraktur nelišil.

Kontraindikací použití glitazonů jsou srdeční selhání nebo srdeční selhání v anamnéze (NYHA I–IV) a závažné jaterní postižení. Thiazolidindiony jsou kontraindikovány u nemocných léčených nitráty a rosiglitazon také v kombinaci s inzulinem.

Na druhou stranu se u TZD velmi pozitivně projevuje zlepšená citlivost na inzulin a tím pokles hyperinzulinemie i na ostatní klinické projevy a laboratorní ukazatele inzulinorezistence (krevní tlak, dyslipidemie, koagulační parametry apod.).

Velmi je diskutována problematika kardioprotektivního vlivu glitazonů. Pro pioglitazon byl prokázán statisticky významně menší výskyt kombinovaného sekundárního cíle (mortalita, infarkt myokardu s výjimkou němého a CMP) ve známé studii Proactive, u které dále probíhá

observační sledování subjektů hodnocení. Na druhé straně se objevila Niessenova metaanalýza poukazující na možné zvýšené KV riziko pro rosiglitazon, která se stala předmětem i dalších rozborů a hodnocení příslušných orgánů a autorit. FDA proto provádí analýzu všech dostupných dat, včetně dat ze studie Record a nepublikovaných dat a reanalýz ze studie Dream. Je zapotřebí další sledování situace, proto jsou velmi očekávány i výsledky studie Record, která byla postavena k průkazu ovlivnění KV mortality a morbidit rosiglitazonem několik let před publikací Niessenovy metaanalýzy a měla by být ukončena v letošním roce. V monoterapii je využití glitazonů méně časté. Nahrazují v ovlivnění IR metformin (MTF), který je jinak lékem první volby, a to v případech, kdy je MTF buď kontraindikován, nebo jej pacient netoleruje pro dyspeptické obtíže. Hlavním místem praktického využití glitazonů je potom kombinovaná léčba. Glitazony přicházejí do úvahy v dvojkombinaci s metforminem nebo se sulfonylureou (SU), dále v trojkombinaci, pokud ani dvojkombinace MTF a SU není dostačující. Pioglitazon je také možné použít v kombinaci s inzulinem.

Kombinovaná terapie je časem nezbytná k dosažení cílových hodnot kompenzace diabetu. Navíc jsou přinášeny důkazy, že redukce masy beta buněk je přítomna u časných stadií diabetes mellitus, tedy už při porušené glukózové toleranci, což naznačuje potřebu agresivní terapie hyperglykemie, aby se předcházelo progresivnímu selhání sekrece inzulinu. V loňském roce byly přineseny také důkazy o profitu nemocného z glykemie blízké normě zejména v časném období přítomnosti diabetu. To vše nahrává potřebě časně kombinační terapie DM.

První nadějně zprávy týkající se vlivu rosiglitazonu na sekreci inzulinu se objevily před koncem tisíciletí. Rosiglitazon v experimentu snížil obsah triacylglycerolů v beta buňkách a příznivě ovlivnil sekreci inzulinu (1, 2). Také v klinických studiích byla tato skutečnost potvrzena, např. v 26týdenní studii s RSG v dávce 4–8 mg bylo zjištěno 49,5–60 % zlepšení funkce beta buněk měřeno HOMA (%) oproti placebo (3). V jiné studii s 2–4 mg RSG podávanými 52 týdnů byl podán důkaz zlepšení funkce beta buněk dle poklesu koncentrace proinzulinu i 32–33 štěpů proinzulinu (4). Tyto důkazy samy o sobě opravňují i přístup zahájit terapii hned kombinací MTF+RSG. Z medicíny založené na důkazech víme, že kombinovaná terapie PAD dokáže snížit HbA_{1c} ještě asi o 1 % více oproti monoterapii. Při přidání rosiglitazonu k metforminu se snižuje HbA_{1c} ještě o něco více, až o 1–1,2 % (5).

Ke kombinované terapii jsme nuceni přistoupit při neúspěchu o dosažení výborné, eventuálně uspokojivé kompenzace diabetu monoterapií, kromě toho můžeme kombinovanou terapii volit od počátku, což má hned dvě výhody. Tou první výhodou je, že se léky z různých skupin ve svém účinku doplňují a takto postavená terapie představuje komplexnější nápravu přítomných poruch. Tou druhou výhodou je potentnější hypoglykemizující účinek, což umožňuje použít nižší dávky obou léků, a tím nemocnému zajistit nižší riziko vedlejších příznaků. Že je přidání rosiglitazonu k submaximálním dávkám metforminu efektivnější než další zvyšování dávky metforminu, prokazuje např. studie EMPIRE (6). Jedná se o multicentrickou, dvojité slepou, randomizovanou studii u 766 subjektů s DM 2. typu. Výsledky byly vyhodnoceny po

celkové době trvání 24 týdnů od randomizace. Kombinace MTF+RSG byla efektivnější než vyšší dávka MTF v ovlivnění HbA_{1c} (- 0,93 % versus - 0,71 %). Větší počet pacientů na kombinované terapii dosáhl cílové hodnoty $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ (dle DCCT), konkrétně 58,1 % versus 48,4 % a také cílové hodnoty $\text{HbA}_{1c} < 6,5\%$ 40,9 % versus 28,2 %. V podskupině na kombinované terapii se zvýšila průměrná hmotnost o 1,79 kg oproti podskupině na větší dávce MTF, kde došlo k redukci průměrné hmotnosti o 1,78 kg. Cílová hodnota $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ byla zvolena dle doporučení ADA (American Diabetes Association) (7) a cílová hodnota $\text{HbA}_{1c} < 6,5\%$ byla vybrána dle doporučení AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) (8) a EDPG (European Diabetes Policy Group)) (9). Dalším dokladem, že kombinace RSG+MTF je efektivní a dobře tolerovaná a bezpečná, mohou být výsledky dvou dlouhodobých observačních studií z denní praxe německých lékařů (10). Z obou studií bylo 11014 pacientů (ekvivalent 5542 pacient/roků) na kombinaci RSG+MTF. Pacienti byli sledováni 6 měsíců od počátku podávání RSG, kontroly byly prováděny po 2 měsících – tedy ve 2., 4. a 6. měsíci sledování. Předchozí dávka metforminu byla 1700 mg. Po 6 měsících byl medián HbA_{1c} snížen oproti výchozí hodnotě o 1,3 %. Počet pacientů s $\text{HbA}_{1c} < 6,5\%$ vzrostl z 5,3 % na 38,8 %. Počet pacientů dosahujících $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ vzrostl z 13,5 % na 63,7 % a počet nemocných s $\text{HbA}_{1c} < 7,5\%$ vzrostl z 29,5 % na 80,4 %. Mezi další profity patří pokles TK a pokles hmotnosti. Uvedené sledování potvrzuje i bezpečnost a dobrou snášenlivost. Nežádoucí účinky byly hlášeny u 1,3 % pacientů, závažné nežádoucí účinky u 0,4 % pacientů, včetně 10 případů smrti,

kteří ale nebyly v přímé souvislosti s léčbou RSG. Závěrem lze shrnout, že v této 6 měsíců trvající observační studii, u typicky špatně kompenzovaných diabetiků 2. typu, byla kombinace RSG + MTF účinná a dobře tolerovaná.

Další neméně vhodnou kombinací je metformin s pioglitazonem. Pioglitazon má prokázáno rovněž aditivní působení k metforminu na HbA_{1c} , zlepšuje funkci beta buněk, snižuje krevní tlak. V podstatě jsou to účinky shodné s rosiglitazonem. Na rozdíl od RSG má ještě pozitivní vliv na lipidový metabolismus. K dispozici jsou také výsledky klinické studie GLAI, která přímo srovnává vliv pioglitazonu a rosiglitazonu na lipidový metabolismus a v tomto ohledu jednoznačně favorizuje pioglitazon před rosiglitazonem (11). Pro pioglitazon existují také doklady o protizánětlivých účincích na cévní výstelku. Pioglitazon vedl ke snižování hladiny C-reaktivního proteinu (CRP), ale také signifikantně snižoval množství adhezivních molekul ICAM-1 a VCAM-1, a toto ovlivnění nekorelovalo s mírou snížení glykovaného hemoglobinu (12).

Pro klinické použití jsou k dispozici také kombinované preparáty rosiglitazon a metformin a pioglitazon a metformin. Farmakokinetické vlastnosti těchto fixních kombinací se neliší od farmakokinetiky obou monoproductů. Nedochází k vzájemné interakci. Skutečnost, že dva léky jsou obsaženy v jedné tabletě, zlepšuje compliance v užívání terapie, což bylo medicínou založenou na důkazech prokázáno.

Jak poznáme vhodné nemocné pro terapii thiazolidindiony? Ty poznáme laboratorně podle zvýšeného C peptidu (nalačno i postprandiálně) a nepřímo podle laboratorních výsledků, typických pro další projevy metabolického syn-

dromu – dyslipidemie, hyperurikemie, hyperkoagulační stav (PAI-1) apod. V klinice se opíráme o anamnézu přítomnosti obezity, dyslipidemie, hypertenze apod. I neobézni však může být inzulinorezistentní. Z hlediska glykemie je pro přidání glitazonů k metforminu vhodný ten nemocný, u něhož je nadále hlavním problémem v neuspokojivé glykemii nalačno, zatímco pacient s uspokojivou glykemií nalačno, ale s větším vzestupem glykemie vždy postprandiálně bude více profitovat z přidání některého sekretagoga inzulinu k MTF.

Literatura

1. Finegood DT, et al. Beta-cell mass dynamics in Zucker diabetic fatty rats, rosiglitazone prevents the rise in net cell death. *Diabetes* 2001; 50: 1021–1029.
2. Lister CA, et al. Rosiglitazone but not metformin or glibenclamide improves glycemic control and increases islet cell content. *Diabetologia* 1999; 42 (Suppl 1): A150.
3. Lebovitz HE, et al. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol Metab* 2001; 86: 280–288.
4. Jones NP, et al. *Diabetologia*. 1999; 42 (suppl 1): A 229.
5. Perušičová J. Desatero léčby perorálními antidiabetiky. Praha Triton 2004.
6. Weismann P, et al. the EMPIRE Study: Current Medical Research and Opinion. 2005: 21.
7. American Diabetes Association, Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (suppl. 1): 15–31.
8. American Association of Clinical Endocrinologists: Medical guidelines for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2002; 8 (Suppl 1): 40–82.
9. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes. *Diabet. Med* 1999; 16: 716–730.
10. Rosak C, et al. Rosiglitazone plus metformin is effective and well tolerated in clinical practice, results from large observational studies in people with type 2 diabetes. *Int. J. Clin Pract*, 2005; 59 (10): 1131–1136.
11. Goldberg R, et al. Pioglitazone versus rosiglitazone u osob s DM 2. typu a dyslipidemií. *Diabetes Care* 2005; 28: 1547–1554.
12. Takase H, Nakazawa A, Yamashita S, et al. Pioglitazone produces rapid and persistent reduction of vascular inflammation in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus who are receiving angiotensin II receptor blockers. *Metabolism* 2007; 56: 559–564.

MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D.

*Diabetologické centrum II. interní kliniky LF MU
Pekařská 53, 656 91 Brno
jindrich.olsovsky@fnusa.cz*

Inkretiny – hormonální systém s velkou budoucností pro léčbu diabetu 2. typu

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Interní klinika FN Motol, Praha

Inkretiny jsou hormony secernované střevními buňkami po prandiálním podnětu. Hlavními mechanismy, kterými ovlivňují homeostázu glukózy, jsou ovlivnění sekrece inzulínu závislé na glykemii, postprandiální suprese sekrece glukagonu a ovlivnění evakuace žaludku. Klinicky nejvýznamnějším je glukagon-like peptid 1. Má velmi krátký poločas účinku (2–7 minut), je degradován ubikvitárně přítomným enzymem dipeptidyl peptidázou IV (DPP IV). Terapeuticky je využíván potenciál inkretinů buď v podobě tzv. inkretinových mimetik (exenatid – má shodný účinek, ale je rezistentní k enzymatické degradaci, aplikuje se injekčně), anebo inhibicí DPP IV (gliptiny – v konečném důsledku zvyšují hladinu endogenního GLP 1). Publikované klinické studie prokazují příznivý efekt obou léčebných modalit z hlediska základního parametru – zlepšení kompenzace hodnocené HbA_{1c}.

Klíčová slova: inkretiny, GLP 1, diabetes 2. typu, exenatid, liraglutid, dipeptidyl peptidáza IV, sitagliptin, vildagliptin.

Interní Med. 2009; 11 (suppl. C): 48–56

Inkretiny

Inkretiny jsou hormony secernované střevními buňkami po prandiálním podnětu. Jsou to polypeptidy s velmi krátkým poločasem. Z hlediska terapeutického využití je nejdůležitější glukagon-like peptid 1 (GLP 1), který je zodpovědný za více než 60 % „inkretinového efektu“. Jako tzv. „inkretinový efekt“ byl popsán rozdíl ve stimulaci sekrece inzulínu při podání glukózy per os a intravenózně (1). Bylo zřejmé, že k vysvětlení tohoto rozdílu je nutné předpokládat další endokrinně

aktivní systém, který se spoluúčastní na regulaci metabolismu glukózy.

Hlavními mechanismy, kterými inkretiny ovlivňují homeostázu glukózy, jsou ovlivnění sekrece inzulínu závislé na glykemii, postprandiální suprese sekrece glukagonu a ovlivnění evakuace žaludku.

Glukagon-like peptid 1 (GLP 1)

Za bazálních podmínek je koncentrace GLP 1 v krvi relativně nízká, prudce roste po požití po-

travy, vzestup hladiny je zprostředkován neuroendokrinně a současně přímým stimulačním účinkem potravy na buňky střevní sliznice (2).

GLP 1 zpomaluje vyprazdňování žaludku, zvyšuje citlivost B buněk k sekrečním podnětům, upravuje kvalitu sekrece inzulinu (restauruje je první fázi inzulinové sekrece), snižuje sekreci glukagonu, a proto snižuje výdej glukózy hepatocyty. Byl prokázán příznivý efekt na proliferaci a diferenciaci B buněk, snižuje jejich apoptózu, urychluje diferenciaci a dozrávání, zvětšuje celkově objem ostrůvků. GLP 1 také snižuje chuť k jídlu. Svým komplexním účinkem ovlivňuje významněji postprandiální glykemii než glykemii nalačno. Nevýhodou z hlediska jeho případného terapeutického užití je velmi krátký poločas účinku (2–7 minut), je degradován ubikvitárně přítomným enzymem s názvem dipeptidyl peptidáza IV (podrobně viz dále).

Účinek na sekreci inzulinu je tzv. glukózo-dependentní. To znamená, že se neprojevuje při normální nebo snížené glykemii, taktéž ustává při poklesu postprandiální glykemie na normální hodnotu. Účinek GLP 1 je zprostředkován receptory, jejich aktivace zvyšuje intracelulární obsah cAMP.

U pacientů s diabetem 2. typu je typicky koncentrace GLP 1 snižena, nicméně jeho účinek je zachován. Porucha nepředchází vznik diabetu, je tedy sekundární.

Inkretinová mimetika a analoga

Vhodnou úpravou molekuly GLP 1 dosáhneme prodloužení účinku (zpomalení degradace cestou dipeptidyl peptidázy IV) při zachování jeho kvality. Ve vývoji je více látek, nejdále je doveden vývoj v podobě exenatidu (Byetta),

který je již registrován pro běžné použití (několik let zkušeností z běžné klinické praxe).

Exenatid (Byetta)

Exenatid se aplikuje subkutánně v základní dávce od 5 do 10 µg dvakrát denně.

Exenatid byl testován v preklinických a řadě klinických studií, které prokázaly jeho dobrý efekt u pacientů s diabetem 2. typu. Zlepšuje kompenzaci o průměrně 1,1 % HbA_{1c} (v absolutním vyjádření) proti vstupní hodnotě. Výsledky jsou podobné u pacientů nedostatečně kompenzovaných režimovými opatřeními či jejich kombinací s metforminem (3) nebo sulfonylureou. Významně ovlivňuje postprandiální glykemii aplikován před jídly, pokud je aplikován po jídle, není efekt tak dobrý. Konzistentní je pokles hmotnosti, který se pohybuje okolo 2–4 kg během půlroční léčby, nejnověji uveřejněné výsledky otevřeného pokračování klinických studií prokazují setrvalý úbytek tělesné hmotnosti i po celou dobu tří let sledování. Nepříjemným nežádoucím účinkem s relativně vysokou incidencí je nauzea. Incidence nežádoucích gastrointestinálních účinků je závislá na dávce, je možno ji snížit i úpravou dietních zvyklostí (zejména sníženým objemem jednotlivých jídel). Riziko hypoglykemie při léčbě exenatidem je velmi malé.

Důkazy o dobrém klinickém efektu exenatidu přinesla studie porovnávající jeho účinek s léčbou inzulinem glargin (komparátor) uveřejněná v říjnu 2005 (4). Do studie bylo zařazeno 551 osob, v jedné větvi byl použit inzulin glargin s titrací dávky podle glykemie nalačno (cílová hodnota pod 5,6 mmol/l), v druhé větvi byla použita konstantní dávka exenatidu 10 µg dvakrát denně. V obou větvích bylo dosaženo

shodného zlepšení o 1,1 % HbA_{1c} . Osoby léčené inzulinem glargin měly nižší glykemii nalačno a vyšší glykemie postprandiální, měly nižší incidence nežádoucích účinků. Osoby léčené exenatidem měly poměrně často nauzeu (57,1 % proti 8,6 % při léčbě inzulinem glargin), u 17,4 % byly zaznamenány epizody zvracení (proti 3,7 % osob léčených inzulinem glargin), vyšší byla incidence i průjmů. Bylo zaznamenáno, že k nežádoucím gastrointestinálním účinkům exenatidu se postupně vyvíjí tolerance. Incidence hypoglykemických příhod byla prakticky stejná. Z hlediska kompenzace a různého vlivu glykemie nalačno a postprandiální glykemie na výslednou hodnotu HbA_{1c} je zajímavé zjištění, že glykemie nalačno pod 5,6 mmol/l dosáhlo 21,6 % osob léčených inzulinem glargin a jenom 8,6 % osob léčených exenatidem. Po exenatidu došlo ke snížení hmotnosti o průměrných 2,3 kg, po inzulinu glargin se hmotnost zvýšila o průměrných 1,8 kg.

U pacientů nedostatečně kompenzovaných při kombinované léčbě metforminem a sulfonylureou je často dalším krokem v léčbě přidání premixovaného inzulinu. Randomizovaná, prospektivní klinická studie (koncipovaná jako non-inferioritní, trvající 52 týdnů) prokázala, že v takovém případě však z hlediska snížení HbA_{1c} není rozdíl mezi léčbou premixovaným bifázickým inzulinem aspart a exenatidem. Obě terapeutické modality vedly k významnému zlepšení kompenzace (bifázický aspart s poklesem o průměrných 0,89 % HbA_{1c} a exenatid o průměrných 1,04 % HbA_{1c} , nesignifikantní rozdíl mezi terapeutickými větvemi). Po exenatidu významněji poklesla postprandiální glykemie, došlo k redukci tělesné hmotnosti (konečný rozdíl v průměrné hmotnosti mezi větvemi byl na konci studie prů-

měrných 5,4 kg). 21,3 % osob léčených exenatidem přerušilo léčbu zejména z důvodu nežádoucích účinků, což bylo významně více proti 10,1 % přerušení ve větví s bifázickým aspartem.

Pokud jsou již pacienti léčeni inzulinem, přechod na exenatid nepřináší žádné zlepšení kompenzace diabetu. V pilotní studii (5) došlo naopak u řady pacientů ke zhoršení, podle očekávání zejména u těch, u kterých byl diabetes léčen dlouhodobě.

Exenatid prokázal dobrou klinickou účinnost, další vývoj inkretinových mimetik směřuje zřetelně ke snížení rizika nežádoucích účinků a snížení počtu nutných parenterálních aplikací (prodloužení doby účinku). Jedna z cest, jak toho dosáhnout, je nová forma exenatidu, kterou lze aplikovat pouze jednou týdně. Preparát (exenatid LAR: long-acting release) je upraven tak, že se po injekci vlastní účinná látka uvolňuje velmi pozvolna, takže je efektivní hladina zabezpečena po celý týden. V klinické studii s tímto preparátem (6) byly aplikovány dávky 0,8 mg a 2,0 mg. Zlepšení kompenzace u pacientů s diabetem 2. typu bylo lepší po vyšší dávce, absolutní pokles byl 1,7 % glykovaného hemoglobinu (proti placebo bylo zlepšení o 1,3 % glykovaného hemoglobinu). Pokles hmotnosti při této dávce exenatidu LAR byl průměrných 3,8 kg během 15 týdnů. Nejčastějším nežádoucím účinkem v této studii byla nevolnost lehkého až středního stupně, incidence poloviční proti běžnému exenatidu.

Od února 2009 je možno předepsat exenatid (Byetta) i v ČR ve dvou režimech. Indikační omezení pro nižší úhradu je shodné s omezením pro sitagliptin, pro vyšší úhradu je omezení přísnější: exenatid je ke zvýšené úhradě indikován v kom-

binaci s metforminem a sulfonylureou u pacientů, u kterých není při podávání maximálních tolerovaných dávek perorálních přípravků (včetně sitagliptinu nebo thiazolidindionu) po dobu alespoň 3 měsíců dosaženo dostatečné kontroly diabetu definované jako hladina HbA_{1c} nižší než 6,0 % dle IFCC a zároveň při obezitě II. a vyššího stupně definované jako BMI nad 35. Nedojde-li k prokazatelnému zlepšení kompenzace diabetu o 10 % či vyššímu poklesu hladiny HbA_{1c} se současným poklesem tělesné hmotnosti po 6 měsících léčby, není exenatid dále indikován.

Liraglutid

Je často nazýván analogem GLP 1. Může být aplikován pouze jednou denně, po několika dnech aplikace se hladina v organismu ustálí, což vede ke snížené incidenci nežádoucích potíží charakteru dyspepsie ve srovnání s exenatidem. Molekula liraglutidu má 97 % shodnost struktury s lidským GLP-1. Malý rozdíl je příčinou lepších farmakokinetických vlastností (vyšší odolnost vůči degradaci DPP-IV, zpomalená resorpce z podkožního depa, vyšší vazba na plazmatický albumin). Výsledkem je dlouhý biologický poločas okolo 13 (11–15) hodin, který umožňuje aplikaci pouze jednou denně. Pokles glykemie nalačno i postprandiálně je závislý na dávce liraglutidu a koreluje pozitivně s výškou vstupní glykemie. Nejvyšší dávka přitom sníží HbA_{1c} až o 1,7 % při porovnání s placebem ($p < 0,0001$). Klinická účinnost je srovnatelná s efektem běžných perorálních antidiabetik, současně se dá liraglutid kombinovat s metforminem či sulfonylureou (7, 8, 9, 10).

Ve studii LEAD 2 bylo randomizováno 1096 pacientů s diabetem 2. typu nedostatečně kom-

penzovaných perorálními antidiabetiky. V celkem 5 větvích byli léčeni různými dávkami liraglutidu (0,6, 1,2, či 1,8 mg/den), placebem, nebo glimepiridem (4 mg denně), obojí v kombinaci s metforminem (2 g denně). Průměrný pokles glykovaného hemoglobinu po 26 týdnech léčby činil 1,0 % pro liraglutid 1,8 mg, liraglutid 1,2 mg a glimepirid, 0,7 % pro liraglutid 0,6 mg; průměrné zvýšení o 0,1 % pro placebo. Pokles hmotnosti po liraglutidu dosáhl 1,8 až 2,8 kg (11).

Liraglutid má rovněž pozitivní vliv na tělesnou hmotnost nemocného prokazatelně i v ostatních klinických studiích. V klinické studii LEAD 3 došlo k poklesu hmotnosti při léčbě liraglutidem o téměř 2 kg, současně se zmenšil obvod pasu o 3 cm a snížil se objem viscerálního tuku. Toto zlepšení antropometrických parametrů bylo setrvalé po celých 52 týdnů léčby.

Konzistentním nálezem ve všech klinických studiích programu LEAD je snížení systolického krevního tlaku, a to jak ve srovnání se vstupní hodnotou, tak v porovnání s placebem (až o 7,9 mmHg/14 dnů oproti placebu; $p < 0,01$), resp. aktivním komparátorem (perorální antidiabetika). Ve studii LEAD 1 bylo prokázáno, že terapie liraglutidem zlepšuje, kromě jiného, i funkci β buněk. Po léčbě se zlepšuje poměr proinzulin/inzulin, zlepšují se také hodnoty indexu HOMA. Při léčbě liraglutidem se během několika dní ustálí vyrovnaná hladina v plazmě. Minimální kolísání plazmatické koncentrace je příčinou poměrně nízké incidence nežádoucích účinků charakteru nauzey či jiných dyspeptických potíží. Léčba liraglutidem nevede k tvorbě protilátek.

Liraglutid účinně snižuje glykemii, má nízké riziko hypoglykemie, neindukuje tvorbu protilátek, při léčbě je konstantní významný pokles

tělesné hmotnosti, dochází i ke zlepšení hodnot krevního tlaku. Předpokládá se, že liraglutid bude schválen ke klinickému použití v letošním roce.

Inhibitory dipeptidyl peptidázy IV

Nevýhodou GLP 1, popřípadě jeho analog, je nutnost parenterální aplikace. Po objevu enzymu, který jej štěpí, byla navržena jiná cesta využití účinku endogenních inkretinů – cesta inhibice dipeptidyl peptidázy IV (DPP IV) (12).

Vlastní účinek inhibitorů DPP IV (zkráceně nazývaných gliptiny) tedy spočívá v prodloužení biologického poločasu organismu vlastních aktivních substancí cestou inhibice jejich degradace. Akutním efektem všech typů inhibitorů DPP IV je snížení glykemie zprostředkované zvýšením sekrece inzulínu. Prokazatelný je vliv nejen na glykemii nalačno, ale také na výšku postprandální glykemie.

Dalším významným efektem gliptinů je jejich schopnost znovu nastavit normální citlivost beta buněk ostrůvků, a tak obnovit první fázi inzulínové sekrece. Význam vlivu na beta buňky je potvrzen i prokazatelnou ochrannou funkcí – při pokusu na zvířeti bylo prokázáno, že inhibitory dokáží podpořit částečnou až celkovou regeneraci ostrůvkových beta buněk po jejich zničení. V klinických studiích humánních bylo taktéž opakovaně zaznamenáno zlepšení funkce beta buněk po léčbě gliptiny.

Sitagliptin (Januvia)

Sitagliptin byl schválen ke klinickému užítí v r. 2006 v USA pro monoterapii a kombinovanou léčbu. V Evropě je schválen pro kombinovanou léčbu s metforminem nebo sulfonyleu-

reou či s glitazony. Při nedostatečném účinku je pak nově registrován pro současnou léčbu v trojkombinaci (sitagliptin současně s metforminem a sulfonyleureou). Tato registrace je platná i pro Českou republiku. Základní dávka je 100 mg jednou denně per os. Několik let klinické praxe potvrzuje výsledky klinických studií, to znamená efekt ekvivalentní ostatním třídám perorálních antidiabetik, na rozdíl od nich však s velmi nízkým rizikem nežádoucích účinků. V r. 2008 byla na kongresu EASD publikována data dvouletého sledování pacientů léčených sitagliptinem, která potvrzují jeho setrvalou účinnost a bezpečnost.

V prospektivní, randomizované, placebem kontrolované klinické studii (13) zkoumající vliv sitagliptinu v monoterapii u pacientů s diabetem 2. typu bylo po 18 měsících dosaženo průměrného poklesu o 0,6 % HbA_{1c} (100 mg sitagliptinu) proti placebu. U osob s velmi špatnou vstupní kompenzací (HbA_{1c} vyšší než 9 %/DCCT) poklesl glykohemoglobin po sitagliptinu v průměru až o 1,2 %. Ve studii nebyly zaznamenány žádné závažné nežádoucí příhody ve vztahu k aktivní léčbě sitagliptinem. Po léčbě sitagliptinem došlo ke snížení hmotnosti, které však bylo blízké změně hmotnosti po placebu. Nebyla zaznamenána vyšší incidence hypoglykemií ani nežádoucích gastrointestinálních účinků. V této studii byl zaznamenán větší efekt ve smyslu zlepšení kompenzace u pacientů s kratší dobou trvání diabetu. Velmi podobné výsledky byly dosaženy ve shodně koncipované studii, v níž byl sitagliptin užít jako monoterapie po dobu 24 týdnů. Výsledný pokles byl průměrných 0,79 % HbA_{1c} po 100 mg a 0,94 % po 200 mg sitagliptinu (14).

24týdenní, prospektivní, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie prokázala klinickou efektivitu 100 mg sitagliptinu přidaného k léčbě pioglitazonem u pacientů s diabetem 2. typu (15). Zlepšení proti placebové větvi činilo průměrně 0,7 % HbA_{1c}. Ve studii byla incidence hypoglykemií v aktivní větvi blízka incidenci po placebu.

S ohledem na způsob účinku je vhodná i kombinace sitagliptinu s metforminem, jak prokázala 24týdenní, prospektivní, randomizovaná a placebem kontrolovaná studie, v níž bylo 100 mg sitagliptinu přidáno ke stávající léčbě metforminem (16). Pokles HbA_{1c} o průměrných 0,65 % proti placebu byl statisticky významný. Nebylo zaznamenáno zvýšené riziko hypoglykemií, nežádoucích gastrointestinálních účinků a pokles hmotnosti byl shodný jako v placebové větvi. V případě, že je zahájena léčba sitagliptinem společně s metforminem, je možno očekávat ještě vyšší účinnost, v recentně uveřejněné studii bylo dosaženo poklesu glykovaného hemoglobinu o 2,07 % (resp. 3,5 % v otevřené části) proti placebu (vyjádřeno v absolutní hodnotě, dávka 100 mg sitagliptinu a 2 g metforminu, 24 týdnů, cit. 17). Bylo prokázáno, že účinek kombinace sitagliptinu s metforminem vede k významnějšímu zlepšení glykemie, než by odpovídalo prostému součtu efektů obou látek. Tento tzv. synergický a komplementární efekt je způsoben tím, že metformin sám zvyšuje hladinu aktivního GLP 1, a tak zlepšuje efekt sitagliptinu.

V roce 2007 byly uveřejněny výsledky 52týdenní prospektivní, dvojité slepé a placebem kontrolované studie (18), která porovnávala efekt sitagliptinu (100 mg) proti glipizidu (byl titrován od 5 do 20 mg). Snížení glykovaného hemoglobi-

nu bylo na konci studie shodné (pokles o 0,67 %). Pouze 5 % pacientů léčených sitagliptinem mělo epizodu hypoglykemie, což je významně méně proti 32 % pacientů léčených glipizidem. Stejně tak ve prospěch sitagliptinu hovoří výsledný pokles hmotnosti (snížení o 1,5 kg), osoby léčené glipizidem v průměru zvýšily tělesnou hmotnost o 1,1 kg. Tato non-inferioritní studie potvrdila klinicky velmi dobrou účinnost sitagliptinu plně srovnatelnou s efektem klasické sulfonylurey, a to současně při minimálním riziku hypoglykemie.

