

# PŘÍSTUPY K LÉČBĚ OBÉZNÍHO DIABETIKA (kombinace antidiabetik s antiobezitiky)

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

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

Léčba obézních diabetiků je primárně režimová (dieta a fyzická aktivita). Nestačí-li režimová opatření, je perorálním antidiabetikem volby metformin. Dle potřeby přidáme jediný vhodný sulfonylureový preparát pro obézní glimepirid, event. dále inzulinové senzitizery, akarboza, glinidy či inzulin. V poslední době se však ukázalo, že ještě důležitější než kompenzace diabetu je u diabetiků adekvátní kontrola krevního tlaku a léčba hypolipidemiky. Léčba antiobezitiky sibutraminem či orlistatem je plně indikována ve všech fázích rozvoje diabetu 2. typu. Vhodná je kombinace s metforminem, deriváty sulfonylurey i s inzulinem. Antiobezitika jsou u nás hrazena při BMI nad 35 a splnění dalších podmínek. Z léčby mohou také významně profitovat i diabetici s BMI nižším než 35 či normálním.

**Klíčová slova:** Obezita, diabetes 2. typu, hypertenze, hyperlipoproteinemie, metabolický syndrom.

## TREATMENT OF OBESE TYPE 2 DIABETIC PATIENT (COMBINATION OF ANTIDIABETIC AND ANTI-OBESITY DRUGS)

Most important treatment of obese type 2 diabetics are life style changes (diet and physical activity). Where these are not sufficient, the first choice antidiabetic drug is metformine. If necessary the only suitable sulphonylurea for obese is glimepiride, if not effective the combination therapy using insulin sensitisers, acarbose, glinids or insulin can be used. It was shown in last years that even more effective than diabetes compensation is antihypertensive and hypolipidemic treatment. The therapy using antiobesity drugs sibutramine or orlistat is indicated in all phases of type2 diabetes evolution. Very effective is the combination with metformin, sulphonylureas and insulin. Antiobesity drugs are covered by medical insurance only in diabetic with BMI over 35 fulfilling some other conditions, they are very effective also in patients with BMI 35 or with normal BMI.

**Key words:** Obesity, type 2 diabetes, hypertension, hyperlipoproteinemia, metabolic syndrome.

## Úvod

Obezita a cukrovka 2. typu jsou onemocnění, která jsou klasickou součástí tzv. Reavenova metabolického syndromu X. (podrobně např. v 1). Obě nemoci mají společnou patogenézu, souvisí s inzulinovou rezistencí, kumulací tuku a měnícím se spektrem hormonů tukové tkáně (2, 3). Obéznímu pacientovi pak v určité fázi života začne selhávat sekrece inzulínu a vznikne diabetes 2. typu. U diabetu 2. typu tak oproti klasickému metabolickému syndromu přibude jeden fenomén navíc a tím je selhávání sekrece inzulínu. To má pravděpodobně vlastní genetický základ, neboť diabetes 2. typu je onemocnění s typickým rodinným výskytem (2). Celý tento vývoj má diabetik pravděpodobně geneticky naprogramován: Má obvykle diabetes 2. typu u někoho z rodičů, má tendenci se narodit malý, kolem 5 let mu začne dříve stoupat BMI (4), v dospělosti pak výrazně přibere na hmotnosti a podle dosaženého BMI dříve či později selže glykoregulace a vznikne diabetes. Příčina selhání může být i inzulinorezistence vlastní betabuňky, jak ukázaly pokusy s myši BIRKO s knockoutovaným inzulinovým receptorem na betabuňce (5). Ač známe účinná preventivní opatření (4), diabetiků extrémně přibývá. Dnes je jich u nás kolem 7 %, nediagnostikovaných diabetiků je pravděpodobně přes 10 % a osob, které během života dostanou cukrovku, je možná přes 30 %. Hlavním důsledkem těchto

onemocnění a příčinou úmrtí na ně je ateroskleróza. Obézních diabetiků 2. typu je kolem 90 %. Ti ostatní se pohybují v horním pásmu normy či v pásmu nadváhy. Vždy mají určitou kumulaci viscerálního tuku. Životní prognóza diabetika 2. typu je přibližně 8–10 let. Obézního diabetika je třeba intenzivně léčit a jen tato léčba, která je více méně prevencí makro i makrovaskulárních komplikací diabetu může diabetikovi život prodloužit.

