



**INZULINOVÁ
REZISTENCE
A MOŽNOSTI
JEJÍHO OVLIVNĚNÍ
PERORÁLNÍMI
ANTIDIABETIKY**



I. vydání

Názory vyjádřené v této publikaci nemusí vyjadřovat stanovisko vzdělávacího střediska
MEDIFORUM nebo společnosti GlaxoSmithKline s. r. o.

Připravilo vzdělávací středisko MEDIFORUM. Vydalo nakladatelství MAXDORF s. r. o.

Všechna práva jsou vyhrazena. Žádná část této publikace nesmí být reprodukována, uchovávána
ve vyhledávacím systému nebo převedena do jiné podoby bez předcházejícího souhlasu
majitele autorských práv.

MEDIFORUM 2004

MEDIFORUM, kancelář GlaxoSmithKline s. r. o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4
Tel.: 222 001 111, fax: 261 220 253

Copyright © GlaxoSmithKline

<http://www.mediforum.cz>

ISBN 80-7345-036-4

Autorský kolektiv

Koordinátor:

Doc. MUDr. Milan Kvapil, CSc.

Oponent:

Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

Kolektiv autorů:

MUDr. Zdenka Krejsová

Doc. MUDr. Milan Kvapil, CSc.

MUDr. Jindřich Olšovský

Prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.

Prim. MUDr. Alena Šmahelová

Doc. MUDr. Karel Vondra, DrSc.

Obsah

Milan Kvapil	Inzulinová rezistence	5
Jindřich Olšovský	Závěry UKPDS a metformin aneb diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulární komplikace	8
Jan Škrha	Epidemiologie diabetes mellitus 2. typu a jeho komplikací v České republice	12
Karel Vondra	Thiazolidindiony (glitazony): struktura, mechanismus účinku, vliv na inzulinorezistenci a projevy metabolického syndromu	16
Alena Šmahelová	Strategie kombinační léčby perorálními antidiabetiky	23
Zdenka Krejsová	Léčba diabetes mellitus 2. typu kombinací metforminu a thiazolidindionů	27
Seznam autorů		32

Inzulinová rezistence

Milan Kvapil

Úvod

Inzulinová rezistence je definována jako stav, kdy fyziologické množství inzulínu vyvolává subnormální odpověď ve tkáních. Úroveň senzitivity tkání k inzulínu je determinována výsledkem interakce faktorů genetických a faktorů získaných, popř. vlivu okolního prostředí.

V pojmu inzulinová rezistence je vyjádřen kvantitativní aspekt metabolického účinku inzulínu. Na skutečnost, že někteří nemocní diabetem mají sníženou citlivost k inzulínu, poprvé upozornil Himsworth (Himsworth 1936), avšak teprve v posledních desetiletích se fenomén inzulinové rezistence stal centrem pozornosti badatelů prakticky všech lékařských oborů.

Mezi inzulinovou rezistencí a inzulinovou sekrecí je vztah dynamické interakce. Výsledným efektem této dynamické rovnováhy je udržení normální glukózové tolerance. Na zvýšení inzulinové rezistence reagují normální pankreatické B-buňky kompenzačním zvýšením inzulinové sekrece. V důsledku této reakce se při dlouhodobém zvýšení inzulinové sekrece vyvíjí stav trvalé hyperinzulinemie. Tato situace trvá až do vyčerpání funkční rezervy pankreatických B-buněk (pokud předtím nedojde k normalizaci inzulinové senzitivity). Postupný úbytek až vyčerpání funkční rezervy B-buněk pankreatu má klinický korelát v rozvoji poruchy glukózové tolerance – hyperglykémii.

Klinický význam inzulinové rezistence

Klinický význam inzulinové rezistence byl potvrzen celou řadou studií. Bylo rozpoznáno, že se jedná o jev, který je spojovacím článkem mezi řadou dříve z hlediska patogeneze nespojovaných chorob. V roce 1988 shrnul tyto poznatky Reaven a postuloval syndrom X (Reaven 1988). Základním symptomem je inzulinová rezistence, od ní se odvíjejí ostatní příznaky. Syndrom X je souborem rizikových faktorů pro rozvoj ische-

mické choroby srdeční. Podobně, avšak více klinicky, pojali tyto vztahy DeFronzo a Ferrannini ve formulaci syndromu inzulinové rezistence v r. 1991. V současnosti je více používán pojem metabolický syndrom, který je definován zejména přítomností klinických symptomů inzulinové rezistence (arteriální hypertenze, hyperglykemie, centrální obezita a tzv. diabetická dyslipidemie).

Inzulinová rezistence je spojena s rozvojem celé řady závažných nemocí a chorobných stavů. Zvýšená inzulinová rezistence stojí na počátku rozvoje diabetes mellitus 2. typu, a to jak u osob obézních, tak i u osob s normální tělesnou hmotností. Snížená senzitivita periferních tkání k inzulinu byla prokázána i u osob s porušenou glukózovou tolerancí.

Inzulinová rezistence a hyperinzulinemie (na lačno i postprandiální) je rizikovým faktorem pro vznik ischemické choroby srdeční u diabetiků i nediabetiků. Je přitom nezávislá na ostatních rizikových faktorech.

Hypertenze je prokazatelně asociována s inzulinovou rezistencí. Většina hypertoniků vykazuje poruchu inzulinové senzitivity, u osob s glukózovou intolerancí a hypertenzí je přítomen vyšší stupeň inzulinorezistence, než u osob s glukózovou intolerancí bez hypertenze. Pokles krevního tlaku koreluje s poklesem inzulinemie při redukci tělesné hmotnosti a zvýšení fyzické zátěže.

Při zvýšení tělesné hmotnosti dojde ke snížení inzulinové senzitivity, které je vyrovnáno zvýšenou sekrecí inzulinu, a tedy hyperinzulinemií. V dalším průběhu choroby dojde k prohloubení inzulinové rezistence v souvislosti se zhoršením obezity, a protražovanou expozicí tkání hyperinzulinemií. Sekrece inzulinu je maximální, v této době již lze zjistit poruchu glukózové tolerance. Vyčerpání sekreční kapacity pankreatických B-buněk je provázeno rozvojem nejprve lehčího, později těžšího diabetu 2. typu.

Inzulinová senzitivita klesá se vzrůstajícím indexem tělesné hmotnosti (BMI). Jak bylo prokázáno, není rozhodující pouze absolutní obsah tuku v organismu, ale velmi záleží i na distribuci, popř. lokalizaci tukových depot. Zdá se, že rozhodující determinantou vlivu celotělových zásob tuku na glukózový metabolismus je velikost tukových depot intraabdominálních. Tento tuk mobilizuje lépe, snáze a pružněji volné mastné kyseliny než subkutánní tuková tkáň, pravděpodobně pro zvýšenou $\beta 3$ a sníženou $\alpha 2$ adrenoreceptorovou funkci. Volné mastné kyseliny jsou pak v maximální koncentraci nabídnuty hepatocytům, důsledkem je zvýšená glukoneogeneze a zvýšená syntéza VLDL.

Osoby s diabetem 2. typu mají typický lipidový profil – zvýšení VLDL (a tedy triacylglycerolemie) a snížení HDL cholesterolu. U nediabetiků se zvýšenou inzulinorezistencí byl nalezen podobný profil sérových

lipidů. Později bylo také prokázáno, že mezi hladinou triacylglycerolů v plazmě a stupněm inzulinorezistence je těsnější korelace než mezi triacylglycerolemií a inzulinemií. Inzulinorezistence koreluje s hladinou triacylglycerolů dokonce i u osob s normotriacylglycerolemií. Hypertriacylglycerolemie je rizikovým faktorem pro rozvoj ischemické choroby srdeční.

Secernovaný inzulin se dostává portálním řečištěm do jater v maximální koncentraci. U osob s diabetem 2. typu přítomná hyperinzulinemie a hyperglykemie nevedou k tak významné supresi jaterního výdeje glukózy jako u zdravých jedinců. Tento náález je pokládán za částečné vysvětlení lačné hyperglykemie, typického to příznaku diabetes mellitus 2. typu.

Závěr

Inzulinová rezistence je komplexní fenomén, který svým dopadem stírá hranice mezi jednotlivými obory medicíny. Předkládaná publikace shrnuje stručným a přehledným způsobem nejnovější poznatky z oblasti farmakologické léčby inzulinové rezistence. Ukazuje cestu, po níž se současná medicína vydala, a která je charakterizována stále úspěšnější snahou o pochopení podstaty chorob a nalézání léčby, která ovlivňuje tuto podstatu. Tedy cestu od léčby symptomatické k léčbě etiologické.

- **Inzulinová rezistence je jednou z příčin vzniku diabetes mellitus 2. typu**
- **Inzulinová rezistence je příčinou vzniku řady odchylek zvyšujících riziko kardiovaskulárního onemocnění**
- **Současná léčba diabetes mellitus 2. typu se snaží postihnout etiologii nemoci, proto jsou standardně do léčby řazeny léky snižující inzulinovou rezistenci**

Závěry UKPDS a metformin aneb diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulární komplikace

Jindřich Olšovský

Epidemiologická data dokumentující narůstající incidenci a prevalenci DM 2. typu jsou alarmující. Podle dosavadního průběhu nárůstu výskytu tohoto onemocnění existují odhady, že v roce 2025 bude ve světě postiženo diabetes mellitus 2. typu již 300 milionů lidí.

Diabetes mellitus, potažmo chronická hyperglykemie, představuje nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárních chorob. Hyperglykemie je rizikovým faktorem makro- i mikrovaskulárních komplikací. Diabetici 2. typu umírají až v 75 % na kardiovaskulární onemocnění. Ischemická choroba srdeční a infarkty myokardu jsou u pacientů s DM 2. typu 2–2,5× častější než u nediabetiků stejné věkové kategorie. Cévní mozkové příhody jsou u pacientů s DM 2. typu 2–3× častější než u nediabetiků stejného stáří a ischemická choroba dolních končetin 15–20× častější oproti nediabetikům. Včasná a důsledná léčba hyperglykemie u diabetiků je z tohoto pohledu jediným preventivním opatřením ke snížení morbidity a mortality na kardiovaskulární komplikace. Na základě těchto poznatků a klinických zkušeností se stále zpřísňují kritéria kompenzace diabetes mellitus 2. typu, vyjádřená cílovými hodnotami lačné glykemie, glykovaného hemoglobinu a v poslední době zejména postprandiální glykemie. Přítomnost hyperglykemie (diabetu) znamená u jedince stejné riziko rozvoje aterosklerózy jako přítomnost 2,5 jiných rizikových faktorů.

U nemocných s přítomnou inzulinovou rezistencí je riziko kardiovaskulárních komplikací ještě vyšší. Každý z projevů metabolického syndromu, obezita, hypertenze, dyslipidemie, hyperkoagulační stav atd., představuje totiž samostatný rizikový faktor aterosklerózy. Jejich kumulace je potom zodpovědná za špatnou životní prognózu svého nositele.

Protože cílem léčby diabetes mellitus není jen asymptomatický pacient, ale současně nemocný s lepší kvalitou a delším trváním života, stává se hlavním cílem terapeutického působení oddálení mikro- a makrovaskulárních komplikací diabetu.

Žijeme v době „evidence based medicine“, tedy medicíny založené na důkazech, a proto jsou hledány optimální způsoby léčby cestou klinických studií. Ty se snaží odpovědět na otázku, jestli některý ze způsobů léčby je schopen zlepšit prognózu pacientů s DM 2. typu.

Asi dosud nejvýznamnější studii u diabetiků 2. typu z tohoto pohledu představuje United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Tato 20letá studie, která proběhla ve 23 centrech ve Velké Británii a zahrnovala více než desetileté sledování 5000 pacientů od doby stanovení diagnózy DM 2. typu, ukázala, že antidiabetika i antihypertenziva jsou velmi efektivní léky u tohoto onemocnění. Její výsledky byly poprvé prezentovány na EASD v Barceloně v roce 1999. Podle výsledků této studie je nejdůležitějším opatřením kompenzace krevního tlaku a terapie hypertenze. Kompenzace glykemie je také důležitá, ale významnější je efektivní léčba hypertenze. Existuje řada výhrad k uspořádání i hodnocení studie. Asi nejvýznamnější námitkou z hlediska prokázaného menšího významu léčby antidiabetiky je skutečnost, že dosažený rozdíl HbA_{1c} mezi tzv. intervenovanou a konvenční terapií léčenou skupinou nemocných byl nedostačující, jen 0,9 %.

Přesto je dosavadní význam UKPDS nezpochybnitelný a výsledky redukce výskytu komplikací jak v celém souboru nemocných, tak v podskupině nemocných léčených metforminem, ukazují tabulky 1 a 2.

Větší účinnost a lepší prognózu podle redukce výskytu komplikací u obézních pacientů v podskupině léčené metforminem lze spatřovat v ovlivnění inzulínové rezistence, protože z hlediska ovlivnění hyperglykemie nebyly rozdíly shledány.

Z téhož důvodu jsou v dnešní době, mám tím na mysli dobu dalších léčebných možností (thiazolidindiony, glinidy, moderní antiobezitika, sartany apod.), očekávány výsledky dalších nových probíhajících klinických studií. Ty mají znovu odpovědět na otázku, je-li z hlediska průběhu onemocnění i ovlivnění životní prognózy diabetika některý z těchto nových léčebných prostředků výhodnější než stávající doporučovaná terapie.

Do chvíle, než se tak stane, platí ze závěrů UKPDS, že metformin představuje u obézních diabetiků 2. typu lék první volby.

Pacienta vhodného k terapii metforminem – tedy diabetika 2. typu převážně inzulínorezistentního, můžeme rozpoznat jednak podle klinických ukazatelů, jednak laboratorně. Pro přítomnou IR napovídá klinicky vedle obezity skutečnost, že nemocný nehubne, spíše přibírá na hmotnosti, je asymptomatický, a má i další projevy syndromu inzulínové rezistence, například dyslipidemii nebo hypertenzi. Laboratorně je možno si takového nemocného ověřit stanovením C peptidu, který bývá

normální nebo zvýšený. Norma C peptidu nalačno je 0,6–0,9 pmol/ml, po stimulaci se zvyšuje na 2–4násobek lačné hodnoty.

Mechanismus účinku metforminu není přesně znám, pravděpodobně se odehrává na úrovni zásahu do oxidačního řetězce. Efekt je extrapan-kreatický, spočívá jednak ve snížení glukoneogeneze v játrech, jednak v jistém anorektickém účinku a jednak v omezení vstřebávání glukózy střevem. Metformin nemá vliv na sekreci inzulínu, proto není jeho podávání v monoterapii spojeno s rizikem hypoglykemie. Má potenciál snížit HbA_{1c} o 1–2 % a při dodržení všech kontraindikací se jeví jako bezpečný lék. Největší obavy z metforminu jsou spojeny s rizikem laktátové acidózy. Tento stav ohrožuje nemocného léčeného metforminem za situace tkáňové hypoxie, kdy se aerobní metabolismus přesmykuje na anaerobní. Takové riziko je tedy u nemocných se závažným plicním postižením nebo selhávajícím oběhem. Při zavádění terapie metforminem se osvědčuje nemocné upozornit předem na možné určité dyspeptické obtíže a zejména průjem, na který vzniká v krátkém čase tolerance. Minimalizovat lze tyto projevy úvodně malými dávkami metforminu, podávanými v průběhu jídla, případně postprandiálně. Terapeutické dávky se pohybují od 500 mg až do maximální dávky 2–3 g/d.

S rostoucí dávkou narůstá úměrně hypoglykemizující účinek, na rozdíl od působení sulfonylureových preparátů. K monoterapii metforminem lze později při neuspokojivé kompenzaci diabetu prakticky přidávat všechny ostatní skupiny perorálních antidiabetik.

Tabulka 1 UKPDS prokázala, že sulfonylurea, metformin a inzulín účinně snižují riziko mikrovaskulárních komplikací a diabetických komplikací u pacientů s DM 2. typu takto:

komplikace	redukce výskytu
komplikace související s DM	o 12 %
infarkt myokardu	o 16 %
mikrovaskulární komplikace	o 25 %
retinopatie	o 21 %
mikroalbuminurie	o 33 %
extrakce katarakty	o 24 %

Tabulka 2 UKPDS prokázala, že metformin výrazně snižuje riziko diabetických komplikací u obézních pacientů ve srovnání s konvenční léčbou takto:

komplikace	redukce výskytu
umrtí vázaná na DM	o 42 %
komplikace související s DM	o 32 %
infarkt myokardu	o 39 %
makrovaskulární komplikace	o 30 %
všechna úmrtí	o 36 %

- **Diabetes mellitus 2. typu představuje vysoké riziko kardiovaskulárních komplikací**
- **Rizikovým faktorem kardiovaskulárních chorob je u diabetiků jednak hyperglykemie, jednak inzulinová rezistence a změny s ní související**
- **Podle závěrů UKPDS je metformin lékem první volby obézního diabetika 2. typu**

Epidemiologie diabetes mellitus 2. typu a jeho komplikací v České republice

Jan Škrha

Diabetes mellitus se podílí na vysoké morbiditě postižené populace, která vyplývá z pozdních následků cévních změn vedoucích až k selhání životně důležitých orgánů. Jeho incidence i prevalence celosvětově narůstají, a zvyšují tak nároky na zajištění péče, a to jak po stránce medicínské, tak ekonomické.

Epidemiologie diabetu 2. typu v České republice

K rozboru vývoje počtu diabetiků a jejich léčby bylo využito statistických dat uveřejněných Ústavem zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) při Ministerstvu zdravotnictví ČR. Základní údaje srovnávající desetiletý vývoj od r. 1992 do r. 2002 jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3 Epidemiologická data o vývoji počtu diabetiků podle typu diabetu

	DM 1. typu	DM 2. typu	DM celkem
1992	27 765	433 449	466 556
2002	47 089	610 868	667 135
Nárůst o (%)	69,6 %	40,9 %	43 %

Z tabulky je patrný absolutní nárůst počtu diabetiků rozdělených podle dvou hlavních typů diabetu. Výraznější nárůst počtu diabetiků 1. typu je zřejmě podmíněn přesnější diagnostikou a především zařazením pacientů s diabetem typu LADA do této skupiny. Jde o pacienty, kteří byli dříve zařazováni k 2. typu, takže v r. 1992 tvořili jeho část.

Vývoj nových léků a zavádění moderních poznatků, zejména z oblasti tzv. medicíny založené na důkazech, ovlivnil také způsob léčby. Strukturu léčby diabetiků v uvedeném desetiletém vývoji zachycuje tabulka 4.

Tabulka 4 Vývoj léčby diabetiků podle použitého způsobu

	1992	2002
Celkový počet diabetiků	466 556	667 135
Léčba		
jen dieta	181 573 (39 %)	240 022 (36 %)
PAD celkem	206 597 (44 %)	287 415 (43 %)
- jen sulfonylurea	144 746 (31 %)	132 246 (20 %)
- jen biguanid	11 172 (2,4 %)	55 220 (8,3 %)
- kombinace	50 679 (11 %)	99 949 (15 %)
Inzulin	68 942 (14,8 %)	102 297 (15,3 %)
Inzulin + PAD	9 444 (2 %)	37 400 (5,6 %)

V závorce jsou uvedena procenta z celkového počtu diabetiků

Z přehledu dat o léčbě diabetiků vyplývá, že klesá relativní počet diabetiků léčených pouze dietou a současně se mění struktura farmakologické léčby. Během uvedených deseti let došlo ke zřetelnému poklesu počtu diabetiků léčených pouze deriváty sulfonylmočoviny, a to dokonce i v absolutním počtu, zatímco narostl počet osob léčených biguanidy (tj. nyní jen metforminem) a též kombinací perorálních antidiabetik. Dále se výrazně zvýšil absolutní počet diabetiků léčených inzulinem a jeho kombinací s perorálními antidiabetiky. Také zde se jedná podobně jako ve skupině léčené jen perorálními přípravky o větší využití biguanidů. Zčásti je tento fenomén podmíněn narůstajícím výskytem nadváhy či obezity v populaci diabetiků, podobně jako v celkové populaci, s kombinací dalších rizikových faktorů a manifestací metabolického syndromu.

Intenzivnější farmakologická léčba vyplývá z výsledků několika studií (zejména DCCT, UKPDS, Kumamoto aj.), které doložily význam kompenzace diabetu pro další vývoj nemoci a zejména pro výskyt pozdních cévních komplikací. Snaha o dosažení lepší kompenzace diabetu vede pak k časnějšímu a frekventnějšímu využití farmakologické léčby. Úloha léků ovlivňujících periferní působení inzulinu sehrává u této populace stále větší úlohu.

Epidemiologie chronických komplikací diabetu 2. typu

Dlouhodobá hyperglykemie podmiňuje řadu patogenetických mechanismů, které vedou k rozvoji cévních změn. V případě diabetu 2. typu se velmi často kombinuje hyperglykemie s dyslipidemií a obě odchylky stupňují proces aterosklerózy jako důsledek zvýšeného oxidačního stresu. Změny postihují cévní řečiště v různých úsecích, což se projevuje jednak jako mikroangiopatie představovaná retinopatií, nefropatií a neuropatií

a jednak jako makroangiopatie vedoucí k ischemické chorobě srdeční, cévním mozkovým příhodám a k ischemické chorobě dolních končetin.

Statistika ÚZIS zachycuje jen některá data týkající se retinopatie, nefropatie a tzv. diabetické nohy. Nepostihuje oblast makrovaskulárních komplikací. Z iniciativy výboru České diabetologické společnosti byla zorganizována epidemiologická studie, která provedla analýzu u náhodně vybrané skupiny více než 3 600 diabetiků léčených v 68 ambulantních ordinacích České republiky. Na základě získaných údajů je možno aproximovat, a tudíž odhadnout výskyt jednotlivých komplikací. V tabulce 5 je uveden procentuální výskyt komplikací u diabetiků 1. a 2. typu, jak byly zjištěny v epidemiologické studii v r. 2003.

Tabulka 5 Výskyt chronických komplikací diabetu ve vztahu k celkovému počtu diabetiků

	DM 1. typu	DM 2. typu
Retinopatie	44 %	17 %
Neuropatie	56 %	33 %
Ischemická choroba srdeční	28 %	42 %
Ischemická choroba dolních končetin	25 %	18 %
Syndrom „diabetické nohy“	10 %	3 %
Cévní mozkové příhody	8,7 %	11,5 %

Údaje se vztahují k roku 2003

Zjištěná data odpovídají dosavadním představám. Zatímco relativní čísla poukazují na relativně vyšší výskyt některých komplikací u diabetiků 1. typu, populační převaha diabetiků 2. typu jednoznačně dokládá závažnost diabetu 2. typu a vysoké absolutní počty těchto komplikací právě u diabetiků 2. typu. Je třeba zdůraznit, že zmíněná epidemiologická studie zahrnuje jen malé procento diabetiků (jen asi 0,5 % populace diabetiků v ČR), takže údaje jsou zatíženy chybou malých čísel. Zatím však nejsou k dispozici jiná data, a tak je možno využít aspoň tyto výsledky. Nemáme longitudinální údaje z tohoto sledování. Výsledky z jiných zdrojů však přicházejí k podobným závěrům, přestože jsou starší.

Dosavadní trend vývoje diabetu v České republice dokládá, že absolutní počet pozdních komplikací diabetu bude narůstat, pokud se nepodaří zásadním způsobem ovlivnit patogenetické faktory podílející se na jejich rozvoji. Intenzivní léčba diabetu vedoucí ke zlepšení metabolické poruchy může napomáhat ke zpomalení tempa nárůstu těchto komplikací. Racionální využívání farmakologické terapie vycházející z poznání patofyziologických mechanismů cévních změn může významně přispět ke snížení výskytu těchto nežádoucích důsledků diabetu. Přitom je zřejmé, že v budoucnu nevystačíme s monoterapií, ale právě diabetes 2. typu sdružený s dalšími odchylkami (dyslipidemií, arteriální hyper-

tenzí a obezitou) povede k potřebě účelně využívat kombinovanou léčbu tak, aby bylo dosaženo požadovaných výsledků.

- **Počet registrovaných diabetiků v České republice vzrostl za posledních deset let téměř o polovinu**
- **V České republice systematicky narůstá absolutní i relativní počet diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem**
- **Intenzivní léčba diabetu zahrnující racionální využití farmak má vycházet z nových poznatků patogeneze onemocnění**
- **Rozvoj pozdních následků diabetu (tzv. chronických komplikací), především mikroangiopatie a makroangiopatie, je významně ovlivněn dlouhodobými výsledky léčby diabetu a dalších přidružených změn**

Thiazolidindiony (glitazony): struktura, mechanismus účinku, vliv na inzulinorezistenci a projevy metabolického syndromu

Karel Vondra

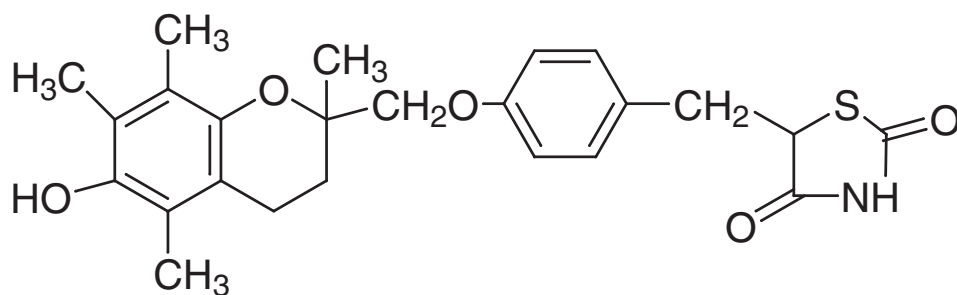
Chemická struktura glitazonů, úvodní poznámky

Vedle troglitazonu, rosiglitazonu a pioglitazonu jsou syntetizovány a zkoušeny další glitazony: darglitazon, englitazon, a ciglitazon.