Opakovaně bylo prokázáno zlepšení funkce beta buněk (HOMA – beta) u pacientů s diabetem 2. typu léčených sitagliptinem (např. citace 19).

Místo sitagliptinu v léčbě diabetu 2. typu lze určit v souladu s výsledky klinických studií a s ohledem na platná omezení SPC: lék druhé volby u pacientů nedostatečně kompenzovaných režimovými opatřeními a maximálně tolerovanou dávkou metforminu. Lék druhé volby k sulfonylureovým preparátům nebo glitazonům při nesnášenlivosti metforminu. Jako třetí lék do kombinace s metforminem a sulfonylureou při nedostatečném efektu režimových opatření a dvojkombinace. U pacientů, u nichž potřebujeme minimalizovat riziko hypoglykemie. Sitagliptin **nemá smysl podávat jako náhradu jiného** perorálního antidiabetika, ale naopak jako další zintenzivnění stávající léčby. Výjimkou může být náhrada sulfonylurey k zamezení hypoglykemií. Terapeutická dávka 100 mg jednou denně.

V současnosti je sitagliptin možno předepsat na recept, preskripcí je vázána na odbornost diabetologie, popřípadě interna. Registrována je i fixní kombinace s metforminem (Janumet).

Vildagliptin (Galvus)

Vildagliptin je registrován pro léčbu pacientů s diabetem 2. typu nedostatečně kompenzovaných režimovými opatřeními a maximálně tolerovanou dávkou monoterapie (metformin, sulfonyleurea nebo glitazon). Je tedy určen pro léčbu v dvojkombinaci.

Vildagliptin má stejný mechanismus účinku jako sitagliptin, byl nově registrován pro klinické užití. Podobně jako u sitagliptinu jsou i pro vildagliptin k dispozici výsledky prospektivních, randomizovaných, placebem kontrolovaných studií. Je účinný u pacientů s diabetem 2. typu nedostatečně kompenzovaných dietou (pokles HbA_{1c} průměrně o 0,5 % až 0,9 % proti placebu) (20, 21). Jako aditivní terapie u pacientů s diabetem 2. typu nedostatečně kompenzovaných metforminem snižuje vildagliptin HbA_{1c} proti placebu o průměrných 0,7 % (50 mg vildagliptinu) popřípadě o 1,1 % (100 mg vildagliptinu) (22).

V klinické studii uveřejněné v roce 2007 (23) byla prokázána non-inferiorita monoterapie vildagliptinem (100 mg) proti léčbě rosiglitazonem (8 mg). Při podrobnější analýze se ukázalo, že rosiglitazon byl relativně účinnější u pacientů s vyšším BMI, vildagliptin naopak u pacientů s relativně nižším BMI.

Vliv na lipidové spektrum se u vildagliptinu neliší od placeba (stejně jako u sitagliptinu).

Stejně jako u sitagliptinu je ve studiích zvažována poměrně nízká incidence nežádoucích účinků, nízké riziko hypoglykemie (srovnatelná incidence s placebem) a nepřítomnost přírůstku hmotnosti, taktéž je opakovaně prokazována vyšší účinnost u pacientů s horší vstupní kompenzací. Podle SPC je terapeutická dávka 50 mg vildagliptinu jednou denně pro kombinovanou

léčbu se sulfonyleureou a v ostatních kombinacích 50 mg dvakrát denně.

Závěr

Obě terapeutické cesty popsané výše (analogu GLP 1 a inhibitory DPP IV) vedoucí ke zlepšení kompenzace, ovlivnění postprandiální hyperglykemie (podrobně viz 24) a také celé řady dalších patologických odchylek přítomných u pacientů s diabetem 2. typu využívají specifický účinek, který přiřazujeme aktivaci receptorů pro GLP 1. Z této skutečnosti vyplývají i limitace jinak velmi slibného léčebného postupu. Analoga GLP 1 je nutno aplikovat parenterálně (subkutánně) a jejich podání je provázáno vysokým počtem nežádoucích účinků (nevolnost). Plnohodnotný klinický účinek inhibitorů DPP IV je vázán na přítomnost dostatečné sekrece vlastního GLP 1.

Publikované klinické studie prokazují příznivý efekt z hlediska základního parametru – zlepšení kompenzace hodnocené HbA_{1c} . Další potenciální přínosy či eventuální rizika však potvrdí či vyvrátí až zkušenosti a studie trvající delší dobu. Již nyní však lze zdůraznit jeden významný aspekt této terapie: ve většině případů nezvyšuje riziko hypoglykemie. S ohledem na nejnovější poznatky ohledně klinického významu hypoglykemie se možná právě tato vlastnost stane důvodem, proč se léčbě založené na efektu inkretinů dostane v blízké budoucnosti mnohem většího prostoru.

Literatura

1. Nauck MA, et al. Reductet incretin effect in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29: 46–52.
2. D'Alessio DA, Vahl TP. Glucagon-like peptide 1: evolution of an incretin into a treatment for diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2004; 286: E882–E890.

3. Nelson P, et al. The incretin mimetic exenatid as a monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9: 317–326.
4. Heine RJ, et al. Exenatid versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled Type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143: 559–569.
5. Davis SN, et al. Exploring the substitution of exenatide for insulin in patients with type 2 diabetes treated with insulin in combination with oral antidiabetes agent. *Diabetes Care* 2007; 30: 2972–2973.
6. Kim D, et al. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatid on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1487–1493.
7. Nauck MA, et al. Five weeks of treatment with the GLP – 1 analogue liraglutide improves glycaemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2006; 114: 417–423.
8. Vilsbø T, et al. Liraglutide, a long-acting human GLP – 1 analog, given as monotherapy significantly improves glycaemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1608–1610.
9. Feinglos MN, et al. Effects of liraglutide (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glycaemic control and bodyweight in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2005; 22: 1016–1023.
10. Madsbad S, et al. Improved glycaemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211). *Diabetes Care* 2004; 27: 1335–1342.
11. Nauck MA, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes mellitus (LEAD-2 Met). *Diabetes Care* 2009; 32: 84–90.
12. Demuth H, et al. Type 2 diabetes – therapy with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Biochemica and Biophysica Acta* 2005; 1751: 33–44.
13. Raz I, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl-peptidase 4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49: 2564–2571.
14. Aschner P, et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycaemic control in patients with Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2632–2637.
15. Rosensotck J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes; a 24-week, multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin. Ther.* 2006; 28: 1556–1568.
16. Charbonnel B, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006; 29: 2638–2643.
17. Goldstaein BJ, et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1979–1987.
18. Nauck MA, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl-peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone. A randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diab Obes Metab* 2007; 9: 194–205.
19. Hermansen K, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2007; 9: 733–745.
20. Dejager S, et al. Vildagliptin in drug-naïve patients with Type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Horm. Metab. Res.* 2007; 39: 218–223.
21. Pi-Sunyer, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabetes. Res. Clin. Pract.* 2007; 76: 132–138.
22. Bosi E, et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007; 30: 890–895.
23. Rosenstock J, et al. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with Type 2 diabetes. *Diabetes care* 2007; 30: 217–223.
24. Kvapil M, Perušičová J. Postprandiální glykemie. *Triton, Praha*; 2006.

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

*Interní klinika FN Motol, Praha
V Úvalu 84, 152 00 Praha 5
milan.kvapil@lfmotol.cuni.cz*

Diabetes a antiobezitika

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Redukce hmotnosti je klíčovým opatřením v léčbě diabetu 2. typu. Samotná režimová opatření jsou málo účinná. V redukci hmotnosti lze dnes využít dlouhodobou medikaci antiobezitiky – sibutraminem a orlistatem. Tyto velmi účinné léky mají dnes konkurenci v užití některých antidiabetik, které rovněž redukují hmotnost, a v tzv. metabolické chirurgii.

Klíčová slova: obezita, sibutramin, orlistat, analoga GLP-1, glimepirid.

Interní Med. 2009; 11 (supl. C): 57–63

Úvod

Redukce hmotnosti je jedním z nejdůležitějších opatření v léčbě diabetu 2. typu. Antidiabetika vedou přitom obvykle k vzestupu hmotnosti. Proto jsou hledány další postupy, které pomohou diabetikům v redukci hmotnosti. Je to především užití antiobezitik, metabolické chirurgie a výběr těch antidiabetik, která vedle svého antidiabetického efektu redukují hmotnost.

Pro cukrovku 2. typu a tzv. metabolický syndrom (1) je typická kumulace tuku. V poslední definici metabolického syndromu je zvýšený obvod pasu považován za hlavní složku metabolického syndromu. Počet obézních v riziku diabetu 2. typu i obézních diabetiků v celém světě i u nás enormně narůstá. Je přitom nepochybné, že tento nárůst je nejen u diabetiků dán především celosvětovými změnami životního stylu, které nasedají na dědičné vlivy (2).

Léčba obezity

Obezitu léčíme dnes 5 postupy: dietou, fyzickou aktivitou, psychoterapií, bariatrickou chirurgií

a farmakoterapií. První tři typy běžně léčebně selhávají. Jsou extrémně personálně náročné, pokud mají být účinné. Samotný obézní diabetik bez podpory okolí – rodiny, lékařů a psychologů obvykle nevydrží držet diety a zvýšit pohybovou aktivitu.

Nejefektivnějším léčebným opatřením jsou dnes výkony bariatrické chirurgie (3). Léčí nejen obezitu, ale i další složky metabolického syndromu. Diabetes mizí po bandáži žaludku až v 50 % a po zkratových výkonech až v 90 % případů. Pravděpodobně právě obejití duodena a horního jejunu u bypassových výkonů je nejefektivnějším v navození jeho úplné remise (4). Bohužel je na bariatrické výkony odesíláno v Evropě i u nás poměrně málo pacientů z těch, kteří jsou podle guidelines indikováni. Přes skvělé výsledky operací mnoha typů (adjustabilní bandáž žaludku, gastrický pass, tubulizace žaludku, biliopankretická diverze a další) lékaři bohužel bariatrické výkony málo indikují. Lékaři je také opomíjena i terapie antiobezitiky, jejíž aplikace je zcela jednoduchá.

Spektrum dostupných antiobezitik u diabetiků

Diagnóza diabetu 2. typu nijak neomezuje volbu antiobezitik. Před 15 lety neexistovaly účinné léky pro léčbu obezity. Velkým úspěchem obezitologie posledních let jsou nová antiobezitika orlistat a sibutramin, která je možno bez závažnějších vedlejších účinků podávat i léta. Užití limitovala donedávna jen vysoká cena těchto léků.

