

NEHYPOGLYKEMIZUJÍCÍ ÚČINKY PERORÁLNÍCH ANTIDIABETIK

MUDr. Pavlína Piřhová, prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc., MUDr. Michala Pelikánová,
MUDr. Eva Žákovičová, MUDr. Erik Holay

Interní klinika UK, 2. lékařská fakulta a FN Motol, Praha

Většina perorálních antidiabetik vzhledem k mechanismu svého účinku ovlivňuje vedle metabolismu sacharidů i rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění, mohou působit protektivně na funkci pankreatických B-buněk, mohou vykazovat vliv na zánět a produkci zánětlivých cytokinů, aterosklerózu a stabilitu aterosklerotického plátu, kontrolu buněčného cyklu, apoptózu a karcinogenezu. Text popisuje tzv. pleiotropní efekty thiazolidindionů, metforminu, akarbozy a sulfonylureových sekretagog.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, perorální antidiabetika, pleiotropní efekty.

NONHYPOGLYCEMIC EFFECTS OF ORAL ANTIDIABETIC MEDICATIONS

Most of oral antidiabetics with respect to mechanism of its effect influence besides sacharide metabolism even risk factors of cardiovascular diseases and may have protective effect on function of pancreatic V-cells, may influence the inflammation and production of inflammatory cytokines, atherosclerosis and stability of atherosclerotic plaques, control of cell cycle, apoptosis and carcinogenesis. The article describes so called pleiotropic effect of thiazolidindiones, metformin, acarbose and sulfonyleurea secretagog.

Key words: diabetes mellitus type 2, oral antidiabetics, pleiotropic effect.

Interní Med. 2007; 9(11): 507–513

Úvod

Počet onemocnění diabetes mellitus 2. typu (DM2) stále roste a je přirovnáván k celosvětové epidemii. Nejčastější komplikací a až v 80 % případů příčinou úmrtí pacientů s DM2 jsou kardiovaskulární onemocnění. Základem léčby jsou režimová opatření, dieta, cvičení, redukce hmotnosti, velmi časně se též nasazují farmaka ovlivňující hladinu glykemie. Většina perorálních antidiabetik má však vedle vlivu na metabolismus sacharidů i řadu dalších „přidavných“ účinků, především na tradiční i netradiční rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění.

A) Thiazolidindiony

Inzulínové senzitivizéry (glitazony, thiazolidindiony) jsou skupinou perorálních antidiabetik, účinných látek určených k léčbě DM2. V současné době jsou na trhu rosiglitazon a pioglitazon. Oba preparáty zlepšují inzulínovou senzitivitu. Jsou vysoce selektivními a potentními agonisty PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), jaderných receptorů zapojených v lipidovém a sacharidovém metabolismu. PPAR γ se nacházejí v tkáních klíčových pro účinek inzulínu, jsou exprimovány v tukové tkáni, tlustém střevě, hematopoetických buňkách, v ledvinách, játrech, tenkém střevě a v kosterním svaly. Po vazbě thiazolidindionu na PPAR se vytvoří makromolekulární komplex, schopný vázat se na určité sekvence DNA (tzv. thiazolidin – responzivní geny). Celý děj ústí ve zvýšení transkripce specifických genů. Thiazolidindiony způsobují diferenciaci tukové tkáně do malých adipocytů, které jsou více inzulínsenzitivní než velké adipocyty, a proto uvol-

ňují do oběhu méně volných mastných kyselin, více adiponektinu a méně TNF- α , resistinu a leptinu (tj. substancí, které mají vliv na inzulínovou rezistenci i dysfunkci endotelu). Vedle vlivu na snížení inzulínové rezistence ale vykazují thiazolidindiony řadu dalších účinků (1).

1. Třebaže thiazolidindiony nemodulují přímo sekreci inzulínu B-buňkami, zlepšením inzulínové rezistence (a rovněž stimulací receptorů PPAR γ , přítomných v pankreatu) můžou zajistit ochranu inzulínové sekrece a pravděpodobně i „zpoždění“ v nástupu poklesu funkce B-buněk.

2. Thiazolidindiony svým účinkem ovlivňují celou řadu komponent metabolického syndromu (tabulka 1). Vykazují příznivé efekty na plazmatické lipidové spektrum. Snižují hladinu volných mastných kyselin a signifikantně zvyšují hladiny HDL-cholesterolu. Jejich účinek na hladinu triglyceridů a LDL-cholesterolu je rozdílný, pravděpodobně způsobený větší selektivitou rosiglitazonu k PPAR γ . Zatímco při léčbě pioglitazonem dochází k poklesu hladiny triglyceridů, rosiglitazon hladinu triglyceridů zvyšuje. Oba léky sice zvyšují koncentraci LDL-cholesterolu, avšak snižují podíl malých denzních částic LDL-cholesterolu.