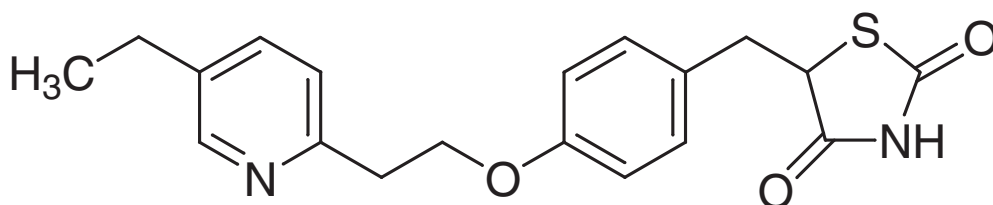
Antihyperglykemický účinek glitazonů je vázán na thiazolidindionové jádro, a proto mezi nimi není z tohoto hlediska větší rozdíl. Troglitazon, rosiglitazon a pioglitazon se liší strukturou postranních řetězců. Tyto rozdíly jsou zodpovědné za odlišnosti farmakokinetiky, farmakodynamiky i nežádoucích účinků mezi jednotlivými glitazony. V České republice je na trhu v současné době rosiglitazon, a proto se další informace budou týkat především tohoto preparátu.

Sumární vzorec rosiglitazonu je $C_{18}H_{19}N_3O_3S$.

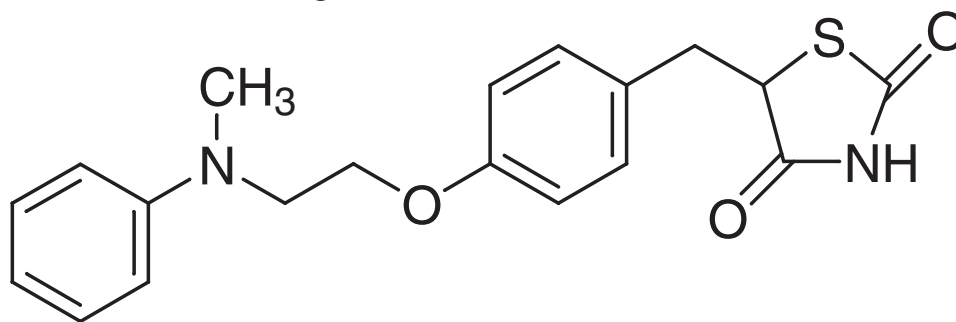
Obr. 1. Strukturální vzorec troglitazonu



Obr. 2. Strukturální vzorec pioglitazonu



Obr. 3. Strukturální vzorec rosiglitazonu



Farmakokinetika rosiglitazonu

- po perorální aplikaci je dobrá resorpce s biologickou dostupností 99 %
- C_{\max} v plazmě je dosaženo 1 h po podání
- vazba na plazmatické proteiny činí 99,8 %
- metabolizace: prostřednictvím cytochromů P-450; hlavní metabolity: sulfáty a glukuronidáty jsou farmakologicky neaktivní
- vylučování: močí 64 % a žlučí 23 %
- biologický poločas: 3–4 h

Mechanismus účinku glitazonů

Glitazony působí jako selektivní agonisté receptorů PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ), které zprostředkovávají ovlivnění inzulinoresistence. PPAR receptory jsou jaderné receptory, podobně jako například receptory pro tyroidální či steroidní hormony. Byly popsány tři hlavní subtypy: α , γ a δ .

Po aktivaci přirozeným (mastné kyseliny a jejich deriváty, jako leukotrieny a některé prostaglandiny, deriváty oxidace LDL) či syntetickým ligandem (glitazony) se PPAR γ naváže na specifická místa na DNK (tzv. „hormone response element“ nebo „thiazolidinedione – responsive genes“), a tím aktivují nebo inhibují expresi genů zodpovědných za syntézu proteinů zapojených do:

- regulace množství zásobního tuku
- metabolismu mastných kyselin a glukózy
- tvorby hormonů ovlivňujících tkáňovou senzitivitu k inzulínu.

Jsou to např. acyl-CoA syntetáza, klíčový enzym syntézy triacylglycerolů (TAG), lipoproteinová lipáza, adipocyte fatty acid binding protein, fatty acid transport protein (FATP), karnitinpalmitoyltransferáza (CPT), fosfoenolpyruvátkarboxykináza (PEPCK), glukózový transportér v inzulín-dependentních tkáních (GLUT-4), nebo adiponektin, jehož hladiny korelují s citlivostí tkání k inzulínu.

Naopak po aktivaci PPAR γ receptorů je inhibována exprese genů pro syntézu rezistinu a TNF α , hormonů spojených se zhoršením účinnosti inzulínu ve tkáních. Inhibována je i produkce leptinu, čímž jsou výrazně ovlivněny procesy indukované leptinem (např. suprese inzulínové sekrece či zvýšení energetického výdeje).

Glitazony vedou ke zvýšené diferenciaci tukových buněk v podkožním a hnědém tuku, ale ne v tuku viscerálním.

Popsané metabolické účinky glitazonů jsou vyjádřeny zejména v podkožní tukové tkáni, což je dáno tím, že koncentrace PPAR γ je zde 20–30× vyšší ve srovnání s jinými tkáněmi, včetně buněk kosterního svalu.

Působení glitazonů na PPAR γ v buňkách hladkých svalů a dále v imunokompetentních a endoteliálních buňkách na tvorbu protizánětlivých cytokinů, na funkce endotelu, expresi uncoupling proteinů a další jsou předmětem intenzivního výzkumu.

Subtyp PPAR α je lokalizován především v játrech. Aktivován je např. fibráty, které tímto mechanismem snižují tvorbu a hladinu TAG a naopak zvyšují koncentraci HDL cholesterolu.

V experimentu byla prokázána nepostradatelnost PPAR γ pro diferenciaci a některé funkce trofoblastu.

Vliv glitazonů na metabolismus glukózy a mastných kyselin

Tabulka 6: Vliv glitazonů na metabolismus glukózy a mastných kyselin

tuková tkáň	kosterní sval	játra
zvyšují vstup glukózy	zvyšují vstup glukózy	zvyšují vstup glukózy
zvyšují vstup MK	zvyšují aktivitu glykolýzy	snižují glykogenolýzu
zvyšují aktivitu lipogeneze	zvyšují glykogenezi	snižují glukoneogenezi
zvyšují oxidaci glukózy	zvyšují oxidaci glukózy	snižují uvolňování MK

MK = mastné kyseliny

Z přehledu hlavních účinků glitazonů v metabolismu glukózy a mastných kyselin je zřejmé, že jsou jimi přímo ovlivněny negativní důsledky inzulínové rezistence v cílových tkáních.

Plazmatické mastné kyseliny (MK) jsou zvýšeně vychytávány podkožní tukovou tkání, esterifikovány a zabudovávány do TAG. V důsledku tohoto „fatty acid steal phenomenon“ a současně snížené lipolýzy s následným poklesem jejich uvolňování z tukové tkáně se výrazně snižuje plazmatická hladina MK, a tím i jejich nabídka jako energetického substrátu pro oxidaci ve svalu. Tímto mechanismem se v kosterním svalu výrazně zvyšuje utilizace glukózy (až o 2 řády). Na zvýšené utilizaci

glukózy v kosterních svalech se podílí i přímý vliv glitazonů zvýšením exprese inzulिनových receptorů i zvýšením aktivity fosforylace/aktivace proteinkinázy C.

Jaterní produkce glukózy se výrazně snižuje inhibicí glukoneogeneze přímým působením glitazonů i sníženou nabídkou MK a glycerolu při poklesu lipolýzy v tukové tkáni, a naopak preferenčním využitím MK pro účely lipogeneze v tukových buňkách podkožního tuku.

Inzulinorezistence se rovněž zlepšuje sníženou produkcí TNF α a rezistinu v tukové tkáni, hormonů, které snižují účinnost inzulínu v dalších tkáních.

PPAR γ receptory byly nalezeny i v B-buňkách Langerhansových ostrůvků, což vysvětluje příznivý efekt glitazonů na poruchy sekrece u DM 2. typu. Zejména se zlepšuje reaktivita B-buněk na glukózu.

Na rozdíl od podkožní a hnědé tukové tkáně, kde vlivem glitazonů dochází k výraznému zvýšení lipogeneze a poklesu lipolýzy, ve viscerálním tuku se naopak obsah MK i dalších lipidů snižuje. To se projevuje regresí jaterní steatózy, poklesem ztukovatění kosterních svalů, B-buněk a dalších viscerálních orgánů. Tento účinek glitazonů velmi příznivě ovlivňuje metabolická rizika související s abdominálním typem obezity.

Výsledkem této přestavby metabolického profilu a jeho regulace je snížení až úprava hladin glukózy, MK, inzulínu, a C peptidu jak nalačno, tak i postprandiálně.

Vliv glitazonů na některé projevy metabolického syndromu

Antihypertenzní účinky

Receptory PPAR γ jsou rovněž umístěny v jádře endoteliálních buněk. Hrají tak i roli v regulaci krevního tlaku. Glitazony ovlivňují metabolismus cévní stěny, působí antiproliferačně, antagonistují i vazokonstrikční účinky angiotenzinu II. Preventivní podání rosiglitazonu je v experimentu schopno zabránit vzniku hypertenze. Rosiglitazon brání migraci hladkých svalových buněk v cévní stěně. Glitazony nepřímo ovlivňují krevní tlak i snížením inzulinorezistence: důsledkem je pokles tvorby endotelinu-1 se zlepšením vazodilatace indukované inzulínem s následným snížením periferní cévní rezistence a krevního tlaku. Příznivě je zvýšenou citlivostí k inzulínu a následným poklesem hyperinzulinemie ovlivněna i renální retence natria a zvýšená aktivita sympatoadrenálního systému.

Vliv na dyslipoproteinemie

Vedle výrazného vlivu na metabolismus mastných kyselin ovlivňují glitazony příznivě i metabolismus HDL cholesterolu. Vzestup LDL cholesterolu popsáný některými autory je vyvážen poklesem malých denzních aterogenních částic a vzestupem velkých lehkých a méně aterogenních částic se vzestupem HDL a u pioglitazonu a rosiglitazonu i poklesem TAG.

Vliv na koagulaci a protizánětlivé účinky

Hyperkoagulační stav pravidelně nalézáný u nemocných s DM 2. typu má při léčbě glitazony tendenci se upravovat, dokumentuje to například pokles tkáňového plazminogenu-1 (PAI-1).

Poklesy hladin markerů kardiovaskulárního rizika, jako C reaktivního proteinu (CRP) a metaloproteinázy (MMP-9), dokumentují protizánětlivé účinky na buněčné úrovni. Tyto i další efekty v této oblasti mohou zajišťovat dlouhodobé protektivní působení na cévní endotel a jeho funkce.

Glitazony a kardiovaskulární onemocnění

Zejména z klinického hlediska je velmi důležité, že vedle přímého efektu na metabolismus glukózy jsou příznivě ovlivňovány i projevy metabolického syndromu, jako hypertenze, dyslipidemie, endoteliální dysfunkce, pohotovost k tvorbě trombu, produkce zánětlivých mediátorů. Menší studie přinesly již řadu velmi povzbudivých výsledků ve vztahu k ovlivnění kardiovaskulárních onemocnění.

Již po 3 měsících léčby rosiglitazonem se snížila tloušťka intimy a medie v karotickém řečišti. Byla pozorována zlepšená perfuze myokardu pomocí pozitronové emisní tomografie. Po léčbě rosiglitazonem se rovněž snížil výskyt restenóz po koronární angioplastice, a to nezávisle na poklesu glykemie. Aktivace PPAR γ receptorů v jádrech svalových buněk myokardu inhibuje hypertrofii myokardu, zvláště levé komory, regulaci růstu svalových buněk. Aktivace PPAR γ receptorů příznivě ovlivňuje metabolismus myokardu. V diskusi o mechanismu těchto nálezů je uváděno vedle zlepšení inzulinorezistence a úpravy dyslipoproteinemie i protizánětlivé působení glitazonů a exprese řady adhezivních molekul (ICAM) či E-selektinu.

Na otázku, zda jsou tyto účinky skutečně klinicky významné a mohou ovlivnit kardiovaskulární morbiditu a mortalitu v celopopulačním roz-

sahu, by měly odpovědět současně probíhající dlouhodobé mezinárodní prospektivní multicentrické studie.

Nežádoucí účinky

Hepatotoxicita

U troglitazonu byla způsobena metabolitem vedlejšího řetězce obsahujícím jádro α -tokoferolu a vedla u 61 pacientů k fatálnímu jaternímu selhání. Proto byl troglitazon stažen ve Velké Británii již měsíc po uvedení na trh, v březnu 2000 i v USA a v Japonsku. Na evropském kontinentu troglitazon na trh nikdy uveden nebyl.

Rosiglitazon ani pioglitazon neobsahují toto jádro, a nejsou proto hepatotoxické. Asymptomatické, reverzibilní elevace ALT byly popsány u 0,32 % léčených, což je srovnatelné s výskytem při podání placeba.

Retence tekutin a edémy (prevalence 3–5%)

Tato komplikace provází léčbu všemi glitazony. V mechanismu jejího vzniku se uplatňuje zlepšení inzulinorezistence s následnou větší retencí Na^+ v ledvinách.

Zvětšení plazmatického objemu s následným mírným poklesem koncentrace hemoglobinu je popisováno v 6–7 %.

Zvýšení hmotnosti

Dle většiny autorů je závislé na dávce podávaného glitazonu a v průměru činí v jednotlivých studiích 3–6 kg. Důležité je, že ve studiích, kde byly podávány glitazony v kombinaci s metforminem, bylo zvýšení hmotnosti minimální nebo žádné. V mechanismu vzestupu hmotnosti hraje roli několik faktorů: uplatňuje se diferenciací nových adipocytů ve femorogluteální oblasti, vychytávání TAG a MK subkutánní tukovou tkání, retence tekutin a u části léčených pravděpodobně i hyperfagie po poklesu hladiny leptinu.

Důležité je, že zvýšení hmotnosti není spojeno se zhoršením inzulinorezistence, ale naopak! V důsledku redistribuce tuku při léčbě glitazony dochází k poklesu indexu WHR.

Hypoglykemie

U monoterapie nejsou popsány, při kombinaci glitazonů s metforminem nebo se sulfonylureou se vyskytly hypoglykemie ojediněle a byly velmi mírného stupně.

Závěr

Je vhodné upozornit na studie základního výzkumu zaměřené na další thiazolidindiony a sloučeniny fungující jako agonisté nebo naopak antagonisté receptorů PPAR γ , α a δ : měly by umožnit selektivněji a orgánově specificky ovlivnit poruchy v jednotlivých metabolických drahách a jejich regulacích, a tak zlepšit účinnost i bezpečnost jednotlivých léčebných preparátů. Prvým cílem je lépe ovlivnit výsledný lipidový profil u dyslipidemií provázejících metabolický syndrom a DM 2. typu a zamezit přírůstkům hmotnosti a retenci tekutin. V experimentu jsou již např. prověřováni antagonisté PPAR γ zabraňující v tukové tkáni proliferaci adipocytů a naopak stimuluující utilizaci glukózy ve svalech.

- **Po aktivaci glitazony se PPAR γ naváží na specifická místa na DNK (tzv. „hormone response element“ nebo „thiazolidinedione - responsive genes“), a tím aktivují nebo inhibují expresi genů zodpovědných za syntézu proteinů zapojených: do regulace množství zásobního tuku, metabolismu mastných kyselin a glukózy a do tvorby hormonů ovlivňujících tkáňovou senzitivitu k inzulinu**
- **Konečným výsledkem účinku glitazonů je přestavba diabetického profilu metabolismu a jeho regulace, to je snížení až úprava hladin glukózy, mastných kyselin, inzulinu a C peptidu jak nalačno, tak i postprandiálně**
- **Vedle přímého efektu na metabolismus glukózy glitazony příznivě ovlivňují i další projevy metabolického syndromu, jako jsou hypertenze, dyslipidemie, endoteliální dysfunkce, pohotovost k tvorbě trombu, produkce zánětlivých mediátorů**

Strategie kombinační léčby perorálními antidiabetiky

Alena Šmahelová

Základní patogenetické poruchy u diabetu 2. typu

Diabetes mellitus 2. typu je nevyléčitelná, avšak léčitelná choroba. Společná je komplexní porucha metabolismu, z níž nejvýraznější je porucha metabolismu glukózy.