Od roku 2001 byly nové léky proti obezitě částečně hrazeny pojišťovnou u obézních diabetiků s BMI nad 35 za jasně definovaných podmínek. Přes nepochybně velmi dobrý efekt u diabetiků přestaly být hrazeny. U antiobezitik je dnes přesvědčivě prokázán jejich komplexní efekt na více složek metabolického syndromu. Jejich nevýhodou však je, že dosud nemá jejich použití mortalitní data (5). Je naděje, že letos ukončená mortalitní studie Scout (6) tato data přinese a tím odstraní přehlížení antiobezitik zdravotními pojišťovnami.

Dnes, kdy poklesla cena těchto léků na cenu kolem 300 Kč na měsíc u sibutraminu a kolem 1000 Kč na měsíc u orlistatu, je ale také skutečností, že hrazení pacientem je lépe dostupné a má určitou roli motivační. Problém může být jen s malou skupinou pacientů, kteří nesnášejí sibutramin nebo je u nich sibutramin kontraindikován a pro které je cena orlistatu příliš vysoká.

Sibutramin

Sibutramin (původně Meridia firmy Abbott) je dnes dodáván několika generickými firmami. Působí mechanismem inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu na nervových zakončeních v CNS. Dnes jde o široce podávané

efektivní antiobezitikum, které vede k zlepšení všech složek metabolického syndromu (7). Glykemie klesají zejména u tzv. responderů – tedy u osob, u kterých došlo k redukci hmotnosti. Zejména u hypertoniků, jak ukázaly např. studie SAT (8), se po sibutraminu nepochybně zlepšuje i krevní tlak. U jednotlivých pacientů je však třeba krevní tlak kontrolovat a upravit léčbu. Po léčbě sibutraminem obvykle stoupá i HDL cholesterol a klesají triglyceridy. Sibutramin je dosud nejefektivnější lék pro léčbu obezity nejen u diabetiků. Po žádném jiném léku nedošlo v celé historii léčby obezity k tak velkým poklesům hmotnosti. Nedávno jsme prokázali, že pozitivní efekt sibutraminu na lipidy je přítomen i u pacientů, kteří jsou na dlouhodobé léčbě statinem (9).

Antidiabetický efekt sibutraminu existuje, i když u některých pacientů došlo jen k mírnému poklesu glykovaného hemoglobinu. S největším efektem na kompenzaci diabetu je třeba počítat u pacientů, u kterých dochází po nasazení medikace k poklesu o 2 kg hmotnosti v prvním měsíci. Prokázán byl i pokles dávek perorálních antidiabetik. Nedávná Waddenova studie (10) ukázala výrazný efekt sibutraminu i u dietně a režimově needukovaných, tedy nespolečujících pacientů, větší efekt u pacientů jednorázově vyskolených a ještě větší u pacientů trvale edukovaných.

Systematický přehled studií se sibutraminem (7) ukazuje vysokou efektivitu sibutraminu a uvádí odděleně studie ve 3 skupinách v trvání několika týdnů, přibližně půl roku a kolem roku.

I roční studie podobně jako studie kratší ukazují výrazný efekt na redukci hmotnosti. Dvouletá studie Jamesova (11) ukazuje dobrou snášenlivost i po dobu 2 let a udržení redukova-

né hmotnosti i při dlouhodobém podávání. Efekt na rizikové faktory aterosogeneze je prokazatelný v uvedených 3 typech různě dlouho trvajících studií. Výrazný je zejména pozitivní efekt na HDL cholesterol ve všech studiích. U diabetiků vedle HbA_{1c} klesá také krevní tlak (česká studie Meridios – 12). Bylo rovněž prokázáno, že pokles glykemií může přímo vyvolávat jeden z metabolitů sibutraminu (13).

Orlistat

Orlistat (Xenical tbl po 120 mg) firmy Roche se aktivně váže na střevní lipázu, čímž brání vstřebávání tuku, které snižuje asi o 30 %. Léčba je kombinována s redukční dietou s nižším obsahem tuků. Orlistat byl zkoušen v řadě studií u tisíců pacientů s velmi dobrým efektem včetně mnoha studií u diabetiků. Prokázáno bylo zejména významné zlepšení inzulinové rezistence a tím výrazný antidiabetický efekt, a to i u pacientů, u kterých došlo k malému či žádnému poklesu hmotnosti. Většina pacientů po orlistatu dostatečně hubne a redukovanou hmotnost udržuje. Dále byl prokázán pokles dávky inzulínu u diabetiků a pokles dávky perorálních antidiabetik. Ve studiích byla prokázána nejen schopnost orlistatu snižovat hmotnost, ale i pozitivní vliv na spektrum lipidů – snížení poměru LDL/HDL cholesterolu, zlepšení kompenzace diabetu a pokles inzulinémie, pokles glykovaného hemoglobinu, snížení dávek antidiabetik a zlepšení hypertenze (podrobně v 1).

Orlistat je natolik neškodný lék, že ve Spojených státech je v tabletách s poloviční dávkou vydáván i bez receptu. I u nás ho nyní od května 2009 distribuuje firma Glaxo pod názvem Alli tbl po 60 mg bez receptu. Lékaři o této sku-

tečnosti málo vědí, neboť firma se soustřeďuje výhradně na reklamu orientovanou na pacienty. Efekt poloviční dávky je cca 80% vůči plnému dávkování. Na rozdíl od jiných antiobezitik má efekt nejen farmakologický, ale i edukační. Pacient, který nedrží dietu, má gastrointestinální obtíže a tím dále omezuje příjem tuku.

Xenical dosahuje nižšího poklesu hmotnosti než sibutramin a má více vedlejších účinků, které jsou, jak bylo výše uvedeno, částečně edukační a rovněž zcela neškodné. Je velmi efektivní v léčbě obézních diabetiků, kde snižuje glykemie i nezávisle na poklesu hmotnosti (podrobně v 1). V pokročilém klinickém testování je i cetilistat, který působí rovněž jako blokátor lipázy GIT (14). Stolica má po cetilistatu příznivější fyzikální skladbu tukových kapének a tím jsou gastrointestinální vedlejší účinky menší.

Jiná antiobezitika

Ve vývoji je řada antiobezitik, žádné však není blízce klinickému využití (15). Rimonabant a příbuzné léky (16) byly zatím pro vedlejší účinky ve vývoji i klinickém využití omezeny. Rovněž nebyly zavedeny do klinické praxe ani žádné léky ovlivňující energetický výdej. Je tedy paradoxní, že se zdá, že neúspěšnějšími léky pro redukci hmotnosti budou brzy antidiabetika, tedy léky, které v minulosti obvykle zvyšovaly hmotnost.

Antidiabetika a hmotnost

Lékem volby u diabetiků 2. typu je metformin. Pokud je podáván v prevenci diabetu, hmotnost obvykle snižuje (2). U diabetiků obvykle mírně hmotnost zvyšuje. Podobně u derivátu sulfonylmočoviny glimepiridu je popsáno snížení

hmotnosti (podrobně v 1). V poslední době je navíc popsáno i důležité zvýšení HDL cholesterolu (17).

Inkretinová mimetika exenatid a liraglutid působí přímo na receptory pro GLP-1 a snižují hmotnost velmi výrazně.

Registrován je exenatid (18) a blíží se registrace liraglutidu (19). Oba léky výrazně snižují nejen glykovaný hemoglobin, ale i hmotnost. Asi 15 dalších látek této skupiny je testováno v mnoha studiích (20).

S exenatidem (Byetta-18) jsou již zkušenosti s více než 3letým podáváním. Byly provedeny studie srovnávající přímo liraglutid a exenatid a efekt obou léků je srovnatelný (v programu LEAD-21 a další). Prakticky všechny studie s exenatidem a liraglutidem ukázaly významný pokles hmotnosti. Na podzim 2007 vydala firma Novo prostřednictvím agentury Reuters zprávu o dosud nepublikovaných úspěšných studiích s podáváním liraglutidu obézním nediabetikům k redukci hmotnosti. Lék byl přímo srovnán s exenatidem a efekt byl 2x vyšší. Ani exenatid nevyvolává hypoglykemie a redukce hmotnosti byla prokázána nejen u diabetiků, ale i nediabetiků. Nedávno byla publikována studie (22) s podáním exenatidu pacientům s metabolickým syndromem bez diabetu, kdy došlo během 16 týdnů k významnému poklesu prakticky všech složek metabolického syndromu včetně krevního tlaku. Mechanismus, jakým inkretinová analoga GLP-1 takto významně snižují také krevní tlak, zůstává nejasný.

Další novou skupinu antidiabetik redukcí hmotnost představují tzv. glifloziny (20). Jsou to inhibitory tzv. SGLT2 (Sodium-Glucose Transporter 2) a vyvíjeny jsou téměř desítkou

firem. Mimo jiné jde o zajímavou možnost navenení negativní energetické bilance. Glykemie 50 % nad renálním prahem vede ke ztrátě až 150 g glukózy za den, tedy cca 600 kcal energie za den, což je srovnatelné s efektem xenicalu.

Závěr

Obezita diabetiků 2. typu je dnes daleko lépe léčitelná onemocnění než před 10–20 lety. Snadno jsou dostupná nejen antiobezitika, ale i výkony bariatrické chirurgie. Navíc je dnes možné volit podání takových antidiabetik, která vedou k redukci hmotnosti srovnatelné s podáním antiobezitik. Na výzkum nových léků a technologií jsou také s ohledem na rostoucí výskyt i význam diabetu a obezity a jejich komplikací vynakládány obrovské prostředky a lze očekávat v brzké době i rozšíření spektra antiobezitik.

Literatura

1. Svačina Š, a kol. Metabolický syndrom. Triton, Praha, 2006.
2. Svačina Š. Prevence diabetu a jeho komplikací. Triton, Praha, 2008.
3. Fried M. Moderní chirurgické metody léčby obezity. Grada Publishing, Praha, 2005.
4. Pitombo C, Jones K, Higa K, Pareja JC. Obezity Surgery: Principles and Practice. McGraw-Hill Professional, New York, 2007.
5. Svačina Š. Mortalitní studie v obezitologii. Medicína pro promoci 2007; 8 (3): 82–85.
6. Maggioni A, et al. Safety profile of sibutramine during a six week treatment period in high risk patients – an analysis of SCOUT Study. Int. J. Obes. 2007; 31 (Suppl. 1): 167.
7. Arterbum D, et al. Efficacy and safety of sibutramine for weight loss. A systematic review. Ann Intern Med. 2004; 140: 994–1003.
8. Sharma AM, et al. Moxonidine in the treatment of overweight obese patients with metabolic syndrome: a post-marketing surveillance study. J of Human Hyper. 2004; 18: 669–675.
9. Svačina Š, Owen K, Hendl J, Matoulek M, Brychta T. Compa-

rison of Lipid Lowering Effect of Sibutramine in Patients Treated or not Treated with Statins – 3 month Follow-up Prague Medical report Vol 2007; 108 (4): 333–338.

10. Wadden TA, et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2111–2120.

11. James WPT, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss. *Lancet* 2000; 356: 2119–2125.

12. Šmahelová A. Výsledky multicentrického sledování léčby sibutraminem u obézních diabetiků v České republice. *Vnitřní lékařství*, 2005; 6: 676–680.

13. Coletta DK, et al. The sibutramine metabolite M2 improves muscle glucose uptake and reduces hepatic glucose output: preliminary data. *Diab Vasc Dis Res.* 2006; 3 (3): 186.

14. Kopelman P, et al. Cetilistat (ATL-962), a novel lipase inhibitor: a 12-week randomized, placebo-controlled study of weight reduction in obese patients. *Int J Obes (Lond).* 2007; 31 (3): 494–499.

15. Bayes HF. Current and investigational antiobesity agents and obesity therapeutic treatment targets. *Obez Res.* 2004; 12 (8): 1197–1211.

16. Kvasnička T. Endokanabinoidy – nová volba v léčbě metabolického syndromu a zástavě kouření. *Cas Lek Cesk.* 2005; 144: 81–84.

17. Takahiro T, et al. Glimepiride increases HDL cholesterol via increasing adiponectin levels in type 2 diabetes mellitus. *Metab Clin nad Experim* 2009; 58: 143–148.

18. Svačina Š, Doležal T. Exenatid. *Farmakoterapie* 2008; 3, 291–295.

19. Šmahelová A. Liraglutid. *Farmakoterapie* 2008; 3: 260–264.

20. Svačina Š. Potenciální nová antidiabetika v příštím desetiletí. *Vnitřní lékařství*, 2009; 4: v tisku.

21. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, Zdravkovic M, Düring M, Matthews DR. LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes) -2 study. *Diabetes Care* 2009; 32 (1): 84–90.

22. Bhushan, et al. Exenatide use in the management of metabolic syndrome: a retrospective database study. *Endocr Pract.* 2008; 14 (8): 993–999.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

III. interní klinika VFN

Kateřinská 32, 121 08 Praha 2

stepan.svacina@lf1.cuni.cz

Inzulin a inzulinová analoga v léčbě diabetes mellitus 2. typu

**prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.,
prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.**

Interní klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha,

Diabetologické centrum IK IPVZ, KNTB, a.s., Zlín

Postupující selhání sekrece inzulinu je zatím neovlivnitelné a v určité fázi onemocnění je u diabetiků 2. typu inzulinoterapie indikována k udržení normoglykemie. Snaha o maximální napodobení fyziologické sekrece inzulinu vedla k vývoji inzulinových analog a používání intenzifikovaných inzulinových režimů.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, inzulinoterapie, inzulinová analoga.

Interní Med. 2009; 11 (supl. C): 64–72

Úvod

Progresivní charakter diabetu 2. typu vede k tomu, že většina pacientů s tímto onemocněním postupně vyžaduje terapii inzulinem k udržení normoglykemie. Zvyšující se prevalence onemocnění znamená také více a více pacientů, kteří budou kandidáty pro zahájení tohoto způsobu léčby. Cílem inzulinoterapie je nahradit fyziologickou sekreci inzulinu tak, aby pacient neměl ani hyperglykemie, ani hypoglykemie. Zdravý člověk má maximum hladiny inzulinu 15 až 45 minut po jídle (stimulovaná sekrece) a během 1 až 3 hodin se vrací k bazálu. Bazální sekrece inzulinu tvoří přibližně 50 % z celkové sekrece a průměrně se pohybuje kolem 0,5–1 j/hodinu. Bazální sekrece je závislá i na sekreci kontraregulačních hormonů, stoupá od třetí až čtvrté hodiny ráno a také v odpoledních hodinách.

Přes noc zabraňuje nadprodukcí jaterní glukózy a udržuje normální glykemii nalačno. Rovněž stimulovaná sekrece má svoje fáze. V časně fázi se do 10 minut uvolňuje již přítomný inzulin ze sekrečních granulí beta buněk, zatímco v pozdní fázi dochází k uvolňování nově tvořeného inzulinu. Napodobit tento fyziologický rytmus není snadné, obzvláště pokud se budeme snažit v inzulinoterapii zohlednit i osobnost a přání pacienta (1).

Indikace k inzulinoterapii u diabetiků 2. typu

Etiologie diabetu 2. typu spočívá především v defektu v inzulinové sekreci s velkým podílem inzulinové rezistence, kdy inzulinová sekrece normální nebo i zvýšená nedostatečně kompenzuje přítomnou inzulinovou rezistenci. Selhání glyke-

mické kontroly odpovídá progresivní dysfunkci beta buněk pankreatu s dalšími přídatnými faktory, jako je glukózová toxicita, lipotoxicita, oxidativní stres a inzulinová rezistence. Význam korekce hyperglykemie prokázala studie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Při souhrnu hlavních výstupů UKPDS studie v roce 1997 bylo prokázáno v intenzivně léčené skupině sulfonylurea/inzulin statisticky signifikantní snížení rizika mikrovaskulárních komplikací ($p = 0,0099$) a v intenzivně léčené skupině s metforminem signifikantní redukce rizika výskytu infarktu myokardu ($p = 0,010$) a mortality ($p = 0,011$). V následném desetiletém sledování po UKPDS došlo v původně intenzivně léčené skupině sulfonylurea/inzulin k signifikantní redukci relativního rizika pro jakýkoliv endpoint (konečný výsledek) vztažený k diabetu (9 %, $p = 0,04$), pro mikrovaskulární onemocnění (24 %, $p = 0,001$), pro infarkt myokardu (15 %, $p = 0,01$) a pro všechny příčiny mortality (13 %, $p = 0,007$) oproti původně konvenčně léčené skupině (2, 3).

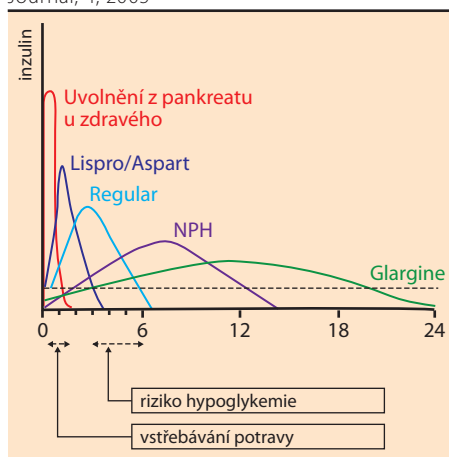
Základní indikací pro převod diabetika 2. typu na terapii inzulinem je hyperglykemie při selhání léčby perorálními antidiabetiky. Při selhání jater nebo ledvin je terapie perorálními antidiabetiky kontraindikována a pacienta nastavujeme na inzulinoterapii. Rovněž alergie na perorální antidiabetika, i když je poměrně vzácná, patří mezi indikace k terapii inzulinem. Inzulinoterapii zahajujeme také při akutních stresových situacích, jako jsou operace, úrazy, závažné infekce, diabetické hyperosmolární nebo ketoacidotické kóma. Pozdní komplikace diabetu nemusí být přímo důvodem k terapii inzulinem, ale to jen v případech, že je pacient velmi dobře kompenzován. Často se přikláníme k inzulinoterapii při syn-

dromu diabetické nohy a bolestivých formách diabetické polyneuropatie. Pacientku s diabetem 2. typu v rámci předkoncepční přípravy a během gravidity léčíme inzulinem za předpokladu, že diabetická dieta nestačí ke kompenzaci onemocnění (4).

Typy inzulinových přípravků

Při vývoji inzulinů se výzkum soustředil nejprve na čistotu inzulinu a to vedlo k zavedení v současnosti běžně používaných humánních inzulinů. Další snahy směřovaly ke změně farmakodynamiky, a tedy k vývoji inzulinových analog. Inzulinové přípravky rozdělujeme především podle rychlosti působení (obrázek 1). Krátkodobé inzuliny (regular) pro subkutánní aplikaci se z hexamerů mění na monomery a ty se dostávají do oběhu. Začínají působit za 30 minut, maximální účinek mají mezi 1–3 hodinami a doba působení je 4–6 hodin. Mnohem

Obrázek 1. Farmakokinetické profily inzulinů. Dle Stevena V. Edelmana, Southern Medical Journal, 4, 2005



rychleji účinkují krátkodobá inzulínová analoga (lispro, aspart, glulisine). Začátek působení je mezi 10–15 minutami, maximum mezi 30–45 minutami a účinek odeznívá za 2–5 hodin. Podstatou urychlení účinku je záměna některých aminokyselin nebo sledu aminokyselin v řetězci inzulínu. Střednědobé inzuliny (NPH) začínají působit za 1–3 hodiny, maximální účinek se pohybuje mezi 4–16 hodinami a doba působení těchto inzulínů je 12–20 hodin. Pomalé vstřebávání vzniká přidáním protaminu nebo zinku, které ovlivňují precipitaci. Dlouhodobá inzulínová analoga využívají k prodloužení účinku jiných postupů. U inzulínu glargin specifická změna v řetězci aminokyselin způsobila vysrážení v kyselém prostředí podkoží s následným pozvolným uvolňováním inzulínu. Účinek nastupuje za 3–4 hodiny po aplikaci a trvá celých 24 hodin. Je možné ho podávat ráno, v poledne i večer. Inzulín detemir se reverzibilně váže na albumin v plazmě a tak jeho molekula déle přetrvává v krevním oběhu (5). Jeho účinek nastupuje pozvolna asi za hodinu po podkožním podání a v závislosti na použité dávce dosahuje délky působení rovněž 24 hodin. Má velmi pravidelné vstřebávání a tím i předvídatelný účinek. Obě dlouhodobá analoga výrazně snižují riziko hypoglykemií, snižují riziko zvyšování hmotnosti po zahájení inzulínoterapie. Inzulín jako anaboličtí hormon mimo jiné ovlivňuje metabolismus volných masných kyselin inhibicí lipolýzy a podporou lipogeneze a také má vliv na metabolismus proteinů. Tomuto efektu se nejčastěji přičítá hmotnostní přírůstek při zahájení inzulínoterapie. U inzulínu detemir byly prokázány v řadě studií oproti humánnímu inzulínu obzvláště u velmi obézních jedinců menší hmotnostní přírůstky. Důvodem mohou být efekty detemiru v mozku,

způsobené zvýšeným aktivním transportem přes hematoencefalickou bariéru cestou inzulínového receptoru, který je lokalizovaný v cévním endotelu mozkových cév. Podle některých studií vlivy inzulínových analog na zlepšení kompenzace oproti humánním inzulínům nejsou zcela jednoznačné (6).