3. Důležitým jevem a pravděpodobně i jedním z podkladů metabolického syndromu a inzulínové rezistence je akumulace tuku ve viscerální oblasti. Thiazolidindiony způsobují posun v distribuci tuku směrem z viscerálních oblastí do podkožních tukových zásob. Ačkoliv se celkový obsah tuku v těle mírně zvyšuje, dochází ke snížení inzulínové senzitivity v důsledku menšího množství metabolicky ak-

tivních produktů viscerální tukové tkáně. Současně snižená hladina volných mastných kyselin vede ke vzniku zdravější tukové buňky, která lépe odpovídá na inzulín zvýšením vychytávání glukózy a suprese lipolýzy (3, 15).

4. Vzhledem k tomu, že se jedná o regulátory transkripce genů, můžeme pozorovat celou řadu dalších účinků thiazolidindionů, především jejich vliv na zánět, aterosklerózu, kontrolu buněčného cyklu, apoptózu a karcinogenezu. Ruptura nebo tvorba fissur v pokročilých arteriosklerotických lézích s následným vznikem trombu je hlavní příčinou akutního koronárního syndromu. Tyto pokročilé léze jsou charakterizovány přítomností velkého nekrotického lipidového jádra a krycí fibrózní čepičky. V nestabilních

Tabulka 1. Účinek glitazonů na klinické komponenty metabolického syndromu

složka	účinek
centrální obezita	↓ viscerálního tuku ↓ tuku v játrech ↑ subkutánního tuku ↑ tuku ve svalích ↑ hmotnosti
hypertenze	↓ systolického i diastolického tlaku (mírně)
dyslipidemie (více zlepšena pioglitazonem)	↓ triglyceridy ↑ HDL-cholesterolu ↑ LDL-cholesterolu ↑ velikosti částic LDL-cholesterolu
prokoagulace	↑ času formace trombu ↓ agregace destiček ↓ exprese a uvolňování PAI-1
endoteliální dysfunkce, zánět a ateroskleróza	↓ C-reaktivního proteinu ↓ TNFa ↓ intima-media thickness ↑ adiponektin

plátech nalezneme také hojně monocytů/makrofágů a lymfocytů, uvolňujících velké množství prozánětlivých mediátorů (interferon- γ) a matrix degradujících enzymů (matrix metaloproteinázy MMP), odbourávajících kolagen a elastin, což významně zvyšuje nestabilitu plátu. Thiazolidindiony vykazují významný protizánětlivý a antiaterogenní efekt v cévní stěně, v průběhu léčby dochází ke snížení sérových hladin C-reaktivního proteinu a MMP, což vede ke zlepšení stability plátu. Thiazolidindiony moduluji rovněž zánětlivý proces v cévní stěně a ovlivňují tím skladbu arteriosklerotického plátu (obrázek 1) (19). Léčba thiazolidindiony vede ke snížení tloušťky intima-media thickness (IMT), markeru preklinické aterosklerózy, měřeného pomocí ultrazvuku s vysokou rozlišovací schopností. Ovlivněním proliferace hladkých svalových buněk cévní stěny brání léčba thiazolidindiony rovněž vzniku restenózy po koronárních intervencích (10, 16).

5. Léčba thiazolidindiony ovlivňuje i další kardiovaskulární rizikové faktory, například hypertenzi, mírně snižuje především diastolický krevní tlak.

6. Recentně bylo zjištěno, že PPAR γ je rovněž důležitým imunomodulátorem. Receptory jsou exprimovány v monocitech/makrofázích, B a T lymfocytech a dendritických buňkách. Ligandy PPAR γ inhibují uvolňování zánětlivých cytokinů z aktivovaných makrofágů a epitelálních buněk. Byla uveřejněna řada studií, prokazujících protizánětlivé účinky PPAR γ agonistů na zvířecích modelech artritidy, ischemie-reperfuze, nespecifických střevních zánětlivých onemocnění, Alzheimerovy nemoci a lupusové nefritidy. Vzhledem k protizánětlivým účinkům probíhají klinické studie thiazolidindionů jako léků účinných v boji s nemocemi dýchacích cest, jako je astma, chronická obstrukční plicní nemoc, akutní respirační distress syndrom (ARDS) a plicní fibróza (4).

