

Perorální antidiabetika v léčbě diabetes mellitus 2. typu

MUDr. Milan Flekač, Ph.D.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Diabetes mellitus 2. typu (DM2) je chronické onemocnění s progredujícím charakterem, vyznačující se relativním nedostatkem inzulínu, který vede v organizmu k nedostatečnému využití glukózy projevujícím se hyperglykemií. Léčba hyperglykemie u nemocného s DM2 zůstává součástí komplexních opatření, která zahrnují i léčbu hypertenze, dyslipidémie, obezity a dalších projevů metabolického syndromu. V současné době existuje široká paleta perorálních antidiabetik (PAD), která různou mírou zasahují sekreci inzulínu a/nebo citlivost tkání k inzulínu. Léčba PAD má být zahájena časně, tzn. současně s režimovými opatřeními u všech pacientů s DM2 již v momentě stanovení diagnózy.

Klíčová slova: diabetes mellitus, perorální antidiabetika, terapie.

Oral antidiabetics in type 2 DM treatment

Type 2 diabetes mellitus (T2D) is chronic disease with progressive character, characterised by relative insufficiency of insulin, leading to the inadequate utilization of glucose manifesting with hyperglycaemia. Therapy of patients with T2D is global and includes therapy of arterial hypertension, hyperlipoproteinaemia, obesity and another symptoms of metabolic syndrome. There is a variety of oral antidiabetic agents for use to this time, affecting insulin secretion and/or insulin resistance. Pharmacological therapy has to be started at the same time of clinical diagnosis.

Key words: diabetes mellitus, oral antidiabetic agents, therapy.

Med. Pro Praxi 2009; 6(3): 140–143

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2) je chronické onemocnění s progredujícím charakterem, vyznačující se relativním nedostatkem inzulínu, který vede v organizmu k nedostatečnému využití glukózy projevujícím se hyperglykemií. DM2 vzniká při kombinaci porušené sekrece inzulínu a jeho působení v cílových tkáních, přičemž kvantitativní podíl obou poruch může být rozdílný.

Screening DM se provádí jednou za dva roky u nerizikových osob, jednou ročně u osob se zvýšeným rizikem: věk nad 40 let, obezita, arteriální hypertenze, hyperlipoproteinémie, výskyt poruchy glukózové tolerance či diabetes v rodinné anamnéze, gestační diabetes či porod plodu o hmotnosti nad 4 kg, urychlená progresse aterosklerózy (srdeční selhání, progresse anginy pectoris, ICHDK atd.), recidivující infekční onemocnění (zejména mykotické vulvovaginitidy, pyodermie, infekce močových cest) či přítomnost již manifestovaných chronických komplikací diabetu. Okamžitě provádíme screening u osob se zjevnými příznaky (žízeň, polyurie, polydipsie a s nimi spojená vystupňovaná únava).

O diagnóze diabetu svědčí přítomnost klinických příznaků provázená náhodnou glykemií vyšší než 11,0 mmol/l nebo při nepřítomnosti klinických projevů a nález glykemie nalačno

vyšší než 7,0 mmol/l po osmihodinovém lačnění (nutno ověřit aspoň dvakrát!) nebo nález glykemie za 2 hodiny při oGTT vyšší nebo rovné 11,1 mmol/l, pokud FPG byla pod 7,0 mmol/l (1).

Léčba hyperglykemie u nemocného s DM2 je součástí komplexních opatření, která zahrnují i léčbu hypertenze, dyslipidémie, obezity a dalších projevů metabolického syndromu (např. ovlivnění zvýšené tendence k agregaci trombocytů). Léčbou by mělo být dosaženo cílových hodnot, při respektování kontraindikací jednotlivých farmak, při nepřítomnosti závažných hypoglykemií a bez hmotnostních přírůstků (2).

V počátcích léčby DM2 se zaměřovala pozornost na ovlivnění FPG. Ke změnám hladiny glykovaného hemoglobinu (HbA1c) však přispívá významnou měrou i postprandiální glykemie (PPG), protože postprandiální stav tvoří velkou část dne a přetrvávající postprandiální hyperglykemie zhoršuje časnou fázi sekrece inzulínu, sekreční kapacitu beta-buněk a inzulínovou rezistenci. Je považována za lepší nezávislý ukazatel kardiovaskulární mortality než FPG (3).

Perorální antidiabetika

V současné době existuje široká paleta perorálních antidiabetik (PAD), která různou mírou zasahují sekreci inzulínu a/nebo citlivost tkání k inzulínu. Léčba PAD má být zahájena časně, tzn.

současně s režimovými opatřeními u všech pacientů s DM2 již v momentě stanovení diagnózy. Léčbu zahajujeme metforminem u všech diabetiků 2. typu bez ohledu na BMI, při respektování kontraindikací podávání! Ostatní PAD jsou indikovány pro monoterapii při nesnášenlivosti metforminu a pokud není dosaženo cílových hodnot kompenzace DM, je indikována kombinovaná léčba PAD. Nesmí být ovšem opomenuto časné zahájení podávání inzulínu (samostatně či v kombinaci s PAD) při inzulínové deficienci (i relativní), nikoliv jako poslední léčebný krok při dlouhodobě špatné kompenzaci DM (4).

Inzulínová sekretagoga ovlivňují inzulínovou deficienci zvyšováním sekrece inzulínu a zahrnují deriváty sulfonylurey (SU-PAD) a nesulfonylureová sekretagoga (deriváty meglitinidu). Inzulínové senzitizery jsou látky, které ovlivňují inzulínovou rezistenci zvýšením citlivosti periferních tkání na inzulín a zahrnují metformin a deriváty thiazolidindionů (TZD). Další skupinou jsou inkretinové zvyšovače (gliptiny), které zvyšují hladinu glukagon-like peptidu 1 (GLP-1) bloádou degračního enzymu dipeptidylpeptidázy IV (DDP-IV). Akarbóza jako inhibitor alfa-glukozidáz dočasně blokuje štěpení disacharidů ve střevě.

V současnosti vybíráme PAD s ohledem na znalosti o etiopatogenezi DM2 a chronických komplikací DM podle kritérií, ke kterým patří míra hypoglykemizujícího účinku, rizika sekundárního

selhání PAD (tzn. po určité době úspěšného podávání antidiabetik dochází ke zhoršování kompenzace DM), příznivé ovlivnění BMI, pozitivní ovlivnění rizika kardiovaskulárních komplikací DM, minimální závažné nežádoucí účinky a míra rizika hypoglykemií (5).

Metformin

Metformin je doporučován v léčbě DM2 jako lék první volby. V monoterapii nevede k riziku hypoglykemií a nesnižuje glykemie u nediabetiků. Metformin zvyšuje citlivost tkání k inzulinu (především v játrech), proto je označován jako inzulinový senzitizer. V játrech dochází při léčbě metforminem ke sníženímu výdeji glukózy (cestou glukoneogeneze) nalačno i po jídle. Ve svalch a částečně i v tukové tkáni dochází k urychlenému zpracování glukózy. Významně stimuluje aktivitu glukózových transportérů GLUT-4, tyrosinkinázovou aktivitu inzulinových receptorů a normalizuje aktivitu enzymatického systému v intracelulární inzulinové signální kaskádě. Mírné zlepšení funkce beta-buněk je následkem zlepšené citlivosti tkání na inzulin a snížení glukotoxicity. Příznivými účinky metforminu jsou snížení BMI (nebo alespoň nezvyšování hmotnosti jak bývá časté při léčbě SU-PAD nebo inzulinem), příznivé ovlivnění lipidového profilu a poruch fibrinolytické cesty.

Metformin snižuje FPG v průměru o 2,5–3,5 mmol/l a hodnoty HbA_{1c} o 2–2,5 %. Metformin podávaný v kombinaci s inzulinem způsobuje významně menší přírůstek hmotnosti než samotná inzulinoterapie. Je doporučováno ponechat léčbu metforminem u nemocných převáděných na inzulinovou léčbu.