U diabetu 2. typu je přítomna rezistence na inzulín a porucha jeho sekrece. U některých pacientů převládá rezistence, u jiných (zejména po dlouhodobém trvání diabetu) porucha inzulínové sekrece či její vyhasínání. Míra jednotlivých poruch se liší nejen mezi jednotlivými diabetiky, ale patrně i mezi populacemi.

Nedostatek inzulínu je u diabetika 2. typu relativní. Po období zvýšené kompenzační hypersekrece inzulínu nedokáže B-buňka bezprostředně zareagovat na glukózu jako sekreční podnět a dostatečně rychle vyplavit inzulín. Citlivost tkání k účinku inzulínu se navíc snižuje. Nejčastěji je přítomna postreceptorová porucha ve vychytávání glukózy svalovými buňkami, nejspíše v důsledku poruchy transportního systému glukózy z buněčné membrány dovnitř buňky. Aktivace a externalizace přenašečů glukózy může pravděpodobně probíhat i jinými než dosud známými způsoby. Glykemie po jídle tedy zůstává déle zvýšená. V poslední době je považováno selhání stimulace sekrece inzulínu volnými mastnými kyselinami za hlavní příčinu akcelerace endogenní produkce glukózy a poškození utilizace glukózy.

Nedostatečný účinek inzulínu v játrech podporuje glykogenolýzu a glukoneogenezi. Přesný mechanismus následné hyperglykemie nalačno, nejcharakterističtějšího znaku diabetu 2. typu, není dosud přesně objasněn. Inzulínová rezistence je pravděpodobně dědičná. Genetika diabetu 2. typu je dosud velmi nejasná, ale předpokládá se polygenní typ dědičnosti. Jsou studovány tzv. kandidátní geny (například inzulínového receptoru), v poslední době je zvýšená pozornost věnována regulaci genů pro inzulín. Na selhání B-buňky se podílejí zatím nejasné genetické faktory i vnější faktory (například ukládání amylinu, fetální

podvýživa). Stále ale není známo, zda je inzulinová rezistence primární příčinou diabetu 2. typu nebo zda je u diabetu odkryto geneticky dané selhávání sekrece inzulinu.

U diabetiků 2. typu jsou velmi často přítomny další abnormality (obezita, hypertenze, dyslipidemie), které jsou spolu s diabetem součástí metabolického syndromu. Celá rozsáhlá porucha metabolických dějů má za následek zvýšené riziko rozvoje makrovaskulárních komplikací. Ischemická choroba srdeční jako jejich významný důsledek je nejčastější příčinou morbidit i mortality diabetiků 2. typu.

Aktuální poměr deficitu inzulinové sekrece a rezistence lze v klinické praxi posoudit podle inzulinemie a glykemie nalačno. Pokud není glykemie vyšší než 8 mmol/l, je hodnocení inzulinemie jako míry inzulinové rezistence adekvátní. Platí také, že hladina sex hormon binding globulinu je nepřímě úměrná míře rezistence na inzulin.

Inzulinová rezistence i inzulinová sekrece se zlepšují, jestliže se podaří normalizovat glykémii nalačno. Hyperglykemie naopak neznámým mechanismem inzulinovou rezistenci a sekreci zhoršuje (tzv. glukózotoxicita). Cílem léčby diabetiků 2. typu je normalizovat glykémii během celého dne. Základními prostředky jsou dietní opatření, perorální antidiabetika a inzulin.

Význam kombinace perorálních antidiabetik

Porucha u diabetu 2. typu postupuje a nelze ji v současnosti odstranit. Dobře volenou léčebnou taktikou však lze zpomalit progresi diabetických komplikací. Mezi jednu z vhodných možností patří správná a zejména včasná kombinace perorálních antidiabetik.

Dnes je možno využít antidiabetika s různým mechanismem účinku. Existují obecně doporučovaná všeobecná schémata, v jakých indikacích jaký typ antidiabetika použít a kdy a jak je mezi sebou kombinovat. V klinické praxi často váháme, jaký podíl inzulinové rezistence a poruchy sekrece je u konkrétního diabetika a odpověď dá až hodnocení klinické odpovědi na zvolenou léčbu.

Hmotnost pacienta je kromě laboratorních parametrů důležitým vodítkem pro posouzení míry inzulinové rezistence. U diabetiků s normální hmotností nebo mírnou nadváhou jsou doporučeny jako lék první volby inzulinová sekretagoga sulfonylureového i nesulfonylureového typu. Tyto léky jsou účinné pouze tehdy, je-li zachována dostatečná reziduální sekrece inzulinu. Mohou však způsobit hypoglykémii, protože navozují hyperinzulinemii. Riziko hypoglykemie je u nesulfonylureových sekretagog výrazně menší.

Obezita je většinou jasnou známkou převažující inzulinové rezistence. U obézního diabetika je doporučeno zahájit antidiabetickou léčbu metforminem. Přesný mechanismus účinku metforminu na molekulární úrovni zůstává nejasný. Snižuje však glukoneogenezi, tedy výdej glukózy z jater a nepřímo zvyšuje inzulinovou senzitivitu. Není možné ho použít u diabetiků s poškozenou funkcí jater nebo ledvin a u stavů, které jsou nebo mohou být provázeny metabolickou acidózou, například u kardiorespirační nedostatečnosti. Pokud jsou kontraindikace podání dodrženy, je riziko možného vyvolání laktátové acidózy při léčbě metforminem malé. Nechutenství, které je deklarováno jako nežádoucí účinek, může být u obézních diabetiků dokonce žádoucí. Dyspeptické obtíže, případně průjem, bývají dočasné a zpravidla mizí po přechodném přerušení léčby.

Samotný metformin často nestačí glykémii normalizovat. V případech, kdy převažuje složka inzulinové rezistence, není kombinace s inzulinovými sekretagogy optimální, protože může být účinkem sekretagoga ještě potencována.

Výhodnou kombinací k monoterapii metforminem jsou glitazony. Glitazony svou vazbou na jaderný PPAR γ receptor, který ovlivňuje klíčové geny pro metabolismus lipidů a účinek inzulinu, snižují inzulinovou rezistenci. Inzulinová rezistence je příčinou metabolického syndromu a diabetes 2. typu je jeho častou součástí. Glitazony (a zejména v kombinaci s metforminem) výrazně komplexně ovlivňují inzulinovou rezistenci. Glitazony prokazatelně zvyšují hladiny HDL cholesterolu a snižují hypertenzi. Neovlivňují tedy pouze glykémii, ale i ostatní abnormality metabolického syndromu. V kombinaci s metforminem významně ovlivňují inzulinovou rezistenci a nedochází ke zvyšování hmotnosti.

Glitazony je možno také kombinovat s inzulinovými sekretagogy, kdy se uplatní zejména jejich schopnost v prevenci snižování sekrece inzulinu. Současná medikace sekretagogy však znamená v různé míře přetrvání rizika hypoglykemie a zvyšování hmotnosti.

U některých diabetiků s výraznou ranní postprandiální hyperglykemií se mohou samostatně či v kombinaci s inzulinovými sekretagogy nebo metforminem uplatnit také léky ze skupiny inhibitorů vstřebávání živin z trávicího traktu. Patří sem inhibitory α -glukosidázy, například akarbóza, které snižují vstřebávání glukózy, a inhibitory vstřebávání tuků, například orlistat.

Jakékoliv snížení hladiny glykovaného hemoglobinu významně snižuje riziko cévních komplikací. Glitazony jako léky z nové skupiny perorálních antidiabetik se schopností snížit glykovaný hemoglobin o 1 % přispějí významně v kombinační léčbě s metforminem, případně

se sulfonylureovými antidiabetiky, ke zlepšení dlouhodobé kompenzace diabetu. Navíc je výhodné, že ovlivňují i další složky metabolického syndromu, jehož součástí je i diabetes 2. typu.

Pokud jsou perorální antidiabetika vhodně a včas kombinována, je možno používat léky v menších dávkách, nedojde k zbytečně časnému selhání jejich účinku a je možno cíleně ovlivnit obě základní patogene- tické poruchy, tedy inzulinovou rezistenci i poruchu sekrece inzulinu.