7. PPAR γ jsou exprimovány rovněž v kostní tkáni, kde působí jako „přepínač“ možnosti pluripotentní mesenchymové kmenové buňky diferencovat se v adipocyt nebo osteoblast. In vitro vedou PPAR γ agonisté k preferenci diferenciaci v adipocyty na úkor vzniku osteoblastů. Provedené studie poukazu-

jí na inhibici kostní formace a urychlení ztráty kostní hmoty u diabetických žen (nikoliv mužů), užívajících thiazolidindiony (12).

8. PPAR γ se účastní regulace proliferace buněk. Aktivace PPAR γ má antiproliferativní efekt u řady tumorů, včetně thyreoidálních, pankreatických, nádorů prsu, prostaty a varlat. Mutace PPAR γ byly nalezeny rovněž u karcinomu kolon a folikulárního karcinomu štítné žlázy. Možnost pomoci v léčbě nádorových onemocnění podáním thiazolidindionů je nyní intenzivně studována (5).

9. U 6–9 % pacientů léčených glitazony se objevují mírné až středně závažné otoky, především dolních končetin. Glitazony vyvolávají retenci tekutin, která může vést ke vzniku nebo prohloubení již přítomného srdečního selhání. Mechanismus vzniku otoku je nejasný, ale pravděpodobně souvisí s retencí tekutin a zvýšením cévní permeability. U pacientů by měly být sledovány možné symptomy srdečního selhávání, přírůstek váhy nebo edémy, zvláště pokud mají sníženou srdeční rezervu. Z praxe byly hlášeny případy srdečního selhání u pacientů léčených glitazony v kombinaci s inzulinem (inzulin také vede k retenci tekutin) nebo u pacientů se selháním srdce v anamnéze. V případě zhoršení srdeční funkce je třeba léčbu glitazony přerušit.

10. Velmi častým a pravděpodobně limitujícím nežádoucím účinkem léčby thiazolidindiony je nárůst tělesné hmotnosti. Průměrný přírůstek hmotnosti tvoří asi 2–3 kg, ale u některých jedinců může být i významně větší. Objeví se především v prvním roce léčby. Příčina tkví zřejmě v souhrnu několika mechanismů: podpora tvorby tukové tkáně a současně i redistribuce tuku z viscerální oblasti do oblasti podkoží, retence tekutin a pravděpodobně i účinek zlepšení metabolické kompenzace.

11. V roce 2007 došlo k výraznému zvýšení hladiny zájmu o léčbu thiazolidindiony, především v souvislosti se zveřejněním metaanalýzy studií s rosiglitazonem. Výsledky ukazují, že pacienti léčení rosiglitazonem mají lehce vyšší riziko vzniku infarktu myokardu a smrti z kardiovaskulárních příčin. Prakticky okamžitě se rozvinula vášnivá diskuze, zda má rosiglitazon dostačující poměr risk/benefit a jak přistupovat k jeho preskripci. Jedná se o preparát ovlivňující genovou expresi, s poměrně komplexním účinkem na různých úrovních. Vývoj celé řady látek ze skupiny PPAR γ agonistů byl zastaven pro toxicitu. Jenomže vzhledem k rozdílnosti jednotlivých látek stran afinity k receptoru a ovlivnění rozdílných genů nelze hovořit o „class efektu“. Pioglitazon se ukázal být velmi účinným i ve snížení kardiovaskulárních outcomeů ve studii PROactive a ani recentně zveřejněná interim analýza probíhající studie Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes (RECORD, designovaná

speciálně na sledování kardiovaskulárního rizika) s rosiglitazonem nevychází negativně (bude dokončena v r. 2009). FDA proto provádí analýzu všech dostupných dat, včetně dat ze studie RECORD a nepublikovaných dat a reanalýz studie DREAM. Prozatím agentura doporučuje pacientům užívajícím rosiglitazon, pokud mají v anamnéze koronární onemocnění nebo jsou v jeho vysokém riziku, aby kontaktovali svého lékaře ohledně nových informací. Určitě má význam důkladně ošetřit rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění (především je vhodná léčba statiny a antiagregancii) než bezhlavě ukončování léčby thiazolidindiony. Nicméně diskuze nekončí a v průběhu dalších analýz budeme vědět více.