Metformin snižuje i kardiovaskulární riziko, a to nezávisle na antihyperglykemizujícím účinku (6). Podle výsledků studie UKPDS významně snížil kardiovaskulární komplikace u DM2 ve srovnání se SU-PAD, a to při srovnatelné kompenzaci diabetu. Působí pravděpodobně modulací endotelu, snížením koncentrací lipidů, inhibitoru aktivátoru plazminogenu-1 a zlepšením funkce krevních destiček.

Nevýhodou terapie metforminem mohou být dyspeptické obtíže, jejichž výskyt lze omezit podáváním menších dávek a postupnou titrací do snášené dávky. Rizikem je laktátová acidóza, které lze předcházet dodržováním kontraindikací. Mezi ně patří srdeční selhání, respirační insuficience, jaterní a renální nedostatečnost (orientačně při hodnotách kreatininu nad 125 μmol/l u žen a 135 μmol/l u mužů), alkoholismus a metabolická acidóza. Z obav z ledvinové nedostatečnosti je třeba opatrnosti v podávání

metforminu při plánovaných kontrastních rentgenových vyšetřeních!

Metformin se podává se nejčastěji ve dvou dávkách denně v celkové dávce 500–2000 mg. Na základě studií jsou doporučovány a v klinické praxi běžně používány dávky 3 g/den (jako maximální denní dávka, rozdělená 3× denně). U metforminu totiž s rostoucí dávkou roste i účinnost. Nežádoucí gastrointestinální účinky jsou u 90 % pacientů přechodné (podaří najít takovou dávku, která gastrointestinální účinky nevyvolá, event. při použití lékové formy s postupným uvolňováním v jedné dávce podané na noc do maximální dávky 2000 mg).

Deriváty sulfonylurey

SU-PAD patří do skupiny inzulinových sekretagog. Jsou používána v léčbě DM2 již více než padesát let a vnímána jako osvědčená rutinně používaná léčiva. SU-PAD významně snižují FPG i PPG (v průměru o 3 mmol/l). To je důsledek zlepšení první fáze inzulinové sekrece a potlačení vystupňované tvorby glukózy v jaterní tkáni. Při glykemii vyšší než 15 mmol/l většina SU-PAD neúčinkuje. SU-PAD snižují hodnoty glykemie účinkem na sulfonylureové receptory beta-buněk zvýšením obsahu kalcia v beta-buňkách. To má za následek přiblížení sekrečních granúl k povrchu beta-buňky a uvolnění již preformovaného inzulinu do oběhu. Nedochází tedy k novotvorbě inzulinu. SU-PAD se liší délkou účinku, rychlostí jeho nástupu, silou hypoglykemizujícího účinku, metabolizací a eliminací, rizikem hypoglykemie, ale například také vazbou na SU-receptory v jiných buňkách (myokardu, cévních stěnách). SU-PAD se v plazmě z 90 % váží na albumin, jsou metabolizovány v játrech a vylučovány ledvinami nebo stolicí. SU-PAD podáváme v jedné, eventuálně dvou dávkách denně, optimálně 15–30 minut před jídlem.

Žádoucím očekávaným účinkem SU-PAD je pokles FPG průměrně o 2–3 mmol/l, PPG o 3–5 mmol/l a HbA_{1c} o 1–2 %. Nežádoucí může být vzestup hmotnosti, riziko hypoglykemie, primární selhání (při glykemii nalačno > 15 mmol/l), popřípadě sekundární selhání (dané prohlubující se ID v průběhu přirozeného vývoje onemocnění).

Glibenklamid jako nejstarší SU-PAD je z pohledu hypoglykemizující síly nejsilnějším derivátem ze skupiny SU-PAD 2. generace. Má nejdelší biologický poločas eliminace, takže nejvýznamněji ovlivňuje i inzulinemii nalačno. Je spojen s největším rizikem hypoglykemie, proto jeho podávání není doporučováno u starších pacientů. Podává se v dávce 5–10 mg den-