Dalším velmi praktickým typem inzulínových přípravků jsou premixované inzuliny. Jedná se o neutrální suspenze protamin-zink inzulínu v roztoku krátce nebo ultrakrátce působícího inzulínu. Premixovaný inzulín s krátkodobým humánním inzulínem obsahuje 30 % této krátkodobé složky (Mixtard 30 HM firma NovoNordisk, Humulin M3 firma Eli Lilly, Insuman Comb 25 firma Sanofi-Aventis). Premixované inzuliny s analogy jsou směsí suspenze protamin-zink inzulínu se střednědobým účinkem v roztoku stejného krátkodobého analogu (aspart, lispro). S inzulínem aspart je k dispozici směs s 30 % krátkodobé složky a 70 % střednědobé s názvem Novomix 30 HM (firma NovoNordisk). S inzulínem lispro jsou připraveny dva inzuliny: s 25 % krátkodobé složky a 75 % dlouhodobé (Humalog Mix 25 HM, firma Eli Lilly) a dále s 50 % krátkodobého a 50 % střednědobého inzulínu (Humalog Mix 50 HM, firma Eli Lilly).

Všechny tyto inzulínové přípravky jsou k dispozici v 3 ml zásobnících (cartridge) do inzulínových dávkovačů, inzulínových per. Každá firma doporučuje ke svému inzulínu svůj originální inzulínový dávkovač. Tím se zabezpečuje kvalitní a správné dávkování inzulínu. V 10 ml lahvičkách je v současné době k dispozici již jen krátkodobý humánní inzulín (Humulin R) a krátkodobá inzulínová analoga do zásobníků inzulínových pump (tabulka 1).

Tabulka 1. Inzulínové přípravky

Krátkodobé humánní
Actrapid HM
Humulin R
Insuman Rapid
Krátkodobá analoga
NovoRapid
Humalog
Apidra
Střednědobé humánní
Insulatard HM
Humulin N
Insuman Basal
Dlouhodobá analoga
Levemir
Lantus
Premixy s humánními
Mixtard 30 HM
Humulin M3
Insuman Comb 25
Premixy s analogy
NovoMix 30
Humalog Mix 25, 50

Postupy při zahájení inzulínoterapie u diabetiků 2. typu

Zahájení terapie inzulínem u diabetiků 2. typu je spojeno s velmi intenzivní edukací pacienta a eventuálně i jeho rodiny. Způsob převodu a typ inzulínového režimu musíme zvolit na základě pohovoru s pacientem o jeho způsobu života, na základě jeho možností i dle individuálních cílů kompenzace onemocnění. Jistě se budou lišit u aktivního pracujícího

diabetika 2. typu a polymorbidního seniora. Kromě uspokojivé glykemie je základním požadavkem, a to především u diabetiků 2. typu ve stáří, co nejnížší riziko hypoglykemií (7, 8).

Mezi základní inzulínové režimy u diabetiků 2. typu patří aplikace bazálního inzulínu, komplementárního inzulínu – malých dávek krátkodobého inzulínu k hlavním jídlům, **premixovaných inzulínů**, intenzifikovaného inzulínového **režimu bazál/bolus** s aplikací 3 a více dávek inzulínu denně. Nejjednodušší zahájení terapie inzulínem spočívá v přidání střednědobého inzulínu k perorálním antidiabetikům před spaním na noc v tzv. bazále. Místo střednědobého inzulínu lze použít dlouhodobé inzulínové analogum (detemir, glargin) (9). Úvodní dávka inzulínu se pohybuje kolem 10 IU obvykle v 21 nebo 22 hodin před spaním, v některých studiích se osvědčilo i dávkování 0,1 až 0,2 IU/kg (10). Dávku titrujeme dle glykemie nalačno (FPG) (11).

Výhody použití dlouhodobého analoga jako bazálu dokumentovala studie TULIP (Testing the Usefulness of gLargine when Initiated Promptly in type 2 diabetes mellitus). Studie srovnávala přidání dlouhodobého analoga glargin oproti intenzivnímu ovlivnění životního stylu (dieta, fyzická zátěž) u diabetiků doposud léčených kombinací sulfonylurea/metformin. Požadovaný cíl studie $HbA_{1c} < 7\%$ (dle DCCT) dosáhlo ve skupině s glarginem 66 % pacientů oproti jen 38 % ($p < 0,0001$) ve skupině se změnou životního stylu a hladinu $HbA_{1c} < 6,5\%$ až 38 % pacientů s bazálním inzulínem a jen 11 % ve skupině se změnou životního stylu ($p < 0,0001$). HbA_{1c} poklesl ve skupině s glarginem o 0,8 % během 9 měsíců a jen o 0,2 %

ve skupině s alternativní terapií. Průměrná hodnota HbA_{1c} ve skupině s glarginem byla 6,8 % oproti 7,3 % ve skupině se změnou životního stylu. Také byla prokázána významná redukce v hladině glykemie nalačno ve skupině s glarginem ($p < 0,0001$). Další parametr dokumentující bezpečnost terapie je výskyt hypoglykemií. Ve skupině s glarginem byl zjištěn výskyt symptomatických hypoglykemií jen $4,2 \pm 6,6$ příhod na pacienta za rok a $0,7 \pm 2,1$ nočních hypoglykemií/na pacienta/rok. V případech těžkých hypoglykemií se dokonce výskyt neliší statisticky signifikantně od skupiny se změnou životního stylu ($p = 0,147$) (12, 13).

Pokud pacient aplikoval v bázi původně střednědobý inzulin k perorálním antidiabetikům a pro riziko hypoglykemií a zvyšování hmotnosti chceme změnu na dlouhodobé analogum, pak NPH na analogum převedeme ve stejné dávce. Perorální antidiabetikum, hlavně biquanidy, ponecháváme.

Titrování dávek dlouhodobých inzulinových analog (11):

DETEMIR

- Dávku titrujeme podle glykemie nalačno (FPG), cílem je dosažení hodnot 4–6 mmol/l bez hypoglykemií.
- Dávku titrujeme podle průměrné hodnoty FPG za poslední tři dny.
- Pokud je FPG nad 6 mmol/l:
 - u DM 1 zvyšujeme večerní dávku o 1–2 IU
 - u DM 2 zvyšujeme večerní dávku o 3 IU

GLARGIN

- Pokud je FPG ve třech po sobě jdoucích dnech nad 5,5 mmol/l, zvyšujeme o 2 IU.

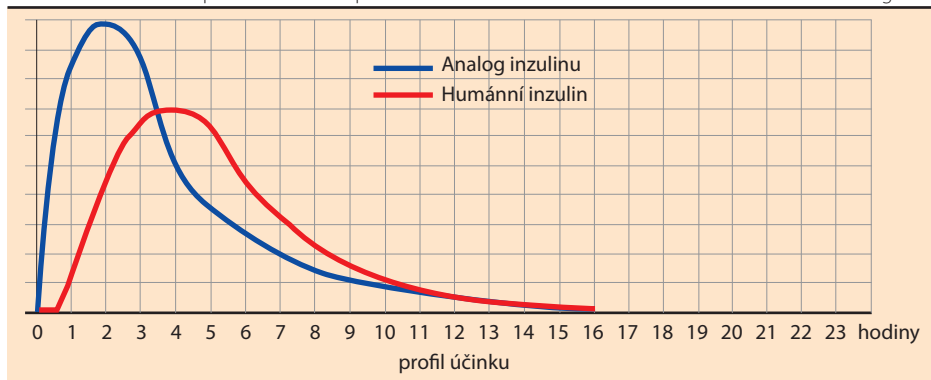
- Pokud se objeví noční hypoglykemie, snížíme dávku na poslední bezpečnou.

Komplementárním inzulinem nazýváme aplikaci krátkodobého analogu k hlavním jídlům, korigujeme tak postprandiální hyperglykemie. I u tohoto inzulinového režimu ponecháváme terapii biquanidy. Bezpečná dávka krátkodobého analogu se pohybuje od 4–6 IU. Změny dávky se pak pohybují dle postprandiální glykemie ± 2 IU.

Terapie premixovanými inzuliny

Terapie premixovanými inzuliny patří rovněž ke snadnějším inzulinovým režimům pro diabetiky 2. typu (obrázek 2). Opět premixy s analogy (25/75, 30/70) mají ve studiích menší riziko hypoglykemií a lepší hodnoty postprandiálních glykemií. Terapii je možné zahájit aplikací 12 IU před večeří, perorální antidiabetikum-sekretagogum ponecháváme před snídaní, biquanidy ponecháváme v dávce 2–3x denně. Dávku premixu zvyšujeme o 2–3 IU každé 3–4 dny k dosažení požadované glykemie nalačno pod 6 mmol/l. Pokud glykemie před večeří bude neuspokojivá, přidáme další dávku premixu s analogy 6 IU před snídaní. Sekretagoga vysadíme a ponecháváme biquanidy nejlépe 2x denně. Pokud se s pacientem dohodneme na dávkování premixu ihned 2x denně, pak se dávka před snídaní a před večeří při glykemii nalačno ≥ 10 mmol/l pohybuje kolem 6 IU a při glykemii nalačno < 10 mmol/l kolem 5 IU. Dávkování biquanidů zachováváme. Dávky upravujeme dle titračního schématu.

Titrační schéma pro úpravu terapie premixy ve dvojí denní dávce (11):

Obrázek 2. Schéma průběhu účinku premixovaného inzulínu s humánním inzulínem a s analogem

Glykémie nalačno nebo před večeří:

> 10 mmol/l:	zvýšit dávku o 6–9 IU
7,7–10 mmol/l:	zvýšit dávku o 4–6 IU
5,0–7,7 mmol/l:	zvýšit dávku o 2–3 IU
4,0–5,0 mmol/l:	ponechat dávku
< 4,0 mmol/l:	snížit dávku o 2–3 IU

Premixovaná analoga je možné použít i v dávce 3x denně. Jedná se pak již o určitý typ intenzifikované inzulínové terapie. Typem režimu bazál/bolus je tzv. prandiální premixovaná terapie (PPT). Jde o aplikaci premixu s vysokým obsahem krátkodobého analogu 50/50 3x denně ke každému jídlu. Celková dávka inzulínu za 24 hodin se rozdělí na tři stejné dávky tohoto premixu k hlavním jídlům. Podle ranní glykémie je možná výměna druhu premixu večer z 50/50 na typ 25/50.