B) Metformin

Metformin je již po čtyři desetiletí s úspěchem používán v léčbě nemocných s cukrovkou 2. typu. 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 (11). Metformin rovněž zvyšuje aktivitu glukózových transportérů GLUT 4, translokaci GLUT-1, normalizuje aktivitu enzymatického systému v intracelulární inzulínové signální kaskádě a stimuluje tyroxin-kinázovou aktivitu intracelulárních β -podjednotek inzulínových receptorů. Výsledkem je antihyperglykemické působení na podkladě snížení jaterní produkce glukózy a zvýšení zpracování glukózy ve svalectech.

1. O škodlivém vlivu hyperglykemie (glukotoxicita) a zvýšených hladin volných mastných kyselin (lipotoxicita) na sekreční činnost B-buněk pankreatických ostrůvků existuje dostatek důkazů. Prolongovaná expozice zvýšeným hladinám volných mastných kyselin vede k redukcí glukózou stimulované sekrece inzulínu, k supresi biosyntézy proinzulinu a ke ztrátě B-buněk apoptózou. Ostrůvkové buňky diabetiků 2. typu vykazují tedy vážné funkční změny a poruchu v přežívání. Obě tyto situace mohou být zlepšeny až téměř normalizovány metforminem, a to jak zprostředkovaně redukcí oxidačního stresu, tak především přímým protektivním vlivem metforminu na lidské B-buňky (17).

2. Inzulínová rezistence je spojena s endotelální dysfunkcí a poruchou sekrece vazoregulačních a koagulaci regulujících substancí, které endotelové buňky produkují. Jednou z těchto substancí je inhibitor plazminogenového aktivátoru 1 (PAI-1), hlavní antifibrinolytická komponenta v cirkulaci, která stoupá při inzulínové rezistenci. Metformin (v závislosti na dávce) snižuje zvýšené hodnoty PAI-1 o 43–100 %, čímž výrazně snižuje riziko trombogenních komplikací u inzulínorezistentních jedinců (11). Metformin má přímý ochranný vliv proti poškození

Obrázek 1. Účinek PPAR γ v cévní stěně

	↓ proliferace ↓ migrace ↓ produkce matrix metaloproteináz ↓ produkce PAI-1
	↓ migrace ↓ proliferace ↓ angiogeneze
	↓ adhezivitu na endotel ↓ migrace ↓ zánětu ↑ reverzního transportu cholesterolu

endotelových buněk hyperglykemií, čímž může výrazně ovlivnit výskyt makrovaskulárních komplikací u pacientů s DM2. Jako velice významná je v tomto ohledu hodnocena práce D. Detaille (9). Autoři sledovali možnost preventivního působení metforminu na apoptózu endotelových buněk, vystavených vysokým koncentracím glukózy. Prokázali nejenom ochranný účinek metforminu, ale odhalili i mechanismus, jakým metformin chrání endotelové buňky před poškozením oxidačním stresem vyvolaným hyperglykemií. Metformin přímo ovlivňuje mitochondriální PTP (permeability transitor pore) – kanálky citlivé na oxidační stres, jejichž otevření znamená buněčnou smrt. Metformin rovněž snižuje tvorbu volných kyslíkových radikálů. Příznivý efekt metforminu na endoteliální funkci potvrdila rovněž studie HOME (Hyperinsulinemia the Outcome of its Metabolic Effect) (7), dvojité slepá, randomizovaná studie trvající 16 týdnů, s následným sledováním pacientů po dobu 4 let. Autoři hodnotili soubor diabetiků 2. typu, kteří byli pro neuspokojivou metabolickou kompenzaci převáděni na inzulinoterapii. Polovině diabetiků byl k inzulinu přidán metformin, druhé polovině placebo. Ve skupině léčené metforminem došlo k významnému snížení hladiny von Willebrandova faktoru, solubilních adhezivních molekul, solubilního E-selektinu a tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA), tj. došlo k výraznému zlepšení endotelových funkcí (tabulka 2). Se zlepšením endoteliální funkce souvisí pravděpodobně i efekt metforminu na snížení restenóz karotických tepen u pacientů s DM2 po intravaskulární intervenci.

3. Metformin nevede ke zvýšení hmotnosti (naopak u mnoha jedinců dojde po zahájení léčby metforminem k poklesu váhy). Příčinou je několik mechanismů: snížení inzulinové rezistence vede ke snížení inzulinemie; metformin má též mírný anorektický účinek; absence hypoglykemií při léčbě metforminem znamená i omezení přídatných jídel, často sladkých („dojídání hypoglykemií“), což znamená snížení energetického příjmu.

Tabulka 2. Mnohočetné účinky metforminu

↓ hyperglykemie	↓ agregace trombocytů
↓ inzulinové rezistence	↓ adheze monocytů k endotelu
↓ hyperinzulinemie	↓ proliferace hladkých svalových buněk cévních stěn
↓ BMI (viscerální tukové tkáně)	↑ vazodilatace závislé na endotelu
ovlivňuje dyslipidemii (↓ VLDL, ↓ TG, ↓ LDL, ↑ HDL)	↓ permeabilita cév
↓ prozánětlivých cytokinů (CRP, PAI-1)	↓ nutritivního krevního průtoku
↓ fibrinogenu	↓ neovaskularizace
↑ fibrinolýzy	↓ oxidačního stresu

4. U obézních jedinců s inzulinovou rezistencí často prokazujeme dyslipidemii jako následek hepatální a zvýšené střevní tvorby lipoproteinů. Podání inzulinových senzitizerů, metforminu a gli-tazonů je spolu se zvýšením citlivosti periferních tkání na inzulin provázáno i zlepšením lipidového spektra. Metformin snižuje hladiny triglyceridů, celkového cholesterolu i LDL cholesterolu. Téměř u 2/3 diabetiků s hypertriglyceridemií snižuje metformin hladiny triglyceridů nejméně o 30 %. Tento efekt je však zcela nezávislý na míře snížení hyperglykemie. Pravděpodobným mechanismem, kterým metformin působí, je zvýšení clearance chylomikronů a remnantních částic, inhibice sekrece VLDL v játrech a modifikace složení lipoproteinových částic.

5. Hodnocení metforminu na základě „medicíny založené na důkazech“ hovoří jednoznačně: v současné době je metformin jediným perorálním anti-diabetikem, pro které již máme silné důkazy o jeho schopnosti redukovat riziko kardiovaskulárních komplikací u nemocných s DM2. Vazoprotektivní účinek metforminu je nezávislý na hypoglykemizujícím účinku. Metformin působí komplexně, ovlivňuje celou řadu přítomných rizikových faktorů inzulinové rezistence a celkově vykazuje antiaterogenní účinky (snížení inzulinové rezistence, snížení hladin cirkulujícího inzulinu, snížení hladiny C – reaktivního proteinu, zlepšení lipidového profilu – snížení LDL cholesterolu a triglyceridů, snížení PAI-1, zlepšení endoteliální funkce). Ve studii UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) byl metformin podáván obézním diabetikům. Ve srovnání s ostatními skupinami léčby právě v této skupině pacienti dosáhli nejčastěji cílových hodnot lačné glykemie (pod 6 mmol/l), měli o 32 % nižší riziko vývoje jakékoliv diabetické komplikace, snížené riziko kardiovaskulárních komplikací a o 36 % nižší mortalitní riziko než v ostatních skupinách. Na základě těchto a dalších výsledků ve studii UKPDS doporučili její autoři podávat metformin diabetikům s nadváhou a obezitou jako lék první volby.

6. Syndrom polycystických ovarií (PCOS) je vedle anovulace, infertility a hyperandrogenizmu charakterizován inzulinovou rezistencí s kompenzatorní hyperinzulinemií a ženy s PCOS jsou ve významně vyšším riziku rozvoje DM2 a kardiovaskulárních chorob. Metformin hraje v léčbě pacientek s PCOS důležitou úlohu; významně redukuje nejen inzulinovou rezistenci a hyperinzulinemii, ale také hladiny volného testosteronu v krvi, koncentrace luteinizačního hormonu a PAI-1. Zvyšuje schopnost ovulace, zlepšuje menstruační cyklus a hirsutismus a zvyšuje možnost otěhotnění. Metformin lze podávat jako lék, který zmírňuje nebo ruší metabolické následky, nejen diabetičkami s PCOS, ale i pacientkami s PCOS bez diabetu (6).

7. Nealkoholická steatohepatitida (NASH) je někdy označována jako jaterní manifestace metabolického syndromu. Metformin vede ke zlepšení biochemických jaterních nálezů (snížení hodnot transamináz) i histologických nálezů (snížení množství tuku v játrech) (18).

8. Na podkladě analýzy databáze DARTS (diabetologický informační systém) a databáze MEMO (založené na proskripci) ve Skotsku byla vyslovena hypotéza, že diabetici léčení metforminem mají snížené riziko vzniku maligního onemocnění, a toto snížení bylo závislé na dávce podávaného metforminu. Mechanismus antikancerogenního působení souvisí pravděpodobně s metforminem způsobenou aktivací AMP-aktivované proteinkinázy a jejího regulátoru proteinkinázy LKB1, která je významným tumorovým supresorem, nicméně k potvrzení této hypotézy budou nutné experimentální i kohortové studie (14).