## Strategie v léčbě obézního diabetika

V léčbě obézního diabetika je třeba kombinovat více postupů, k těm klasicky patří:

1. režimová a dietní opatření
2. volba antidiabetické léčby s ohledem na obezitu
3. léčba dalších složek metabolického syndromu
4. léčba antiobezitiky a další léčba obezity

## Režimová a dietní opatření

Mezi režimová a dietní opatření patří dietní léčba, fyzická aktivita a do značné míry i psychoterapie a léčba bandáží žaludku.

U obézních diabetiků je vhodná dieta jedním z nejdůležitějších opatření. Ani farmakoterapie nemůže být obvykle efektivní bez podpory dietou. V současnosti je možné, pokud nemocný dokáže plně spolupracovat, zasláhnout při podpoře dietní redukce hmotnosti

antiobezitiky (2). Léčba farmaky je v každém případě pomocná a bez současné dietní léčby nemůže mít úspěch. Dietní opatření mohou být krátkodobá a dlouhodobá. Krátkodobá dietní opatření v řádu několika dnů či týdnů (např. tzv. nízkoeenergetické diety na cca 600 kcal / 2500 kJ, často instanční zkrácované VLCD very low calory diet). Tyto diety je nutné konzultovat s lékařem a mají jen velmi omezenou indikaci. Pro diabetika je vhodná pestrá přirozená strava respektující pravidla diabetické diety. Potraviny označené jako dia bývají slazeny náhradními sladidly, ale obsah energie nemusí být omezen, bývá zachován nebo i zvýšen obsah tuků. Některé učebnice doporučují diabetikům dokonce vyhýbání se dia výrobkům (6).

Psychoterapie by měla být součástí každé léčby (podrobně v 2). Vždy je třeba posoudit psychologické pozadí rozvoje obezity a diabetu. Bez tohoto vstupního vyšetření životních problémů nemocného není možné léčbu zahájit. Přístupy mohou být individuální i skupinové, při nejasnosti v indikacích je třeba konzultovat psychologa.

Fyzickou aktivitu nemocného je třeba nejprve anamnesticky vyšetřit. Nemocného nutíme k maximu pohybu v běžných činnostech. Nemocný si má klást určité úkoly, např. chodit po schodech, nejezdit výtahem a autem, vystoupit z dopravního prostředku o zastávku dříve, dělat okličky. Vhodné je kalkulovat i běžné aktivity a dát si úkol v běžných činnostech

spálit navíc např. cca 2000 či 4000 kJ týdně. Pokud je to možné, je vhodná fyzická aktivita v rozsahu alespoň 30 minut 3x týdně s takovým výkonem, že se nemocný zpotí (1, 2). Tzv. bandáž žaludku, která by dnes měla být prováděna zejména ve formě upravitelné tzv. adjustabilní bandáže, je vůbec neefektivnější léčbou diabetu 2. typu (7). U většiny pacientů dojde přechodně k vymizení cukrovky a k významně lepší kompenzaci dojde i u hypertenze a hyperlipoproteinemie.

### Farmakoterapie obézních diabetiků 2. typu

Farmakoterapie je na místě až poté, není-li efekt léčby dietou.

#### Perorální antidiabetika – deriváty sulfonfylmočoviny

Deriváty sulfonfylmočoviny nejsou primárně indikovány u obézních diabetiků, hodí se zejména pro diabetiky s normální hmotností či nadváhou. Obvykle vedou k vzestupu hmotnosti.