Garber a kol. publikovali v roce 2006 výsledky The 1–2–3 Study, která se zabývala aplikací premixu s analogem aspart 30/70. Prvním krokem byla aplikace 12 IU premixu večer nebo 70–100% předchozího bazálu a pak titrace. Druhým krokem při HbA_{1c} nad 6,5 % bylo přidat 6 IU před sni-

daní a opět titrace. Třetím krokem pak při HbA_{1c} nad 6,5 % bylo přidat 3 IU před obědem opět s titrací. Se třemi dávkami premixu s analogem aspart 60 % pacientů získalo HbA_{1c} < 6,5 % a 77 % pacientů < 7,0 % (dle DCCT) (14).

Terapie intenzifikovaným inzulínovým režimem bazál/bolus

Terapie intenzifikovaným inzulínovým režimem bazál/bolus patří k nejvíce složitým inzulínovým režimům. Tato terapie ovlivňuje vzestupy postprandiálních glykemií podáváním krátkodobého inzulínu, který zajistí rychlý vzestup inzulíniemie po jídle a udržování hladiny mezi jídly a nalačno vyrovnanou inzulíniemií dlouhodobým inzulínem. Je určena pro část dobře spolupracujících diabetiků 2. typu, především při selhávající sekreci inzulínu a nebo tam, kde máme individuálně přísné cíle kompenzace. Intenzifikovaný inzulínový režim s analogy se dovede velmi dobře přizpůsobit běžnému životu pacienta i fyzické zátěži. Existují různé typy režimu bazál/bolus resp. různé možnosti kombinace inzulínů. Klasický režim bazál/bo-

lus s humánními inzuliny spočíval v aplikaci krátkodobého humánního inzulinu (regular) v pravidelných časových intervalech ráno v 6–7 h, v poledne ve 12 h, večer v 18 h a aplikaci střednědobého inzulinu NPH ve 22 hodin před spaním. V NPH inzulinu bylo 40–50 % z celkové dávky inzulinu. U diabetiků 2. typu tento inzulinový režim vedl často ke zvyšování hmotnosti a spotřeby inzulinu.

Mnohem výhodnější u diabetiků 2. typu je intenzifikovaný inzulinový režim bazál/bolus s analogy. Krátkodobé analogum podáváme s jídly a dlouhodobé analogum v jedné dávce večer mezi 21–22 hod. V řadě studií se prokázalo, že rozdělení dávky dlouhodobého analoga na dvě nezlepšuje kompenzaci, jen zbytečně zvedá spotřebu inzulinu. U těchto režimů rovněž ponecháváme biquanidy alespoň ve dvou denních dávkách, možno až do maximální doporučené dávky biquanidů. Při nastavování tohoto režimu z předchozího jiného inzulinového režimu vycházíme ze spotřeby inzulinu za 24 hodin, kterou rozdělíme na dvě poloviny. 50 % z této dávky pak nastavíme do dlouhodobého analoga před spaním a zbylých 50 % rozdělíme na tři stejné dávky krátkodobého analoga k jednotlivým hlavním jídlům. Převod je výhodné začít aplikací bazálního dlouhodobého analoga před spaním. Druhý den ráno podáváme první dávku krátkodobého analoga se snídaní (10–15 min před jídlem). Ve výjimečných případech (např. při jídle v restauraci) lze krátkodobé analogum aplikovat i po jídle (15, 16).

I původní kombinaci NPH a krátkodobého humánního inzulinu na kombinaci krátkodobého a dlouhodobého analoga převádíme ve stejně

celkové denní dávce, poměr dávek obou inzulinů upravíme tak, aby se blížil 50:50. Zase začínáme aplikací bazálního dlouhodobého analoga před spaním, večer s večerí ještě můžeme podat původní humánní krátkodobý inzulin snížený přibližně o 2 IU. Dávky analog pak upravíme dle glykemie nalačno a postprandiálně. Změny krátkodobého analoga se pohybují o ± 2 IU, pro úpravu dlouhodobého analoga lze použít titrační schéma jako u bazálního inzulinu. Pacienta je nutno poučit o nutnosti postupné úpravy dávky bazálu dle glykemie nalačno při selfmonitoringu a zadat mu cílové hodnoty.

Část pacientů s vyšší spotřebou inzulinu může profitovat z kombinace střednědobého inzulinu ve stejné dávce ráno a večer a krátkodobého analoga k hlavním jídlům. V bazálním střednědobém inzulinu musí být 50–60 % z celkové potřeby inzulinu za 24 hodin. Převod je opět vhodné zahájit večer s večerí nastavením bazálu. Opět ponecháváme terapii biquanidy.

Úspěch intenzifikovaného inzulinového režimu s analogy spočívá v důsledném zachovávání poměru mezi dlouhodobým a krátkodobým analogem 50:50 i při následných úpravách dávek dle selfmonitoringu. Je spíše výhodnější, pokud je v bazále i vyšší dávka jak 50 % z celkové potřeby inzulinu, režim pacientovi lépe udržuje glykemie.

Indikace k ukončení terapie analogy

Indikací k ukončení terapie analogy může být jistě přání pacienta a také samozřejmě, pokud se nám tímto způsobem léčby nepodaří dosáhnout požadovaných cílů. Vždy je však nejprve nutno

společně s pacientem hledat příčiny selhání této terapie.

Rizika inzulinoterapie

Největším rizikem inzulinoterapie, kromě výše uvedených hmotnostních přírůstků, je hypoglykemie. Rizika hypoglykemie pro pacienta diabetika 2. typu mimo jiné dokumentovala studie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), která byla publikována v roce 2008. Tato studie zahrnovala 10 251 diabetiků 2. typu z USA a Kanady s vysokým rizikem pro srdeční a mozkovou příhodu. Cílová hodnota glykovaného hemoglobinu (dle DCCT) byla ve skupině s intenzivní léčbou do 6,0 % a ve skupině s konvenční léčbou 7–7,9 %. K dosažení požadovaných cílů se používala kombinace několika tříd perorálních antidiabetik v 69,5 % případů, v 91 % rosiglitazon a v 77 % inzulin. Za 3,2 roky této terapie byl rozdíl v hladině HbA_{1c} mezi skupinami 1,1 %. V intenzivně léčené skupině se nepodařilo prokázat rozdíl oproti konvenčně léčené (6,9 % vs. 7,2 %, $p=0,16$) v primárním endpointu (úmrť a závažné kardiovaskulární příhody). 257 pacientů v intenzivně léčené skupině zemřelo, oproti 203 v konvenčně léčené. Tento rozdíl byl 54 úmrtí nebo 3 na 1000 účastníků každý rok během v průměru 4 roků terapie. V intenzivně léčené skupině se prokázalo zvýšení mortality ze všech příčin (5 % vs. 4 %, $p=0,04$) a kardiovaskulární úmrtí (2,6 % vs. 1,8 %, $p=0,02$). Výskyt závažných hypoglykemických příhod byl 4,6 na 100 pacientů ročně. Prevence závažných hypoglykemických příhod, ať již zvolením adekvátního inzulinového režimu s inzulinovými analogy, stanovením reálných cílů kompenzace pro pacienta nebo důslednou

a opakovanou edukací, je základem zavedení inzulinoterapie (17).

Obecné cíle terapie diabetika 2. typu

Pacientům diabetikům 2. typu doporučujeme dle doporučených postupů České diabetologické společnosti glykemii nalačno v kapilární krvi 4,0–6,0 mmol/l, glykemii za 60–120 min. po jídle 5,0–7,5 mmol/l, HbA_{1c} dle IFCC pod 4,5 % (dle DCCT pod 6,5 %). Starším a polymorbidním pacientům můžeme stanovit individuálně méně přísné cílové hodnoty právě v prevenci závažných hypoglykemií.

Literatura

1. Jects With Poorly Controlled Type 2 Diabetes. Diabetes Care, 2005; 28: 1282–1288.
2. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year Follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. The New England Journal of Medicine, 2008; 359: 1–13.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet, 1998; 352: 837–835.
4. Brunton S, et al. Type 2 diabetes: the role of insulin. J. Fam. Pract. 2005; 54 (5 suppl.): 445–451.
5. Adamíková A. Vliv inzulinoterapie na přírůstky hmotnosti. Medical Tribune, 2008; 4 (10): 13.
6. Svačina Š. Význam struktury inzulinových přípravků pro klinickou praxi. Vnitřní lékařství, 2009; 55 (4): 409–411.
7. Pelíkáňová T. Léčba inzulinem v éře inzulinových analogů. In: Pelíkáňová T, a kol. Trendy soudobé diabetologie. Svazek 11, s. 181–243. Praha: Galén, 2007.
8. Perušičová J. Diabetes mellitus 2. typu. In: Perušičová J, a kol. Co je nového na cestě od diabezity po kardiabetes. Praha: Geum, 2006: 95–113.
9. Hirsch IB, et al. Insulin Analogues. The New England Journal of Medicine, 2005; 352: 174–183.
10. Cooppan R. Initiating Insulin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes: A practical approach. The Internet Journal of Internal Medicine. 2007; 6 (2).

- 11.** Kvapil M, Adamíková A, Anděl M, Olšovský J, Pelikánová T, Račická E, Rušavý Z. Konsensus k léčbě inzulinovými analogy. DMEV, 2008; 11 (3): 1–7.
- 12.** Adamíková A. Inzulin glargin a lepší glykemická kontrola u diabetiků 2. typu-studie TULIP. Komentář. Farmakoterapie, 2009; 5 (1): 13–15.
- 13.** Blicklé JF, Hancu M, Piletic M, et al. Insulin glargine provides greater improvements in glycemic control vs. intensifying lifestyle management for people with type 2 diabetes treated with OADs and 7–8% A1c levels. The TULIP study. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2008, publish online, Dec. 14, Blackwell Publishing Ltd.
- 14.** Garber AJ, et al. Premixed Insulin Analogues for the Treatment of Diabetes Mellitus. Drugs 2006; 66 (1): 31–49.
- 15.** Meneghini L, Koenen C, Weng W, Selam JL. PREDICTIVE 303 Study: Implementation and outcomes of a simplified self-titration dosing guideline for insulin detemir in patients with type 2 diabetes. Abstract Volume 43rd Annual Meeting, Amsterdam, 2007: S 98.
- 16.** Rosenstock J, et al. A randomized, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargin when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. Diabetologia 2008; 51: 408–416.
- 17.** The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. The New England Journal of Medicine, 2008; 358: 2545–2559.

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Interní klinika FN Motol
V Úvalu 84, 152 00 Praha 5
milan.kvapil@lfmotol.cuni.cz