- **Správně posoudit poměr přítomné inzulinové rezistence a poruchy inzulinové sekrece**
- **Zvolit jako antidiabetikum první volby to, které nejlépe ovlivňuje pře- važující typ poruchy**
- **Vyčkat na plný účinek zvoleného antidiabetika podle stavu pacienta až několik týdnů**
- **Nezvyšovat antidiabetikum první volby až do maximální dávky a včas léčbu rozšířit o další vhodné antidiabetikum**

Léčba diabetes mellitus 2. typu kombinací metforminu a thiazolidindionů

Zdenka Krejsová

Rezistence některých tkání vůči inzulinu je dnes všeobecně známým jevem, zahrnovaným pod pojem metabolický syndrom. U obézního diabetika 2. typu je proto léčba inzulinové rezistence klíčem k dosažení optimální kompenzace diabetu.

Inzulinovou rezistenci je možné snížit redukcí tělesné hmotnosti a intenzivní pohybovou aktivitou. Tyto účinné a kauzální postupy ale v praxi často selhávají.

V současné době se nabízejí i účinné způsoby medikamentózní intervence kombinací dvou léků různých lékových skupin, mimo jiné biguanidů a thiazolidindionů.

Řada studií a prací, především studie UKPDS, ukázala příznivý vliv metforminu na kompenzaci diabetu a prevenci kardiovaskulárních komplikací. Metformin působí především na snížení produkce glukózy v játrech a zlepšení jejího využití v periferních tkáních. V léčbě může být kombinován se sulfonylureou, rizikem léčby sulfonylureou je zejména hypoglykemie.

Rosiglitazon, lék ze skupiny thiazolidindionů, působí na úrovni buněčného jádra, kde aktivuje PPAR γ receptory. V důsledku ovlivnění intracelulárního transportu glukózy se zapojují do metabolických dějů další transportní mechanismy a příznivě tak ovlivňují inzulinovou rezistenci a ve svém důsledku rizikové faktory aterosklerózy.

Kombinace metformin a rosiglitazon

Každá z účinných látek snižuje hladinu glykémie rozdílným způsobem, mechanismus účinku obou léků se vzájemně doplňuje, a proto je vhodné jejich vlastností využít pro kombinovanou léčbu diabetu 2. typu, pokud pacient splňuje kritéria pro tuto kombinační léčbu.

Klinické studie ukazují, že kombinace rosiglitazon a metformin má příznivý vliv na snížení glykémie bez významného rizika hypoglykémie a příznivě ovlivňuje další ukazatele, které potencují rozvoj aterosklerózy.

Rosiglitazon a metformin snižují hypersekreci inzulínu a následně upravují hyperglykémii, dyslipidémii, hyperurikémii, hyperfibrinogénemii, hypertenzi a řadu dalších parametrů, které řadíme k rizikovým faktorům ischemické choroby srdeční. Důsledkem je kladné ovlivnění rizikových faktorů makrovaskulárních komplikací.

Jak rozhodovat při volbě kombinace rosiglitazon a metformin

Přínosnou je volba této kombinace u pacienta, u něhož se může plně uplatnit její příznivý efekt. Vhodným pacientem pro léčbu kombinací metformin a rosiglitazon je diabetik 2. typu s obezitou centrálního typu a hypertenzí, který má obvykle hyperglykémii nalačno i postprandiálně, hypertriacylglycerolemii s nízkým HDL cholesterolem, hyperfibrinogénemii, hyperurikémii, hyperinzulinemii nebo některý z řady dalších symptomů inzulínové rezistence.

Jak měřit inzulínovou rezistenci

Mezi možné metody měření inzulínové rezistence patří v první řadě euglykemický clamp, který je považován za zlatý standard, ale není vhodný pro běžné použití v praxi. Další možností, jak hodnotit inzulínovou rezistenci, je vyšetření pomocí intravenózního glukózového tolerančního testu (GTT) nebo stanovení pomocí HOMA indexu, který je velmi často používán v klinických studiích právě jako alternativa euglykemického clampu.

V praxi můžeme s jistou mírou simplifikace odhadnout významnost inzulínové rezistence podle triacylglycerolemie, popřípadě nám může pomoci stanovení C peptidu nalačno a po stimulaci standardní snídaní.

Obecně řečeno, maximální prospěch z léčby kombinací metformin a rosiglitazon bude mít nemocný, který má dosud zvýšenou nebo alespoň normální sekreci vlastního inzulínu. Pokud je pacient již významně inzulíndeficientní, tato kombinace už nemůže projevit dostatečný účinek.

Pacient, který je vhodný pro léčbu kombinací metformin a rosiglitazon, má C peptid nalačno zvýšený a po stimulaci C peptid ještě stoupá.

Pacient, u něhož již nemůžeme očekávat benefit léčby kombinací metformin a rosiglitazon, má C peptid nalačno snížený nebo hraniční a po stimulaci C peptid nestoupá.

Výhody kombinované léčby metformin a rosiglitazon dokládají následující dvě kazuistiky

Pacient špatně kompenzovaný kombinací sulfonylurey a metforminu

Šlo o muže ve věku 56 let, diabetika 2. typu, který byl po dobu 4letého trvání diabetu léčen praktickým lékařem. Užíval glymepirid (Diaprel) v monoterapii, později v kombinaci s metforminem. Pro špatnou kompenzaci, hodnocenou na základě opakované hyperglykemie nalačno byl předán do péče diabetologa.

V rodinné anamnéze se diabetes vyskytoval u matky a sestry. Pacient byl léčen 5 let pro hypertenzi, trpěl koxartrózou a vzrůstající obezitou, potencionovanou výbornou chutí k jídlu a sedavým způsobem života při úřednické profesi.

Vyšetření v diabetologické ordinaci ukázalo následující výsledky: BMI 34 kg/m², WHR 1,04, TK 150/100 mmHg. Laboratorní hodnoty: glykemie nalačno 10,2 mmol/l, glykemie postprandiální 14,8 mmol/l, HbA_{1c} 9,6 % (DCCT), celkový cholesterol 6,5 mmol/l, TAG 3,88 mmol/l, HDL 0,98 mmol/l, urikemie 412 μmol/l, vyšetření moče prokázalo negativní mikroalbuminurii.

Na základě vyšetření C peptidu nalačno, který byl 3,1 pmol/ml a C peptidu 4,8 pmol/ml po stimulaci byl glymepirid vysazen a nahrazen rosiglitazonem (Avandia 4 mg) v kombinaci s metforminem (Glucophage 1700 mg) spolu s cílenou edukací o dietě a pohybovou rehabilitací.

V průběhu následujících 6 měsíců došlo k postupnému snižování hodnot lačné a postprandiální glykemie i ostatních sledovaných parametrů.

Po 6 měsících léčby měl nemocný následující hodnoty: BMI 32,5 kg/m², TK 130/80 mmHg, fyziologickou křivku na ekg a normální nález na očním pozadí. Laboratorní hodnoty byly následující: glykemie nalačno 6,7 mmol/l, glykemie postprandiální 7,8 mmol/l, HbA_{1c} 7,8 % (DCCT), celkový cholesterol 6,1 mmol/l, TAG 2,48 mmol/l, HDL 1,21 mmol/l, urikemie 368 μmol/l.

Léčba: dieta, pohybový režim, metformin, rosiglitazon, antihypertenziva, fibrát.

Závěr: obézní diabetik 2. typu s hypertenzí, dyslipidemií a inzulinovou hypersekrecí dosahuje při léčbě kombinací rosiglitazon a metformin výrazného zlepšení kompenzace, vyjádřeného poklesem HbA_{1c} o 1,8 % a snížením dalších ukazatelů kompenzace po 6 měsících léčby.

Pacient s dlouholetým špatně kompenzovaným diabetes mellitus s makrovaskulárními komplikacemi

Šlo o muže ve věku 58 let, diabetika 2. typu s trváním diabetu 22 let a s projevem makrovaskulárních komplikací při dlouhodobě špatné kompenzaci diabetu.

Pacient byl 15 let v péči závodního lékaře. Pracoval jako státní zaměstnanec letiště ve směnném provozu. Diabetes se vyskytoval v rodině na straně otce, na straně obou rodičů byla přítomná obezita. Od počátku zjištění diabetu byla se střídavými úspěchy léčená hypertenze, dále byla u nemocného postupně diagnostikována dyslipidemie a hyperurikemie. Pro narůstající obtíže byla provedena cholecystektomie a přetrvávala zvýšená hodnota GMT v důsledku jaterní steatózy.

V roce 1997 byl pacient pro neuspokojivou kompenzaci předán do péče diabetologa s následujícími parametry: BMI 35 kg/m², viscerální typ obezity, TK 160/95 mmHg, ekg křivka bez známek ischemie, oční pozadí bez známek diabetické retinopatie. Laboratorní hodnoty: glykemie nalačno 8,7 mmol/l, glykemie postprandiální 16,5 mmol/l, HbA_{1c} 10,5 % (DCCT), celkový cholesterol 6,5 mmol/l, TAG 5,9 mmol/l, HDL 1,08 mmol/l, GMT 2,95 μkat/l, urikemie 420 μmol/l, v moči byla prokázána mikroalbuminurie 55,3 mg/l.

V průběhu dalších 6 let nedošlo ke zlepšení kompenzace diabetu, přetrvával vysoký HbA_{1c}, nedošlo k redukci hmotnosti. Pacient se snažil dodržovat dostatečný pohybový režim, ale nedodržel redukční dietu. Následně selhala kombinovaná léčba metforminu s glimepiridem (Amaryl).

O dalším léčebném postupu rozhodly hodnoty C peptidu, měřené v průběhu onemocnění v letech 1997–2002. Hodnoty byly následující: C peptid nalačno 2,8 ... 2,4 ... 3,2 pmol/ml. Poslední C peptid nalačno byl 2,9 pmol/ml a postprandiální 4,1 pmol/ml. Pacientovi byla nasazena kombinace rosiglitazon (Avandia 4 mg) a metformin (Glucophage 1700 mg) společně s cílenou dietní edukací.

Výsledky po 6 měsících léčby: BMI 33,5 kg/m², TK 140/85 mmHg, ekg křivka bez známek ischemie, na očním pozadí angiosclerosis retinae. Laboratorní hodnoty: glykemie nalačno 6,1 mmol/l, glykemie postprandiální 9,8 mmol/l, HbA_{1c} 6,1 % (IFCC), celkový cholesterol 4,5 mmol/l, TAG 1,6 mmol/l, HDL 1,1 mmol/l, LDL 2,7 mmol/l, GMT 1,09 μkat/l, urikemie 270 μmol/l, mikroalbuminurie 33,4 mg/l.

Při zátěžovém testu suspektní tichá srdeční ischemie. Katetrizací zjištěna kritická stenóza, nemoc tří tepen a následně proveden trojnásobný aortokoronární bypass.

Léčba: dieta, pohybový režim, metformin, rosiglitazon, ACE inhibitor, betablokátor, statin, kyselina acetylsalicylová.

Závěr: obézní diabetik 2. typu s neuspokojivě kompenzovaným diabetem 22 let od diagnózy, komplikovaným hypertenzí, hyperurikemií a dyslipidemií, pozitivní mikroalbuminurií a makrovaskulárními komplikacemi byl úspěšně kompenzován kombinovanou léčbou metformin a rosiglitazon spolu s cílenou dietní edukací. Léčba rosiglitazonem neměla negativní vliv na jaterní enzymy. Optimální kompenzace diabetu kombinační léčbou spolu s intenzivní korekcí hypertenze a redukcí hmotnosti mohla s největší pravděpodobností předejít rozvoji srdeční ischemie. Při současné kompenzaci lze předpokládat alespoň zpomalení dalšího rozvoje cévních komplikací.

- **Kombinace metformin a rosiglitazon je vhodná pro diabetika 2. typu s centrálním typem obezity, hyperglykemií, hyperinzulinemií, dyslipidemií, s hypertenzí a dalšími projevy metabolického syndromu**
- **Taktika léčby by měla být rozhodně spojena s definovanou nízkoenergickou dietou a pohybovým režimem**

Seznam autorů

MUDr. Zdenka Krejsová
Diabetologická ordinace
Nám. M. Horákové 8, Karlovy Vary

Doc. MUDr. Milan Kvapil, CSc.
Diabetologické centrum FN v Motole, část pro dospělé
Interní klinika UK 2. LF a FNM, Praha

MUDr. Jindřich Olšovský
Diabetologické centrum II. interní kliniky
MU a FN u sv. Anny v Brně

Prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U nemocnice 1, 128 08 Praha 2
e-mail: jan.skrha@lf1.cuni.cz

Prim. MUDr. Alena Šmahelová
Vedoucí lékař Diabetologického centra
Klinika gerontologická a metabolická
FN a LF UK v Hradci Králové

Doc. MUDr. Karel Vondra, DrSc.
Endokrinologický ústav Praha
Národní 8, 116 24, Praha 1
e-mail: kvondra@endo.cz

Poznámky

MEDIFORUM

Mediforum je vzdělávací středisko společnosti GlaxoSmithKline s. r. o. podporující edukační programy ve vybraných terapeutických oblastech

- *Naším cílem je poskytovat nejnovější informace z oblasti výzkumu i lékařské praxe*
- *Iniciujeme výměnu názorů a zkušeností předních odborníků na vybraná témata a napomáháme k šíření obecných závěrů z těchto diskusí v lékařské veřejnosti*
- *Podporujeme postgraduální vzdělávání především v rychle se vyvíjejících oblastech lékařských oborů*
- *Spolupracujeme se vzdělávacími institucemi a odbornými společnostmi*
- *Podporujeme rozvoj programů orientovaných na komunikaci s pacientem, s cílem zlepšit spolupráci s lékařem*

Mediforum

Dosud vydané publikace

s infektologickou tematikou

- Zásady racionální antibiotické léčby respiračních infekcí – 2. doplněné vydání – (1995)
- Diagnostika a terapie infekcí vyvolaných virem Herpes simplex a Varicella zoster (1997, kód 900 359)
- Zásady racionální antibiotické léčby infekcí močových cest (1998, kód 900 368)
- Zásady diagnostiky a racionální terapie bakteriálních meningitid (1999, kód 900 376, ISBN 80-85912-07-4)
- Postherpetická neuralgie jako důsledek neléčeného herpes zoster (1999, kód 900 432, ISBN 80-85912-11-2)
- Zásady diagnostiky a terapie chřipky (2000, kód 900 475, ISBN 80-85912-40-6)
- Herpes Genitalis sexuálně přenosná choroba (2000, kód 900 473, ISBN 80-85912-46-5)
- Zásady diagnostiky a racionální terapie infekcí horních cest dýchacích (2001, kód 900 497, ISBN 80-85912-61-9)
- Zásady diagnostiky a racionální terapie infekcí dolních cest dýchacích (2001, kód 900 497, ISBN 80-85912-61-9)

v oblasti epileptologie

- Minimální diagnostický a terapeutický standard u pacientů s epilepsií I (1995, kód 900 316)
- Minimální diagnostický a terapeutický standard u pacientů s epilepsií II (1997, kód 900 373)
- Minimální diagnostický a terapeutický standard u pacientů s epilepsií III (1998, kód 900 430, ISBN 80-85912-08-3)
- Minimální diagnostický a terapeutický standard u pacientů s epilepsií IV (1998, kód 900 431, ISBN 80-85912-02-2)
- Minimální diagnostický a terapeutický standard u pacientů s epilepsií I–V (2000, kód 900 478, ISBN 80-85912-48-1)
- Minimální diagnostický a terapeutický standard u pacientů s epilepsií VI (2001, kód 900 498, ISBN 80-85912-66-X)
- Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií I–VII (2002, kód EPI 25011002, ISBN 80-85912-88-0)

v edici „Nové trendy“

- Nové trendy v opioidní anesteziologii (1998, kód 900 372)
- Monoklonální protilátky v onkologii (2000, kód 900 477, ISBN 80-85912-42-2)

ostatní

- Bolesti hlavy : stručné zásady diagnostiky a léčby (2003, kód IMI25021002, ISBN 80-7345-004-6)
- Migréna : stručné zásady diagnostiky a léčby (2003, kód IMI25011002, ISBN 80-7345-003-8)
- Alergická rýma : stručné zásady diagnostiky a léčby (2003, kód FX25010602, ISBN 80-85912-82-1)
- Depresivní onemocnění : širší pohled (2004, kód MDF11021203, ISBN 80-7345-016-X)
- Erektální dysfunkce : její diagnostika a léčba v ordinaci praktického lékaře (2004, kód MDF 258010204, ISBN 80-7345-019-4)



Projekt podporovalo MEDIFORUM,
vzdělávací a doškolovací oddělení společnosti GlaxoSmithKline s. r. o.
Číselný kód publikace MDF25020804