V posledních letech bylo opakovaně doloženo, že glimepirid (Aventis) vede k mírné redukci hmotnosti. Glimepirid má výhodnější kinetiku jen krátce, interaguje s receptorem betabuněk a zlepšení glykemie dosahuje za nižší hladiny inzulínu. Má dále výraznější periferní účinek na noninzulínotropní vychytávání glukózy. Ostatní deriváty sulfonfylmočoviny nejsou pro obézní diabetiky vhodné. Při špatné kompenzaci lze k metforminu přidat nízké dávky glibenklamidu (např. Maninil) např. 2x 2,5 mg, obvykle je však třeba přejít na inzulinoterapii.

#### Perorální antidiabetika – biguanidy

Biguanidy jsou antidiabetikem volby u obézních diabetiků. Prakticky celosvětově se již opustilo celé spektrum biguanidů a podává se jen metformin 500 či 850 mg jednou až třikrát denně. Nevvolává závažnější hyperinzulinemii ani hypoglykemii. Působí především na úrovni jaterní (inhibice glukoneogeneze) a svalové (transport glukózy a neoxidační vychytávání). Nemá negativní vliv na tukovou tkáň a jeho podávání nevede k vzestupu hmotnosti. Je vhodný i pro kombinovanou léčbu s inzulinem. Účinek metforminu obvykle nabíhá několik dnů a dávkování lze zvyšovat od dávky 2x 500 mg až do limitních dávek 3x 850 mg.

#### Inzulinoterapie diabetiků 2. typu

Vysoká glykemie je důvodem úvah o inzulinoterapii. Měla by se odehrát v situaci vyčerpání dietních a režimových opatření a vyčerpání veškerých možností obezitologické léčby. V úvahu přicházejí dvě léčebné strategie. Pou-

žíváme většinou nejprve strategii první a až po jejím selhání strategii druhou, jsou však pravděpodobně zaměnitelné. Nemocnému nasadíme večerní dávku inzulínu. Toto podání vede k výhodnému nočnímu hormonálnímu profilu, k supresi volných mastných kyselin a potlačení glukoneogeneze. V kombinaci s denním podáním perorálních antidiabetik buď biguanidového či sulfonfylmočovinného typu pak lze dosáhnout dobré kompenzace diabetu. Zejména tehdy, když již sekrece inzulínu vyhasíná, je vhodné přistoupit k terapii inzulinem 3 až 4 dávkami inzulínu.

V posledních letech je diskutován význam časné postprandiální hyperglykemie a zdá se, že pro diabetiky 2. typu by mohlo být významné léčit je i krátkodobými analogy inzulínu.

#### Thiazolidindiony

Thiazolidindiony jsou nejperspektivnější skupinou léků k léčbě metabolického syndromu – u nás například rosiglitazon (Avandia). Obvykle se po nich přibývá mírně na hmotnosti. Při selhávání léčby diabetu se hodí i pro obézní diabetiky.

Ovlivňují postreceptorové děje a váží se na jaderné receptory PPAR gama (8). Jejich mechanismus působení je periferní, zejména ve svalové a tukové buňce. Lze je kombinovat s dalšími antidiabetiky a v USA i s inzulinem.

#### Nesulfonfylureová sekretagoga a akarbóza

Do této nové skupiny antidiabetik patří nateglinid a repaglinid. Obnovují časnou fázi sekrece inzulínu. Mají rychlý efekt a umožňují požití těsně před jídlem. Při vynechání jídla ale naopak mají nižší potenciál vyvolat hypoglykemii než klasické deriváty sulfonfylmočoviny. Dnes existují i určité studie prokazující efektivnost kombinace těchto léků s metforminem i inzulinovými senzitizerými. Pro léčbu obézních diabetiků se hodí.

Akarbóza (inhibitor střevních sacharidáz) je v naší republice málo podávané antidiabetikum. Je efektivní u obézních i štíhlých a podávána může být v jakékoli fázi rozvoje diabetu 2. typu nezávisle na hmotnosti. Je významná i v prevenci vzniku diabetu 2. typu.