9. Nejzávažnějším, ale při důsledném dodržení kontraindikací velmi řídkým nežádoucím účinkem léčby metforminem je riziko vzniku laktátové acidózy.

C) Akarbóza

Akarbóza je pseudotetrasacharid, který se po perorálním podání nevstřebává. Díky přítomné molekule dusíku je schopna krátkodobě se navázat na alfa-glukosidázu, enzym v kartáčkovém lemu enterocytů, štěpící interglykosidové vazby oligosacharidů. Po navázání na tento enzym ale odolá jeho enzymatickému působení a plně, ale reverzibilně ho blokuje. Inhibitory α -glukosidáz, mezi které akarbóza patří, soutěží s oligosacharidy o vazebná místa enzymů. Akarbóza je rovněž inhibitorem pankreatické amylázy a neinterferuje s absorbcí glukózy přes střevní natrium-dependentní glukózový transportér. V důsledku podávání inhibitorů α -glukosidáz společně s jídlem dochází k výraznému snížení štěpení oligosacharidů v horní části tenkého střeva, oligosacharidy tak přechází dále do střední a dolní části tenkého střeva, kde je α -glukosidáz fyziologicky málo. Oligosacharidy se tak dostávají do tlustého střeva, kde jsou fermentovány bakteriemi za současného vzniku metanu a oxidu uhličitého. Enzymová inhibice tak způsobí opožděnou a celkově omezenou absorpci glukózy u diabetiků a tím pokles především postprandiální hyperglykemie (cca o 1,5–3 mmol/l).

Akarbóza příznivě ovlivňuje i lačnou glykemii, pravděpodobným mechanismem účinku je zvýšení hladiny GLP-1 (glukagon-like peptidu 1) a omezení glukotoxického působení postprandiální hyperglykemie na B-buňku. Navíc může snížit hladinu triglyceridů (zejména z důvodu snížené syntézy VLDL částic v hepatocytech) a cholesterolu (2).

Jedním z důležitým nezávislých rizikových faktorů pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění je

postprandiální hyperglykemie. Účinkem akarbózy dochází ke snižování postprandiální hyperglykemie bez zvýšení hladiny inzulínu. Akarbóza tak snižuje o 34 % relativní riziko vzniku hypertenze a vede k signifikantní redukci progresu tloušťky intymy-mediae (IMT) na karotických tepnách v porovnání s placebem (13). Ovlivněním postprandiální glykemie vede i ke snížení rizika kardiovaskulárních onemocnění.

D) Sulfonylureová sekretagoga

Sulfonylureová sekretagoga jsou perorálně užívané preparáty s hypoglykemizujícím účinkem. Ovlivňují hlavně sekreční poruchu, nicméně jsou prokázány i účinky zvyšující inzulínovou senzitivitu periferních tkání. Deriváty sulfonylurey stimulují sekreci inzulínu uvolněním z granulí B-buněk, aniž by zvyšovaly jeho syntézu. Předpokladem účinku sulfonylureových derivátů je tedy zachovalá sekreční schopnost B-buněk pankreatu. Draslíkový kanál B-buněk, na který se sulfonylureové preparáty váží, je komplex skládající se ze 4 podjednotek Kir 6.2, které tvoří póly kanálu, spojených s regulačním proteinem SUR-1. Právě SUR podjednotka je receptorem pro sulfonylureu. V různých tkáních nacházíme různé typy těchto podjednotek, SUR-1 je v pankreatických B-buňkách, SUR-2A v buňkách myokardu a SUR-2B v buňkách hladké svaloviny. Sulfonylurea navázaná na SUR receptory B-buněk způsobí uzavření draslíkového kanálu a zvýšení sekrece inzulínu. Extrapankreatické účinky derivátů sulfonylurey souvisí s jejich vazbou na draslíkové kanály v extrapancreatických tkáních a lze je rozdělit na hypoglykemizující a nehypoglykemizující. Hypoglykemizující účinky znamenají snížení glykemie dalšími mechanismy. Patří mezi ně především stimulace inzulínem podporovaného transportu glukózy ve svalech a tukové tkáni, stimulace translokace glukózových transporterů GLUT 1 a GLUT 4, stimulace syntézy glykogenu, snížení glukoneogeneze a potenciace inzulínem zprostředkované lipogeneze v játrech. Nehypoglykemizující extrapancreatické účinky postihují spektrum poruch vázaných k základnímu onemocnění diabetem. Jedná se zejména o ovlivnění alterovaného hemokoagulačního systému, snížení oxidačního stresu a zánětlivých parametrů podporujících urychlený rozvoj aterosklerózy a ovlivnění některých složek lipidového spektra a lipoperoxidace.

1. Protektivní vliv na B-buňku: nejvíce informací je známo u preparátu gliklazidu. Obnovuje časnou fázi inzulínové sekrece. Na rozdíl od glibenklamidu, který vyvolává opožděnou monofázickou inzulínovou sekreční odpověď, gliklazid obnovuje kvalitní pulzatilní sekreci inzulínu. Tento jev můžeme vysvětlit vysokou reverzibilitou vazby na SUR receptory B-buněk v po-

rovnání s glibenklamidem či glimepiridem. B-buňky jsou díky nízké expresi antioxidačních enzymů vysoce vulnerabilní vůči škodlivým kyslíkovým radikálům. Molekula gliklazidu se považuje za vychytávač volných radikálů, který významně snižuje oxidační stres, a chrání tak B-buňku.

2. Účinky sulfonylureových antidiabetik na kardiovaskulární systém jsou četné, souvisí s možností vazby sulfonylureových preparátů na draslíkové kanály v myokardu. Proto jsou tato léčiva podrobována stálému výzkumu stran možných nežádoucích efektů.

Nejznámějším projektem bylo zkoumání vlivu tolbutamidu na incidenci náhlé smrti u pacientů s DM2, studie byla provedena v USA koncem šedesátých let (UGDP, University Group Diabetes Program). Tato multicentrická studie měla prověřit hypotézu, že snížení hyperglykemie perorálními antidiabetiky či inzulínem snižuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu u asymptomatických diabetiků 2. typu. Základním poznatkem však bylo, že tolbutamid neočekávaně zvyšoval kardiovaskulární mortalitu. Je pravděpodobné, že draslíkové kanály se otevírají v reakci na metabolický stres, kterým je například hypoperfuze. Jejich uzavření pomocí derivátů sulfonylurey by tedy stav ischemie mohlo zhoršovat. Nicméně novodobé preparáty jsou selektivní k draslíkovým kanálům lokalizovaným pouze v B-buňkách, ovlivnění myokardiálních draslíkových kanálů je tedy minimální.

3. Podstatou rozvoje makrovaskulárních komplikací diabetes mellitus je také míra oxidačního stresu. Chronický oxidační stres a působení volných kyslíkových radikálů je zapojeno do mnoha procesů vedoucích k poškození buněk organismu. Studie potvrzují antioxidační účinky derivátů sulfonylurey, zvláště gliklazidu a glimepiridu. Deriváty sulfonylurey nemají vliv na pokles hyperlipidemie, je však neopominutelný jejich antioxidační efekt na malé denzní LDL částice cholesterolu.

4. Na poli aterosklerózy bylo učiněno mnoho výzkumů, protože kardiovaskulární choroby se významně podílejí na morbiditě a mortalitě diabetiků 2. typu, u nichž je prevalence ischemické choroby srdeční dvakrát vyšší než u nediabetiků a odpovídá 2–6x vyššímu riziku úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Obviňována je dlouhodobá hyperglykemie spojená s rozvojem obezity, hyperlipidemie a hypertenze. Současně jsou přítomny i abnormity hemostatického

systému – aktivace vnitřní cesty koagulační kaskády, snížená fibrinolytická aktivita, endogenní hyperaktivace trombocytů. Spolupodílí se také endoteliální dysfunkce spolu se sníženou tvorbou prostacyklinu v cévní stěně a zvýšenou syntézou tromboxanu v trombocytech. Snížená fibrinolytická aktivita může být příznivě ovlivněna redukcí hmotnosti, gliklazidem, glimepiridem, metforminem, thiazolidindiony a terapií ACE-inhibitory. Gliklazid rovněž vykazuje antiaterogenní účinek, který lze vyjádřit jako významné zpomalení progresu tloušťky IMT karotid u diabetiků 2. typu. Na základě tohoto zjištění se předpokládá, že užívání gliklazidu vede ke snížení rizika infarktu myokardu a k poklesu výskytu úmrtí na infarkt myokardu. Úpravou endoteliální dysfunkce díky produkci NO má i glimepirid pozitivní antiaterogenní efekt (20).