ně. Glipizid je střednědobě působící, má však rychlejší nástup účinku s maximem za 2 hodiny po podání – je tedy optimální u nemocných s významnou glykemií postprandiálně. Podává se v dávce 5–10 mg denně. Gliclazid je střednědobě působící, je vylučován žlučí a ledvinami. Je velmi dobře snášen a spojen s menším rizikem hypoglykemie. Navíc má i antiagregační účinek. Používá se nejčastěji v dávce 80–240 mg/den a je k dispozici také ve formě s řízeným uvolňováním účinné látky dávce 30–120 mg 1× denně. Gliquidon má dlouhý biologický poločas eliminace při silné vazbě na bílkoviny plazmy. Je eliminován převážně žlučí, což umožňuje jeho využití i u nemocných s porušenou funkcí ledvin. Je používán nejčastěji v dávce 30–120 mg/den. Glimepirid je nejnovější léčivo ze skupiny derivátů sulfonylurey. Má hypoglykemizující účinek srovnatelný s glibenklamidem, ale méně ovlivňuje lačnou inzulinemii. Proto je také při jeho podávání menší riziko hypoglykemie. Působí menší nárůst tělesné hmotnosti ve srovnání s jinými SU-PAD. Byl prokázán také antiagregační účinek. Podává se nejčastěji jednou denně 1–6 mg, eliminace převážně žlučí umožňuje použití do určitého stupně renální insuficience (7).

Thiazolidindiony (glitazony)

Jsou agonisty PPAR-gama (peroxisome proliferator-activated receptor gama), jaderných receptorů zapojených v lipidovém a sacharidovém metabolismu. PPAR-gama se nacházejí v tkáních klíčových pro účinek inzulinu, jsou exprimovány v tukové tkáni, tlustém střevě, hematopoetických buňkách, v ledvinách, játrech, tenkém střevě a v kosterním svaly. Po vazbě thiazolidindionu (TZD) na PPAR dochází ke zvýšení exprese specifických genů. TZD způsobují diferenciaci tukové tkáně do malých adipocytů, které jsou vůči inzulinu senzitivnější než velké adipocyty. Receptor PPAR-gama moduluje rovněž expresi genů, které produkují proteiny zapojené v regulaci produkce glukózy játry a vychytávání a skladování glukózy v kosterních svalch a tukové tkáni.

Vykazují příznivé efekty na plazmatické lipidové spektrum. Snižují hladinu volných mastných kyselin a signifikantně zvyšují hladinu HDL-cholesterolu. Jejich účinek na hladinu triglyceridů je rozdílný, zatímco při léčbě pioglitazonem dochází k poklesu hladiny triglyceridů, rosiglitazon hladinu triglyceridů zvyšuje. Obě léčiva snižují podíl malých denzních částic LDL-cholesterolu.

TZD modulují rovněž zánětlivý proces v cévních stěně, a ovlivňují tím skladbu aterosklerotického plátu. Léčba TZD vede ke sniže-

ní tloušťky intima-media (IMT), markeru preklinické aterosklerózy. Ovlivněním proliferace hladkých svalových buněk cévní stěny brání léčba TZD rovněž vzniku restenóz po koronárních intervencích (8).

Ve srovnávacích studiích bylo u pacientů léčených TZD pozorováno průměrné zvýšení hmotnosti 2–3 kg. Příčinou je podpora tvorby tukové tkáně a současně i redistribuce tuku z viscerální oblasti do oblasti podkoží (tento jev přitom není doprovázen prohloubením inzulinové rezistence), retence tekutin a zvýšení hmotnosti při zlepšení metabolické kompenzace diabetu známé z řady klinických studií.

U cca 8% pacientů léčených TZD se objevují mírné až středně závažné otoky především dolních končetin. Srdeční selhání již od funkční třídy NYHA I je kontraindikací podání TZD, stejně jako edémové stavy různé etiologie.

Indikovány jsou jednak v kombinaci se SU-PAD, kde nelze použít metformin pro jeho nesnášenlivost, jednak v kombinaci s metforminem, kde monoterapie tímto preparátem nedosáhla požadované kompenzace diabetu, přičemž přetrvává neuspokojivá kompenzace DM nebo součást trojkombinace s metforminem a SU-PAD.

Představiteli jsou rosiglitazon, používaný v dávce 4–8 mg/den a pioglitazon v dávce

15–45 mg/den. Jejich účinek se rozvíjí poměrně dlouho, asi 4–6 týdnů.

Kolem rosiglitazonu vypukl rozruch v r. 2007, který byl vyvolán Nissenovou metaanalýzou, která ukázala na možnost zvýšeného rizika infarktu myokardu přes nezvýšené riziko úmrtí (byly ovšem zahrnuty krátké i dlouhodobé studie i studie pacientů bez DM). S ohledem na výsledky rozsáhlých prospektivních studií zveřejněných v roce 2008 nebyl nalezen přímý důkaz o tom, že rosiglitazon poškozuje nemocné významně vyšším rizikem úmrtí z důvodu závažné koronární příhody.

Deriváty meglitinidu (glinidy)

Meglitinidy lze použít zejména u pacientů se zachovalou, ale pomalou sekrecí inzulínu, u nichž je bazální glykémie nalačno do 7,0 mmol/l, ale postprandiálně stoupají hodnoty nad 10,0 mmol/l. Využívá se u nich krátké prandiální stimulace sekrece inzulínu. V porovnání se SU-PAD je sníženo nebezpečí hypoglykémie, výhodou je i bezpečnost u nemocných s renální insuficiencí. Mechanismus účinku je podobný jako u SU-PAD, liší se vazebným místem. Rychle se vstřebávají z gastrointestinálního traktu, maximální plazmatické koncentrace je dosaženo do 60 minut po požití. Repaglinid se podává v dávce 0,5–4 mg vždy 10–60 minut před každým hlavním jídlem (neměla by být více než 3x denně) (9). Nateglinid se také zpravidla užívá 3x denně 10–30 minut před hlavními jídly. Jednotlivá dávka činí 60–120 mg, výjimečně 180 mg. V současné době se používají nejčastěji v kombinaci s metforminem či thiazolidindiony, které slouží zejména k udržení vhodné bazální glykémie. Naopak není vhodné přecházet na léčbu glinidy u osob, které jsou již delší dobu léčeny vyššími dávkami SU-PAD. Ve srovnání s SU-PAD je terapie glinidy nákladnější.

Inhibitory DPP-IV (gliptiny)

Po jídle jsou fyziologicky uvolňovány přirozené peptidy glukagonu-podobný peptid-1 (GLP-1) a glukózo-dependentní inzulínotropní polypeptid (GIP), které stimulují inzulinovou sekreci. Tyto tzv. inkretinové hormony snižují glykémii, zvyšují glukózo-dependentní sekreci inzulínu, zvyšují odpověď, expresi, diferenciaci, expanzi a přežívání B-buněk. Ovlivňují také extrapankreatické děje s výsledným snížením glykémie, inhibují extrakci inzulínu jaterní buňkou. GLP-1 navíc potlačuje sekreci glukagonu a somatostatinu, zpomaluje vyprazdňování žaludku, podporuje pocit sytosti a snižuje hmotnost. GIP zase potlačuje sekreci žaludeční šťávy. Inhibitory

Praktický postup

1. péči o komplikované diabetiky 2. typu (a všechny diabetiky 1. typu) od počátku provádí diabetolog. Péči o nekomplikované diabetiky 2. typu zajišťuje praktický lékař pro dospělé, internista nebo diabetolog s požadovaným vybavením ordinace dle příslušné vyhlášky.
2. již při stanovení diagnózy DM2 nutno kombinovat léčbu režimovými opatřeními s podáváním metforminu (za dodržení kontraindikací, při kontraindikaci podání či nesnášenlivosti jako 2. volba TZD nebo SU-PAD).
3. léčba má vést k dosažení cílových hodnot, tj. FPG nižší než 6,0 mmol/l, PPG pod 7,5 mmol/l a HbA1c pod 4,5 %, při respektování všech kontraindikací léčby.
4. časně zahájení kombinační terapie (volba dle výše uvedených vlastností PAD s ohledem na konkrétního pacienta, často TZD, SU-PAD, sitagliptin, event. glinid) v případech, že monoterapie (nejčastěji metforminem) nevede k dosažení požadované kompenzace (hodnoty HbA1c nad 5,3 %) během cca 3 měsíců.
5. časně zahájení podávání inzulínu (samostatně či v kombinaci s PAD) při inzulínové deficienci (i relativní), nikoliv jako poslední léčebný krok při dlouhodobě špatné kompenzaci DM, doporučena konzultace diabetologa.
6. sledování diabetika zahrnuje i znalost PPG, která významně ovlivňuje dlouhodobou kompenzaci diabetu.

DPP-IV (gliptiny) prodlužují účinek endogenních inkretinů reverzibilní bloádou degradačního enzymu.

Kantidiabetikům řadíme i inkretinová mimitika a jejich analoga, která působí aktivací receptorů přirozených hormonů. Patří k nim exenatid, liraglutid a další peptidy, jsou ovšem aplikovány injekčně, zde nejsou blíže uvedena.

Gliptiny mají výhodu perorální tabletové lékové formy podání a jsou skupinou PAD, která lze kombinovat s mnoha dalšími antidiabetiky včetně inzulínu (10).

V ČR se již běžně používá sitagliptin, do klinického použití se dostává vildagliptin a kombinace vildagliptinu s metforminem. Gliptiny zvyšují tvorbu inzulínu pouze při hyperglykemii, tedy snižují PPG a snižují rovněž jaterní glukoneogenezu. Blokáda DPP-IV je dlouhodobá, což umožňuje

podávání léků jednou denně. Neovlivňují tělesnou hmotnost. Celková incidence nežádoucích účinků (nauzea, plynatost, bolesti hlavy) je u kombinace metforminu s sitagliptinem poloviční ve srovnání s kombinací metforminu s glipizidem. Kontraindikací podání sitagliptinu je pouze přecitlivělost na sitagliptin.

Gliptiny jsou určeny k zintenzivnění léčby DM2. Náhrada jednoho typu perorálního antidiabetika gliptinem nepřinese obvykle zlepšení kompenzace. Výjimkou je situace, kdy je cílem snížení rizika hypoglykemie (výměnou za SU-PAD).

Vliv na kompenzaci je u kombinace sitagliptinu a metforminu synergický (výsledný pokles HbA1c je větší než součet poklesu při léčbě sitagliptinem a metforminem samostatně, až 2 %). Bylo prokázáno, že i metformin zvyšuje

koncentraci aktivního GLP 1 (i když mírně), proto je tato kombinace velmi vhodná. Sitagliptin podáváme 100 mg jednou denně, vildagliptin je indikován k použití 50 mg 2x denně. Gliptiny jsou určeny pro kombinovanou léčbu s metforminem, SU-PAD či TZD.

Literatura

1. Standardy ČDS. Laboratorní diagnostika a sledování stavu diabetu mellitu, 2005, www.diab.cz/modules/standardy.

2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetologia 2006; 49: 1711–1721.

3. Perušičová J, Kvapil M. Postprandiální glykemie. Praha: Triton, 2006.

4. IDF clinical guidelines task force. Global guidelines for type 2 diabetes: recommendation for standard, comprehensive and minimal care. Diabet Med 2006; 23: 579–593.

5. Perušičová J. Perorální antidiabetika-současnost. Interni Med. 2008; 10(1): 15–18.

6. Selvin E, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. Arch Intern Med 2008; 168(19): 2070–2080.

7. Korytkowski MT. Sulfonylurea treatment of type 2 diabetes mellitus: focus on glimepiride. Pharmacotherapy 2004; 24: 606–620.

8. Martens FM, et al. Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. Drugs 2002; 62(10): 1463–1480.

9. Culy CR, Jarvis B. Repaglinide: a review of its therapeutic use in type 2 diabetes mellitus. Drugs 2001; 61: 1625–1660.

10. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in diabetes 2 type: A systematic review and meta-analysis. JAMA 2007; 298: 194–206.

MUDr. Milan Flekač, Ph.D.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 120 00 Praha 2
milan.flekac@seznam.cz