#### Léčba dalších složek metabolického syndromu

Je paradoxní, že vývoj poslední doby ukázal, že léčba antihypertenziv a hypolipidemiky vede ještě k většímu snížení morbidity diabetiků než klasická antidiabetická terapie.

Krevní tlak reaguje příznivě na pokles hmotnosti, efekt je však jen přechodný (3). Lze prokázat, že léčba ACE inhibitory a v menší míře i sartany a kalciovými blokátory vede k snížení výskytu a tedy k prevenci vzniku

diabetu. Studie UKPDS ukázala, že zlepšení krevního tlaku vede k většímu snížení mikro- i makrovaskulárních komplikací diabetu než antidiabetika (2). Významné je i zlepšení inzulinové senzitivity zejména za léčby ACE inhibitory a léky ovlivňujícími centrální sympatikus, z nichž např. moxonidin vede k poklesu používaných dávek inzulínu. Komplikace makrovaskulární jsou hlavní příčinou smrti diabetiků, a proto se postupně snižují cílové hodnoty léčby hypertenze u diabetiků až ke 120/80.

Podobný vývoj zaznamenává léčba hypolipidemiky. Cholesterol nebývá u diabetiků zvýšen, ač řada studií ukázala, že pravděpodobně je vystupňována jeho endogenní syntéza a sníženo jeho střevení vstřebávání (9). Nedávno ukončená studie CARDS (10) s 10 mg atorvastatinu ukázala, že pokles LDL cholesterolu prakticky v mezích normy snížil asi o třetinu výskyt kardiovaskulárních příhod u diabetiků. Asi 2/3 pacientů v této studii měly vyšší než normální hmotnost a asi třetina obezitu.

Opatrnosti je třeba při podávání psychofarmak a antiepileptik, kdy dochází také často k rozvoji složek metabolického syndromu (11).

#### Kombinace antidiabetik s antiobezitiky

I když v budoucnosti lze očekávat vývoj mnoha dalších skupin léků zaměřených na obezitu, jsou dnes v několikaletém klinickém užívání ve světě i u nás orlistat a sibutramin. Oba léky jsou velmi efektivní v léčbě obézních diabetiků (12, 13).

#### Orlistat

V poslední době byla provedena řada studií v Evropě i Severní Americe s orlistatem u diabetiků na dietě, v kombinaci s PAD i na inzulinu. Podrobný přehled studií s orlistatem je uveden v 13 a 14. U všech skupin dochází k významnému zlepšení kompenzace diabetu, u druhých dvou pak k poklesu dávek antidiabetik a inzulínu. Zvláštní studie byly provedeny i s metforminem a deriváty sulfonfylmočoviny. Obvyklý pokles glykovaného hemoglobinu je kolem 1 %. V některých studiích bylo navíc prokázáno, že dochází k významnému snížení inzulinorezistence, a to i beze změn hmotnosti. V České republice je od 1. 7. 2001 hrazen orlistat podobně jako sibutramin u spolupracujících diabetiků 2. typu s BMI přes 35 po splnění dalších podmínek. Naše zkušenosti ukazují, že lze takto dosáhnout výrazného poklesu glykovaného hemoglobinu i snížení dávek antidiabetik a inzulínu. Rozdělení diabetiků podle BMI nemá žádnou logiku, z léčby by mohl profitovat i diabetik s BMI mnohem nižším. Jde pouze o opatření, které omezuje hrozící vzestup nákladů na tuto léčbu.

Nedávno byla publikována studie Xendos (u nás podrobně v 4) zaměřená na prevenci diabetu. Výskyt diabetu byl orlistatem snížen o 37 % během 4 let.

### Sibutramin

Jak bylo uvedeno, je částečně hrazen ze zdravotního pojištění podobně jako orlistat. Zkušenosti s jeho podáváním jsou rovněž velmi dobré. Nedávno provedená studie u dekompenzovaných diabetiček s glykovaným hemoglobinem nad 8 % na plné dávce metforminu a derivátu sulfonylmočoviny ukázala významný efekt dávky 20 mg sibutraminu denně na kompenzaci diabetu i inzulínovou senzitivitu (15). V několika metaanalýzách studií bylo ukázáno, že sibutramin lze kombinovat se všemi skupinami perorálních antidiabetik. Pokles glykovaného hemoglobinu zde významně koreluje s poklesem hmotnosti. Pokles glykovaného hemoglobinu dosahuje obvykle kolem 1 % a více lze ukázat u tzv. respondérů, tedy osob, které reagují na sibutramin poklesem hmotnosti. V současné době probíhají ve světě studie podávající sibutramin i diabetikům po kardiovaskulárních příhodách. Lze očekávat, že tato indikace přinese také významný efekt obézním diabetikům a významné rozšíření indikačního spektra.

### Závěr: Stupňovité schéma léčby obézních diabetiků 2. typu

Při léčbě obézních diabetiků 2. typu se obvykle postupuje podle klasického schématu. Při nedostatečnosti postupu s nižším číslem se postoupí o etáž dále. Dnes je toto schéma velmi změněno užíváním antiobezitiků:

1. redukce hmotnosti dietou, fyzickou aktivitou
2. pokus o léčbu antiobezitiky, pokud je hrazena či pacient je schopen si léčbu hradit
3. podání metforminu (ev omezeně dalších antidiabetik)

4. pokus o přidání antiobezitika, pokud je hrazena či pacient je schopen si léčbu hradit
5. podání nízkých dávek inzulínu (ev. kombinaci s PAD a antiobezitikem)
6. podání vysokých dávek inzulínu (ev. s antiobezitikem)

Antiobezitika klasické schéma léčby obézních diabetiků 2. typu nepochybně mění. Pro jejich další rozšíření však bude rozhodující jejich plná indikace a úhrada i pro diabetiky v pásmu nadváhy či obezity I. stupně.

### Literatura

1. Svačina Š, Owen K. Syndrom inzulínové rezistence Praha, Triton, 2003.
2. Svačina Š. Obezita a diabetes, Maxdorf, Praha, 2002.
3. Haluzík M. Tuková tkáň jako endokrinní orgán: její význam při vzniku a rozvoji inzulínové rezistence, diabetu 2. typu a přidružených komplikací. In Perušičová J. (ed.) Trendy v diabetologii, svazek 8., Galén 2003: 107–136.
4. Svačina Š. Prevence diabetu. Galén, Praha, 2003.
5. Goldstein BJ, Muller-Wieland D. Textbook of type 2 diabetes. Martin Dunitz, London, 2003.
6. Svačina Š, Bretšnajderová A. Cukrovka a diabetes, Maxdorf, Praha, 2002.
7. Svačina Š. Bandáž žaludku a diabetes. Vnitřní lékařství 2004; 50, 5: 184–190.
8. Haluzík M, Svačina Š. Jaderné receptory PPAR. Grada 2004, v tisku.
9. Šmahelová A, et al. Význam rostlinných sterolů u diabetiků. Vnitřní lékařství 2004; 2: 127–134.
10. Colhoun HM, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in dtpoe 2 diabetes, Lancet. 2004; 364: 685–696.
11. Svačina Š. Metabolické účinky psychofarmak. Praha, Triton 2004, v tisku.
12. Svačina Š. Farmakoterapie obezity u diabetiků, Remedia, 2004; 14: 314–316.
13. Perušičová J, et al. Perorální antidiabetika. Galén, Praha 2002.
14. Hollander PA, et al. Role of Orlistat in the treatment of Obese Patinets with type 2 diabetes. Diabetes care, 1998; 21, 8: 1288–1294.
15. Gokcel A, et al. Effects of sibutramine in obese female subjects with type 2 diabetes and poor blood glucose control. Diabetes Care 24. 2001: 1957–1960.