5. V poslední době se ukazuje, že ateroskleróza je onemocněním zánětlivé a zánětlivé markery mohou být hlavním předpovědním faktorem rozvoje aterosklerózy u diabetiků. Hlavní roli v patofyziologii aterosklerózy hrají prozánětlivé cytokiny a buněčné adhezivní molekuly exprimované na cévních a krevních buňkách v průběhu stimulace růstovými faktory a cytokiny. Dle provedeného výzkumu s gliklazidem bylo po třech měsících užívání zjištěno snížení lipoperoxidace u diabetiků 2. typu, snížení adheze monocytů k buňkám endotelu a snížení hladiny C-reaktivního proteinu. Studie s obdobnými výsledky byly provedeny i s glimepiridem (8).

6. Glimepirid má výrazný efekt na zlepšení inzulínové senzitivity. Zlepšuje totiž vychytávání glukózy játry a periferními tkáněmi. V játrech potencuje glykolýzu, inhibuje glukoneogenezu a suprimuje ketogenezu.

Závěr

Perorální antidiabetika mají vedle vlivu na metabolismus sacharidů i řadu dalších „přídavných“ účinků, především na tradiční i netradiční rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění. Z většiny těchto efektů může pacient profitovat a měli bychom k možnosti jejich ovlivnění přihlížet.

MUDr. Pavlína Piřhová
Interní klinika UK 2. LF a FN v Motole
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
e-mail: pavlapithova@medicclub.cz

Literatura

1. Bailey CJ. New drugs for the treatment of diabetes mellitus. In: Alberti MG (Ed.). International textbook of diabetes mellitus. John Wiley and Sons, 1997: 865–881.
2. Balfour JA, McTavish D. Acarbose. An update of its pharmacology and therapeutic use in diabetes mellitus. *Drugs* 1993; 46(6): 1025–1054.
3. Bays H, Mandarino L, DeFronzo R. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator – activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 463–478.
4. Belvisi MG, Hele DJ, Birrell MA. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists as therapy for chronic airway inflammation. *European Journal of Pharmacology* 2006; 533(1): 101–109.

5. Berstein LM. Clinical usage of hypolipidemic and antidiabetic drugs in the prevention and treatment of cancer. *Cancer Lett* 2005; 224(2): 203–212.
6. 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.
7. DeJager J, Kooy A, Leher P, et al. Effects of short-term treatment with metformin on endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus. *J Intern Med* 2005; 257: 100–109.
8. Derosa G, Gaddi AV. Differential effect of glimepiride and rosiglitazone on metabolic control of type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Obesity Metabolism*, 2006; 8: 197–205.
9. 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.
10. Elte JWF, Bliklé JF. Thiazolidindiones for the treatment of type 2 diabetes. *European Journal of Internal Medicine* 2007; 18: 18–25.
11. Garber AJ. Metformin and other biguanides: Pharmacology and therapeutic usage. In *Textbook of Diabetes Mellitus*, Third Edition, edited by DeFronzo RA, Feranini E, et al. John Wiley & Sons Ltd., 2004: 851–869.
12. Grey A, Bolland M, Gamble G, et al. The peroxisome-proliferator-activated gamma agonists rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1305–1310.
13. Hanefeld M, Chiasson JL. Acarbose Slows Progression of Intima – Media Thickness of the Carotid Arteries in Subjects With IGT. *Stroke* 2004; 35(5): 1073–1078.
14. Hawley SA, Boudeau J, et al. Complexes between the LKB1 tumor suppressor, STRAD alpha/beta and MO25 alpha/beta are upstream kinases in the AMP-activated protein kinase cascade. *J Biol* 2003; 2 (4): 28.
15. Komers R, Vrána A. Thiazolidindiones – tools for the research of metabolic syndrome X. *Physiol Res* 1998; 47: 215–225.
16. Langenfeld MR, Forst T, Hohnberg C, et al. Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Results from a controlled randomized study. *Circulation* 2005; 111: 2525–2531.
17. Leclerc I, et al. Metformin, but not leptin, regulates AMP-activated protein kinase in pancreatic islets: impact on glucose-stimulated insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286: E1023–E1031.
18. Marchesini G, Marzocchi R et al. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16 (4): 421–427.
19. Meisner F, Walcher D, Gizard F, et al. Effect of rosiglitazone treatment on plaque inflammation and collagen content in nondiabetic patients: data from a randomized placebo-controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26 (4): 845–850.
20. Toshiba K, Nomada M, Efficacy of glimepiride on insulin resistance, adipocytokines and atherosclerosis, *The Journal of Medical Investigation*, 53, 2006.