

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
katedra farmakologie a toxikologie



LÉČBA DIABETES MELLITUS PERORÁLNÍMI ANTIDIABETIKY

THE PHARMACOTHERAPY OF DIABETES MELLITUS WITH ORAL ANTIDIABETIC AGENTS

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Hradec Králové, 2009

Aneta Vrbová

Děkuji své školitelce PharmDr. Ludmile Melicharové za odborné vedení a trpělivou pomoc při tvorbě této diplomové práce.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány“.

Aneta Vrbová

ABSTRAKT

SOUHRN

Léčba perorálními antidiabetiky je nedílnou součástí komplexní léčby diabetiků 2. typu. Tato práce poskytuje aktuální shrnutí farmakologie diabetu a klinického použití perorálních antidiabetik. Samostatné kapitoly jsou věnovány jednotlivým skupinám užívaných perorálních antidiabetik. Naznačeny jsou i možnosti léčby diabetes mellitus novými antidiabetickými látkami.

SUMMARY

Oral antidiabetics treatment is an integral part of complex therapy in type 2 diabetic patients. This thesis provides a topical/up-to-date summary of diabetes pharmacology and of clinical application of oral antidiabetic agents. The individual chapters deal with single groups of used oral antidiabetic agents. Finally, the thesis outlines possibilities of pharmacotherapy of diabetes mellitus by new antidiabetic preparations.

OBSAH

1. Úvod	1
2. Cíl práce	3
3. Fyziologie	5
3.1. Fyziologie glukoregulace	6
3.1.1. Přísun a odsun glukózy	6
3.1.2. Regulace glykémie	7
3.1.2.1. Hormonální regulace	7
3.1.2.2. Autoregulace	7
3.1.2.3. Nervové vlivy	7
3.2. Langerhansovy ostrůvky	8
3.3. Inzulín	9
4. Diabetes mellitus	12
4.1. Klasifikace a příčiny vzniku diabetes mellitus	13
4.1.1. Diabetes mellitus typ 1	14
4.1.2. Diabetes mellitus typ 2	14
4.1.3. Ostatní specifické typy diabetu	14
4.1.4. Gestační diabetes	15
4.1.5. Hraniční poruchy glukózové homeostázy	15
4.2. Symptomy DM	15
4.3. Diagnóza DM	16
4.3.1. Náhodná glykémie	16
4.3.2. Glukóza v plazmě žilní krve nalačno	16
4.3.3. Orální glukózový toleranční test	16
4.3.4. Glykosylovaný hemoglobin HbA _{1c}	17
4.3.5. Glykosurie	17
4.3.6. Měření hladiny proinzulinu a C-peptidu	18
4.4. Komplikace DM	18
4.4.1. Akutní komplikace DM	18
4.4.1.1. Hypoglykémie	18
4.4.1.2. Hyperglykemické (hyperosmolární) kóma	18
4.4.1.3. Diabetická ketoacidóza	19
4.4.1.4. Laktátová acidóza	19

4.4.2. Chronické komplikace DM	19
4.4.2.1 Diabetická retinopatie	20
4.4.2.2. Diabetická nefropatie	20
4.4.2.3. Diabetická neuropatie	21
4.4.2.4. Ateroskleróza a DM	23
5. Léčba perorálními antidiabetiky	25
5.1. Sulfonylureová sekretagoga inzulínu	28
5.2. Nesulfonylureová sekretagoga inzulínu	34
5.3. Biguanidy	38
5.4. Thiazolidindiony	40
5.5. Inhibitory α -glukosidázy	44
5.6. Inkretinová mimetika a analoga	47
5.7. Inhibitory dipeptidylpeptidázy	54
5.8. Antiobezitika	56
5.9. Další možnosti antidiabetické léčby	61
5.9.1. Analoga amylinu	61
5.9.2. Blokátory endokanabinoidního systému	62
5.9.3. Inhibitory SGLT2	63
5.9.4. Succinobucol	64
5.9.5. Tagatóza	64
5.9.6. Aktivátory glukokinázy	64
5.10. Algoritmus léčby perorálními antidiabetiky	65
6. Závěr	68
7. Literatura	70

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

CNS	centrální nervový systém
ČDS	Česká diabetologická společnost
DM	diabetes mellitus
DPP-IV	dipeptidylpeptidáza IV
FPG	fasting plasma glucose (= glukóza v plazmě žilní krve nalačno)
GIP	glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid
GIT	gastrointestinální
GLP-1	glukagon-like peptid-1
I	indikace
ID	inzulinová deficiencie
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
IR	inzulinová rezistence
KI	kontraindikace
KVS	kardiovaskulární
LI	lékové interakce
MODY	maturity-onset diabetes of the young
MÚ	mechanismus účinku
NÚ	nežádoucí účinek (-y)
oGTT	orální glukózový toleranční test
PAD	perorální antidiabetikum (-a)
PPG	postprandiální glykémie
SU	sulfonylurea
SU-PAD	sulfonylureová sekretagoga inzulínu
TZD	thiazolidindiony

1. ÚVOD

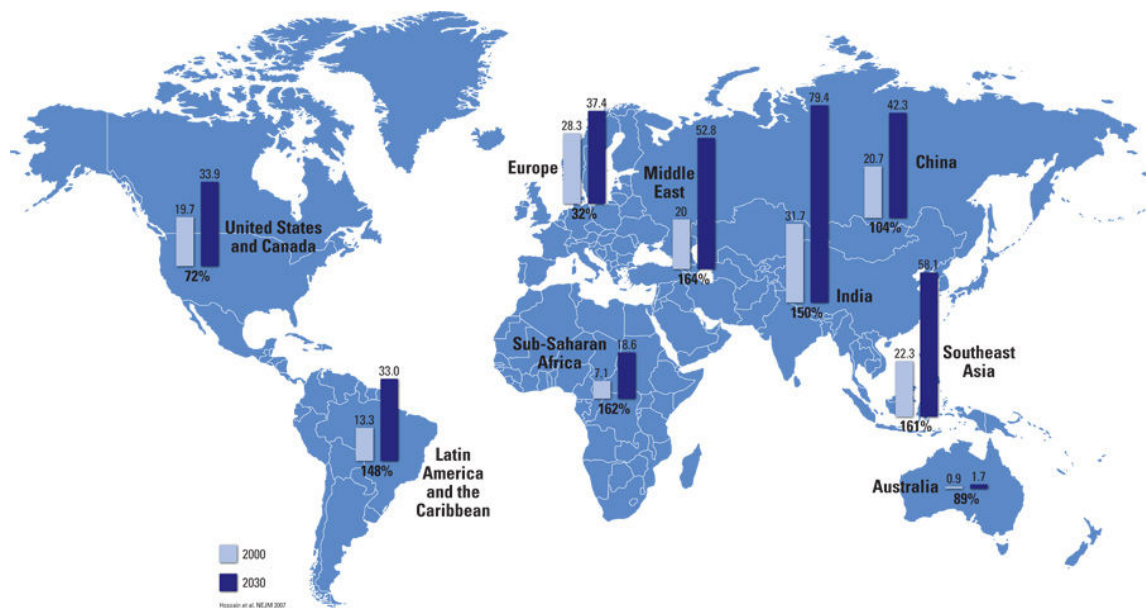
Diabetes mellitus je onemocněním, které vede k vysoké morbiditě, invaliditě i mortalitě ve všech zemích světa. Dle Světové zdravotnické organizace žije na světě přibližně 250 milionů lidí s diabetem, v roce 2025 se očekává, že počet stoupne na 380 milionů⁴. Údaje z roku 2004 stanovují počet osob s DM v České republice okolo 750 tisíc⁵.

DM je skupinou chronických, etiopatogeneticky heterogenních onemocnění, jejichž základním rysem je hyperglykémie. Vzniká v důsledku nedostatečného účinku inzulínu při jeho absolutním nebo relativním nedostatku a je provázen komplexní poruchou metabolismu cukrů, tuků a bílkovin.

Na podkladě této poruchy se postupně rozvíjejí dlouhodobé cévní komplikace, které jsou pro diabetes specifické (mikrovaskulární: retinopatie, nefropatie, neuropatie) nebo nespecifické (makrovaskulární: urychlená ateroskleróza).

Diagnostika i klasifikace diabetického syndromu vychází z průkazu hyperglykémie a klinických známek onemocnění¹.

Obr. 1: Prevalence DM ve světě 2000 – 2030⁴ (počet osob s DM v mil.)



2. CÍL PRÁCE

1. Připravit přehled terapie diabetes mellitus perorálními antidiabetiky.
2. Srovnat význam jednotlivých farmakoterapeutických skupin používaných léčiv.
3. Shrnout nejnovější poznatky a doporučení v terapii diabetes mellitus.

3. FYZIOLOGIE

3.1. Fyziologie glukoregulace

Hladina glykémie je udržována v relativně úzkém rozmezí 3 až 8 mmol/l řadou hormonálních, autoregulačních a neuroregulačních mechanismů, které zajišťují rovnováhu mezi přísunem a odsunem glukózy z plasmu.

3.1.1. Přísun a odsun glukózy

Protože příjem glukózy není kontinuální a její potřeba k udržení energetického metabolismu je trvalá, je přísun glukózy v podmínkách na lačno zajištěn její tvorbou v organismu. Tkáněmi, které jsou schopné produkovat glukózu, jsou játra a kůra ledvin.

Zdrojem glukózy v játrech je glykogenolýza a glukoneogeneze z tříuhlíkatých prekurzorů, vznikajících odbouráváním svalového glykogenu (pyruvát, laktát), svalového proteinu (aminokyseliny – alanin, glutamin) a při lipolýze tukové tkáně (glycerol). Protože v ledvinách jsou zanedbatelné zásoby glykogenu, je zdrojem produkce glukózy pouze glukoneogeneze. Pro glukoneogenezi jsou v kůře ledviny využívány obdobné substráty jako v játrech, pouze místo alaninu je ve větší míře využíván glutamin.

Při odsunu glukózy se uplatňuje:

a) Non-inzulin-dependentní transport.

Glukóza vstupuje do buněk facilitovanou difuzí, která není energeticky podmíněna, závisí pouze na koncentračním spádu a je zprostředkována glukózovými transportéry GLUT1, 2, 3, 4, 5. V podmínkách na lačno se uplatňuje zejména v tkáních nezávislých na inzulinu (inzulin-insenzitivní tkáně), např. CNS, krevní elementy, varlata, pro něž je glukóza prakticky jediným energetickým substrátem (pouze při protražovaném hladovění mohou využívat ketolátky). Tento transport samozřejmě existuje i v tkáních závislých na inzulinu a hraje roli například při postprandiálním vzestupu glykémie nebo při fyzické aktivitě, která přímo aktivuje GLUT4.

b) Inzulin-dependentní transport.

Uplatňuje se zejména postprandiálně a je zprostředkován pouze glukózovými transportéry GLUT4. Děje se do inzulin-senzitivních tkání, jejichž hlavními představiteli jsou svalová a tuková tkáň, ale také játra a střeva.

Po vstupu glukózy do buněk je glukóza fosforylována na glukózo-6-fosfát glukokinázou nebo hexokinázou a metabolizována oxidativně (oxidace v Krebsově cyklu) či neoxidativně (tvorba glykogenu, glykolýza a vznik tříuhlíkatých prekurzorů)¹.

Tabulka 1: *Fáze intermediárního metabolismu*¹

Lokalizace	Anabolické pochody	Katabolické pochody
Játra	syntéza glykogenu	glykogenolýza
		glukoneogeneze
	syntéza mastných kyselin	beta oxidace MK
		ketogeneze
Tuk	lipogeneze	lipolýza
Sval	proteosyntéza	proteolýza

3.1.2. Regulace glykémie

Řízení glykémie je těsně spjato s metabolismem tuků a bílkovin. Uplatňují se vlivy hormonální, autoregulační (hyperglykémie, hypoglykémie) a nervové (sympatikus, parasympatikus), které zajišťují přesmyk z anabolické do katabolické fáze a opačně.

3.1.2.1. Hormonální regulace

Má pravděpodobně největší význam. Jediným komplexně anabolickým a nezastupitelným hormonem je inzulin. Jeho účinky jsou antagonizovány kontraregulačními hormony. V játrech zejména glukagonem a adrenalinem, v tukové tkáni adrenalinem a růstovým hormonem, ve svalu kortizolem a v ledvinách adrenalinem.

3.1.2.2. Autoregulace (substrátová regulace)

Hyperglykémie stimuluje non-inzulin-dependentní odsun glukózy do tkání a blokuje jaterní produkci glukózy, zatímco hypoglykémie má opačné účinky.

3.1.2.3. Nervové vlivy

Mechanismus, jímž se CNS uplatňuje v regulaci glykémie, je pravděpodobně zprostředkován vegetativním nervstvem a ovlivněním hormonálních odpovědí. Informaci o koncentraci glukózy v periferních tkáních dostává mozek cestou aferentních vláken parasympatiku (nervus vagus). V játrech jsou nervová zakončení parasympatiku přítomná v Disseho prostorech, membránách hepatocytů a v portální žíle. Neurony v laterálním hypotalamu (centrum parasympatiku) tak bezprostředně reagují na změny glykémie v portální krvi. Přímo v CNS jsou další dva glukózové senzory.

Aktivace parasympatiku má hypoglykemizující účinek, naproti tomu účinky sympatiku jsou hyperglykemizující.

Nejdůležitějšími faktory, které zodpovídají za normální toleranci glukózy, jsou: normální sekrece inzulinu, normální účinek inzulinu v cílových tkáních (v játrech, ve svalech), normální non-inzulin-dependentní transport glukózy¹.

3.2. Langerhansovy ostrůvky

Langerhansovy ostrůvky – endokrinní složka pankreatu – zaujímají 2 až 3 % hmoty žlázy, ve které jsou roztroušeny. V dospělém pankreatu jich je kolem jednoho milionu. Skládají se z kompaktní masy asi 3000 endokrinních buněk v jednom ostrůvku, které jsou od exokrinní tkáně pankreatu odděleny tenkým kolagenním pouzdrmem. Ostrůvky jsou přímo zásobovány arteriální krví jednou nebo více arteriolami, které ústí do husté sítě kapilár prostupujících celý ostrůvek. Podél krevních cév vstupují do ostrůvku sympatická i parasympatická nervová vlákna.

Ostrůvky se diferencují z epitelu vývodů podobně jako acinózní buňky pankreatu. Embryonální vývoj pankreatu vychází z duktulů, které proliferují, větví se, a pak se z nich odlišují specifické typy buněk.

Na základě rozdílné struktury a funkce se v ostrůvku rozeznávají čtyři typy buněk: A-buňky (alfa) produkující glukagon, B-buňky (beta) produkující inzulin, D-buňky (delta) produkující somatostatin a PP-buňky produkující pankreatický polypeptid. A-buňky vznikají dříve než B a PP-buňky. Nakonec se vyvíjejí D-buňky.

B-buňky tvoří jádro, dřev ostrůvku, ostatní buňky jsou umístěny převážně při povrchu ostrůvku. Všechny endokrinní buňky obsahují sekreční granula. V B-buňkách jsou největší a je jich nejvíce.

Produkt alfa buněk, glukagon, je hlavní katabolický, kontraregulační hormon, který působí proti metabolickým účinkům inzulinu. Primárně působí na játra, kde zvyšuje produkci glukózy, takže stimuluje glykogenolýzu a glukoneogenezi. Současně v játrech brzdí syntézu mastných kyselin a tvorbu triacylglycerolů. Zvyšuje oxidaci mastných kyselin s následnou tvorbou ketolátek. Glukagon stimuluje přímo sekreci inzulinu a tedy i C-peptidu.

Produkt delta buněk, somatostatin tlumí sekreci růstového hormonu. Jeho účinky jsou převážně inhibiční, a to jak tlumením sekrece inzulinu a glukagonu, tak tlumením sekrece žaludeční a pankreatické šťávy.

Pankreatický polypeptid neovlivňuje sekreci ani inzulínu, ani glukagonu. Jeho fyziologické působení není jasné, víme pouze, že jeho sekrece se zvyšuje po požití bílkovin a při hypoglykémii. Připisuje se mu parakrinní účinek.

Bylo objeveno i několik dalších bioaktivních peptidů secernovaných endokrinními buňkami pankreatu. Z nich se největší zájem soustřeďuje na amylin neboli IAPP (islet anuloïd polypeptid). Amylin nebo jeho prekurzor je syntetizován v B-buňkách a je pravděpodobně monomerm amyloïdu, tvořícího depozita v ostrůvcích u nemocných s DM 2. typu. Protože lidský amylin inhibuje syntézu glykogenu ve svalu, hledá se jeho patogenetický vztah k DM 2. typu¹.

3.3. Inzulín

Inzulín je peptid tvořený 51 aminokyselinami. Vzniká odštěpením tzv. C-řetězce od proinzulínu (84 aminokyselin), který pochází ze štěpení preproinzulínu. Inzulín se skládá ze dvou peptidových řetězců (A a B), spojených dvěma disulfidovými můstky. Je odbouráván hlavně v játrech a ledvinách.

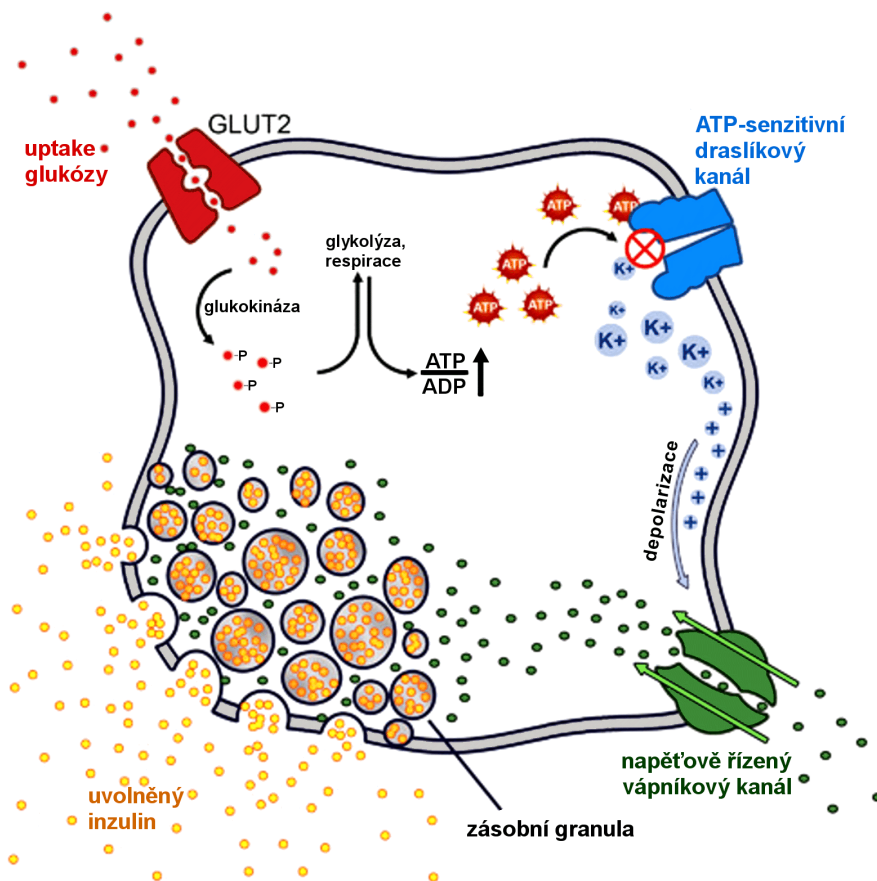
Hlavním podnětem pro sekreci inzulínu, která má pulzní charakter, je zvýšení glykémie. Sekrece inzulínu je stimulována především v průběhu trávení cholinergními vlákny vagu, gastrinem, sekretinem, GIP a GLP-1 (enteroglukagon). Výdej inzulínu zvyšují i určité aminokyseliny (především arginin, leucin), volné mastné kyseliny, řada hypofyzárních hormonů a některé steroidní hormony. Adrenalin a noradrenalin, somatostatin a neuropeptid galanin sekreci inzulínu tlumí. Výrazný pokles hladiny glukózy (hladovění, dlouhodobá tělesná námaha) je registrován v CNS chemoreceptory pro glukózu a v odpověď je reflexně aktivován sympatikus.

Receptor pro inzulín je heterotetramer a skládá se ze dvou extracelulárních α -podjednotek a ze dvou transmembránových β -podjednotek.

Účinky inzulínu: Inzulín snižuje glykémie, působí anabolicky, podporuje tvorbu tuků a ukládání glukózy do zásoby, především v játrech. Zde indukuje enzymy, které podněcují glykolýzu a glykogenezi a potlačuje enzymy odpovědné za glukoneogenezi. Inzulín také zvyšuje zabudování GLUT4-unipoteru do membrány buněk kosterních svalů. Všechny uvedené děje snižují koncentraci glukózy v plazmě. Inzulín zabezpečuje také ukládání aminokyselin v podobě bílkovin, především v kosterním svalstvu, stimuluje růst a lipogenezi a ovlivňuje distribuci draselných kationtů².

Průběh sekrece inzulínu (obr. 2): Inzulín se z buněk uvolňuje exocytózou ze zásobních sekrečních granulí či nově syntetizovaný. Pohyb sekrečních granulí je zprostředkován mikrotubuly a mikrofilamenty. Mikrofilamenta jsou aktivována hlavně vzestupem intracelulárního vápníku Ca^{2+} . K otevření vápníkového kanálu je potřeba depolarizace membrány, která se uskuteční zvýšením intracelulárního ATP po příjmu nutrientů.

Obr. 2: Inzulínová sekrece¹⁷

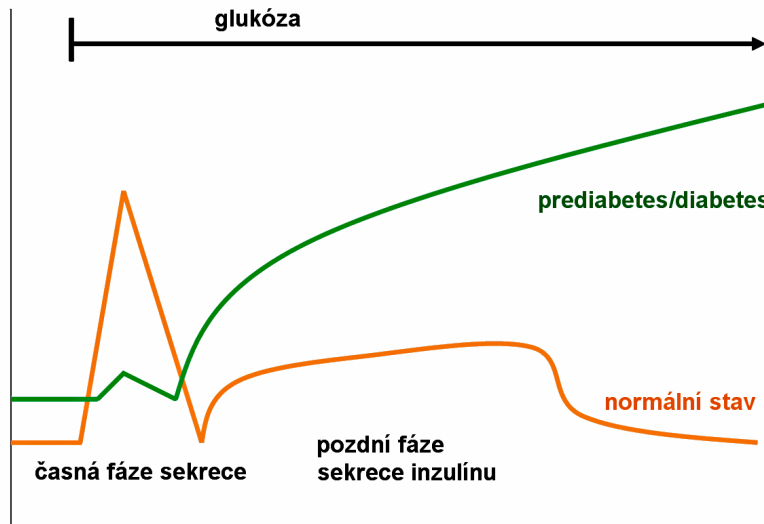


Sekrece inzulínu může být však i nezávisle stimulována celou řadou dalších faktorů – cestou cAMP, aktivací fosfolipázy C či přímým ovlivněním iontových kanálů. Hlavním principem je však hyperglykémie, glukóza zpracovávaná intracelulárně v Krebsově cyklu vede ke zvýšení produkce ATP. Získané ATP uzavírá ATP-dependentní draslíkový kanál a tím vyvolá depolarizaci membrány nutnou k otevření Ca^{2+} -kanálů. Zvýšení intracelulárního poolu Ca^{2+} následně vyvolá sekreci inzulínu²⁸.

Fyziologická odpověď inzulínu na sekreční podnět je dvoufázová (obr. 3) – časná fáze inzulínové sekrece začíná během dvou minut po požití potravy a pokračuje zhruba dalších 10–15 minut. Následuje jí pozdní fáze sekrece inzulínu, která přetrvává, dokud není nastolena normoglykémie. U DM 2. typu je výrazně utlumena časná fáze a pozdní fáze je

typicky hyperinzulinemická. Dysfunkce první fáze inzulínové sekrece má významný klinický dopad, protože chybí rychlý nástup účinku inzulínu v periférii a dochází k velkým výkyvům glykémii po jídle. Přitom postprandiální hyperglykémie je v současnosti považována za nezávislý rizikový faktor rozvoje makrovaskulárních komplikací²⁴.

Obr. 3: Odpověď inzulínu na sekreční podnět²⁴



4. DIABETES MELLITUS

4.1. Klasifikace a příčiny vzniku DM

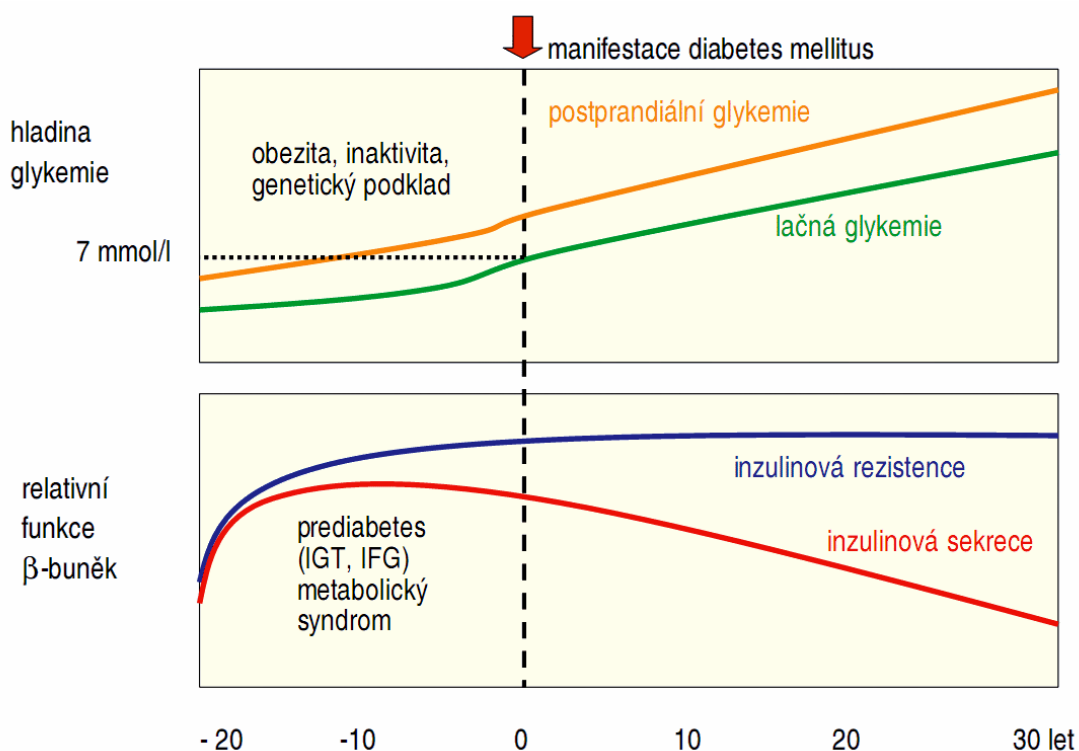
Diabetes mellitus je vyvolán absolutním nebo relativním nedostatkem inzulínu, což mimo jiné vede k vzestupu koncentrace glukózy v plazmě. Podle příčin a průběhu se rozlišuje několik typů DM³.

Tabulka 2: Klasifikace diabetes mellitus a poruch glukózové homeostázy¹

Diabetes mellitus	Obvyklá zkratka
Diabetes mellitus typ 1	DM typ 1 (dříve IDDM [*])
imunitně podmíněný	
idiopatický	
Diabetes mellitus typ 2	DM typ 2 (dříve NIDDM [*])
Ostatní specifické typy diabetu	
Gestační diabetes mellitus	GDM
Hraniční poruchy glukózové homeostázy	HPGH
Zvýšená glykémie nalačno	IFG (impaired fasting glucose)
Porušená glukózová tolerance	PGT

* IDDM – insulin dependent diabetes mellitus; NIDDM – non insulin dependent diabetes mellitus

Obr. 4: Přirozený vývoj diabetes mellitus²⁴



4.1.1. Diabetes mellitus typ 1

U typu 1 jde o absolutní nedostatek inzulínu, pacient je odkázán na jeho podávání. Příčinou je léze B-buněk Langerhansových ostrůvků, obvykle vyvolaná autoimunitním onemocněním, které může být následkem virové infekce. Ostrůvky jsou infiltrovány T-lymfocyty a lze prokázat autoprotilátky proti tkáni ostrůvků (islet cell antibodies = ICA) a proti inzulínu (insulin autoantibodies = IAA). Někdy lze prokázat ICA i několik let před manifestací onemocnění. Jakmile zaniknou B-buňky, ICA opět klesají. 80 % pacientů tvoří protilátky proti glutamátdekarboxyláze, exprimované v B-buňkách. DM typu 1 se vyskytuje u nositelů určitých HLA-antigenů (HLA-DR3 a HLA-DR4), jde tedy o genetickou dispozici³.

4.1.2. Diabetes mellitus typ 2

Typ 2 je daleko častější formou diabetu. I zde hraje genetická dispozice důležitou roli. Jde však o relativní nedostatek inzulínu a pacienti nejsou nutně odkázáni na jeho exogenní přívod. Sekrece inzulínu může být normální nebo dokonce větší, avšak cílové orgány vykazují vůči inzulínu sníženou toleranci.

Pacienti s diabetem typu 2 mají většinou nadváhu. Obezita je následkem genetické dispozice, příliš bohaté konzumace potravin a příliš malého pohybu. Nevhodný poměr mezi přísunem energie a její spotřebou zvyšuje koncentraci mastných kyselin v krvi, což zase snižuje využití glukózy ve svalové a tukové tkáni. Důsledkem je inzulínová rezistence, která nutně vede k vyššímu výdaji inzulínu³.

Relativní nedostatek inzulínu může dále vzniknout působením autoprotilátek proti receptorům nebo proti inzulínu, a velmi zřídka i v důsledku defektů ve složení inzulínu, uspořádání inzulínového receptoru nebo nitrobuněčného přenosu signálu³.

4.1.3. Ostatní specifické typy diabetu

Genetické defekty funkce B-buněk – typ MODY – forma diabetu 2. typu s dominantní autozomální dědičností, která se manifestuje do 25 let u štíhlých jedinců a je více než 5 let kontrolovatelná bez podávání inzulínu. Není přítomna IR. Dnes je známo 6 podskupin.

Genetické defekty účinku inzulínu – zahrnuje například defekt inzulínových receptorů

Onemocnění exokrinního pankreatu – chronická pankreatitida, karcinom pankreatu, hemochromatóza, cystická fibróza

Endokrinopatie – akromegalie, Cushingův syndrom, feochromocytom, hypertyreóza

Chemikáliemi a léky indukovaný diabetes – vacor, pentamidin, kyselina nikotinová, glukokortikoidy, tyreoidální hormony, diazoxid, adrenergní agonisté, thiazidy, fenytoin, interferon a ostatní

Infekce – kongenitální rubeola, cytomegalovirus

Neobvyklé formy imunologicky podmíněného diabetu – „Stiff-man“ syndrom, protilátky proti inzulinovému receptoru

Genetické syndromy občas provázené diabetem – Down, Klinefelter, Turner, Wolfram, Friedreichova ataxie, Huntingtonova chorea, Laurence-Moon-Biedl, myotonická dystrofie, porfyrie, Prader-Willi¹.

4.1.4. Gestační diabetes mellitus

U zdravých žen dochází během těhotenství k řadě metabolických změn. Jsou značně zvýšené hladiny pohlavních hormonů, estrogenu a progesteronu. Dále je zvýšena hladina kortikoidů, které obecně zvyšují glykémii. V krvi se navíc objevuje placentální laktogen, což je silný antagonist inzulínu. Výsledkem těchto hormonálních změn je tendence k růstu hladiny glukózy v krvi, glukózové intoleranci. Tělo matky je nuceno značně zvýšit tvorbu inzulínu. Pokud ale nedokáže dříve naprosto zdravá euglykemická žena v těhotenství vytvořit potřebné vysoké množství inzulínu, projeví se určitá nedostatečná funkce pankreatických beta buněk vytvářet podstatně vyšší množství inzulínu. Tento stav se nazývá gestační diabetes⁶.

4.1.5. Hraniční poruchy glukózové homeostázy

Jedná se o hraniční stav, kdy koncentrace glukózy nalačno či po orálním glukózovém tolerančním testu je vyšší než normální, ale nižší než u klinického diabetu. Asi čtvrtina případů přechází v DM typ 2. Hodnoty glykémie nalačno jsou $\geq 5,6$ a $< 7,0$ mmol/l, ve 120 min oGTT $\geq 7,8$ a $< 11,1$ mmol/l⁷.

4.2. Symptomy DM

Každá osoba nevykazuje stejné příznaky DM. Jedním z důvodů je skutečnost, že hormonální rovnováha je u každé osoby jiná a její autoimunitní systém se vcelku liší. Symptomy DM jsou závislé na několika faktorech: typ DM, stádium vývoje této choroby, věk pacienta, životní styl a stravovací podmínky, dědičné faktory onemocnění, přítomnost dalších komplikací DM⁸.

Typické příznaky jako žízeň, polydipsie a polyurie (spolu s nykturií) se vyskytují u rozvinutého onemocnění. Jindy si pacient všimne hubnutí při normální chuti k jídlu, únavy, nevykonnosti, malátnosti, případně kolísání zrakové ostrosti. Při těžké dekompenzaci může dojít až k poruše vědomí. Velmi často však na počátku diabetu zejména 2. typu příznaky zcela chybí a nález hyperglykémie může být překvapením⁵.

Dále se mohou objevit kožní problémy jako je např. svědění, které je pocíťováno hlavně v okolí pohlavních orgánů. Dále se objevují pocity mravenčení v kůži a svědivý pocit v rukou a nohách. Jedním velmi závažným symptomem je snížené hojení ran, které způsobuje komplikace. V několika částech těla, zejména v dolní části zad a končetinách se mohou vyskytovat bolesti. Tyto bolesti po použití analgetik neustupují. U mužů se často vyskytuje impotence způsobená DM⁸.

4.3. Diagnóza DM

Diagnóza DM a hraničních poruch glukózové homeostázy se určuje na základě měření glykémie (koncentrace glukózy) ve venózní plazmě⁵.

4.3.1. Náhodná glykémie

Přítomnost klasických příznaků cukrovky + náhodná glykémie 11,1 mmol/l⁵.

4.3.2. Glukóza v plasmě žilní krve nalačno – FPG – Fasting Plasma Glucose

Vyloučení DM < 5,6 mmol/l

Zvýšená FPG (IFG, prediabetes) $\geq 5,6$ mmol/l a < 7,0 mmol/l

DM $\geq 7,0$ mmol/l (nutno potvrdit opakovaným měřením)¹⁰

4.3.3. Orální glukózový toleranční test

Po odběru krve nalačno vypije pacient 75 g glukózy rozpuštěné v 300 ml vody nebo velmi slabého čaje. Hodnota glykémie se měří po 120 minutách.

oGTT se používá k potvrzení diagnózy DM v případě, že diagnóza není jednoznačně potvrzena nálezem FPG vyšší než 7,0 mmol/l. Jde jednak o stavy s hraniční FPG (IFG 5,6–6,99 mmol/l), jednak v situacích s FPG nižší než 5,6 mmol/l, při nichž bylo vysloveno podezření na poruchu tolerance glukózy z předchozích vyšetření nebo jedná-li se o jedince se zvýšeným rizikem vzniku diabetu. Při nálezů porušené glukózové tolerance se oGTT opakuje ve dvouletých intervalech.

Pokud je hodnota glykémie za 2 hodiny $\geq 7,8$ a $< 11,1$ mmol/l, vyšetření je hodnoceno jako hraniční porucha glukózové homeostázy. Pokud je hodnota glykémie za 2 hodiny $\geq 11,1$ mmol/l, vyšetření je hodnoceno jako diabetes mellitus⁹.

Postprandiální glykémie je definovaná jako koncentrace glukózy v plazmě (plné krvi) za 60–120 minut po běžném jídle (odlišuje se tedy od glykémie po podání glukózy, zvané jako pozátěžová glykémie). U zdravých a štíhlých jedinců je dosaženo vrcholu glykémie za ± 60 min a hodnota krevního cukru nepřesahuje 6,8 mmol/l. Příčinami zvyšování postprandiálních glykemií nad fyziologické rozmezí jsou přítomná inzulinová rezistence a/nebo porucha inzulinové sekrece⁵⁸.

4.3.4. Glykosylovaný hemoglobin HbA_{1c}

Glykosylovaný (glykovaný) hemoglobin je hemoglobin s vázanou glukózou na své molekule. Míra glykosylace, tj. množství vázané glukózy odráží dlouhodobě koncentraci glukózy v krvi – glykémii¹¹.

Při odběru pacient nemusí být nalačno a výsledky nelze zkusit přechodnou dietou, neadekvátním a nezdravým hladověním dlouhé hodiny před ranním odběrem krve, ale ani dodržováním přísné životosprávy několik dnů před odběrem. Stanovení HbA_{1c} ukazuje v podstatě kompenzaci DM u pacienta v posledních 4 až 6 týdnech. HbA_{1c} vyjadřujeme jako procento glykovaného hemoglobinu z celkového hemoglobinu v krvi. U zdravého člověka se hodnoty HbA_{1c} pohybují v rozmezí 2,8–4,0 %¹².

Tabulka 3: Rozlišení tří stupňů kompenzace u diabetika¹²

Stupeň kompenzace	Hodnota HbA _{1c}
Výborná kompenzace	do 4,5 %
Uspokojivá kompenzace	4,5 % - 6,0 %
Neuspokojivá kompenzace	nad 6,0 %

4.3.5. Glykosurie

Glykosurie je přítomnost cukru, nejčastěji glukózy v moči, jako následek vyšší hladiny cukru v krvi při DM¹¹. Glykosurie se objevuje při vyšších hladinách glykemií, pokud přesáhnou tzv. ledvinový práh (obvykle hodnota 10 mmol/l). Nadbytek glukózy je strháván do primární moči, tělo jej zpátky nevstřebává, a proto se v definitivní moči začíná objevovat cukr¹³. Množství glukózy, které není reabsorbováno ledvinami, je obvykle menší než 0,1 %. Dospělí vyloučí asi 65 mg glukózy denně¹⁴.

4.3.6. Měření hladiny proinzulinu a C-peptidu

Proinzulin je peptid, při jehož štěpení vzniká inzulin a C-peptid¹¹. Stanovení C-peptidu jako ukazatele endogenní sekrece inzulinu, pokud vzniknou nejasnosti v klinickém obrazu, se využívá k diferenciální diagnostice mezi 1. a 2. typem diabetu. Doporučuje se vyšetření za bazálních podmínek nalačno a po stimulaci obvykle standardní snídaní. U diabetiků 1. typu bývá již jeho bazální hodnota snížena někdy až k nule. U diabetiků 2. typu bývá jeho hodnota normální, ale při přítomné inzulinové rezistenci i zvýšená. S progresí diabetu 2. typu však hodnota C-peptidu klesá⁵.

Referenční rozmezí je 0,37–1,47 nmol/l. Koncentrace C-peptidu po stimulaci glukózou nebo glukagonem by měla být trojnásobná. Koncentrace C-peptidu po oGTT: v čase 0 minut 520 ± 169 pmol/l, v čase 35 minut 2274 ± 1116 pmol/l, v čase 65 minut 3067 ± 987 pmol/l, v čase 95 minut 3488 ± 1038 pmol/l, v čase 125 minut 3008 ± 593 pmol/l¹⁵.

4.4. Komplikace DM

4.4.1. Akutní komplikace DM

4.4.1.1. Hypoglykémie

Pod hypoglykemií rozumíme zpravidla patologický stav snížené koncentrace glukózy provázený klinickými, humorálními a dalšími biochemickými projevy. Tradičně se jako hranice hypoglykémie udává hodnota 3,3 mmol/l v kapilární plasmě.

Příznaky hypoglykémie jsou dvojího rázu. Porucha oxidačního metabolismu se projevuje již při mírném poklesu glykémie sníženou neuropsychickou výkonností, později nevolností, bolestí hlavy, zamlženým viděním, poruchou jemné motoriky, celkovou slabostí, křečemi a později bezvědomím. Druhá skupina projevů je vyvolána aktivací sympatoadrenálního systému a zvýšenou sekrecí adrenalinu. Dostavuje se třes, pocení, tachykardie, nervozita, hlad. Je-li vznik hypoglykémie náhlý, převládají více příznaky adrenalinové, je-li spíše postupný, jsou v popředí příznaky centrální, jež se někdy vyznačují jen obtížně vysvětlitelnou slabostí a sníženou psychickou výkonností¹.

4.4.1.2. Hyperglykemické (hyperosmolární) kóma

Hyperglykemické (hyperosmolární, neketogenní) kóma je akutní komplikací především u diabetu typu 2 s velmi vážnou prognózou. Je charakterizováno extrémní hyperglykemií s těžkou dehydratací, častým vznikem renální insuficience různého stupně a poruchami vědomí.

Nejčastějšími příčinami vzniku hyperglykemického kómatu jsou stavy znemožňující nemocnému dostatečný příjem vody při osmotické diuréze z narůstající hyperglykémie. Plně rozvinutému stavu předchází různě dlouhé období žízně a polyurie s postupnou dehydratací a poruchami vědomí. Při prvním kontaktu již může být nemocný v kómatu, mohou se objevit křeče nebo ložiskové neurologické příznaky. Častá je hypotenze při hypovolémií¹.

4.4.1.3. Diabetická ketoacidóza

Diabetická ketoacidóza je akutní metabolickou komplikací inzulin-dependentního diabetu, vyvolanou nedostatkem inzulinu (obvykle spíše relativním než absolutním) a zvýšenou produkcí kontraregulačních hormonů. Je charakterizována metabolickou acidózou při vzestupu hladiny ketolátek, téměř vždy významnou hyperglykemií.

Důsledkem hyperglykémie je vystupňovaný pocit žízně, polyurie, polydipsie, při pokročilé dehydrataci slabost, závrať a ortostatická hypotenze. Prohlubující se ketoacidóza se projevuje nevolností, zvracením, v těžších případech až extrémní dušností. Pozdním projevem jsou poruchy vědomí, které mohou vyústit do kómatu. Při fyzikálním vyšetření zjišťujeme acidotické (Kussmaulovo) dýchání, známky dehydratace¹.

4.4.1.4. Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je metabolická acidóza s vysokou hodnotou anion gapu, která vzniká při zvýšené tvorbě laktátu nebo jeho snížené utilizaci. Vyvíjí se obvykle při nedostatečném přísunu nebo využití kyslíku ve tkáních, ale může se vyskytnout také u stavů, kdy je oxygenace tkání normální. Zvýšená hladina laktátu v krvi je projevem porušené rovnováhy mezi tvorbou laktátu a jeho využitím. U některých hypermetabolických stavů se může vyskytnout mírné zvýšení laktátu v krvi bez současného snížení pH krve. Hodnoty laktátu v krvi jsou u tohoto stavu obvykle nižší než 5 mmol/l. U pravé laktátové acidózy je koncentrace laktátu v krvi vyšší než 5 mmol/l, provází významnou hemodynamickou a metabolickou dekompenzací a je spojena s nižším pH krve¹⁶.

4.4.2. Chronické komplikace DM

Chronické komplikace mohou být mikrovaskulární (retinopatie, nefropatie, neuropatie) a makrovaskulární (ischemická choroba srdeční, cévní mozkové příhody, ischemická choroba dolních končetin). Makrovaskulární komplikace se vyskytují u diabetu 2. typu častěji než mikrovaskulární⁵.

4.4.2.1. Diabetická retinopatie

Postižení kapilárního řečiště očního pozadí podmiňuje u diabetiků vznik retinopatie. Zatímco po dvou letech trvání diabetu 1. typu je vzácná, po deseti letech se vyskytuje u 50 % diabetiků. Naopak u diabetu 2. typu mohou být pozorovány změny na sítnici již při diagnóze onemocnění, které často probíhá řadu let asymptomaticky.

Pro diabetickou retinopatii jsou typické tři abnormality: kapilární okluze, cévní dilatace a novotvorba cév. Vedle retinopatie se vyskytují u diabetiků změny i v ostatních částech oka, které se souhrnně označují jako diabetická oftalmopatie (např. katarakta aj.).

Stanovení časně diagnózy oftalmoskopicky a fluorescenční angiografií umožní včasné provedení laserové fotokoagulace, která je indikována u pokročilé neproliferativní retinopatie, proliferativní retinopatie a u makulárního edému. Speciálním výkonem u pokročilých forem a komplikací je vitrektomie. Důležitá je však prevence uvedených změn, která spočívá v co nejlepší kompenzaci diabetu²¹.

4.4.2.2. Diabetická nefropatie

Progredující postižení ledvin u diabetiků se vyznačuje albuminurií, arteriální hypertenzí a postupným selháním funkce ledvin. U diabetu 1. typu se diabetická nefropatie vyskytuje asi ve 20 % a dalších 25 % pacientů má trvalou mikroalbuminurii, kdežto u diabetu 2. typu je relativní výskyt nižší. Přítomnost nefropatie vrcholí po 15 letech trvání diabetu, v dalších letech se její nový výskyt již snižuje.

V ledvinách dochází ke změnám vedoucím k poruše bazální membrány glomerulů (ztluštění a zvýšená permeabilita), přičemž je současně přítomna expanze mesangia. Změny se projevují postupně narůstajícím únikem proteinů do moči (nejdříve albuminurií, později proteinurií) a v pokročilém stadiu se vyvíjí selhání ledvin a nefrotický syndrom.

Jako diabetická nefropatie se označují odchylky podmíněné diabetem, které mohou vyústit až do klasického obrazu difuzní nebo ložiskové interkapilární glomerulosklerózy. Vedle změn příznačných pro diabetickou nefropatii se vyskytují u diabetiků i jiná onemocnění ledvin podobně jako u nediabetiků (např. intersticiální nefritida, vaskulární nefroskleróza), která vedou k morfologickému postižení ledvin. Posledním stadiem diabetické nefropatie je renální insuficience, kdy dochází k selhání funkce ledvin a k potřebě dialýzy, event. transplantace.

Diagnóza diabetické nefropatie vychází z nálezu albuminurie, resp. proteinurie a z hodnocení dalších laboratorních parametrů a klinického obrazu pacienta. Přítomnost mikroalbuminurie je třeba ověřit opakovaným vyšetřením moči. U diabetika 2. typu je nález mikroalbuminurie ukazatelem globální vaskulární poruchy. Morfologické ověření biopsií ledvin se v typickém případě neprovádí, ale při pochybnostech je vhodná spolupráce s nefrologem.

Léčba diabetické nefropatie je zaměřena na kompenzaci diabetu a krevního tlaku. Při intenzivní léčbě inzulinem je třeba pamatovat, že s progresí selhání ledvin se potřeba inzulinu snižuje, a nesníží-li se jeho dávky, objevují se hypoglykémie. Použití PAD s výjimkou gliquidonu je u snížené funkce ledvin kontraindikováno, u rozvinutých forem je vhodná jen léčba inzulinem. Požadované cílové hodnoty krevního tlaku jsou nižší než 125/80 mm Hg. Také léčba ostatních poruch (dyslipidémie, poruchy metabolismu vápníku aj.) je nezbytná. Součástí jsou i dietní opatření zajišťující přiměřenou vodní bilanci a regulovaný příjem proteinů (do 1,0 g na kilogram hmotnosti), které se při selhání funkce řídí zásadami léčby chronické renální insuficience.

Prevence vychází z úsilí o co nejlepší kompenzaci diabetu a krevního tlaku. Již první stadium se rozvíjí dříve a rychleji při špatné kompenzaci choroby. Ještě stadium s mikroalbuminurií je reverzibilní a dobrá kompenzace tlaku i glykemií může značně zpomalit její další vývoj. Požadavek normotenze vede k agresivní a často kombinované léčbě krevního tlaku, zejména s využitím inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu a blokátorů receptorů AT1 pro angiotensin II²¹.

4.4.2.3. Diabetická neuropatie

Postižení nervů je u diabetu nejčastější komplikací, která se vyskytuje u více než 50 % diabetiků. Vyznačuje se poruchou funkce i morfologie nervu. Mikroskopická vyšetření nervů u diabetiků ukázala změny samotných nervových buněk, u nichž je vystupňována apoptóza (programovaná smrt), dále změny v myelinizaci nervů (segmentární demyelinizace) s postižením Schwannových buněk, a konečně výrazné odchylky v endoneuriu s nálezem typické diabetické mikroangiopatie postihující kapilární úseky vasa nervorum. Hypoxie a snížená perfuze ve vasa nervorum je stimulem pro rozvoj neuropatie.

Podle postižených nervů se rozlišují dvě klinicky významné skupiny, a to diabetická periferní (somatická) neuropatie a autonomní (vegetativní) neuropatie.

Periferní neuropatie

Podle lokalizace nálezů a příznaků se periferní neuropatie třídí na symetrické distální (senzitivní a motorické), symetrické proximální (motorické) a dále na fokální a multifokální neuropatie. Distální neuropatie je nejčastější komplikací, která podmiňuje poruchy citlivosti rukou a nohou, způsobuje až nesnesitelné noční bolesti zejména v dolních končetinách, často vede k trofickým změnám a podílí se na vzniku diabetické nohy. Jindy pacient necítí bolest při poranění nebo spálení na končetině, což vede ke špatně se hojícím defektům. Při vyšetření se zjišťuje porucha kožní citlivosti, porucha vibračního čítí (ladičkou) nebo vymizení šlachových reflexů. Při náhlé dekompenzaci diabetu se může objevit akutní bolestivá neuropatie.

K fokálním neuropatiím se řadí proximální amyotrofie postihující svalstvo pánevního pletence a stehen, především u starších mužů s diabetem 2. typu. Dochází k poruchám chůze, v popředí je slabost a myalgie. Prognóza je však dobrá, i když úprava trvá měsíce až roky. Jinou skupinou jsou mononeuropatie a radikulopatie postihující jen oblast náležející k postiženému nervu. Sem patří i kraniální neuropatie s klinickými projevy diplopie, strabismu a ptózou víčka, které jsou podmíněny zpravidla monoparézou příslušného nervu (n. III, IV, VI). Podobně se vyskytne i periferní paréza lícního nervu. Při náhlém zlepšení kompenzace diabetu se může objevit tzv. inzulinová neuritida s bolestivými projevy, která po několika týdnech většinou spontánně ustupuje.

Diagnóza periferní neuropatie se stanoví z klinického obrazu a orientačně z vyšetření desetigramovými monofilamenty (taktilní čítí), ladičkou (hluboké čítí) nebo biothesiometrem (vibrační čítí). Speciální neurologické vyšetření zahrnuje i elektromyografii. Léčba je obtížná, často málo účinná, zvláště u algických forem. I zde je snaha o co nejlepší kompenzaci diabetu. Terapie vitaminy B je většinou bez účinku, bolestivé formy lze někdy zlepšit mexiletinem nebo karbamazepinem či antidepresivy (např. amitriptylinem). Na bolestivé oblasti se doporučuje i lokální aplikace masti obsahující capsaicin. Určité účinky se dosáhly s kyselinou γ -linolenovou či thioktovou (lipoovou), které se považují za potenciálně kauzální farmaka.

Autonomní neuropatie

Postižení vegetativního nervového systému při diabetu vede k orgánovým nebo systémovým projevům, které se promítají do příslušné oblasti (kardiovaskulární, gastrointestinální, urogenitální). Nejčastějšími projevy postižení KVS systému jsou

poruchy regulace srdeční frekvence (vymizení respirační arytmie) s tachykardií a poruchy regulace krevního tlaku. Problémem může být ortostatická hypotenze vedoucí ke kolapsům. Bezbolestný infarkt myokardu či náhlá smrt se dávají též do souvislosti s postižením autonomních nervů při diabetu. V oblasti trávicího systému přinášejí problémy poruchy evakuace žaludku na podkladě gastroparézy a diabetické průjmy, případně obstipace při poruchách střevní motility. V oblasti urogenitální se vyskytuje jednak porucha vyprazdňování močového měchýře (neurogení měchýř) s reziduem způsobujícím častější uroinfekce, jednak poruchy erekce a retrográdní ejakulace, která může být příčinou neplodnosti. Konečně i sudomotorické změny vedoucí k anhidróze dolních končetin či pocení hlavy a horní části trupu po jídle jsou projevem vegetativní neuropatie.

Diagnóza se opírá o celkem typickou klinickou symptomatologii a orientační vyšetření KVS změn (reakce tepové frekvence na Valsalvův manévr a hluboké dýchání či reakce tlaku na vertikalizaci). K objektivizaci poruch v trávicím či urogenitálním traktu jsou zapotřebí specializovaná vyšetření. Léčba autonomní neuropatie je převážně symptomatická, použití některých léků se v poslední době ukazuje jako účinné (itoprid u gastroparézy či sildenafil u erektilní dysfunkce)²¹.

4.4.2.4. Ateroskleróza a DM

Změny ve větších cévách při diabetu jsou podmíněny aterosklerózou, nejde tedy o specifické komplikace diabetu. Diabetes jen urychluje postižení cév, které nastupuje dříve a vyskytuje se 2–4krát častěji než u zdravé populace, takže se značně zvyšuje morbidita a mortalita především u diabetiků 2. typu. Pro aterosklerózu u diabetika jsou charakteristické: 24násobný výskyt v porovnání s nediabetiky, stejně časté postižení žen jako mužů, časnější vznik a rychlejší progresse, difúznější postižení.

Ateroskleróza je morfologickým podkladem diabetické makroangiopatie, dnes se považuje za zánětlivé postižení cévní stěny. Na jejím rozvoji se podílejí změny, které jsou důsledkem kumulace rizikových faktorů (věk, rodinná zátěž, arteriální hypertenze, dyslipidémie, kouření), přičemž hyperglykémie je pouze jedním z nich.

K nim přistupuje u diabetiků 2. typu zejména inzulinová rezistence jako součást metabolického syndromu vedle poruch fibrinolýzy, které dále zhoršují vývoj cévních změn. Synergický účinek dyslipidémie a hyperglykémie vede k vystupňování oxidačního stresu, jehož produkty (lipoperoxidy a glykoxidované lipidy) jsou nejen

zdrojem pro tvorbu ateromových plátů, ale i aktivátorem cytokinů, a tím i spouštěčem řetězce zánětlivých změn cévní stěny²¹.

S diabetem se dále často kombinují dyslipoproteinémie, další endokrinopatie (např. thyreopatie), infekce (zejména chronické či recidivující), ale také postižení jater (např. steatohepatitis)⁵.

5. LÉČBA PERORÁLNÍMI ANTIDIABETIKY

Perorální antidiabetika jsou preparáty určené výhradně k léčbě DM typu 2. Strategie léčby se mění s důrazem na časné zahájení farmakologické léčby lékem první volby metforminem. Od PAD nevyžadujeme pouze snížení glykemií, ale řadu dalších schopností jako dlouze trvající a nezměněný účinek, nezvyšování hmotnosti, minimální vedlejší účinky a pozitivní ovlivnění kardiovaskulárního rizika²⁰.

Pro správný výběr PAD je třeba znát nejen glykémii na lačno, ale také PPG, dále je třeba zohlednit přítomné KI. Protože osoby s DM jsou zatíženy velmi vysokým rizikem KVS příhod (2–4krát vyšší proti nediabetické populaci odpovídajícího věku), je upřednostňována taková léčba, která přináší snížením rizika srdečních a cévních chorob prospěch navíc, vedle sobě vlastního účinku hypoglykemického¹⁸. Dále se 15–20krát častěji vyskytuje ischemická choroba dolních končetin. Riziko KVS smrti je natolik vysoké, že novodobá terapeutická doporučení jsou velmi přísná a doporučují diabetikům bez známek ischemické choroby srdeční léčbu stejně razantní, jako u nediabetiků, kteří již infarkt myokardu prodělali. Statistická data a výsledky studií vybízejí k multifaktoriální terapeutické intervenci již od momentu diagnostiky DM 2. typu. Výsledky studie STENO 2 jsou vodítkem k snížení KVS rizika nemocných s DM 2. typu: léčba hyperglykémie, léčba dyslipidémie, podávání ACE-inhibitorů i nemocným s normotenzí a možné podávání malé dávky kyseliny acetylsalicylové. Vysoké riziko KVS komplikací u diabetiků 2. typu vedlo také k vytvoření přísných kritérií na kompenzaci (tabulka 4)²².

Tabulka 4: *Kritéria kompenzace a cíle léčby u dospělých diabetiků dle ČDS²³*

	Výborná	Uspokojivá	Neuspokojivá
glykémie nalačno (mmol/l)	4,0–6,0	6,0–7,0	nad 7,0
glykémie po jídle (mmol/l)	5,0–7,5	7,5–9,0	nad 9,0
HbA _{1c} %	pod 4,5	4,5–6,0	nad 6,0
celkový cholesterol (mmol/l)	pod 4,5	4,5–5,0	nad 5,0
HDL-cholesterol (mmol/l)	nad 1,1	1,1–0,9	pod 0,9
LDL-cholesterol (mmol/l)	pod 2,6	2,6–3,0	nad 3,0
triacylglyceroly (mmol/l)	pod 1,7	1,7–2,0	nad 2,0
hmotnostní index BMI (kg/m ²)			
muži	21–25	25–27	nad 27
ženy	20–24	24–26	nad 26
krevní tlak (mmHg)	pod 130/80	–	nad 130/80

Při hledání optimální kombinace perorálních antidiabetik je vhodné také zohlednit dobu trvání diabetu 2. typu (popřípadě dobu od stanovení diagnózy). U řady nemocných je po delší době trvání nemoci nutně lékem volby exogenní inzulin, zprvu nejlépe v kombinaci s vybranými perorálními antidiabetiky¹⁸.

V praxi výborných výsledků kompenzace dosahuje pouze malá část nemocných. Důsledné dodržování režimových opatření (dietní a pohybový program) i léčba medikamentózní vyžadují dlouhodobou ochotu nemocného spolupracovat. Zodpovědný přístup k léčbě je ovlivněn věkem nemocného a jeho socioekonomickým zázemím, délkou trvání diabetu, přítomností a stupněm chronických komplikací diabetu, ostatními závažnými chorobami. DM 2. typu je navíc heterogenní skupinou onemocnění s rozdílně zastoupeným podílem inzulinové rezistence a inzulinové deficience. S délkou trvání diabetu se poměr obou složek mění a důsledkem progresu ID je nutnost změny léčby DM a zahájení léčby inzulinem. IR je společně s glukozotoxicitou a lipotoxicitou považována za příčinu apoptózy B-buněk a prohloubení inzulinového deficitu nemocného. Nepříznivý efekt IR se projeví i v hyperglykémii v důsledku jaterní glukoneogeneze a současně i ve snížené utilizaci glukózy v buňkách tukové a svalové tkáně. Během pěti let léčby PAD dojde až u 50 % nemocných k selhání účinku antidiabetika.

PAD prošla od svého objevení dlouhým vývojem a podstatné změny se týkaly nejen minimalizace účinné dávky a vývoje nových preparátů s variabilitou rychlosti nástupu a síly účinku, ale zejména snížení rizika nežádoucích účinků a bezpečnosti léčby²².

PAD mohou upravovat sekreci inzulinu (tj. množství uvolňovaného inzulinu i dynamiku sekrece), ale také ovlivňovat IR – tj. snižovat hyperglykémii snížením jaterní produkce glukózy a zvýšením utilizace glukózy v periferních tkáních. Doposud však žádný lék nedokáže DM vyléčit, dokáže maximálně jen zpomalit přirozený vývoj nemoci¹⁹.

Diabetes 2. typu souvisí s obezitou, neboť významně zhoršuje IR. Pokud je antiobezitikem dosaženo významného snížení hmotnosti, je provázáno také zlepšením kompenzace diabetu. Z tohoto důvodu jsou antiobezitika zařazena mezi PAD²⁵.

Tabulka 5: Přehled perorálních a jiných antidiabetik²⁴

Sekretagoga inzulinu (ovlivňují inzulinovou sekreci)	
sulfonylureová sekretagoga	glibenklamid, gliklazid, glipizid, gliquidon, glimepirid
nesulfonylureová sekretagoga	repaglinid, nateglinid
Léky ovlivňující inzulinovou rezistenci	
biguanidy	metformin
thiazolidindiony	rosiglitazon, pioglitazon
Inhibitory α -glukosidázy	akarbóza, miglitol
Inkretinová mimetika a analoga	exenatid, liraglutid
Inhibitory dipeptidylpeptidázy IV – gliptiny	sitagliptin, vildagliptin
Antiobezitika	
s centrálním účinkem	sibutramin
inhibitory střevních lipáz	orlistat

5.1. Sulfonylureová sekretagoga inzulinu

Tato skupina byla objevena náhodně v roce 1942, kdy se při experimentech na zvířatech zjistily hypoglykemizující účinky některých antibakteriálních sulfonamidů. Záhy byl připraven karbutamid, který byl ale brzy vyřazen z terapie pro toxické účinky na kostní dřeň. Tolbutamid jako první široce používané PAD byl uveden do praxe roku 1956 a dal základ 1. generaci derivátů sulfonylmočoviny²⁶.

V současné době můžeme volit z pěti různých molekul SU-PAD řazených k druhé generaci – glibenklamid, glipizid, gliklazid, gliquidon a glimepirid, zastoupených v různých přípravcích, které se liší délkou účinku, rychlostí jeho nástupu, silou hypoglykemizujícího účinku, metabolizací a eliminací, rizikem hypoglykemie, ale například také vazbou na SUR receptory v jiných buňkách (myokardu, cévní stěny). Tyto všechny faktory mohou determinovat volbu SU-PAD u konkrétního nemocného²⁷.

MÚ: SU-PAD se váží na SUR receptory B-buněk, na těchto buňkách Langerhansových ostrůvků blokují kaliový kanál, následně dochází ke zvýšení intracelulární kalcemie v B-buňkách. To má za následek přiblížení sekrečních granul k povrchu B-buňky a uvolnění v nich uloženého, tedy již preformovaného inzulinu do oběhu. Z toho vyplývá, že nedochází k tvorbě inzulinu de novo.

Draslíkový kanál B-buněk je oktametrický komplex skládající se ze 4 draslíkových dovnitř směřujících podjednotek, které tvoří póly kanálů, z nichž každý je spojen s regulačním proteinem SUR-1. 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. Pomocí afinity k jednotlivým SUR podjednotkám se vyznačuje selektivita jednotlivých SU-PAD k pankreatické buňce.

Dalším efektem sulfonylureových preparátů je snížení hladiny glukagonu a jaterní glukoneogeneze, zvýšení hladiny somatostatinu a zvýšení vazby inzulinu na cílové receptory. Účinek SU-PAD na IR je sekundární, a to cestou eliminace hyperglykémie^{24, 28}.

Extrapankreatické účinky: Extrapankreatické účinky se dělí na hypoglykemizující a nehypoglykemizující.

Hypoglykemizující účinky snižují glykémii četnými mechanismy působícími ve spolupráci se stimulovanou inzulinovou sekrecí. Patří mezi ně hlavně: stimulace inzulinem podporovaného transportu glukózy ve svalech a tukové tkáni, stimulace translokace glukózových transportérů (GLUT1 a GLUT4), stimulace aktivity

glykogensyntetázy, snížení glukoneogeneze, potenciace inzulinem zprostředkované lipogeneze v játrech.

Z nehypoglykemizujících extrapancreatických účinků se jedná hlavně o ovlivnění alterovaného hemokoagulačního systému, schopnost snížení oxidačního stresu a zánětlivých parametrů podporujících urychlený rozvoj aterosklerózy, ovlivnění některých složek lipidového spektra a lipoperoxidace²⁸.

I: SU-PAD jsou indikována nemocným, u nichž převažuje ID. Léčba SU-PAD nemůže být účinná u diabetika 1. typu, kde jsou autoimunitním procesem B-buňky destruovány. Selhává však i u diabetika 2. typu, který je velmi špatně kompenzován, protože při déletrvající hyperglykémii chybí inzulin v sekrečních granulech – tak lze vysvětlit tzv. primární selhání SU-PAD. Sekundární selhání SU-PAD bývá vysvětlováno prohlubující se ID v průběhu přirozeného vývoje onemocnění. Vzhledem k tomu, že dávka SU-PAD ovlivňuje počet receptorů pro sulfonylureu na povrchu B-buněk (tzv. down regulace – rostoucí dávka snižuje počet receptorů), může se při vysoké dávce léčiva z této skupiny účinek paradoxně snižovat²⁸.

Pro účinnost SU-PAD je nutností alespoň částečně zachovalá inzulinová sekrece s hodnotami C-peptidu nad 0,2 nmol/l či dostatečně zvýšené hodnoty C-peptidu po stimulaci. SU-PAD jsou vhodná pro neobézní pacienty s BMI do 25 kg/m².

NÚ: Nežádoucí účinky se vyskytují přibližně u 3 % pacientů a projeví se zpravidla do dvou měsíců od začátku léčby. Nejčastějším NÚ je hypoglykémie, u starších pacientů a starších typů preparátů i velmi protrahovaná a často i obtížně zvladatelná. Příčinou často bývá snížení či úplné zrušení dodávky jídla, zvýšená tělesná aktivita či interkurentní onemocnění. Hypoglykémii mohou prohlubovat i některá léčiva u polymorbidních pacientů – salicyláty, nesteroidní antirevmatika, allopurinol, betablokátory. Hypoglykémie má delší trvání než po aplikaci inzulinu. Nejvyšší riziko hypoglykémie hrozí při léčbě glibenklamidem, jehož absorpce a vylučování jsou pomalé a metabolity aktivní. U starších nemocných příznaky často imitují cévní mozkovou příhodu a hypoglykémie tak není včasné rozeznána.

Dále je možný vzestup hmotnosti, který bývá způsobený retencí vody při hyperinzulinemií, u preparátů druhé generace ke změně hmotnosti nedochází. Při užívání SU-PAD je možnost jejich vazby na receptory v myokardu či cévní stěně s případným kardiodepresivním účinkem. Z gastrointestinálních příznaků může být přítomna nauzea a vomitus^{19, 28}.

LI: SU-PAD se váží převážně na albumin a mají malý distribuční objem, proto tedy léky uvolňující jejich vazbu k albuminu účinek derivátu SU zvyšují. Jedná se hlavně o salicyláty, sulfonamidy, NSAID, fibráty a trimetoprim. H₂-blokátory, antikoagulancia, IMAO, allopurinol a alkohol potlačují metabolismus či vylučování SU derivátů což zase prodlužuje jejich setrvání v organismu a prodlužuje délku jejich účinku.

Účinek SU-PAD je naopak snižován při léčbě preparáty, jež snižují sekreci či efekt inzulínu. Jde o kortikoidy, estrogeny, thiazidová a kličková diuretika, beta-blokátory. Urychlení vylučování antidiabetik při užívání barbiturátů, rifampicinu či chronickém abúzu alkoholu taktéž snižuje účinnost SU-PAD. Samotný hyperglykemizující účinek mají cyklofosfamid, verapamil a morfin²⁸.

KI: Základní KI užití derivátů SU je DM 1. typu. Další limitací je těhotenství a laktace. Při těžkých stavech (infekce, sepse, operace, orgánová insuficience či nedostatečný příjem potravy) je nutné terapii PAD přerušit a glykémii kompenzovat inzulínoterapií.

SU-PAD jsou kontraindikována při omezení glomerulární filtrace pod 0,5 ml/s, přibližně tedy při hodnotě sérového kreatininu 250 μmol/l. Deriváty SU jsou kontraindikovány při alergii na sulfonamidy²⁸.

Léčebná strategie: SU-PAD jsou indikována u pacientů s DM 2. typu s převažující poruchou sekrece inzulínu, tj. spíše štíhlejšími jedinci s normální hladinou C-peptidu nalačno a nedostatečnou stimulací sekrece po jídle²⁴.

Deriváty SU jsou schopny upravit sekreční poruchu inzulínu, upravují alterovanou první sekreční fázi. Žádoucím očekávaným účinkem SU-PAD je pokles lačné glykémie průměrně o 2–3 mmol/l, postprandiální glykémie o 3–5 mmol/l a HbA_{1c} o 1–2 %. Pokud při léčbě deriváty SU dojde k dlouhodobému poklesu PPG pod 8,5 mmol/l, lze očekávat pokles glykovaného hemoglobinu přibližně o 1 %. Takto vedená terapie je úspěšná.

U jednotlivých pacientů je vhodné zjistit míru postižení inzulínové sekrece a podíl inzulínorezistence. Doporučeno je u každého pacienta provedení stimulačního vyšetření C-peptidu. Před nasazením SU-PAD je vhodné provést základní biochemické vyšetření zahrnující panel renálních a jaterních funkcí.

Pro starší pacienty musí být typ SU-PAD pečlivě volen. Vhodná jsou léčiva s minimálním rizikem rozvoje nežádoucích účinků. S ohledem na rizikovost protrahovaných hypoglykemií volíme většinou lék s řízeným uvolňováním. Taktéž rezignujeme na dosažení optimálních hodnot glykémie, protože u starších pacientů je často glykémie pod 5 mmol/l již vnímána jako hypoglykémie.

Dávkování se u jednotlivých preparátů liší, doporučený postup je zvyšovat dávku SU-PAD do střední dávky. Není efektivní zvyšovat dávku do maximální povolené dávky, naopak efekt léčiva se při takto vedené titraci spíše zmenšuje a hrozí sekundární selhání léčby – PPG je vyšší než 11 mmol/l po dobu delší než 3 měsíce, glykovaný hemoglobin neklesá pod 10 % a váha pacienta je konstantní.

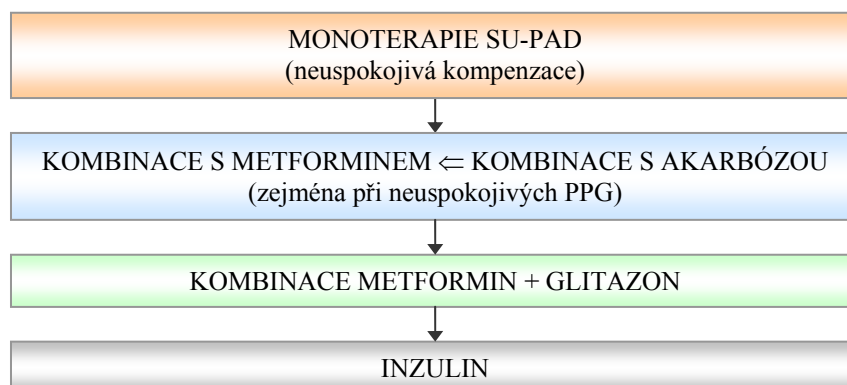
Volbu sulfonylureového preparátu lze upravit dle dominujícího problému. Všechna SU-PAD snižují lačnou glykémii, míru poklesu lze ovlivnit dobou užití antidiabetika. Vhodné je užití půl hodiny před snídaní. U starších pacientů je vzhledem k hrozící hypoglykémii lepší doporučit užití léku po jídle^{27,28}.

Při přetrvávající postprandiální hyperglykémii je nejlépe účinný glipizid, který zvyšuje inzulinosekreci po příjmu jídla. Je-li hyperglykémie spíše trvalá, je indikován preparát dlouhodobě působící – glimepirid, gliklazid, glibenklamid²⁸.

Při neúspěchu snahy o dosažení výborné, event. uspokojivé kompenzace diabetu monoterapií, je nutnost přikročit ke kombinované terapii. Kombinovanou terapii lze volit už od počátku léčby DM. Časné zahájení kombinační léčby má hned dvě výhody. Tou první je, že se léčiva z různých skupin ve svém účinku doplňují a takto nastavená léčba představuje komplexnější nápravu přítomných poruch. Druhou výhodou je výraznější hypoglykemizující účinek, což umožňuje použít nižší dávky obou léčiv, a tím nemocnému zajistit nižší riziko nežádoucích účinků i sekundárního selhání léčby, které vysoké dávky léků v monoterapii, zejména deriváty SU, přinášejí. Navíc jsou k dispozici i kombinované přípravky (fixní kombinace), obsahující v jedné tabletě dvě vhodně se doplňující léčiva. To má rovněž výhodu lepší compliance v užívání, jak bylo potvrzeno postupy medicíny založené na důkazech²⁹.

Nejčastější kombinace SU-PAD je s metforminem. Činíme tak hlavně v případě obézních a inzulino-rezistentních pacientů, kde je primární terapie metforminem zefektivněna přidáním sekretagoga. Naopak metformin přidáváme k zavedené léčbě SU deriváty v případě nedostatečné metabolické kompenzace. Vždy je zachována snaha o dodržení efektivní dávky SU-PAD. Při vysoké ranní glykémii s dostatečným efektem PAD během dne je vhodné uvažovat o přidání večerní dávky inzulinu. Přidání inzulinu k sekretagogům umožňuje užití nízkých dávek obou léčiv a ochranu sekreční funkce B-buňky. Doporučená dávka derivátů SU je při této volbě maximálně střední dávka preparátu²⁸.

V následujícím grafickém schématu jsou znázorněny možnosti kombinace při neúspěchu monoterapie deriváty sulfonylurey (šipka ukazuje postup při neúspěchu předchozí terapie)²⁹.



Selhání léčby preparáty sulfonylurey je multifaktoriální proces, velkou roli v něm sehrává i chronický oxidační stres, jež vede k progresivní destrukci B-buněk. Oxidační stres je známým nepřítelem v rámci DM 1. i 2. typu, podílí se na rozvoji zvláště mikrovaskulárních komplikací, jeho snižování je tedy dalším cílem komplexní léčby diabetu. Na vzniku škodlivých volných reaktivních forem kyslíku se vysokou měrou podílí dlouhodobá hyperglykémie a zvýšená míra volných mastných kyselin. Molekula gliklazidu je díky své chemické struktuře považována za vychytávač volných radikálů, dokáže tedy snižovat míru oxidačního stresu. O gliklazidu rovněž existuje nejvíce informací o protektivní funkci na B-buňku²⁸.

Preparáty první generace chlorpropamid a tolbutamid se dnes již pro své nežádoucí účinky nepoužívají. V terapii SU-PAD se setkáme pouze s léčivou druhé generace.

GLIBENKLAMID (Glucobene, Maninil)

Glibenklamid je nejstarším a z pohledu hypoglykemizující síly nejsilnějším derivátem ze skupiny SU-PAD 2. generace. Chemická struktura glibenklamidu umožňuje vazbu jak na SUR-1 tak na SUR-2A. Tato vazba je tedy zdvojená, a proto špatně reverzibilní a dlouhotrvající. Tím se vysvětluje riziko častých protrahovaných a těžkých hypoglykemií zvláště u starších pacientů s negativním vlivem na KVS systém. Riziko hypoglykémie je ze všech užívaných preparátů na trhu nejvyšší.

Vyznačuje se 24hodinovým a někdy i delším biologickým poločasem, významně tedy snižuje i lačnou glykémii. Metabolizuje se v játrech, eliminován je stejným dílem žlučí a močí.

Dávkování začínáme 2,5 mg před snídaní, doporučená denní dávka by neměla přesáhnout 10 mg v jedné nebo 2 dávkách. Maximální denní dávka je 15 mg. K dispozici jsou i mikronizované tablety s obsahem 1,75 mg či 3,5 mg. Maximální dávka mikronizované formy je 10,5 mg^{22, 27, 28, 30}.

GLIPIZID (Minidiab)

Glipizid je střednědobě působící derivát sulfonylurey, má však rychlejší nástup účinku s maximem za 2–3 hodiny po podání. Jeho účinek je vázán převážně na příjem jídla, pozitivně tak ovlivňuje především postprandiální glykémii. Trvání účinku je mezi 16–24 hodinami, metabolizuje se játry, vylučuje ledvinami.

U neretardované formy se podává zpočátku 2,5 mg denně, udržovací dávka se pohybuje mezi 2,5–15 mg denně v dílčích dávkách půl hodiny před hlavními jídly, maximální dávka je 15 mg. U retardovaných forem začínáme 5 mg jedenkrát denně před jídlem, dávka je titrována do maxima 10 mg^{28, 30}.

GLIKLAZID (Diadeon, Diaprel, Diaprel MR, Gliclazide, Glyclada)

Gliklazid je střednědobě působící derivát sulfonylurey, je vylučován převážně žlučí a ledvinami. Je velmi dobře snášen, k jeho přednostem patří antiagregační vlastnosti a malé riziko hypoglykémie. Gliklazid podporuje časnou sekreci inzulínu a více než 50 % látky se uvolní během prvních 4–6 hodin po podání, takto se předchází rozvoji ranní hyperglykémie a zamezí se excesivnímu uvolňování inzulínu v noci, čímž se zamezí nočním hypoglykemiím. Významné zvýšení inzulínové odpovědi je pozorováno po stimulaci jídlem nebo glukózou.

Gliklazid se vyznačuje vysoce selektivní vazbou na SUR-1 receptory bez interakce s kardiovaskulárním systémem (SUR-2A + SUR-2B). V porovnání s jinými preparáty je tato vazba reverzibilní.

Gliklazid existuje i ve formě s řízeným uvolňováním (MR = modified release), jež je stejně účinná jako jednoduchá forma. U této formy nebyly zaznamenány noční hypoglykémie ani u rizikových pacientů (starší a pacienti s renální insuficiencí).

Dávkování gliklazidu v konvenční formě je možné i vícekrát denně, doporučuje se užívat po jídle, více jak tři dávky denně jsou bez efektu. Užívá se 80–320 mg denně. Denní dávka gliklazidu s řízeným uvolňováním se pohybuje v rozmezí 30–120 mg, tj. 1–4 tablety, užívá se v jedné denní dávce, nejlépe v průběhu snídaně. Dávku je třeba titrovat, počáteční je 30 mg, udržovací dávka dlouhodobé monoterapie pak 60 mg v jedné či dvou

dávkách denně. Vyšší než doporučené dávky gliklazidu nejsou spojeny s odpovídajícím klinickým efektem^{22, 27, 28, 30}.

GLIQUIDON (Glurenorm)

Gliquidon je SU-PAD s dlouhým biologickým poločasem eliminace při silné vazbě na bílkoviny plazmy. Je eliminován převážně žlučí a jen z 5 % ledvinami, což umožňuje jeho využití i u nemocných s nedostatečností ledvinných funkcí. Jeho hypoglykemizující účinek je slabý, vyžaduje tedy podání v několika dílčích dávkách, i tento přístup však často k úpravě glykémie nestačí. Vzhledem k indikaci u polymorbidních pacientů je dávkování přísně individuální, iniciační dávka je 15 mg denně, udržovací se pohybuje v rozmezí 15–120 mg denně, maximální by neměla překročit 120 mg denně^{27, 28, 30}.

GLIMEPIRID (Amarwin, Amaryl, Glemid, Glymexan, Oltar)

Glimepirid je moderní SU-PAD, který je pro své vlastnosti některými autory řazen do třetí generace. Jeho krátkodobá vazba na sulfonylureový receptor ovlivňuje zejména časnou fázi sekrece inzulínu, a proto má nižší riziko hypoglykémie než glibenklamid. K dispozici jsou studie s menším nárůstem hmotnosti ve srovnání s některými jinými SU-PAD. Eliminace převážně žlučí umožňuje použití do určitého stupně ledvinové nedostatečnosti.

Z derivátů SU má nejvíce vyjádřené extrapancreatické účinky. Glimepirid proniká do nitra B-buněk a adipocytů, kde zasahuje do procesů oxidativní fosforylace a citlivosti buněk na glukózu. U glimepiridu byly opakovaně zjištěny antiaterosklerotické účinky, pozitivní efekty na ovlivnění KVS systému, antiagregační účinky. Glimepirid má nejvíce dokladů o přínosu kombinace s inzulínem.

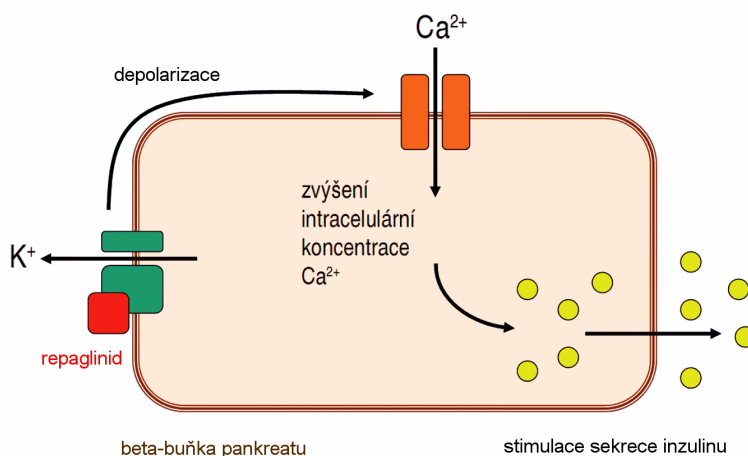
Obvyklá úvodní dávka je 1 mg glimepiridu jedenkrát denně, v případě neuspokojivé kompenzace lze dávku titrovat do maximální dávky 6 mg, výjimečně 8 mg denně. Doporučuje se podávat bezprostředně před nebo během snídaně, či během prvního hlavního jídla^{27, 28, 30, 31}.

5.2. Nesulfonylureová sekretagoga inzulínu

Glinidy, deriváty meglitinidu, jsou nesulfonylureová inzulínová sekretagoga. Ovlivňují prakticky jen stimulovanou sekreci inzulínu – to je jejich výhodou proti derivátům SU. Nazývají se též regulátory prandiální glykémie. Jsou vhodné pro monoterapii i kombinační terapii zejména s metforminem. Do této skupiny patří repaglinid a nateglinid⁵.

MÚ: Podstata účinku (obr. 5) je velmi podobná účinkům SU-PAD. Glinidy však vykazují afinitu k jinému místu receptoru SUR-1 na membráně B-buněk. Glinidy mají rychlý nástup účinku, což je dáno rychlým vstřebáváním z gastrointestinálního traktu, váží se na ATP-dependentní kaliové kanály, dochází k depolarizaci membrány, vtoku kalcia do nitra buňky a následnému uvolnění inzulinu z B-buňky do krevního oběhu^{24, 28}.

Obr. 5: Mechanismus účinku nesulfonylureových sekretagog inzulinu²⁴



Kromě jiného vazebného místa je dalším rozdílem mezi glinidy a SU deriváty charakter vazby s receptorem. Na rozdíl od SU, kde je vazba s receptorem ireverzibilní a komplex je posléze introdukovan do buňky, je vazba glinidů na receptor reverzibilní a po poklesu glykémie dochází k disociaci komplexu glinid-receptor. Doba vazby je kratší než u SU-PAD. Další odlišností repaglinidu v porovnání s deriváty SU je, že nezvyšuje exocytózu inzulinu jiným mechanismem než blokádou ATP-dependentních kaliových kanálů.

Ovlivňují zejména první fázi sekrece inzulinu, což bývá nejbližší porucha v rámci inzulinové deficiencie. Zapadají tak do fyziologické koncepce terapie. Nejvíce tedy zlepšují postprandiální hyperglykémii (proto bývají označovány jako regulátory prandiální sekrece) u nemocných s normální lačnou glykemií, ale lze je použít i při zvýšené glykémii nalačno. Snížení glykémie vede i ke zlepšení metabolické kompenzace vyjádřené jako pokles hodnoty HbA_{1c} o 1–1,6 %.

Sekrece inzulinu po užití repaglinidu začíná již po 30 minutách, odeznívá asi po 4 hodinách. Nástup účinku nateglinidu vlivem ještě rychlejšího vstřebávání přichází dříve ve srovnání s repaglinidem a odeznívá rychleji s jeho kratším poločasem. Tyto vlastnosti molekul glinidů umožňují podstatně pružnější ovlivňování sekrece inzulinu v terapii DM 2. typu^{24, 27, 28}.

I: Hlavní indikací je DM 2. typu nedostatečně kompenzovaný dietou a režimem u nemocných s relativní i absolutní vysokou postprandiální glykemií a se zachovalou sekreční odezvou inzulínu na jídlo. Glinidy lze považovat za alternativní perorální hypoglykemizující léky s výsledným efektem na pokles HbA_{1c} srovnatelným s metforminem. Primárně nebude léčba glinidy úspěšná u pacientů s malou sekreční rezervou. Je rovněž možné jej podávat jako součást kombinované léčby s inzulínem, metforminem či glitazony při selhání monoterapie.^{28, 33}

NÚ: Také u těchto léků existuje riziko hypoglykémie. Výhodou však je možnost vynechání dávky léku při vynechání jídla, čímž se docílí snížení rizika hypoglykémie, zejména nočních a vázaných na vynechání jídla. Četnost hypoglykémie je 2–2,5krát nižší než při léčbě deriváty SU. Kombinace s jinými PAD (metformin, thiazolidindiony) riziko hypoglykémie ve srovnání s monoterapií glinidy mírně zvyšují.

Poměrně častým NÚ derivátů SU (i když ne vždy nezbytně nutně se vyskytující) je vzestup hmotnosti. Při léčbě repaglinidem je tento NÚ minimalizován. Tento nálezn lze přičítat dvěma skutečnostem. V první řadě mohou nemocní bez nebezpečí rozvoje hypoglykémie vynechat hlavní jídlo, neboť současně s tím vynechají svou dávku léku (objevná koncepce jedno jídlo – jedna tableta, žádné jídlo – žádná tableta). Za druhé, nižší incidence hypoglykemií neinspiruje nemocné ke kompenzatornímu dojíždání.

Dále se zřídka vyskytují bolesti hlavy, GIT obtíže, bolesti kloubů nebo zad a alergické reakce^{28, 32, 33}.

LI: Současně užívané léky ovlivňující cytochrom P450 ovlivňují i plazmatické hladiny glinidů. Repaglinid i nateglinid jsou metabolizovány především cestou izoenzymu CYP2C8 a méně CYP3A4. Proto je nutná opatrnost při současné medikaci léky ovlivňující tuto metabolickou cestu. Mezi látkami, které mohou prodlužovat hypoglykemizující účinek glinidů, jsou gemfibrozil, klaritromycin, itraconazol, ketokonazol, trimetoprim, IMAO, ACEI, salicyláty, NSAID s výjimkou koxibů a anabolické steroidy.

Beta-blokátory mohou zakrývat příznaky hypoglykémie, riziko hypoglykémie se zvyšuje při současné léčbě s jinými perorálními antidiabetiky nebo s inzulínem. Mezi léky, které mohou snižovat hypoglykemizující účinek repaglinidu, patří perorální kontraceptiva, rifampicin, karbamazepin, thiazidy, kortikosteroidy, tyreoidální hormony a beta-sympatomimetika.

Při současné léčbě rifampicinem, silným induktorem CYP3A4 i CYP2C8, je nutné pečlivé monitorování glykémie v průběhu celé léčby a minimálně dva týdny po vysazení rifampicinu, kdy induktivní účinek odeznívá^{28,32}.

KI: Kontraindikací glinidů je alergie na nesulfonylureová sekretagoga, DM 1. typu, těhotenství a kojení, závažné postižení jaterních funkcí²⁴.

Léčebná strategie: Maximální předností je flexibilita dietního režimu. Jak je již výše uvedeno, platí koncepce jedno jídlo – jedna tableta, žádné jídlo – žádná tableta. Glinidy se podávají preprandiálně.

REPAGLINID (Novonorm, Prandin)

Účinek repaglinidu je závislý na dávce, maximálního účinku se dosahuje po týdnu podávání, přitom dojde k průměrnému snížení glykémie o 15–30 %. Iničiální dávka je 0,5 mg 20–30 minut před hlavními jídly, maximální doporučená dávka je 6 mg rozdělena do dávek podle počtu hlavních jídel.

Repaglinid byl zkoumán při podávání v monoterapii i v kombinaci ve srovnávacích studiích s jinými PAD i proti placebo. Srovnatelný účinek na zlepšení metabolické kompenzace byl pozorován při porovnání s glibenklamidem, repaglinid byl účinnější proti glipizidu. Při nedostatečném účinku samotného podávání metforminu nenabízí náhrada této léčby monoterapií repaglinidem významnější zlepšení kompenzace diabetu, a však významného zlepšení je dosahováno při léčbě v kombinaci s metforminem. Velice dobrý účinek má kombinace nočního inzulínu podávaného před spaním s denním podáváním repaglinidu. Je to jakýsi ekvivalent intenzifikované inzulínové léčby – pokus přiblížit profil farmakoterapie dennímu průběhu fyziologické sekrece inzulínu. Pro kombinaci s deriváty SU není žádný rozumný důvod, nepřináší výhody proti monoterapii^{28,30,33}.

NATEGLINID (Starlix, Trazec)

Nateglinid představuje novou flexibilní možnost v terapii DM 2. typu, zaměřenou především na snížení postprandiální hyperglykémie. Lze jej použít v monoterapii, a to zvláště u mladších nemocných, kteří žijí aktivním způsobem života, nebo u osob se zvýšeným rizikem hypoglykémie.

V současné době se používá nejčastěji v kombinaci s metforminem či TZD, které slouží zejména k udržení vhodné bazální glykémie. Naopak není vhodné přecházet na léčbu nateglinidem u osob, které jsou již delší dobu léčeny vyššími dávkami derivátu SU.

Ve srovnání s deriváty SU je terapie nateglinidem podstatně nákladnější. V ČR je nateglinid sice registrován, ale není dosud používán³⁴.

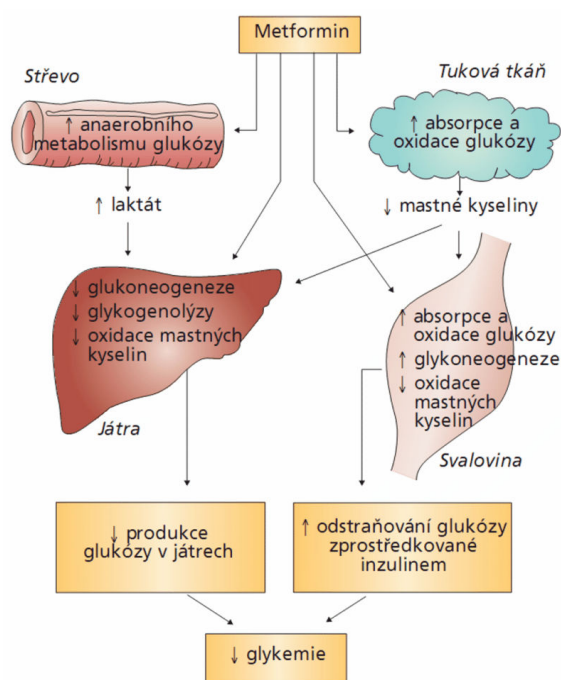
Užívá se 1–30 minut před jídlem. Doporučená zahajovací dávka činí 30–60 mg 3krát denně. Po jednom až dvou týdnech může být nutné tuto dávku zvýšit na dávku 120 mg třikrát denně. Maximální celková denní dávka činí 180 mg třikrát denně^{28, 30, 35}.

5.3. Biguanidy

Biguanidy patří mezi léčiva ovlivňující inzulínovou rezistenci. Počátky léčby biguanidy sahají až do roku 1957, kdy byl v Evropě uveden metformin a fenformin. Fenformin byl v roce 1976 stažen z trhu pro vysokou incidenci laktátové acidózy. Jediným zástupcem skupiny biguanidů je tedy metformin, který je dnes vnímán jako ideální lék pro obézní pacienty s DM 2. typu¹⁹.

MÚ: Mechanismus účinku metforminu je komplexní. Metformin aktivuje enzym adenosinmonofosfát (AMP)-proteinovou kinázu, který je klíčovým regulátorem glukózového a lipidového metabolismu a je odpovědný za citlivost buněk k působení inzulínu tím, že ovlivňuje inzulínovou signální cestu. Metformin tedy zvyšuje citlivost tkání na inzulín. Inhibuje hepatální a renální glukoneogenezi, přičemž navozuje mírnou hyperlaktatémii. Inhibuje též aerobní glykolýzu, čímž je stimulována glykolýza anaerobní. Ve svalových a tukových buňkách je zlepšována utilizace

Obr. 6: Mechanismus účinku metforminu²⁷



glukózy ovlivněním glukózových transportérů, především GLUT1. Na snížení hladiny glykémie se podílí i zpomalení vyprazdňování žaludku a snížení vstřebávání glukózy ze střeva. Zlepšením citlivosti na inzulín se snižuje i hyperinzulinémie. Snížení postprandiální hyperinzulinémie je příčinou anorektického efektu. Inhibicí resorpcí žlučových solí a cholesterolu zlepšuje lipidový profil. Metformin též zlepšuje

trombolytickou aktivitu, hemorheologické vlastnosti krve, snižuje cévní permeabilitu a má i antioxidační vlastnosti^{19, 24, 36}.

I: Metformin je v současné době lékem první volby u diabetiků 2. typu, bez ohledu na jejich BMI. Užívá se u pacientů s vyjádřenou inzulinorezistencí a hyperinzulinemií. Při DM 1. typu je možné jej přidat k inzulínu v případech, kde je problémem dosáhnout glykemické rovnováhy samotným inzulínem, je-li denní dávka inzulínu velká, u pacientů s nadváhou nebo obezitou, s neuspokojivou kompenzací diabetu (HbA_{1c} nad 8,0 %). Zkouší se i jeho aplikace na zlepšení stavů amenorey a hirsutismu^{24, 36}.

NÚ: Podávání metforminu bývá u 10–20 % nemocných provázeno vedlejšími gastrointestinálními účinky. Tyto projevy bývají ve většině případu mírné a přechodné. Objevují se dyspeptické obtíže, zejména nadýmání a průjem, jejichž výskyt lze eliminovat podáváním menších dávek a postupnou titrací do snášené dávky.

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem užívání metforminu je riziko vzniku laktátové acidózy a laktacidotického kómatu. Nástup je potencován hladem, alkoholem, renální a hepatální insuficiencí nebo špatně kontrolovaným DM. Za závažnou hyperlaktátémií je považována hladina kyseliny mléčné nad 5 mmol/l. Laktátová acidóza se projevuje bolestivými křečemi v oblasti hrudníku, bolestmi svalů, únavou, ospalostí, bradykardií, arytmií, hypotermickým kómatem, kolapsem a anurií doprovázenou metabolickou acidózou^{28, 36, 37}.

LI: Nejdůležitější interakce jsou s látkami na úrovni blokady glukoneogeneze, které potencují jeho efekt (akutní otrava alkoholem) a s látkami indukujícími renální insuficienci organickou (aminoglykosidy, jodové kontrastní látky) anebo funkční (diuretika, antihypertenziva). Vylučování metforminu ledvinami snižuje cimetidin, naopak jeho vstřebávání v tenkém střevě snižuje současné podávání vlákniny ve vysokých dávkách. Metformin zesiluje antikoagulační účinek warfarinu a potencuje hypoglykemické účinky inzulínu a SU-PAD^{22, 27, 36}.

KI: Kontraindikací užívání metforminu jsou stavy s tkáňovou hypoxií, která vede ke zvýšené produkci laktátu, tj. např. srdeční a respirační nedostatečnost, porucha funkce jater a ledvin, alkoholizmus. Absolutní KI je chronická renální insuficience s glomerulární filtrací nižší než 40 ml/min a chronické srdeční selhávání. Důležité je vysazení metforminu dva dny před plánovaným kontrastním rentgenovým vyšetřením nebo chirurgickým zákrokem²⁰.

Léčebná strategie: S ohledem na vysoké riziko laktátové acidózy při léčbě biguanidy byla od doby jejich objevu skupina zredukována na jedinou v současné době užívanou látku – metformin. Při léčbě lze očekávat především snížení lačné glykémie, v průměru o 2,5–3,5 mmol/l, lze očekávat pokles glykovaného hemoglobinu o 1–2 %¹⁹.

METFORMIN (Adimet, Diaphage, Glucophage, Gluformin, Glumetsan, Langerin, Metfirex, Metfogamma, Metformin, Normaglyc, Siofor, Stadamet)

Metformin je lékem první volby u všech diabetiků 2. typu. Je součástí každé kombinační léčby (SU-PAD, glinidy, glitazony, inzulín). Metformin má důkazy EBM, že nezvyšuje BMI (nebo jej snižuje), zlepšuje IR, snižuje glykémii, má výhodné extraglykemické působení (snižuje rizika cévních komplikací)²³.

Metformin snižuje hladiny triacylglycerolu, celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu. Je jediným PAD, které ovlivňuje kardiovaskulární riziko nezávislé na zlepšení kompenzace DM.

Metformin je dále široce užívaným lékem v rámci léčby syndromu polycystických ovárií, který zmírňuje nebo ruší metabolické následky: zvýší schopnost ovulace, zvýší možnost těhotenství, zlepší menstruační cyklicitu a hirsutismus²⁸.

Běžně užívaná iniciační dávka metforminu je 500 mg v denní dávce. Maximální užívaná dávka je 2000–3000 mg rozdělených do dvou až tří dávek. Na rozdíl od SU-PAD se léčebný efekt metforminu paralelně zvyšuje s užívanou dávkou. Užívá se i mikronizovaná forma metforminu s prodlouženým uvolováním (Glucophage XR) s nižším rizikem GIT potíží. Uvolnění účinné látky je u preparátu plynulejší a nemocní jej mohou užívat v jediné večerní dávce 500 až 1 500 mg^{24,30}.

5.4. Thiazolidindiony

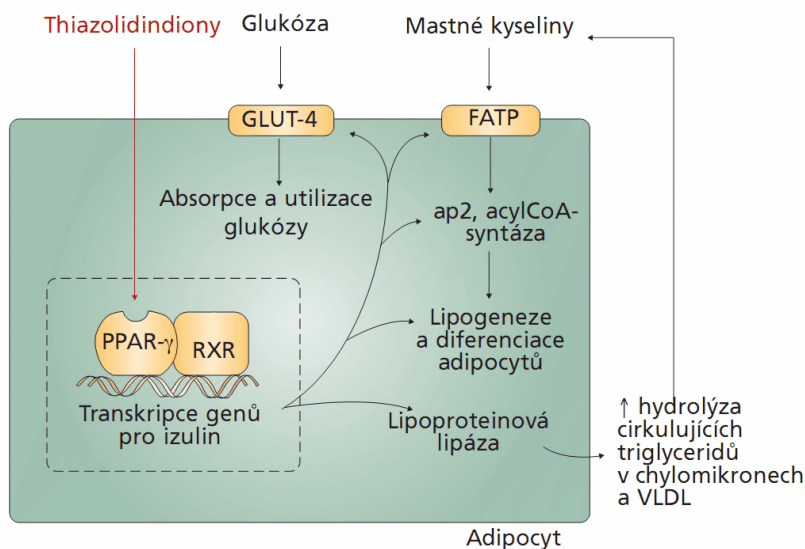
Thiazolidindiony – glitazony – jsou další skupinou léčiv zvyšujících citlivost k inzulinu. Proto jsou také nazývány inzulinové senzitizerý. Jejich historii začal psát ciglitazon, derivát hypolipidemika klofibrátu. U této látky, která byla zkoumána pro účinky na lipidy, byly v roce 1982 nečekaně objeveny hypoglykemizující účinky. První molekulou, která se však dočkala uvedení na trh jako antidiabetikum, byl roku 1994 troglitazon. Byl ale vyřazen pro výskyt jaterních selhání. V současné době jsou na trhu rosiglitazon a pioglitazon, u kterých je riziko hepatotoxicity minimalizováno^{19, 28, 38}.

MÚ: Glitazony jsou účinné zejména ve svalové a tukové tkáni, kde zvyšují utilizaci glukózy. Jsou vysoce selektivními a potentními agonisty PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor), lokalizovaných na jádře buněk. PPAR receptory se nacházejí v různých tkáních, vyskytují se v různých izotypech, každý se specifickým vzorcem exprese a specifickou funkcí. Byly identifikovány tři hlavní izoformy receptorů PPAR skupiny – alfa (α), delta (δ), někdy označovaný též (β) a gamma (γ).

PPAR- γ je jaderný receptor zapojený v lipidovém a sacharidovém metabolismu. PPAR- γ jsou exprimovány ve velkém množství v tukové tkáni, tlustém střevě a hematopoetických buňkách, ve středním množství v ledvinách, játrech a v tenkém střevě a v malých množstvích v kosterním svalu (tj. především ve tkáních klíčových pro účinek inzulínu).

TZD se váží na jaderné receptory PPAR- γ především v adipocytech (obr. 7), kde stimulací transkripčních faktorů (tj. ovlivněním postreceptorové cesty) zvyšují citlivost periferních tkání, především buněk svalů a tukové tkáně k inzulínu, inhibují lipolýzu, v hepatocytech redukují glukoneogenezi a mají i efekt antioxidační^{24, 28}.

Obr. 7: Mechanismus účinku thiazolidindionů v adipocytu²⁷



ap2 – adipocytární vazebný protein pro mastné kyseliny
 FATP – transportní protein pro mastné kyseliny
 GLUT-4 – glukózový transportér-4
 RXR – receptor pro retinoid X

I když TZD nemodulují přímo sekreci inzulínu B-buňkami, zlepšením inzulínové rezistence (a rovněž stimulací receptorů PPAR- γ , přítomných v pankreatu) může dojít k obnově potlačené regulace uvolňování inzulínu a může tak být zajištěna odpověď

ostrůvků na vnější podněty. TZD navíc inhibují patofyziologické účinky TNF- α , který hraje důležitou roli při vzniku inzulinorezistence^{19,28}.

TZD snižují glykémii a hladinu glykovaného hemoglobinu HbA_{1c}, snižují inzulinemii, zlepšují lipidové spektrum a parametry koagulace, zvýšením citlivosti k inzulinu snižují i hodnoty systolického a diastolického tlaku, mají pozitivně inotropní účinek, zlepšují periferní cévní rezistenci, potencují koronární vazodilataci. Podání glitazonů je následováno významným poklesem plazmatických koncentrací volných mastných kyselin (jako důsledek zlepšení inzulinové senzitivity, neboť právě neschopnost inzulinu tlumit lipolýzu v tukové tkáni zvyšuje hladinu volných mastných kyselin), což vede ke snížení jejich lipotoxického působení na B-buňky, a tedy ke zlepšení inzulinové sekrece¹⁹.

I: Léčba TZD je indikována u pacientů s vyjádřenou IR a hyperinzulinémií. Užívají se v monoterapii u pacientů s nadváhou s nedobrou kompenzací DM dietou, v dvojkombinaci s metforminem u pacientů s nedostatečnou glykemickou kontrolou i přes maximální snášenou dávku metforminu v monoterapii nebo s deriváty SU u pacientů s nedostatečnou glykemickou kontrolou i přes maximální snášenou dávku SU-PAD, a to pouze u nemocných, kterým nelze podávat metformin pro nesnášenlivost nebo kontraindikaci, dále v trojkombinaci s metforminem a deriváty SU u pacientů s nedostatečnou glykemickou kontrolou při této dvojkombinaci.

Pioglitazon (v USA i rosiglitazon) je také možno podávat v kombinaci s inzulinem u nemocných s DM 2. typu s nedostatečnou kontrolou glykemie inzulinem, u kterých není možné použít metformin z důvodů kontraindikace nebo nesnášenlivosti^{28,39,40}.

Glitazony vykazují i příznivý vliv na zánět, produkci zánětlivých cytokinů, aterosklerózu a stabilitu aterosklerotického plátu. Studuje se i možnost jejich užití v léčbě nádorových onemocnění (aktivace PPAR- γ má antiproliferativní efekt u řady tumorů)⁴³.

NÚ: Za nevýhodu je možné považovat riziko retence tekutin se vznikem otoků. Retence tekutin také může vést ke vzniku nebo prohloubení již přítomného srdečního selhání. U pacientů by proto měly být sledovány možné symptomy srdečního selhávání, přírůstek váhy nebo edémy.

Možné jsou hepatotoxické účinky, i když v dlouhodobě probíhajících studiích byl dokumentován pokles hodnot jaterních transamináz (tj. ukazatelů jaterních poruch). Při léčbě TZD se může zhoršit diabetický makulární edém, hlášeny jsou i případy nového vzniku. Glitazony mohou stimulovat ovulaci u některých žen premenopauzálních a

u pacientek se symptomem polycystických ovárií, zvyšuje se tím možnost otěhotnění. U některých pacientů léčených glitazony může docházet ke zvýšení hmotnosti^{19, 28, 36}.

LI: Současná kombinace s jinými PAD zvyšuje riziko hypoglykémie. Rosiglitazon nesmí být současně užíván s inzulínem pro zvýšené riziko selhání srdce. Inhibitory CYP2C8 (gemfibrozil) může zvýšit účinek rosiglitazonu a induktory CYP2C8 (rifampicin) mohou jeho účinek snížit. Proto by měla být dávka rosiglitazonu při podávání dalších léčiv vhodně změněna⁴¹.

KI: Kontraindikace podání TZD jsou stavy se sklonem k retenci tekutin, které může léčba podpořit, tj. např. chronické srdeční selhání (NYHA III–IV), opatrná titrace dávky se sledováním možných projevů retence tekutin je namístě i u pacientů ve třídě NYHA I–II a i u nemocných bez klinických příznaků srdečního selhávání, ale s echokardiograficky prokázanou dysfunkcí levé komory. Další KI je závažná porucha funkce jater, výskyt diabetické ketoacidózy, v případě těhotenství a kojení^{28, 35}.

Léčebná strategie: TZD jsou určeny hlavně pro léčbu v kombinaci. Jsou lékem druhé volby po nasazení metforminu u obézních pacientů s DM 2. typu. Účinek TZD se rozvíjí poměrně dlouho, je možné jej očekávat do 4–6 týdnů po zahájení léčby¹⁹. V průběhu léčby glitazony se monitorují příznaky retence tekutin a srdečního selhání, především u pacientů s renální insuficiencí a u pacientů současně léčených inzulínem. Jejich účinek se rozvíjí poměrně dlouho, 4–6 týdnů, proto není možné považovat za jejich selhání nedostatečný účinek v kratším čase, ale je nutné vyčkat. V současné době jsou z této skupiny léčiv užívány rosiglitazon a pioglitazon²⁸.

ROSIGLITAZON (Avandia)

Vzhledem k jeho mechanismu účinku je aktivní pouze v přítomnosti endogenního inzulínu. Proto by neměl být používán u pacientů s diabetem typu 1 nebo pro léčbu diabetické ketoacidózy. Jeho užití s inzulínem se nedoporučuje.

V monoterapii je počáteční dávka 4 mg v jedné denní dávce nezávisle na jídle nebo 2 mg ve dvou denních dávkách nezávisle na jídle. Dvě denní dávky mají lepší výsledky na snížení FPG a HbA_{1c}.

V kombinaci s SU-PAD je dávka rosiglitazonu 4 mg podávána jednou denně, nebo rozdělena do dvou denních dávek. Pokud nastává hypoglykémie, je nutné snížit dávku SU-PAD. V kombinaci s metforminem jsou dávky stejné jako při podávání derivátů SU.

Při kombinaci metforminu a rosiglitazonu je riziko hypoglykémie podstatně nižší, je tedy nepravděpodobné, že dávka metforminu bude vyžadovat úpravu.

V trojkombinaci s SU-PAD a metforminem je dávka také 4 mg jednou denně, či rozdělena do dvou dílčích dávek. Pokud nastane hypoglykémie, je nutné snížit dávku SU-PAD.

Maximální doporučená dávka je 8 mg v jedné denní dávce nebo 2krát denně 4 mg⁴¹.

PIOGLITAZON (Actos)

Odpověď na léčbu by měla být v ideálním případě hodnocena pomocí HbA_{1c}, který je lepším ukazatelem dlouhodobé glykemické kontroly. Dále by pacienti užívající pioglitazon měli být pečlivě sledováni z důvodů rizika retence tekutin.

Užívá se jednou denně, bez ohledu na jídlo. V monoterapii je iniciální dávka 15 mg nebo 30 mg jedenkrát denně. U pacientů, kteří nedostatečně reagují na počáteční dávku, může být dávka zvýšena až na 45 mg v jedné denní dávce. V kombinaci s SU-PAD či metforminem jsou dávky stejné jako při monoterapii, pokud by byla zaznamenána při podávání derivátů SU hypoglykémie, měla by být dávka SU-PAD snížena.

Pioglitazon, narozdíl od rosiglitazonu, je rovněž možné podávat v kombinaci s inzulínem. Počáteční dávka pioglitazonu je 15 mg nebo 30 mg. Dávka inzulínu může být snížena o 10–25 %, pokud byla pacientů zaznamenána hypoglykémie.

Denní dávka pioglitazonu by neměla překročit 45 mg⁴².

5.5. Inhibitory α -glukosidázy

Inhibitory α -glukosidázy jsou antidiabetické látky užívané ke snížení hladiny glukózy u pacientů s diabetem typu 2. Tato léčiva blokují enzymy kartáčového lemu tenkého střeva zajišťující štěpení oligosacharidů a disacharidů na jednoduché cukry a tím jejich vstřebávání. Mezi inhibitory α -glukosidázy patří akarbóza a miglitol.

MÚ: Trávení škrobu na oligosacharidy probíhá ve střevě za pomoci pankreatické α -amylázy, která štěpí 1- α vazby škrobu. Před další absorpcí střevní mukózou musejí být oligosacharidy rozštěpeny na monosacharidy. Toto štěpení probíhá v kartáčovém lemu enterocytů pomocí četných enzymů α -glukosidáz (glukoamyláza, maltáza, dextrináza, sacharáza, izomaltáza). Trávení cukrů probíhá v distálním duodenu a proximálním jejunu.

K hydrolytickému štěpení interglykosidové vazby oligosacharidů enzymy α -glukosidázy dochází po navázání oligosacharidů vazebnou částí na enzymy. Inhibitory

α -glukosidáz soutěží s oligosacharidy o vazebná místa enzymů. Po jejich vazbě na enzym, na rozdíl od oligosacharidů, nedochází k hydrolýze.

V důsledku podávání inhibitorů α -glukosidáz společně s jídlem dochází k výrazné redukci štěpení oligosacharidů v horní části tenkého střeva. Zbytek oligosacharidů přechází do střední a dolní části tenkého střeva, kde by mohly být dále štěpeny za předpokladu, že by enterocyty obsahovaly dostatek funkčních enzymů. Protože množství α -glukosidáz ve střední a distální části tenkého střeva je nízké a nedostačuje k trávení nálože, přechází oligosacharidy do tlustého střeva, kde bakterie fermentují cukry a produkují mastné kyseliny s krátkým řetězcem, metan a oxid uhličitý.

Enzymová inhibice způsobuje opožděnou absorpci glukózy u diabetiků, snižuje především postprandiální glykémii. Ve srovnání s deriváty SU-PAD inhibitory α -glukosidázy nezvyšují inzulínovou sekreci²⁸.

I: Inhibitory α -glukosidázy jsou vhodné pro monoterapii i kombinovanou léčbu. Akarbóza se užívá u DM 2. typu léčeného jen dietou či SU-PAD, s metforminem vzácněji. Indikována je i při léčbě diabetu 1. typu v kombinaci s inzulínem, pokud dochází k velkým postprandiálním výkyvům glykémie anebo při příliš vysoké postprandiální glykémii.

Miglitol je indikován v monoterapii jako součást dietních opatření u pacientů na zlepšení kontroly glykémie. Může být kombinován i s deriváty SU^{28, 36}.

NÚ: Nežádoucí účinky jsou vyjádřené hlavně působením na GIT trakt. Významné zvýšení gastrointestinálních obtíží u pacientů léčených akarbózou souvisí s přítomností nestrávených sacharidů v distální části trávicího traktu. Nerozštěpené sacharidy vedou v tlustém střevě ke vzniku metanu a tím k meteorismu a flatulenci. Meteorismus, který je výrazný zejména při větším množství sacharidů v potravě, lze do jisté míry omezit pomalým zvyšováním dávky a snížením přívodu sacharidů v potravě, což je považováno za výchovný účinek léčby.

Také se mohou objevit bolesti břicha, řidší stolice a průjem vznikající v důsledku osmotických vlivů a zvýšené bakteriální fermentace cukrů ve střevech. Většina nežádoucích účinků je závislá na dávce a je přechodná. Vzácně se může objevit hepatotoxicita.

Podání inhibitorů α -glukosidáz v monoterapii nevede k hypoglykémii, která se může manifestovat při kombinované terapii s SU-PAD či inzulínem. Hypoglykémie u pacientů užívajících akarbózu se léčí výhradně glukózou, těžká hypoglykémie pak intravenózním

podáním glukózy či aplikací glukagonu (ne kostkou cukru z důvodu pomalého štěpení)^{28, 36}.

LI: Inhibitory α -glukosidáz snižují biologickou dostupnost a tím zvyšují účinek PAD, zvyšují hypoglykemický potenciál SU-PAD. Jejich účinek snižují antacida, cholestyramin, střevní adsorbencia a digestiva. Účinnost akarbózy rovněž snižují léky s hyperglykemickým efektem (diuretika, hormony štítné žlázy, kortikosteroidy, estrogeny, sympatomimetika, perorální kontraceptiva, pankreatické substituce). Akarbóza zvyšuje účinek warfarinu. V jednotlivých případech může akarbóza ovlivňovat biologickou dostupnost digoxinu, a proto je nutná úprava dávky digoxinu^{28, 35}.

KI: Inhibitory α -glukosidáz se nesmí podávat pacientům se známou přecitlivělostí a pacientům s diabetickou ketoacidózou, u těžších poruch funkce jater a ledvin (clearance kreatininu pod 25 mmol/min). Kontraindikací k léčbě jsou dále onemocnění GIT včetně ulcerózní kolitidy. Rovněž by se inhibitory α -glukosidáz neměly užívat při stavech, které se mohou zhoršit následkem zvýšené tvorby střevních plynů (např. velké kýly, stenózy a ulcerace tlustého střeva). Tato PAD by neměla být užívána v těhotenství a v období kojení^{28, 35}.

Léčebná strategie: Tato léčiva ovlivňující vstřebávání sacharidů v tenkém střevě jsou málo používanou skupinou PAD. Při léčbě lze očekávat snížení postprandiální glykémie o 2–3 mmol/l a HBA_{1c} o 0,5–2 %. Užívají se třikrát denně, nejdříve v malých dávkách, které se postupně zvyšují.

AKARBÓZA (Akarboza Mylan, Glucobay)

Akarbóza je pseudotetrasacharid, který se po perorálním podání nevstřebává. Je z velké části vylučována stolicí.

Zvýšená PPG je rizikový faktor pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění. Dle výsledků studií je při léčbě akarbózou riziko rozvoje KVS příhody sníženo o 49 % a absolutní riziko o 2,5 %. Léčba akarbózou byla také asociována s 34 % poklesem relativního rizika incidence hypertenze.

Akarbózu podáváme nejdříve v dávce 25 mg s prvním soustem jídla, nejčastěji třikrát denně podle počtu hlavních jídel. V odstupu 4–8 týdnů se dávka může zvyšovat o 25 mg třikrát denně. Při hmotnosti do 60 kg je maximální denní dávka 150 mg ve třech dávkách denně, je-li hmotnost pacienta vyšší než 60 kg, může být maximální dávka až 300 mg ve třech dávkách denně. Při vynechání hlavního jídla lze vynechat i dávku akarbózy.

Tablety se polykají nerozkousané s malým množstvím tekutiny bezprostředně před jídlem nebo rozkousané s prvními sousty hlavního jídla^{22, 28, 30}.

MIGLITOL (Diastabol)

Miglitol se doporučuje pro léčbu diabetes mellitus nezávislého na inzulínu u dospělých pacientů neadekvátně kompenzovaných pouhou dietou nebo léčených dietou a SU-PAD^{35, 36}.

Tablety miglitolu se podávají perorálně a mají být rozžvýkány s prvním soustem potravy nebo polknuty celé s malým množstvím tekutiny těsně před jídlem. Doporučená počáteční dávka je třikrát denně 25 mg. S ohledem na snášenlivost může být dávka po 4–12 týdnech léčby zvýšena na dávku třikrát denně 100 mg, což je i dávka maximální³⁵.

5.6. Inkretinová mimetika a analoga

I když nejsou užívána perorálně, zmínila bych se i o této skupině antidiabetických léčiv.

Již dlouhou dobu je známo, že existuje spojení mezi endokrinní částí slinivky břišní (produkcí inzulínu i glukagonu) a střevními působky. Toto spojení je běžně označováno jako „entero-inzulární osa“. Požití jídla významně podporuje uvolnění řady gastrointestinálních hormonů, které se pak zapojují do následujících procesů: regulace motility střeva, sekrece žaludeční kyseliny, sekrece pankreatických enzymů, kontrakční schopnosti žlučníku, absorpce živin.

Střevní hormony také významně urychlují využití vstřebávané glukózy, protože stimulují sekreci inzulínu v B-buňkách pankreatických ostrůvků. A právě toto zjištění, že glukóza uvolňovaná z potravy ve střevě je významnějším stimulem sekrece inzulínu než glukóza podaná intravenózně, odstartovalo výzkum a vývoj komplexního inkretinového systému. Látky (hormony), které jsou v centru pozornosti tohoto systému, se nazývají „inkretiny“.

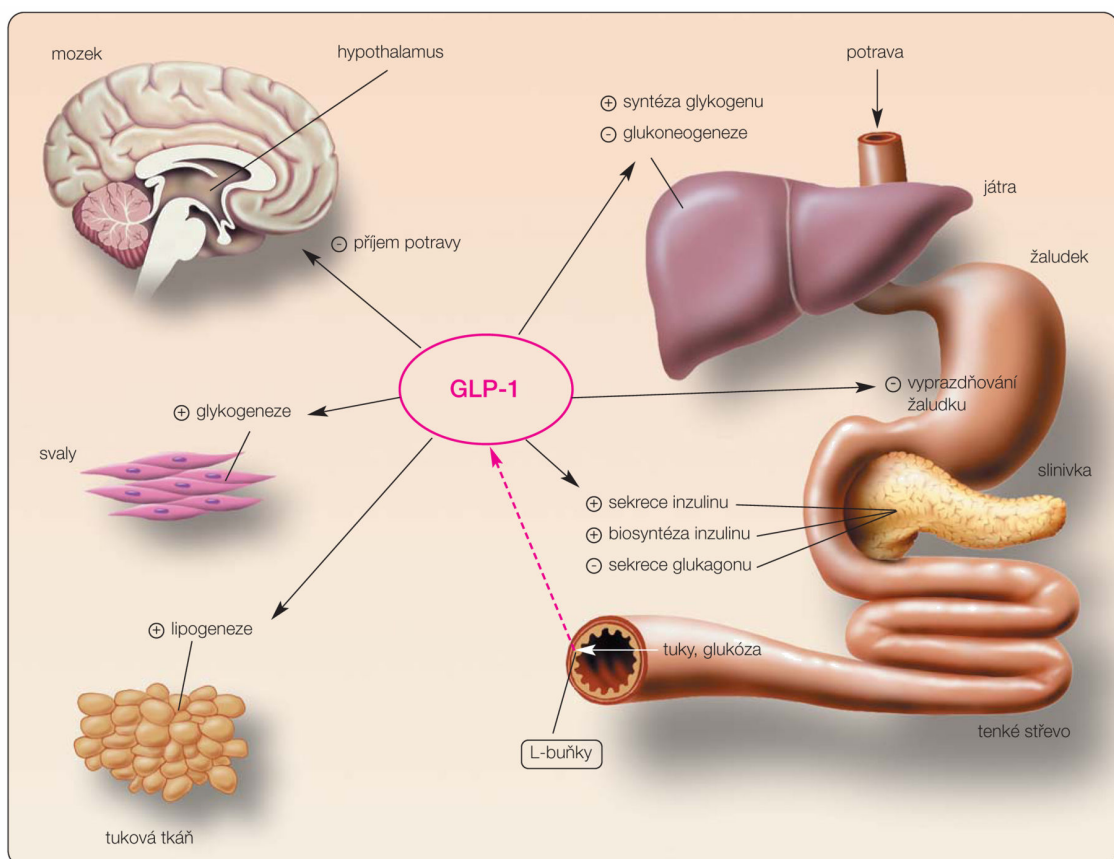
Prvním identifikovaným inkretinem byl GIP (původně nazývaný gastrický inhibiční peptid, nyní známý jako glukózo-dependenční inzulintropní polypeptid). Druhým prokázaným inkretinovým hormonem je GLP-1, který je tvořen v endokrinních L-buňkách distálního ilea a v tlustém střevě.

Za fyziologických podmínek jsou ve stavu nalačno hladiny GLP-1 velmi nízké (5–10 pmol/l), po jídle se rychle 3–5krát zvyšují. Stupeň přínosu inkretinového vlivu závisí

u zdravých jedinců na množství podané glukózy a pohybuje se mezi 30–70 % celkové inzulínové odpovědi na jídlo^{28, 44}.

GLP-1 a GIP jsou malé peptidy obsahující 30 a 42 aminokyselin. GLP-1 je peptid odštěpený z proglukagonu a secernovaný střevními L-buňkami po požití sacharidů a tuků. Jeho účinek je zprostředkován receptorem GLP-1, který je exprimován na pankreatických ostrůvcích, v žaludku, plicích a nervové tkáni. Nejdůležitějším fyziologickým účinkem GLP-1 je regulace postprandiální glukózové homeostázy, ke které GLP-1 přispívá několika mechanismy.

Obr. 8: Účinky GLP-1⁴⁴



Hlavním účinkem GLP-1 je zřejmě stimulace uvolnění inzulínu po příjmu potravy (nalačno působí jen minimálně), za normálních okolností však nezpůsobuje hypoglykémii. GLP-1 stimuluje nejen sekreci inzulínu, ale také jeho biosyntézu. Stimuluje transkripci genu pro glukokinázu a glukózové transportéry GLUT2. GLP-1 inhibuje rovněž sekreci glukagonu z α -buněk pankreatických ostrůvků. Zdá se, že kontroluje sekreci glukagonu ve stavu nalačno. Vede tedy také ke zlepšení lačné glykémie.

Dalším účinkem, který zlepšuje kontrolu glykémie, je zpomalení vyprazdňování žaludku. Tento efekt je zprostředkován vagovými aferentními nervy. Prodloužená doba vyprazdňování žaludku vede u pacientů s DM typu 2, ale také i u pacientů s DM 1. typu k oploštění glykemické odpovědi. Pozorování, že GLP-1 zlepšuje glykemickou kontrolu i u pacientů bez endogenní sekrece inzulínu, vede k názoru, že spektrum fyziologických účinků GLP-1 na jiných místech než na pankreatických B-buňkách hraje důležitou úlohu v regulaci glykémie.

GLP-1 je též aktivní v mozku, kde vede k urychlení pocitu sytosti a následnému snížení příjmu potravy. Mnohé studie rovněž podporují důležitou funkci tohoto hormonu v regulaci množství B-buněk, aktivace GLP-1-receptoru přímo stimuluje jejich replikaci a neogenezi^{28, 44}.

U nemocných s DM 2. typu je inkretinový efekt významně snížen. Po jídle u diabetiků je zaznamenávána střední až nízká redukce hladin GLP-1, ale jeho působení je relativně zachováno. Tato situace je vhodná pro terapeutickou potenciaci inkretinového působení. Pokud byl diabetikům 2. typu podáván GLP-1, zlepšila se (nebo normalizovala) téměř kompletní řada mechanismů účinků GLP na glukózový metabolismus, které byly u těchto nemocných inhibovány. Použití lidské molekuly GLP-1 má v klinické praxi jednu zásadní limitaci, a to příliš krátké působení. Jak endogenně tvořený, tak exogenně podaný je rychle degradován enzymem dipeptidylpeptidázou IV. GLP-1 má tedy velmi krátký poločas v cirkulaci, přibližně 1,5–2 min. Peptid tedy není možné užívat perorálně.

Široká škála navzájem souvisejících účinků, kterými GLP-1 ovlivňuje homeostázu glukózy, spustila novou vlnu vývoje léku směřujících k tomuto peptidu. Z důvodu krátkého poločasu byly vyvinuty molekuly stimulující GLP-1-receptor, které mají díky změně molekuly delší biologický poločas nebo nepodléhají inaktivaci DPP-IV. Jedná se o peptidová analoga GLP-1.

Cestu hledání GLP-1 analoga urychlila sama příroda. Mladý výzkumný pracovník John Eng objevil nový hormon ve slinách ještěrky *Heloderma suspectum* (korovec jedovatý) žijící na jihozápadě USA, který pojmenoval exendin-4. Sám si nechal svůj objev roku 1995 patentovat, a do klinického užívání tento peptid jako tzv. exenatid dovedly až společnosti Amylin Pharmaceuticals a Eli Lilly. Po řadě klinických studií byl exenatid v dubnu 2005 registrován v USA, v Evropě v roce 2007 a nyní je již dostupný i v ČR^{44, 47}.

Molekula exendinu-4 má 53 % z aminokyselinové sekvence celého řetězce totožného se savčím GLP-1. Exendin-4 i GLP-1 obdobně snižují glykemii jak u zdravých osob, tak u nemocných s DM 2. typu tím, že stimulují inzulínovou sekreci a inhibují sekreci

glukagonu v postprandiálním období. Váže se na lidské receptory pro glukagon-like peptid a stimuluje účinky GLP-1. Exendin-4 má větší potenci a protražovanější fyziologické působení ve srovnání s GLP-1 díky svému delšímu poločasu (18–41 minut)^{28, 44, 45, 48}.

Názvosloví této terapeutické skupiny ještě není ustáleno, ale obecně se látky, které mají schopnost navázat se na receptor, nazývají agonisté. U inkretinových agonistů, které se váží na receptor pro GLP-1, se ustaluje název inkretinové mimetikum pro dále popsany exenatid a inkretinová analoga pro uměle syntetizované molekuly – liraglutid⁴⁹.

EXENATID (Byetta)

Exenatid je prvním představitelem nové třídy léků pro léčbu DM 2. typu zvané „inkretinová mimetika“. Je to polypeptidový hormon, synteticky vyrobený exendin-4, se sekvencí homologní k lidskému GLP-1⁴⁴.

MÚ: Exenatid působí na pankreatický receptor pro GLP-1. Účinkuje stejně jako GLP-1. Na rozdíl od něho ale nepodléhá rychlé degradaci DPP-IV, a proto jeho účinek trvá řádově hodiny (4–6 hodin), a nikoli minuty jako u GLP-1. Exenatid se svým účinkem liší od GLP-1 také v tom, že nepotlačuje žaludeční kyselou sekreci.

Hodnoty glykémie nalačno i postprandiálně snižuje nejméně čtyřmi mechanismy – inzulinotropním účinkem závislým na glukóze, snížením vysokých hladin glukagonu, zpomalením vyprazdňování žaludku a snížením příjmu jídla. Rychle tedy redukuje glykémii – již malé dávky od 0,05 µg/kg snižují glykémii nalačno i postprandiálně signifikantně více v porovnání s placebem⁴⁷.

Na sekreci inzulínu působí exenatid jen v případě zvýšení glykémie. Sekrece inzulínu trvá, pokud je glykémie zvýšena, a pak ustává. Exenatid tak nevyvolává hypoglykémii a je schopen upravit i tzv. časnou fázi sekrece inzulínu, která chybí u diabetika 2. typu. Exenatid tedy přímo zlepšuje funkci B-buňky.

Exenatid potlačuje sekreci glukagonu v hyperinzulinemickém euglykemickém clampu a tím snižuje vystupňovanou produkci glukózy a glykémii nalačno i postprandiálně. Suprese glukagonu je závislá na glukóze a je možná jen při hyperglykémii. Není tedy ovlivněna sekrece glukagonu při hypoglykémii.

Exenatid působí anorekticky a podle studií snižuje příjem potravy až o 19 %. Takovým snížením příjmu je podmíněna redukce hmotnosti. Hmotnostní úbytek nesouvisí v klinických studiích s nauzeou. Vliv na snížení hmotnosti přetrvává a hmotnost se snižuje

i v tříletých studiích, na rozdíl od vlivu na kompenzaci diabetu, kdy HbA_{1c} po dvouletém snížení už dále neklesá.

Pod vlivem exenatidu dochází k regeneraci a neogenezi B-buněk a zároveň i ke snížení apoptózy B-buněk. Zvětšuje se tak celková hmotnost B-buněk. V experimentu se zvířaty byly pečlivě zkoumány ostrůvky a nebyl pozorován vznik nádorů ostrůvků ani jejich hyperplazie.

Ne zcela přesvědčivě byl zatím prokázán účinek exenatidu na inzulinovou senzitivitu. Nejasný je také mechanismus účinku na zevně sekretorickou pankreatickou tkáň, který vedl ke zvýšenému výskytu akutní pankreatitidy u nemocných léčených exenatidem⁴⁷.

I: Exenatid se užívá u pacientů s DM 2. typu. Je lékem v linii druhé volby do kombinace s metforminem či sulfonylureou, nebo v trojkombinaci s metforminem a SU-PAD u pacientů, u kterých není dosaženo dostatečné kontroly glykémie při podávání maximálních snášených dávek PAD^{47, 49}.

NÚ: Nežádoucí účinky jsou častější v úvodu léčby. Při současném užívání SU-PAD je zvýšené riziko hypoglykémie. Dále se mohou objevit bolesti hlavy, závratě, lehké gastrointestinální příznaky (nauzea, zvracení, průjem, dyspepsie). Incidence nežádoucích GIT účinků je závislá na dávce a je možné je snížit úpravou dietních zvyklostí^{44, 49}.

LI: Měl by být podáván s opatrností u pacientů, kteří užívají přípravky vyžadující rychlou gastrointestinální absorpci a léčiva s úzkým terapeutickým indexem. Tyto léky by měly být podávány standardizovaným způsobem ve vztahu k aplikaci injekce exenatidu. Jestliže musejí být podávány společně s jídlem, pacienti by je měli užívat s jídlem, před kterým není podáván exenatid. U perorálních přípravků, jejichž účinnost obzvláště závisí na prahových koncentracích, jako jsou antibiotika, je nutné tyto léky užívat alespoň jednu hodinu před aplikací injekce.

Gastrorezistentní lékové formy obsahující léčiva citlivá na rozpad v žaludku (např. inhibitory protonové pumpy) by měly být užity alespoň jednu hodinu před aplikací injekce nebo čtyři hodiny po ní. Během zahájení podávání exenatidu a zvyšování dávky by měla být u pacientů užívajících warfarin pečlivě monitorována hodnota INR.

Exenatid snižuje koncentrace statinů, toto působení však nevedlo ke klinickým změnám jejich účinku ani neovlivnilo koncentrace lipidů⁴⁷.

KI: Exenatid není náhradou inzulínu u pacientů, kteří léčbu inzulínem potřebují. Neměl by být také podáván pacientům s DM 1. typu (k plnému účinku exenatidu jsou zapotřebí

funkční B-buňky), pacientům s terminálním postižením ledvin a s těžkými GIT chorobami. Exenatid nesmí být podáván v průběhu těhotenství a kojícím ženám. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo jestliže otěhotní, léčba exenatidem by měla být ukončena^{44, 47}.

Léčebná strategie: Exenatid je dostupný pouze v injekční formě. Zlepšuje glykemickou kontrolu, glykovaný hemoglobin HbA_{1c} snižuje v průměru o 1 %, FPG přibližně o 1,4 mmol/l. Po 30 týdnech léčby u pacientů s DM 2. typu může dojít k úbytku váhy až o 2–3 kg⁴⁶.

Preparát je k dispozici v předplněných perech pro 30denní léčbu (5 nebo 10 µg). Může být podán v libovolnou dobu v časovém intervalu 60 minut před ranním a večerním jídlem (nebo před jakýmkoli dvěma hlavními jídly během dne, oddělenými intervalem alespoň 6 hodin). Exenatid nesmí být podán po jídle. Jestliže pacient opomene užít dávku, léčba by měla pokračovat až následující dávkou. Dávka by měla být podána ve formě subkutánní injekce do stehna, břišní oblasti nebo horní části paže.

Startovací dávka je 5 µg dvakrát denně, po 1 měsíci je možno dávku zvýšit na 10 µg dvakrát denně podle hladiny glykemií a tolerance preparátu. Doporučená dávka je fixní pro všechny pacienty a nemění se ani s velikostí jídla a fyzickou aktivitou. Přípravek by měl být skladován v chladničce při teplotě 2–8 °C, tedy obdobně jako inzulin, neměl by zmrznout.

Jestliže je exenatid přidán k léčbě metforminem, je možné pokračovat v dosavadní dávce metforminu. Je-li přidán k léčbě deriváty sulfonylurey, měla by být zvážena redukce dávky sulfonylurey, aby se snížilo riziko hypoglykemie^{44, 47}.

Exenatid tedy vykazuje tři velké přednosti před dosud dostupnými PAD a inzulinem v léčbě DM 2. typu: sám nezpůsobuje hypoglykémie, podporuje sekreci inzulinu i u nemocných, kteří již nereagují zvýšením sekrece inzulinu na popud SU-PAD a významně snižuje hmotnost u obézních pacientů²⁸.

Nevýhodou subkutánně podávaného exenatidu ale je jeho krátký hypoglykemizující efekt (6–8 hodin), který znamená nutnost podávání léku dvakrát denně. Nyní je ve stádiu klinického šetření nově vyvinutý exenatid LAR (long-acting release). První zkušenosti ukazují, že jednorázové podání této suspenze zajistí adekvátní hypoglykemizující účinek po dobu jednoho týdne. Zkoušeny jsou dávky 0,8 mg a 2,0 mg – obě síly mají hypoglykemizující efekt, pro ovlivnění BMI je však potřeba vyšší hladina exenatidu. Při jeho podávání činí pokles HbA_{1c} 1–2 % a po několikátýdenní léčbě může hmotnost klesnout až o 4 kg^{28, 47}.

LIRAGLUTID

Liraglutid je inkretinový analog, částečně rezistentní vůči působení DPP-4. Byl vytvořen substitucí dvou aminokyselin (arginin, lysin) a přidáním kyseliny glutamové. Tato modifikace umožňuje navázání celé molekuly na sérový albumin, což má za následek blokádu štěpení pomocí DPP-IV, prodloužení absorpce z místa aplikace a redukci vylučování ledvinami, takže biologický poločas molekuly je 10–14 hodin. Jednotlivá denní dávka pokryje tedy biologicky aktivní množství GLP-1 na 24 hodin.

U pacientů s DM 2. typu jedna denní aplikace liraglutidu před spaním signifikantně snižuje hodnoty glykémie přes noc, vydatně zmenšuje glykemické výkyvy v době jídla a zvyšuje jídlem stimulovanou sekreci inzulínu. Byla též pozorována suprese jídlem stimulované sekrece glukagonu a prodloužení vyprazdňování žaludku. Ale stejně jako při použití nativního GLP-1 nebo exendinu-4 byla při použití liraglutidu jako vedlejší nežádoucí účinek pozorována nauzea a zvracení. Liraglutid je podáván jednou denně injekčně, a v současné době probíhají klinické studie 3. fáze.

Na zvířecích modelech je prokázáno zvýšení počtu B-buněk, na kterém se účastní i antiapoptotický účinek liraglutidu. Zároveň dochází i k funkčním změnám B-buněk, zvyšuje se jejich citlivost na glukózu. Liraglutid snižuje hmotnost jednak v důsledku zpomalení vyprazdňování žaludku, jednak zvýšeným pocitem plnosti a sytosti a snížením příjmu potravy.

Liraglutid je účinné antidiabetikum a pravděpodobně i antiobezitikum pro diabetiky i nediatetiky. Je velmi perspektivním lékem. Do současné doby bylo vyvinuto již nejméně deset dalších analogů GLP-1 či GIP, například naliglutid a mnoho dalších látek, označených zatím pouze čísly^{28, 44, 50}.

U pacientů léčených metforminem a glitazony jsou menší postprandiální výkyvy glykémie dosaženy sníženým výdejem glukózy z jater a snížením periferní inzulínové rezistence, nedochází ovšem k obnovení časné fáze sekrece inzulínu. Inzulínová sekretagoga zlepšují, ale nenormalizují časnou fázi sekrece inzulínu. SU-PAD zvyšují časnou i pozdní fázi sekrece inzulínu, zvýšený výdej inzulínu pak vede ke zlepšení, ale ne k normalizaci glukózové tolerance. Účinek novějších inzulínových sekretagog repaglinidu a nateglinidu na časnou fázi sekrece je mnohem rychlejší a kratší než účinek derivátů SU, vede ke zlepšení postprandiální kontroly glykémie a má menší vliv na pozdní fázi sekrece inzulínu.

Exenatid a liraglutid výrazně zmenšují postprandiální výkyvy glykémie. Unikátní je efekt exenatidu na ztrátu hmotnosti, která se zdá být progresivní po celou dobu léčby

(studie prokázala 2 roky trvající stálý pokles hmotnosti). DM 2. typu je charakterizován chronickou hyperglykemií jak časnou, tak i postprandiální. Způsoby léčby, které ovlivňují především časnou glykémii (jako metformin, thiazolidindiony a bazální inzulin) a způsoby ovlivňující především postprandiální glykémii (akarbóza, inzulinová sekretagoga, krátký inzulin a jeho analogy, nově tuto skupinu doplňují také inkretin-mimetika), jsou nástroji k optimální kontrole glykémie.

Inkretin-mimetika zasahující na více hladinách regulace glykémie jsou kvalitativně novou složkou v antidiabetické medikaci. Budou velmi užitečnými preparáty v léčbě DM 2. typu, umožní zlepšit metabolickou kompenzaci a vést k redukci nadváhy⁴⁴.

5.7. Inhibitory dipeptidylpeptidázy IV

Alternativou pro zvýšení účinku endogenně secernovaného GLP-1 je blokování jeho degradace. Proto jsou vyvíjeny inhibitory dipeptidylpeptidázy IV, enzymu štěpícího GLP-1 v cirkulaci. Tyto látky zvané gliptiny mají výhodu perorálního podání a mají jen minimální nežádoucí gastrointestinální účinky. Nevýhodou je, že plnohodnotný účinek gliptinů je vázán na přítomnost dostatečné sekrece vlastního GLP-1. Teoretickým problémem inhibice DPP-IV je široké pole účinnosti tohoto enzymu – metabolizuje totiž celou řadu dalších regulačních peptidů. Skupina gliptinů patří dnes v diabetologii k významným novým lékům.

MÚ: DPP-4 je aminopeptidáza, jejímž přirozeným substrátem jsou zejména inkretiny (GLP-1, GIP). Vlastní účinek inhibitorů DPP-IV spočívá v prodloužení biologického poločasu organismu vlastních aktivních substancí cestou inhibice jejich degradace.

Zvýšením funkčnosti endogenních inkretinových hormonů (GLP-1) jsou inhibitory DPP-IV schopny snížit postprandiální glykémii i glykémii nalačno, zvýšit masu B-buněk podpořením jejich přežívání, proliferace a neogeneze. Obnovují první fázi inzulinové sekrece. Význam vlivu na B-buňky je potvrzen i prokazatelnou ochrannou funkcí – při pokusu na zvířeti bylo prokázáno, že inhibitory dokáží podpořit částečnou až celkovou regeneraci ostrůvkových B-buněk po jejich zničení.

Gliptiny urychlují dosažení pocitu sytosti, čímž se sníží následný příjem potravy, a s příjmem potravy bezprostředně související snížení tělesné hmotnosti. Léčba inhibitory DPP-4 ale není, na rozdíl od agonistů GLP-1, provázena zpomalováním vyprazdňování žaludku^{44, 49, 63}.

I: Gliptiny jsou určeny v první řadě k zintenzivnění léčby diabetu 2. typu. Užívají se v kombinaci s ostatními PAD (metformin, thiazolidindiony, SU-PAD), kdy monoterapie je nedostačující^{35, 51}.

NÚ: Bezpečnost inhibitorů DPP-4 byla ve všech zatím dostupných studiích prokázána. Riziko hypoglykémie je minimální, v metaanalýze publikované roku 2007 byla zjištěna mírně vyšší incidence uroinfekcí a nazofaryngitid. Příčinou infekčních onemocnění může být ovlivnění imunitní funkce v důsledku dlouhodobé inhibice DPP-4, které jsou přítomny v buněčných membránách řady tkání ale i v lymfocytech²⁸.

LI: Riziko klinicky významných interakcí je při podávání gliptinů nízké. Sitagliptin a vildagliptin neinhibují ani neindukují enzymy CYP450, a nejsou ani substrátem tohoto cytochromu. Není tedy pravděpodobné, že by ovlivňovaly léčivé látky, které jsou substráty, inhibitory nebo induktory těchto enzymů³⁵.

KI: Kontraindikací podávání gliptinů je těžká renální insuficience. Dále je nesmí užívat pacienti s diabetem 1. typu.

Léčebná strategie: V současné době jsou dostupné sitagliptin a vildagliptin – v perorální formě. Ve vývoji je však řada dalších látek ze skupiny gliptinů. Brzy budou pravděpodobně registrovány alogliptin, saxagliptin a denagliptin, které mají být na trh uvedeny v nejbližších letech⁵¹.

Gliptiny redukuje glykovaný hemoglobin HbA_{1c} o 0,5–1,0 %⁴⁶.

SITAGLIPTIN (Januvia, Tesavel, Xelevia)

Sitagliptin je představitelem nových terapeutických možností v léčbě DM 2. typu. Jeho hlavní výhody spočívají v nízké incidenci nežádoucích účinků, zejména v minimálním riziku hypoglykémie a neutrálním vlivu na hmotnost. Účinnost léku je srovnatelná s doposud běžně užívanými perorálními antidiabetiky.

Sitagliptin je indikován u těch diabetiků 2. typu, u nichž režimová opatření a samotný metformin nebo thiazolidindion nestačí k dostatečné kompenzaci diabetu. Užívá se rovněž v trojkombinaci s metforminem a sulfonylureou současně. V USA je možné jej použít i v monoterapii. Dle mechanismu účinku a výsledků klinických studií je hlavní indikací pro léčbu sitagliptinem kombinace s metforminem, ve které se nejvíce využije synergického účinku. Naopak z logiky mechanismu účinku a klinické účinnosti nemá smysl v žádném případě používat sitagliptin jako lék nahrazující kupříkladu sulfonylureu v kombinaci s metforminem^{49, 52}.

Dávka sitagliptinu činí 100 mg jednou denně. Jestliže je přípravek užíván v kombinaci se SU-PAD, pak je možné zvážit nižší dávku sulfonylurey, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Při vynechání dávky je třeba ji užít co nejdříve po té, co si to pacient uvědomí. V jeden den se nesmí užít dvojitá dávka. Sitagliptin lze užívat spolu s jídlem nebo bez něj^{35, 49}.

VILDAGLIPTIN (Galvus, Jalra, Xiliarx)

Vildagliptin je indikován u diabetiků 2. typu v následujících kombinacích: s metforminem (u pacientů nedostatečně kompenzovaných při maximální snášené dávce metforminu v monoterapii); s derivátem sulfonylurey (u pacientů s nedostatečnou kompenzací při maximální dávce derivátu sulfonylurey, u kterých je metformin nevhodný pro kontraindikaci nebo nesnášenlivost); s thiazolidindionem (u pacientů s nedostatečnou kompenzací, u kterých je vhodná léčba thiazolidindiony)⁵³.

Při podávání v dvojkombinaci s metforminem nebo thiazolidindionem se doporučuje denní dávka vildagliptinu 100 mg, podávaná jako jedna dávka 50 mg ráno a jedna dávka 50 mg večer. Při podávání v dvojkombinaci s derivátem SU se doporučuje dávka vildagliptinu 50 mg, podávaná jednou denně ráno. U této skupiny pacientů nebyla dávka 100 mg vildagliptinu podávaná jednou denně účinnější než dávka 50 mg vildagliptinu. Dávky vyšší než 100 mg se nedoporučují. Vildagliptin může být podáván s jídlem nebo na lačno³⁵.

5.8. Antiobezitika

Obezita je v příčinné souvislosti se vznikem a progresí diabetu 2. typu. Obecně se přijímá skutečnost, že 85–90 % diabetiků 2. typu má nadváhu či trpí obezitou. Je charakterizována poruchou koncentrace adipokinů i rozvojem prozánětlivého stavu, který je asociován s rozvojem inzulínové rezistence. Adipokiny jsou látky proteinové povahy produkované tukovou tkání. Nejlépe prostudován je adiponektin, který významným způsobem zasahuje do regulace sacharidového a lipidového metabolismu. Jeho koncentrace jsou u obézních diabetiků 2. typu sníženy, což vede k inzulínové rezistenci^{25, 63}.

Pacienti s vysokým BMI mají téměř stoprocentní jistotu, že se u nich manifestuje DM 2. typu (budou-li žít dostatečně dlouho). Zamezení vzniku nadváhy nebo obezity, popřípadě jejich léčba, jsou-li již vyvinuty, je jedním ze základních nástrojů léčby diabetu 2. typu²⁵.

Antiobezitika jsou stále častěji zařazována mezi tzv. antidiabetické léky. Mohou významně přispět ke zlepšení kompenzace diabetu a mají velký význam v prevenci diabetu. Zejména léky ovlivňující vstřebávání tuků významně zlepšují inzulinorezistenci. Redukce hmotnosti přibližně o 10 % většinou vede k snížení hladin glykémie. Pokud změnou stravovacích návyků a pohybem nedochází ke snížení hmotnosti, je možné u spolupracujících pacientů užít léky, které snížení hmotnosti napomohou. V ČR jsou v současné době dostupné dva typy antiobezitik – sibutramin a orlistat⁵⁴.

SIBUTRAMIN (Lindaxa, Meridia)

Sibutramin je prokazatelně účinné antiobezitikum. O jeho vlivu na hmotnost není pochyb. Dle studií lze shrnout, že poklesy hmotnosti jsou obvykle nižší u pacientů s diabetem než u nediabetiků. Tato zjištění jenom odpovídají prokázané skutečnosti, že přítomnost diabetu znamená obtížnou redukci hmotnosti, jinými slovy, za stejných podmínek (energetický výdej a příjem energie) je pokles hmotnosti při redukčních režimech až dvojnásobně vyšší u nediabetiků proti pacientům s diabetem²⁵.

Sibutramin představuje relativně bezpečný a spolehlivý způsob, jak podpořit dodržování redukčního režimu a dosažený úbytek hmotnosti dlouhodobě udržet. Sibutramin není anorektikum, které vede k hladovění, posílením pocitu sytosti podporuje pravidelný stravovací režim, který většině obézních chybí, a usnadňuje přechod na nízkenergetickou a v množství omezenou stravu.

V placebem kontrolované studii byl sibutramin podáván po dobu 12 týdnů téměř stovce diabetiků s nadváhou nebo obezitou 1. stupně a DM, dobře kompenzovaným alespoň po dobu tří měsíců. V sibutraminové skupině došlo k poklesu hmotnosti o 2,4 kg, poklesu glykémie nalačno o 0,3 mmol/l a snížení glykovaného hemoglobinu o 0,3 % – vše statisticky významné proti placebové skupině.

V dvojnásobně dlouhé studii podávání sibutraminu diabetikům léčených dietou nebo perorálními antidiabetiky došlo k poklesu tělesné hmotnosti o 4,5 %, zatímco po placebo jen o 0,5 %. Bylo pozorováno též zlepšení inzulinémie, triglyceridémie, HDL-cholesterolémie a kvality života⁵⁵.

Podobných výsledků bylo dosaženo i po 12 měsících trvajícím podávání sibutraminu diabetikům 2. typu, léčených metforminem. Po 15 mg denní dávce sibutraminu diabetici zhubli o $5,5 \pm 0,6$ kg, a po denní dávce 20 mg o $8,0 \pm 0,9$ kg, zatímco po placebo se hmotnost změnila pouze o $0,2 \pm 0,5$ kg. V sibutraminové skupině s hmotností paralelně

klesly i hodnoty glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} o $1,2 \pm 0,4$ % a glykémie nalačno o 1,8 mmol/l⁵⁷.

Diabetes 2. typu v kombinaci s obezitou druhého a vyššího stupně (BMI ≥ 35) a dalším rizikovým faktorem (např. arteriální hypertenzí nebo hyperlipoproteinémií) je také jedinou indikací, ve které je sibutramin z podstatné části hrazen českými zdravotními pojišťovnami⁵⁵.

MÚ: Blokádou zpětného vychytávání dochází k zesílení účinku monoaminů na postsynaptických receptorech. Sibutramin snižuje především vychytávání noradrenalinu, v mnohem menší míře i serotoninu a dopaminu. Důsledkem inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu je mírné termogenní působení, na zvýšení výdeje energie se podílí také ovlivnění α -adrenergních a především β_3 -adrenergních receptorů. Účinné jsou především jeho aktivní metabolity.

Monoaminy zprostředkovávají pocit nasycení (vjem vedoucí k ukončení příjmu potravy), sytost (nepřítomnost hladu po jídle) a hlad (vede k příjmu potravy). Noradrenalin snižuje pocit hladu, vjem sytosti je zprostředkován serotoninem (5-hydroxytryptaminem), méně pak dopaminem^{26, 55}.

I: Sibutramin je indikován jako přídatná terapie k programu snižování nadváhy pro obézní pacienty s BMI ≥ 30 kg/m² a pro pacienty s nadváhou (BMI 27 kg/m² a vyšší) a přítomnými rizikovými faktory jako jsou DM 2. typu nebo dyslipidemie.

Přípravek s účinnou látkou sibutramin lze předepsat pouze pacientům, kteří nereagovali adekvátně na přiměřený redukční režim, tj. pacientům, kteří mají potíže dosáhnout nebo udržet během 3 měsíců snížení hmotnosti o více než 5 %. Měl by být indikován především u pacientů, kteří trpí pocitem hladu, anebo u nichž byla prokázána energetická úspornost³⁵.

NÚ: Mezi nejčastější nežádoucí účinek patří sucho v ústech, dále se může objevit nechutenství, nespavost, zácpa a bolesti hlavy.

LI: Sibutramin je spolu se svými aktivními metabolity eliminován pomocí metabolismu v játrech, jako hlavní enzym se zde uplatňuje CYP3A4. Zvýšená opatrnost by měla být při současném podávání sibutraminu s léky působícími na enzymovou aktivitu CYP3A4. CYP3A4 inhibitory zahrnují ketokonazol, itrakonazol, erytromycin, klaritromycin, cyklosporin. Rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital a dexametazon jsou induktory enzymů CYP3A4 a mohou zrychlovat metabolismus sibutraminu.

Vážné interakce může způsobit současné podávání léků, které zvyšují hladinu serotoninu v mozku. Tento jev se nazývá serotoninový syndrom a může se zřídka objevit v souvislosti se současným podáváním selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) společně s některými léky proti migréně (jako je sumatriptan, dihydroergotamin) nebo ve spojení s opioidy (např. pentazocin, pethidin, fentanyl, dextrometorfan) nebo v případě užívání dvou SSRI.

Inhibitory monoaminoxidázy by měly být užívány až po uplynutí 2 týdnů od ukončení léčby sibutraminem³⁵.

KI: Preparát nepodáváme u pacientů s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí. Dále by jej neměli užívat pacienti mající v anamnéze onemocnění koronárních tepen, městnavé srdeční selhání a arytmie. Léčba sibutraminem je kontraindikována u pacientů s anamnézou významné poruchy příjmu potravy (anorexia nervosa, bulimia nervosa). Sibutramin by neměli rovněž užívat pacienti s těžkou jaterní dysfunkcí a závažnou poruchou ledvin. Opatrností podávání sibutraminu je také přítomnost depresivních poruch v anamnéze. Při užívání sibutraminu by měly být vyloučeny organické příčiny obezity (hypotyreóza). Užití v těhotenství a při kojení se nedoporučuje⁵⁶.

Léčebná strategie: Farmakoterapie je v redukci nadměrné tělesné hmotnosti dlouhodobě účinná pouze jako součást komplexního programu zahrnujícího omezení energetického příjmu, dostatečný energetický výdej a behaviorální podporu. Protože obezita je chronický stav, při zahájení léčby je vždy nutné zvažovat dlouhodobé podávání, jinak je velmi pravděpodobný opětovný nárůst hmotnosti po ukončení léčby⁵⁵.

Ukazatelem úspěšné léčby (snížení hmotnosti o více než 5 %) je snížení hmotnosti o více než 4 kilogramy během prvních tří měsíců léčby. Z toho vyplývá, že léčba by měla být udržována nejméně 3 měsíce, než je možno rozhodnout o dlouhodobém přínosu²⁵.

Iniciální dávka sibutraminu je 10 mg v jedné ranní dávce, bez závislosti na jídle. Je-li snížení hmotnosti nedostatečné, může být dávka titrována po 4 týdnech léčby na 15 mg jednou denně. Při rozhodování dávky je třeba vzít v úvahu hodnoty krevního tlaku a srdeční frekvence⁵⁶.

ORLISTAT (Alli, Xenical)

Orlistat je lék, který snižuje vstřebání tuků ve střevě, dochází tak ke snížení celkové energie, která je potravou přijata. Tento lék je velmi výchovný, neboť nedodržení redukční diety s omezením tuků, vede někdy ke skutečně výraznějším průjmům⁵⁴.

I s orlistatem byla u diabetiků provedena řada placebem kontrolovaných studií, kde bylo prokázáno, že má příznivý vliv na kontrolu glykémie. Obvyklý pokles glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} je kolem 1 %. Dochází i ke snížení FPG (až o 1,8 mmol/l). V některých studiích bylo navíc prokázáno, že dochází k významnému snížení inzulinorezistence, a to i beze změn hmotnosti. Při jeho užívání s deriváty SU může být zapotřebí dávku SU-PAD v důsledku snížení glykémie redukovat, aby nedocházelo k hypoglykémii^{59, 61}.

Výsledky čtyřleté studie XENDOS, která se zabývala užitím orlistatu (Xenical) v prevenci DM obézních pacientů, ukazují, že při užívání orlistatu se DM vyskytuje u 6,2 % pacientů, zatímco při užívání placebo u 9,0 %. To odpovídá snížení rizika o 37,3 %. Úbytek hmotnosti byl při užívání orlistatu 5,8 kg, při podávání placebo pak 3,0 kg⁶⁰.

MÚ: Orlistat je účinný, specifický a dlouhodobě působící inhibitor lipáz zažívacího traktu. Léčebně působí v žaludku a tenkém střevě, kde vytváří kovalentní vazbu s aktivním serinovým místem žaludeční a pankreatické lipázy. Inaktivovaný enzym tak není schopen hydrolyzovat tuk obsažený ve stravě ve formě triglyceridů na vstřebatelné mastné kyseliny a monoglyceridy³⁵.

I: Orlistat (Xenical) je indikován ve spojení s mírnou nízkokalorickou dietou pro léčbu obézních pacientů s BMI ≥ 30 kg/m² a nebo u pacientů s nadváhou (≥ 28 kg/m²) a přítomnými rizikovými faktory (hypertenze, DM, dyslipidémie).

NÚ: Nežádoucí účinky se projevují zejména v gastrointestinálním traktu (bolesti břicha, olejovité špinění z rektu, únik stolice při flatulenci, nucení na stolicí, flatulence, častější defekace). Incidence NÚ se snižuje s dobou užívání orlistatu³⁵.

LI: Nedoporučuje se současné užívání orlistatu s cyklosporinem. Je-li společné podávání nevyhnutelné, mělo by být prováděno častější sledování koncentrace cyklosporinu v krvi.

Nedoporučuje se současné podávání orlistatu s akarbózou. Pokud je orlistat kombinován s warfarinem nebo jinými antikoagulačními léky, měly by být sledovány hodnoty INR.

Léčba orlistatem může vést k poruše vstřebávání vitamínů rozpustných v tucích (A, D, E a K). Pro zajištění adekvátní výživy je třeba pacienty na redukční dietě poučit o potřebě stravy bohaté na ovoce a zeleninu a zvážit eventuální podávání multivitaminových

doplňků. V případě že lékař doporučí multivitaminový přípravek, měl by jej užívat nejméně dvě hodiny po podání orlistatu nebo před spaním.

KI: Kontraindikací podávání orlistatu je chronický malabsorpční syndrom, cholestáza a kojení. V těhotenství je třeba zvýšené opatrnosti.

Léčebná strategie: Orlistat je dostupný v ČR ve dvou přípravcích, Alli a Xenical. Alli obsahuje v jedné tabletě 60 mg účinné látky a od letošního roku je u nás volně prodejný. Xenical obsahuje 120 mg orlistatu.

Pacient by měl být na nutričně vyvážené, mírně nízkokalorické dietě, obsahující přibližně 30 % kalorií z tuků. Doporučuje se, aby dieta byla bohatá na ovoce a zeleninu. Denní příjem tuků, cukrů a bílkovin by měl být rozdělen do tří hlavních jídel. Léčba orlistatem by měla být po 12 týdnech přerušena, pokud se pacientovi nepodařilo snížit tělesnou hmotnost alespoň o 5 % ve srovnání s hmotností na počátku léčby.

Xenical: Doporučená dávka orlistatu je 3krát denně jedna tobolka 120 mg, podávaná bezprostředně před, v průběhu, nebo do jedné hodiny po každém hlavním jídle spolu se sklenicí vody. Pokud je hlavní jídlo vynecháno, nebo neobsahuje žádný tuk, měla by být vynechána i dávka orlistatu.

Při zvýšení dávek orlistatu nad doporučené dávkování třikrát denně 120 mg nebyl prokázán vyšší léčebný účinek. Podání orlistatu vede ke zvýšení obsahu tuku ve stolici již za 24 až 48 hodin. Při přerušení léčby se obsah tuku ve stolici obvykle vrací na úroveň před léčbou během 48 až 72 hodin.

Protože nejsou k dispozici údaje o účinnosti a bezpečnosti přípravku při podávání po dobu delší dvou let, léčba orlistatem by neměla být delší než 2 roky.

Alli: Doporučená dávka je jedna 60 mg tobolka užívaná třikrát denně. Během 24 hodin by se nemělo užít více než tři 60 mg tobolky. Léčba by neměla trvat déle než 6 měsíců. Dieta a cvičení jsou důležitou součástí programu ke snížení tělesné hmotnosti³⁵.

5.9. Další možnosti antidiabetické léčby

5.9.1. Analoga amylinu

Amylin je ostrůvkový amyloidový polypeptid tvořený 37 aminokyselinami, který v organismu působí vazbou na své receptory. Je syntetizován a secernován spolu s inzulinem v pankreatických ostrůvkových buňkách. Amylin je důležitý komplementární faktor k inzulinu.

Pramlintid, analog amylinu, je stabilní, solubilní, má stejné účinky jako amylin a zlepšuje kompenzaci diabetu 2. typu tím, že: snižuje postprandiální koncentrace glukagonu (potlačení jeho sekrece), moduluje žaludeční funkce (vyprazdňování), zvyšuje pocit nasycení (snižuje příjem potravy), snižuje BMI, zlepšuje glukózový metabolismus, snižuje postprandiální glykémie, snižuje výskyt hypoglykemií u nemocných léčených inzulínem. Při jeho klinickém užívání jsou popisovány jako nežádoucí účinky mírné, nejčastěji přechodné zažívací potíže.

Pramlintid acetát (Symlin) je určen k subkutánní injekční aplikaci jako adjuvantní léčba pro diabetiky 1. a 2. typu. Je schválen FDA k užívání pouze v kombinaci s inzulínem (podávání není doporučeno dětem). V ČR není registrován⁶³.

5.9.2. Blokátory endokanabinoidního systému

Endokanabinoidní systém se nachází v hypotalamu, ovlivňuje energetickou rovnováhu a moduluje metabolismus glukózy a lipidů v periferních tkáních – v tukové tkáni, játrech, pankreatu a kosterním svalstvu. Centrální stimulace endokanabinoidního systému vede k zvýšenému příjmu potravy a k pocitu hladu. Na periferní úrovni zvyšuje inzulínovou rezistenci v játrech a ve svalech a v tukové tkáni snižuje koncentraci adiponektinu. Obézní diabetici 2. typu vykazují vyšší koncentrace endokanabinoidů.

Rimonabant je selektivní antagonist (blokátor) kanabinoidního receptoru CB-1. Tento blokátor receptoru CB-1 reguluje energetickou rovnováhu, zmírňuje abdominální obezitu a zlepšuje glukózový a lipidový metabolismus, mírně snižuje krevní tlak. Přímě ovlivňuje inzulínovou rezistenci a přibližně u 50 % pacientů, u kterých došlo ke zlepšení hodnot HDL cholesterolu, triglyceridů a koncentrace HbA_{1c}, nezávisí toto zlepšení na poklesu tělesné hmotnosti.

Rimonabant (Acomplia) se podává perorálně v dávce 5–20 mg 1–2 hodiny před jídlem, jedenkrát denně. Nejčastějšími NÚ jsou gastrointestinální potíže, doporučuje se zvýšená opatrnost při podávání inhibitorů CYP3A4. Za nejzávažnější NÚ lze považovat depresivní poruchy a úzkostné stavy⁶³.

Acomplia obsahující léčivou látku rimonabant byla registrována pro všechny státy EU v červnu 2006. Hlášené nežádoucí účinky a výsledky nově proběhlých klinických hodnocení ukazovaly, že riziko závažných psychiatrických poruch se jeví být vyšší, než při počátečním hodnocení přípravku. Od ledna roku 2009 již není v zemích EU registrován. V ČR nebyla Acomplia nikdy uvedena na trh⁶⁴.

5.9.3. Inhibitory SGLT2

Glukóza je v ledvinách filtrována v glomerulu a reabsorbována přes aktivní transportní mechanismy v proximálním stočeném tubulu. Za glukózové vstřebávání jsou zodpovědné dva Na⁺glukózové ko-transportéry (sodium glucose co-transporter) – SGLT1 a SGLT2. SGLT1 je obsažen také ve střevě a na vstřebávání se podílí z 10 %. SGLT2 se nachází výhradně v segmentu S1 proximálního tubulu a představuje přibližně 90 % vstřebávání⁶⁵.

Inhibitory SGLT2 představují nový terapeutický přístup. Inhibice renálního transportu reabsorpce glukózy vedoucí k indukci glykosurie je myšlenka stará více než čtvrt století. Ale teprve v posledních letech přichází výzkum s novými selektivními inhibitory glukózových transportérů SGLT2, které neovlivňují působení inzulínu.

Inhibitory SGLT2 působí hypoglykemicky bez ohledu na příčinu hyperglykémie. Tím se zlepší výkonnost B-buněk a zvýší se inzulínová senzitivita. Výsledky experimentálních i klinických studií prokázaly, že inhibují absorpci glukózy cestou obou receptorů, zvyšují eliminaci glukózy při hyperglykémii a představují tak slibnou terapeutickou látku pro kontrolu hyperglykémie u diabetiků. Důsledkem inhibice SGLT2 tedy jsou indukce glykosurie, redukce hyperglykémie, zvýšení inzulínové senzitivity, snížení glukoneogeneze a zlepšení funkce B-buněk.

První experimentální studie byla provedena na zvířatech s florizinem. Ve vývoji a klinických zkouškách jsou dapagliflozin, remogliflozin, sergliflozin⁶³.

Dle výsledků amerických investigátorů z Bristol-Myers Squibb prokazuje inovativní renální inhibitor dapagliflozin signifikantně vyšší účinnost v terapii DM 2. typu než metformin či placebo (Diabetes Care, 2009, 32: 650–657). Dapagliflozin napomáhá efektivně snížit hyperglykémii a zároveň u pacientů s diabetem 2. typu přispívá k úbytku tělesné hmotnosti indukovaním řízené exkrece glukózy do moče. Reabsorpce glukózy ledvinami je z evolučního hlediska nezbytná k udržení pozitivní energetické bilance, ale u pacientů s diabetem 2. typu působí negativně, neboť přispívá k přetrvávání hyperglykémie a kalorického přebytku (List J., Bristol-Myers Squibb).

V rámci studie byli pacienti s DM 2. typu randomizováni do skupin, kde jim byly po období 12 týdnů podávány různě vysoké dávky dapagliflozinu (2,5–50 mg/den) nebo metforminu XR v dávce 750–1500 mg/den či placebo. U pacientů, jimž byl aplikován dapagliflozin, bylo dosaženo redukce HbA_{1c} v rozmezí 0,55–0,90 %. U pacientů léčených metforminem XR v průměru o 0,73 % a v případě aplikace placeba byla pozorována redukce o 0,18 %. Tyto výsledky byly podmíněny zejména indukcí mírné glukosurie (52–85 g glukózy v moči/den). Koncentrace FPG byla během medikace dapagliflozinem

redukována o 0,88–1,72 mmol/l, u pacientů léčených metforminem v průměru o 1,0 mmol/l a s poklesem o 0,33 mmol/l v placebové skupině. Nejvyšší úbytek tělesné hmotnosti, a to až o 3,4 %, byl zaznamenán u pacientů užívajících dapagliflozin oproti průměrnému snížení o 1,7 % v metforminové skupině a redukcí o 1,2 % v placebové skupině⁶⁶.

Perspektivní využití inhibitorů SGLT2 je uvažováno v monoterapii nebo v kombinaci s perorálními antidiabetiky nebo inzulinem. Stále ještě probíhají klinické studie posuzující bezpečnost účinnost a farmakokinetický profil perorálních inhibitorů SGLT2 u pacientů s DM 2. typu⁶³.

5.9.4. Succinobucol

Succinobucol – perorální antioxidant, inhibitor lipidové peroxidázy a antagonist adhezních cévních molekul, je další látka ve stadiu klinických zkoušek. Byla provedena studie s pacienty s akutním koronárním syndromem užívajícími succinobucol a ve srovnání s placebovou skupinou byla zjištěna nižší úmrtnost pacientů na infarkt myokardu, náhlou cévní mozkovou příhodu a počet úmrtí z KVS příčin a navíc průkazné snížení HbA_{1c}. Succinobucol byl doporučen k terapii a dalším klinickým zkouškám pro pacienty s DM 2. typu⁶³.

5.9.5. Tagatóza

Tagatóza je nízkokalorické umělé sladidlo, které bylo nalezeno v mléčných produktech. Perorální podání tohoto umělého sladidla výrazně snižuje postprandiální hyperglykémii u DM 2. typu a podává se před jídlem. V současné době probíhají další studie hodnotící tagatózu jako látku pro léčbu DM. Akutní podávání samotné D-tagatózy nevede k žádným změnám hladin inzulinu či glukózy. Při denním podávání diabetikům 2. typu po dobu čtyř týdnů došlo k poklesu HbA_{1c} o 0,7 %. Předpokládá se, že na trh v USA přijde v tomto roce^{63, 67}.

5.9.6. Aktivátory glukokinázy

Glukokináza má afinitu vůči glukóze ve fyziologickém rozsahu 5–12 mmol/l, což jí umožňuje fungovat jako glukózový senzor. Varianta diabetu MODY2 je způsobena sníženou aktivitou glukokinázy v játrech, zatímco aktivující mutace glukokinázy způsobují hyperinzulinémickou hypoglykémii v raném dětství.

V B-buňce působí glukokináza tak, že vzniká glukózo-6-fosfát a stoupá intracelulární ATP, uzavírá se draslíkový kanál, buňka se depolarizuje a otvírá se kalciový kanál, takže

dochází k sekreci inzulínu. V tomto směru je o aktivátory glukokinázy zájem jako o inzulínová sekretagoga. V játrech je glukokináza limitujícím faktorem metabolismu glukózy a zvyšuje tvorbu glykogenu, takže aktivátory glukokinázy by mohly rovněž zvyšovat hepatické působení inzulínu. Proto by tedy aktivátory glukokinázy mohly hrát specifickou roli v terapii DM 2. typu⁶³.

5.10. Algoritmus léčby perorálními antidiabetiky

Hlavním cílem léčby diabetu je dosáhnout dlouhodobě normoglykémie nebo se k ní alespoň co nejvíce přiblížit. Léčba každého diabetika má vždy obsahovat nefarmakologická opatření, k nimž patří vhodně volená dieta a fyzická aktivita s ohledem na věk, typ diabetu, hmotnost pacienta a přítomnost přidružených komplikací. Podle situace volíme diety diabetické nebo diety redukční. Snížení přítomné obezity je základem pro zlepšení kompenzace diabetu 2. typu. Fyzická aktivita (např. denně alespoň 30 minut chůze) je nezbytnou součástí léčby⁶².

Podávání PAD má být zahájeno, pokud úprava životního stylu sama o sobě není schopna zajistit cílové hladiny glykemií a HbA_{1c}. Terapie se zahajuje vždy metforminem, s výjimkou přítomné kontraindikace. Dávky metforminu mají být zvyšovány postupně jako prevence možných příznaků gastrointestinálního dyskomfortu. Metformin je součástí každé kombinační léčby²³. Nově se nyní doporučuje zahájit léčbu DM 2. typu metforminem ihned po stanovení diagnózy, současně s nefarmakologickými opatřeními⁶².

Pokud monoterapie metforminem nezajistí dobrou kompenzaci DM (podle mezinárodního konsensu při HbA_{1c} ≥ 7,0 % dle DCCT [Diabetes Control and Complications Trial], odpovídá 5,3 % dle IFCC), je zapotřebí léčbu intenzifikovat.

K metforminu se přidávají SU-PAD (event. glinidy). Deriváty SU mohou být také lékem první volby u štíhlých nemocných. Výběr SU-PAD by měl být zohledněn cenou léku a jeho rizikem hypoglykémie s preferencí derivátů podávaných 1krát denně. Rychle působící inzulínová sekretagoga (glinidy) jsou alternativní cestou k SU-PAD u některých nemocných s flexibilním životním stylem.

Deriváty TZD se přidávají tehdy, když výše uvedenými postupy není docíleno uspokojivé kompenzace diabetu a to k metforminu jako alternativa SU-PAD, k SU-PAD, když není metformin tolerován, a k metforminu již v kombinaci s deriváty SU. Inhibitory α -glukosidáz mohou být podány při intoleranci výše uvedených PAD²³.

Nedojde-li během dané léčby k snížení HbA_{1c} pod 7 %, přistupuje se tedy k některé další alternativě podle šipek schématu uvedeného dále (obr. 9). Pro praktické lékaře je tento algoritmus omezen do úrovně dvojkombinace PAD, poté již musí konzultovat diabetologa vzhledem k preskripčním omezením^{62, 68}.

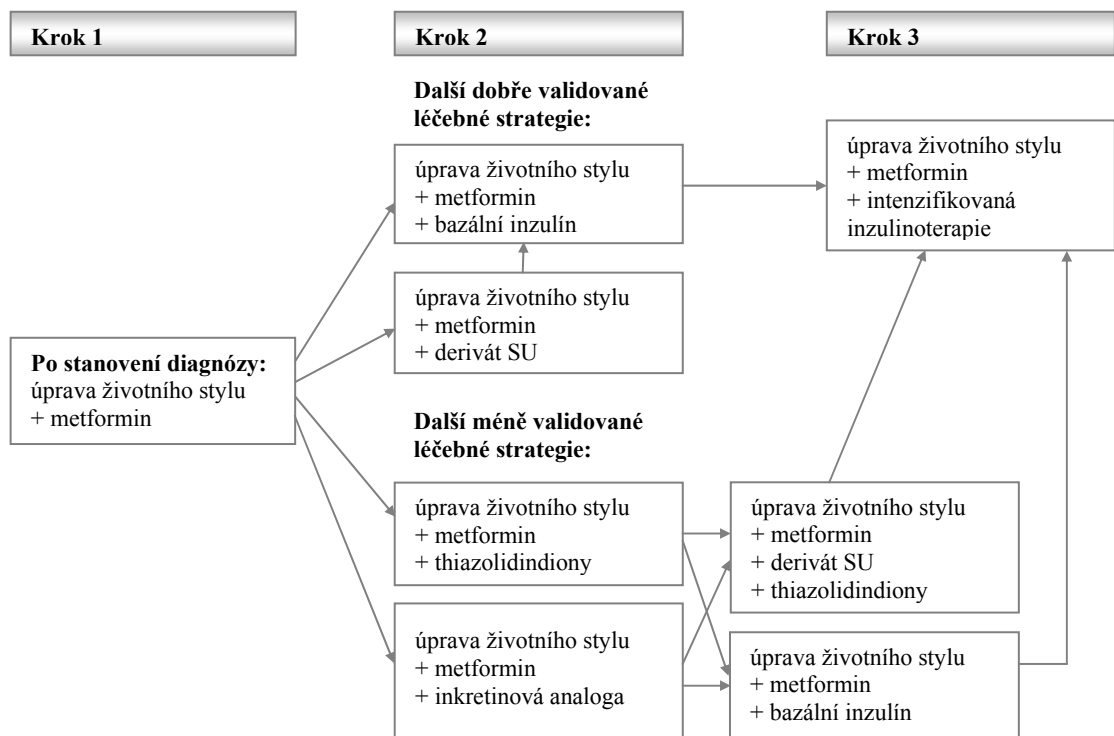
Pokud i při kombinační léčbě zůstává HbA_{1c} ≥ 5,5 % (dle IFCC), je indikovaná léčba trojkombinací (metformin, glitazony a SU-PAD, ev. metformin, SU-PAD a inzulin) s tím, že je nutné přehodnotit setrvávání SU-PAD v této kombinaci a uvážit jejich vysazení a nahrazení inzulinové konvenční terapie za intenzifikovaný režim²³.

Možnosti kombinační léčby DM tedy mohou být:

- u pacienta s převažující IR: metformin + TZD, metformin + TZD + akarbóza, metformin + sitagliptin, metformin + exenatid
- u pacienta s vyjádřenou ID: metformin + SU-PAD/repaglinid, metformin + SU-PAD/repaglinid + akarbóza, metformin + SU-PAD/repaglinid + sitagliptin, metformin + SU-PAD + exenatid¹⁹.

Při jakékoliv perorální léčbě se dávky vždy zvyšují postupně a další PAD se přidává v takových intervalech, aby bylo co nejdříve dosaženo cílových hodnot léčby²³.

Obr. 9: Algoritmus léčby DM 2. typu (Konsenzus Americké a Evropské diabetologické společnosti 2008)⁶².



Nedaří-li se kombinací PAD ani všemi opatřeními dosáhnout požadované kompenzace diabetu, je třeba rozhodnout o vhodné léčbě inzulinem. Při léčbě inzulinem je nutná reedukace nemocného a opětovná podpora životního stylu. Léčba by měla být zahájena, pokud je hodnota $HbA_{1c} > 6,0 \%$ ²³. Časné zahájení podávání inzulínoterapie při ID (i relativní) je dnes základní změnou v postupech léčby. Léčba inzulinem již nemá být posledním léčebným krokem při dlouhodobé špatné kompenzaci diabetu²⁰.

V ČR jsou platná doporučení České diabetologické společnosti, která jsou volnější, protože berou na zřetel odbornost diabetologa v péči o diabetika, na rozdíl od mezinárodních doporučení, která jsou tvořena pro praktické lékaře. Za neuspokojivou kompenzaci je u nás považována hodnota $HbA_{1c} > 6 \%$ dle IFCC, za cílovou pak hodnota $HbA_{1c} < 4,5 \%$ podle IFCC. Cíl musí být individuálně zohledněn a největší omezení představuje riziko hypoglykémie. Pro optimální volbu léčby je nutné zohlednit HbA_{1c} , lačnou a také postprandiální glykémii⁶⁸.

Součástí léčby je individuálně navržená sebekontrola glykemií. Kontroly diabetika 2. typu se provádějí po 3–6 měsících, nevyžaduje-li stav jinou frekvenci. Samozřejmou součástí komplexní léčby pacienta je i léčba přidružených onemocnění⁶².

6. ZÁVĚR

Diabetes mellitus 2. typu je onemocněním s velmi různě vyjádřenou poruchou sekrece inzulínu a poruchou citlivosti na inzulín. Po správném diagnostikování tohoto onemocnění je důležité nejen podání perorálních antidiabetik v optimálním čase, ale i dodržování nefarmakologických opatření (dieta, pohyb). Edukace pacienta je základ, na kterém teprve lze stavět farmakologickou léčbu.

Pro správný výběr perorálního antidiabetika je třeba znát nejen glykémii nalačno, ale také postprandiální glykémii, hodnoty glykovaného hemoglobinu HbA_{1c}, sleduje se i věk, BMI, tíže a charakter chronických komplikací, dále je třeba zohlednit přítomné kontraindikace. Dosud žádné perorální antidiabetikum nedokáže diabetes mellitus vyléčit.

V současnosti jsou běžně užívána tato perorální antidiabetika – metformin, deriváty sulfonylurey, thiazolidindiony, glinidy, inhibitory α -glukosidázy. Ke snížení hmotnosti, ale i k lepší kompenzaci glykémie se u pacientů s vysokým BMI užívají antiobezitika. Nově jsou nyní zaváděna léčiva s větší mírou ovlivnění kardiovaskulárních rizik, včetně terapie obezity a dyslipidémie. Mezi tato terapeutika patří látky s vlivem na inkretinový systém, endokanabinoidní systém a analoga amylinu. Dále jsou ve výzkumu inhibitory SGLT2, succinobucol, tagatóza, selektivní agonisté nukleárních receptorů PPAD, aktivátory glukokinázy.

Lékem první volby v léčbě diabetes mellitus 2. typu je metformin, není-li kontraindikován. Pokud nedochází k uspokojivé kompenzaci monoterapií, pokračuje se léčbou kombinační. K metforminu se přidávají SU-PAD, glitazony nebo inzulín, ev. analoga GLP-1. Neúspěšný druhý krok znamená změnu na trojkombinační léčbu.

7. LITERATURA

1. Bartoš V., Pelikánová T. a kolektiv: Praktická diabetologie, Maxdorf, 2000
2. Silbernagl S., Despopoulos A.: Atlas fyziologie člověka, Grada, 2004
3. Silbernagl S., Lang F.: Atlas patofyziologie člověka, Grada, 2001
4. http://www.bostonscientific-international.com/templatedata/imports/HTML/intl/WorldDiabetesDay/worlddiabetesday_prevalence_intl.html, zdroj Hossain et al. NEJM, 2007
5. Karen I., Kvapil M., Býma S., Herber O.: Diabetes mellitus, Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře, 2005
6. http://www.safebryo.cz/diabetes_mellitus.htm, listopad 2008
7. Hrdina R.: Diabetes mellitus, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 2006, přednáška
8. <http://www.diabetismellitus-information.com/diabetes-symptoms.htm>, listopad 2008
9. <http://www.klt.cz/view.php?cislocianku=2007020003>, listopad 2008
10. <http://www.cskb.cz/cskb.php?pg=doporuceni--diagnostika-a-sledovani-DM#01>, listopad 2008
11. Vokurka M., Hugo J. a kolektiv: Velký lékařský slovník, Maxdorf, 2007
12. <http://www.dia-urbanek.cz/hemoglobin.html>, prosinec 2008
13. Fejfarová V.: Selfmonitoring – jedna ze součástí edukace pacientů s diabetes mellitus, Interní Medicína, 2008; 10 (6): 313–314
14. <http://diabetesinformationhub.com/Glycosuria.php>, prosinec 2008
15. http://www.privamed.cz/Lab_prirucka/HTML/_LP_07247.htm, prosinec 2008
16. http://www.medicabaze.cz/index.php?&sec=term_detail&termId=544&tname=Laktátová+acidóza, prosinec 2008
17. <http://www.betacell.org/content/articles/articlepanel.php?aid=1&pid=2>, leden 2009
18. Kvapil M.: Perorální antidiabetika v prevenci a léčbě diabetes mellitus, Medicína po promoci, 2007, Suppl. 2: 14
19. Piťhová P.: Racionální léčba perorálními antidiabetiky, Interní medicína pro praxi, 2008; 10(11): 494–497
20. Perušičová J.: Perorální antidiabetika – současnost, Interní medicína pro praxi, 2008; 10(1): 15–18

21. Škrha J.: Chronické komplikace diabetu, *Medicína po promoci*, 2007, Suppl. 2: 30
22. Bělohrádková J.: Perorální antidiabetika, *Klinická farmakologie a farmacie*, 2006; 20: 16-18
23. Perušičová J.: Nová doporučení (guidelines) pro léčbu diabetes mellitus 2. typu, *Interní medicína*, 2007, 4: 158–162
24. Piťhová P.: Léčba perorálními antidiabetiky, *Interní medicína*; 2006, 4: 190–196
25. Kvapil M.: Sibutramin jako perorální antidiabetikum, *Farmakoterapie*, 2007, 1: 90–94
26. Lincová D., Farghalli H. a kol.: Základní a aplikovaná farmakologie, Galén, 2002, 356–360
27. Olšovský J.: Jak používat perorální antidiabetika – algoritmy výběru, *Farmakoterapie*, 2005, 1: 81–85
28. Perušičová J., Bartášková D., Hollay E., Pelikánová M., Piťhová P., