

Perorální léčba diabetes mellitus 2. typu

J. Olšovský

Diabetologické centrum II. interní kliniky Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Autor seznamuje se současnými názory na etiopatogenezu diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Ukazuje toto onemocnění jako nemoc chronickou a progredující, a proto vyžadující dynamický přístup k léčbě. Na těchto základech potom předkládá současné armamentarium perorálních antidiabetik i možnosti jejich kombinace. Vedle stávajících léčebných možností ukazuje také další, v bezprostřední budoucnosti využitelné novinky v této lékové skupině.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu

Oral treatment of type 2 diabetes mellitus

Summary: The article informs about current views of the etiopathogenesis of type 2 diabetes mellitus (DM). It presents diabetes as a disease which is chronic and progressive, therefore requiring a dynamic approach to treatment. Based on the above concept, the article lists the current armamentarium of oral antidiabetic drugs and the possibilities of their combining. In addition to the existing therapeutic options, it also brings information about innovative drugs from the above group to be made available in the near future.

Key words: type 2 diabetes mellitus

Úvod

Hlavními příčinami diabetes mellitus 2. typu (DM2T) jsou inzulínová rezistence (IR) a porucha sekrece inzulínu, které mohou být vyjádřeny v různé míře. Nerovnováha mezi sekrecí inzulínu a účinkem inzulínu vede k hyperglykemii. IR se více podílí na hyperglykemii na lačno, zatímco inzulínová deficeience (ID) na postprandiální hyperglykemii. Jak se IR a ID podílejí na vzniku DM2T a jak se také navzájem ovlivňují, ukazuje schéma 1; graf 1 potom vysvětluje, že za progresí DM2T stojí úbytek masy B-buněk a její funkční schopnosti.

DM2T jako chronické progredující onemocnění ohrožující svého nositele rozvojem cévních komplikací a znamená značný terapeutický problém. Problémem není jen terapií dosáhnout cílových hodnot kompenzace diabetu (tab. 1), což má za cíl zpomalit rozvoj cévních komplikací, a to jak mikroangiopatických, tak makroangiopatických, ale také zvolit takovou

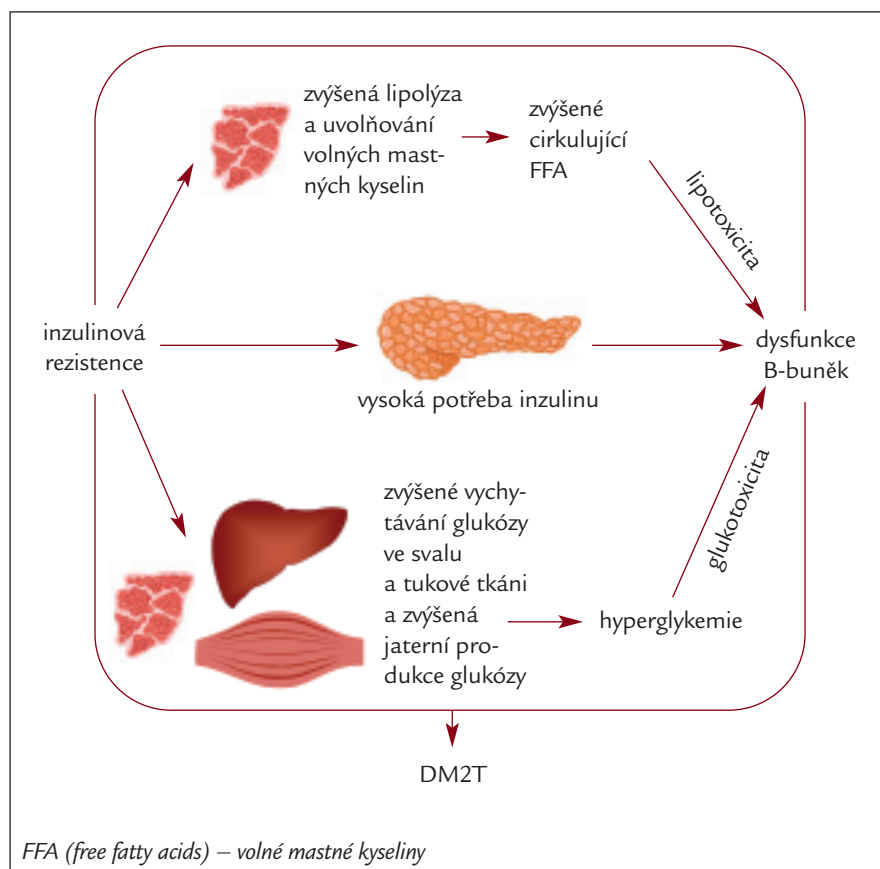
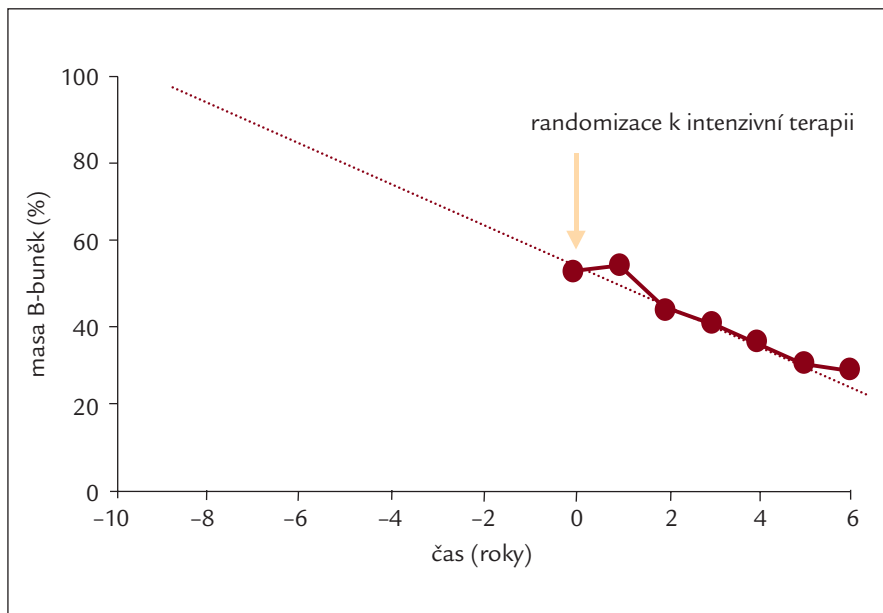


Schéma 1. Inzulínová rezistence a inzulínová deficeience základ DM2T.



Graf 1. Progresivní pokles funkce B-buněk – odpovědný za progresi onemocnění.

Tab. 1. Dosahování cílových hodnot kompenzace DM – dle standardů péče ČDS 2004.

	výborná	uspokojivá	neuspokojivá
glykemie nalačno (mmol/l)	4,0–6,0	6,0–7,0	> 7,0
glykemie po jídle (mmol/l)	5,0–7,5	7,5–9,0	> 9,0
HBA _{1c} (%)			
– DCCT	< 6,5	6,5–7,5	> 7,5
– IFCC	< 4,5	4,5–6,0	> 6,0

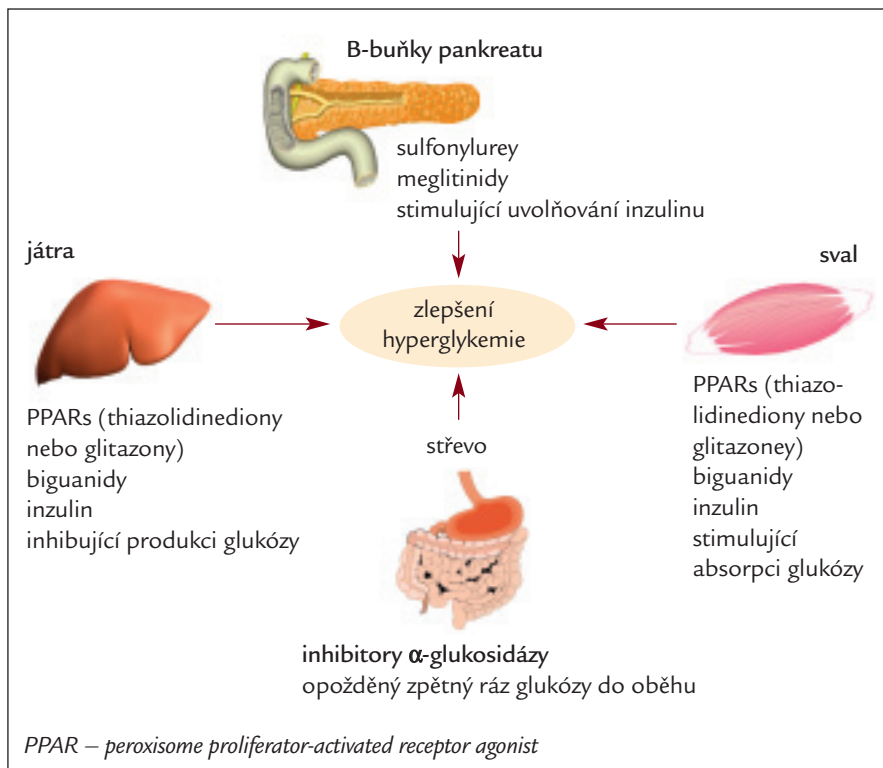


Schéma 2. Jak různé PAD upravují hyperglykémii.

Tab. 2. Rozdělení PAD.

léky ovlivňující IR:

- metformin
- thiazolidinediony

léky ovlivňující sekreci inzulínu:

- sulfonurea
- glinidy
- inhibitory DPP IV

léky ovlivňující vstřebávání sacharidů:

- inhibitory α-glukosidázy

léčbu, která by zpomalila progresi onemocnění, tedy vedla k ochraně funkce B-buněk.

Léčebné strategie a vývoj nových PAD

Uvedené skutečnosti vedou jednak k vývoji názorů na léčebné strategie, ale také k vývoji nových léků, za jejichž pomoci lze uvedených cílů dosáhnout. Zatímco až do 90. let minulého století byly k dispozici jen biguanidy a sulfonylureové preparáty, další léta rozšířila spektrum léků o inhibitory α-glukosidázy a glinidy a také thiazolidinediony. Základní rozdělení PAD dle mechanismu působení ukazuje tab. 2 a cesty ovlivnění hyperglykémie demonstruje schéma 2. Lékem 1. volby je dnes pro všechny diabetiky 2. typu metformin. Výjimku tvoří jen kontraindikovaní nemocní a potom malá skupina nemocných, která pro dyspeptické obtíže metformin netoleruje. Lékem 2. volby potom mohou být další perorální antidiabetika, která přidáváme do kombinace, nebo inzulin. V případě nemocného s evidentní poruchou sekrece inzulínu přidáváme do kombinace s metforminem sekretagoga inzulínu, v případě nemocného s dominující IR přidáváme thiazolidinediony. Dvojkombinaci PAD může při neuspokojivé kompenzaci následovat i trojkombinace PAD, za předpokladu, že kombinujeme léky s různým mechanismem účinku tak, aby se jejich efekt potencoval. Inzulin tak může být lékem druhé, třetí, případně až čtvrté volby. Zcela nezbytným se stává v případě evidentní

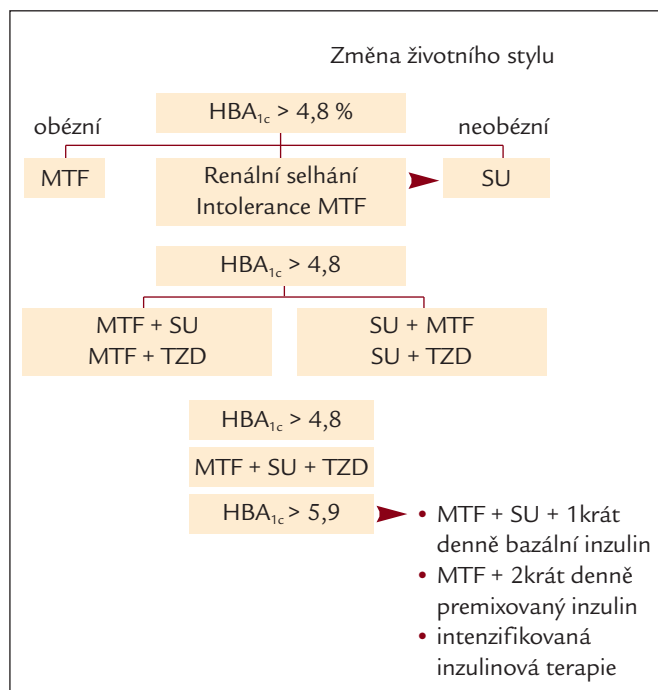


Schéma 3. IDF guideline pro DM2T.

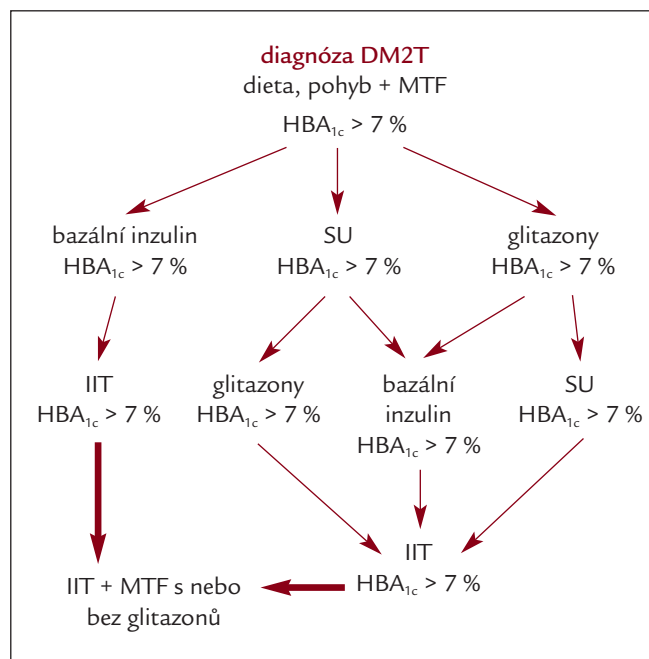


Schéma 4. Doporučení terapie DM2T dle konsenzu ADA a EASD.

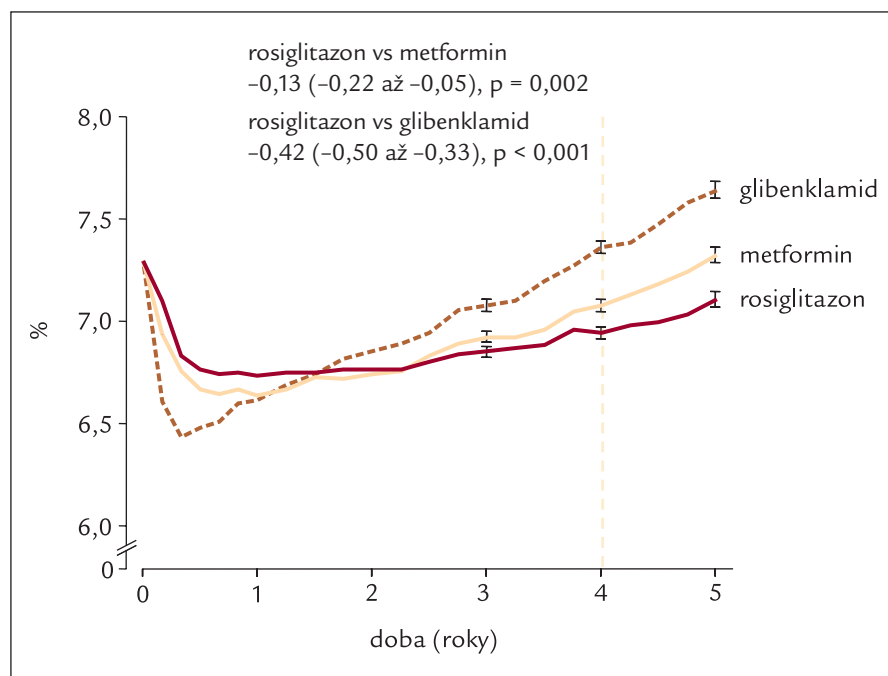
inzulinopenie. Důležité je, že metformin doprovází i intenzifikovanou terapii inzulinem u diabetika 2. typu, a pokud ho nelze již z výše uvedených důvodů použít, měl by být v této kombinaci nahrazen pioglitazonem. Vedle možností volně kombinovat PAD přichází do úvahy i využití fixní kombinace těchto léků (metformin

+ glibenklamid, metformin + rosiglitazon). Fixní kombinace jednak zlepšují komplianci v užívání medikace a jednak také snižují počet užívaných léků u velmi polymorbidní, a tedy množstvím léků (antihypertenziva, hypolipidemika, antiagregancia, případně antikoagulancia) léčené populace nemocných.

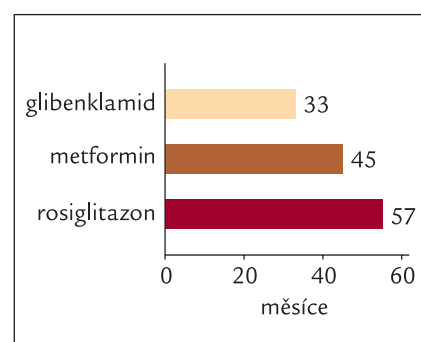
Změna místa PAD v léčebné strategii

Mění se i místo PAD v léčebné strategii. Zatímco donedávna byla léčba DM2T u asymptomatických nemocných zahajována zavedením základních léčebných opatření, tedy diety a pohybové aktivity, a teprve s časovým odstupem při selhávání těchto opatření v dosažení uspokojivé kompenzace diabetu se zahajovala terapie PAD, současná doporučení (konsenzus ADA a EASD z roku 2006) využívají PAD (metformin) již v době zjištění diagnózy.

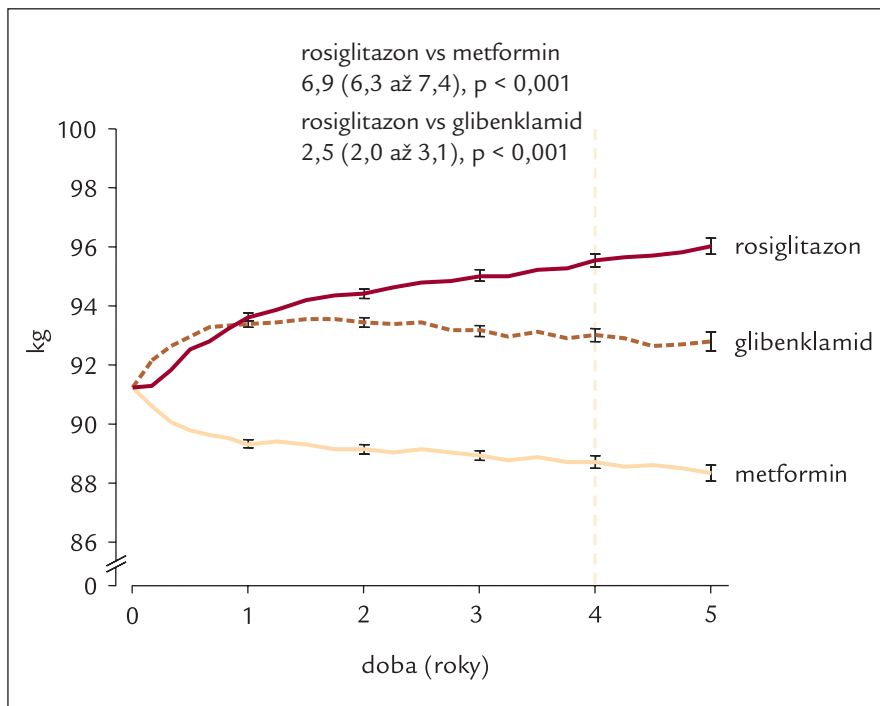
Ačkoliv volba léčby s přihlédnutím ke všem komorbiditám i odchylkám u konkrétního nemocného je tím nejcennějším, co může lékař nemocnému



Graf 2. HbA_{1c} v čase.



Graf 3. Trvání kompenzace diabetu: doba do průměrného HbA_{1c} > 7 %.



Graf 4. Hmotnost v čase.

Místo účinku	Jak ovlivní	Efekt na:
hypothalamus / nucleus accumbens	↓ příjmu potravy	hmotnost intraabdominalní obezity
tuková tkáň	↑ adiponektin ↓ lipogeneze	dyslipidemii inzulinovou rezistenci
sval	↑ spotřeba glukózy	inzulinovou rezistenci
játra	↓ lipogeneze	dyslipidemii inzulinovou rezistenci
GIT	↑ pocit plnosti	hmotnost intraabdominalní obezity

Schéma 5. Místa CB₁ receptorů a vliv CB₁ blokády.

poskytnout, dochází k vývoji společných postupů, tedy určitých algoritmů postupu, s cílem poskytnout co nejvyšší péči co nejširšímu okruhu nemocných. Zde ukazují poslední guidelines IDF (International Diabetes Federation; schéma 3) a také společná doporučení Americké diabetologické asociace (American Diabetes Association – ADA) a Evropské asociace pro

studium diabetu (European Association for the Study of Diabetes – EASD) z roku 2006 (schéma 4). Podle doporučení IDF vidíme přísnější metabolickou kontrolu v cílové hodnotě HbA_{1c} 6,5 % dle DCCT (Diabetes Control and Complications Trial; tedy asi 5 % dle IFCC) a ještě volbu prvního PAD až při selhání tohoto cíle s využitím základních léčebných opatření a roz-

dílnou volbu prvního PAD dle stavu výživy nemocného podle BMI. Společná doporučení ADA a EASD mají cílovou hodnotu HbA_{1c} 7,0 % dle DCTT (tedy asi 5,5 % dle IFCC – International Federation of clinical chemistry), ale doporučují zahájit terapii PAD už v době diagnózy DM společně se základními léčebnými opatřeními. Lékem 1. volby podle tohoto konsenzu je pro všechny metformin bez rozdílu BMI.

Uvedené postupy v léčbě DM2T nebyly změněny ani na základě výsledků nově publikované studie ADOPT (Diabetes Outcome Progression Trial), která porovnávala z pohledu účinnosti, ale také bezpečnosti léčbu metforminem, glibenklamidem a rosiglitazonem u nemocných s nově zjištěným DM2T. Tato studie sice prokázala benefit rosiglitazonu, spočívající zejména v tom, že nejdéle udržel metabolickou kompenzaci diabetiků do 7 %, a to jak oproti metforminu, tak i glibenklamidu, což dokumentuje graf 2 a 3, na druhé straně se ale ukázal jako nejméně vhodný z hlediska vývoje hmotnosti (i když uvažujeme jistý podíl retence tekutin, graf 4). Další nevýhodou rosiglitazonu oproti porovnávaným lékům je jeho cena, a to jak vlastní, tak i náklady generované vyšší spotřebou diuretik a hypolipidemik.

Situace v ČR

V našich podmínkách jsou před uvedením do klinické praxe ještě dvě zcela nové lékové skupiny, kde teprve budoucnost ukáže, nakolik dokážou zlepšit metabolickou kompenzaci a případně i prognózu nemocných. Jedná se jednak o blokátor receptoru CB₁ endokannabinoidního systému (rimonabant – Acomplia), jeho mnohoúrovňové působení na obezitu, dyslipidemii, inzulinovou rezistenci i glykemii ukazuje schéma 5. Další novinku tvoří inhibitory dipeptidylpeptidázy IV (DDP IV), které zvyšují podíl aktivního glukagon like peptidu 1 (GLP1). To se projevuje zvýšeným uvolňováním inzulínu (závislým na glykémii) a sníženým

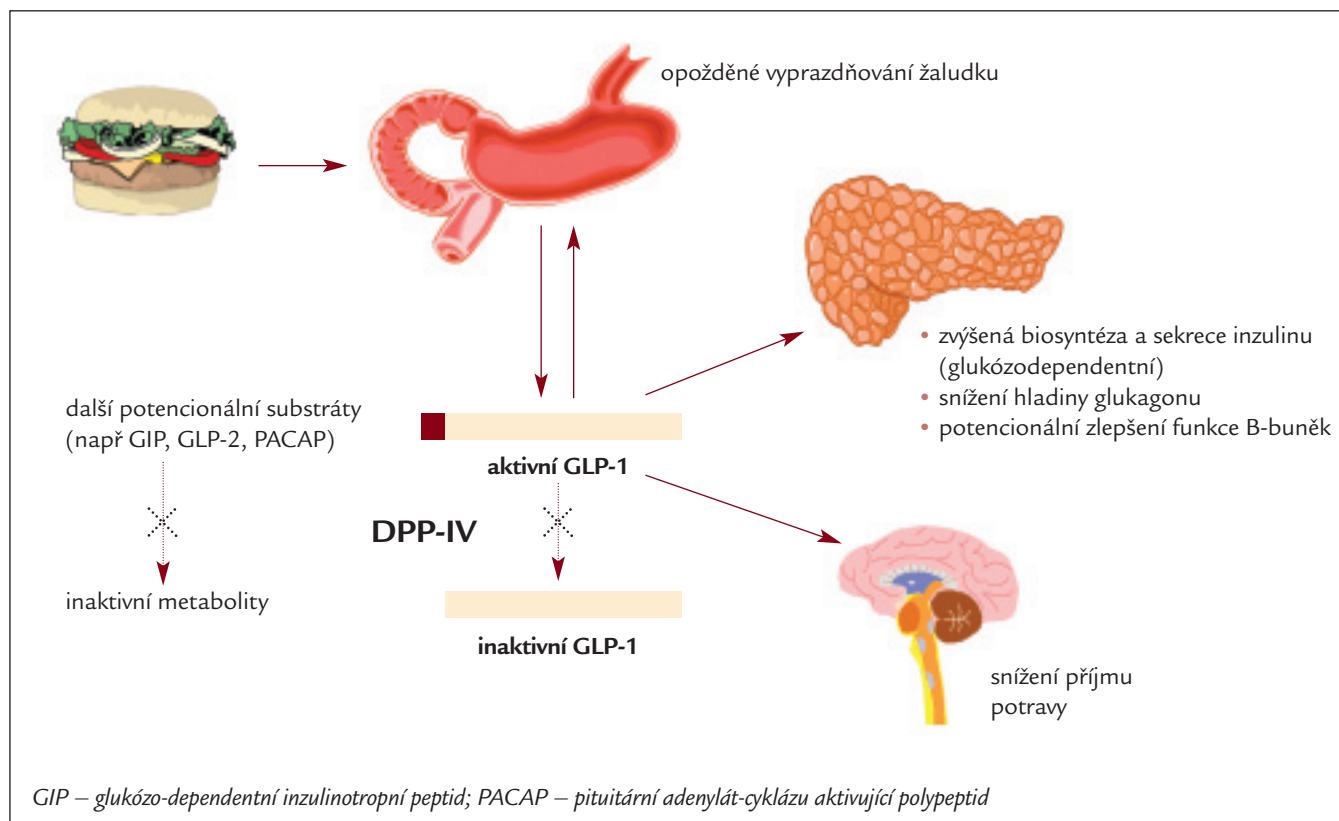


Schéma 7. Mechanismus účinku DPP-IV inhibitorů.

uvolňováním glukagonu, což ovlivní hyperglykemii. Za pozitivní lze považovat dále i efekt na dlouhodobé zlepšení funkce B-buněk a také centrální účinek omezující příjem potravy. Evropskou registraci a nejbližší k použití u nás z této skupiny je sitagliptin – Januvia. Mechanismus účinku inhibitorů DPP IV ukazuje schéma 7.

Závěr

Závěrem lze konstatovat, že rozšiřující se armamentárium PAD dává naději na lepší metabolickou kontrolu diabetu 2. typu – snazší dosažení cílových hodnot kompenzace DM, a tím i lepší prognózu nemocných. Efekt terapie může zlepšit optimální volba

léčby pro konkrétního nemocného, ale rovněž co nejširší využití společných doporučení pro terapii DM2T. Z uvedeného vyplývá, že je nezbytné, aby se léčba nemocného s DM2T dynamicky měnila adekvátně metabolické situaci nemocného i progresi onemocnění.

Literatura

1. Butier AE, Janson J, Boner-Weir S et al. Mechanism of reduction of betacell. Diabetes 2003; 52: 102–110.
2. Kahn SE, Hafner SM, Hense MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or gluburide monotherapy. N Engl J Med 2006; 355: 2427–2443.
3. 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. Diabetologia 2006; 49: 1711–1721.

4. Olšovský J. Možnosti ovlivnění inzulinové rezistence. Farmakoterapie 2007; 1: 29–33.

5. Perušičová J et al. Perorální antidiabetika. 1. ed. Praha: Galén 2003.

6. Williams G, Pickup JC (eds). Handbook of Diabetes. 3rd ed. Oxford: Blackwell 2003.

7. www.diab. cz: Standardy: Laboratorní diagnostika a sledování stavu DM.

MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D.

www.fnusa.cz

e-mail: jindrich.olsovsky@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 4. 6. 2007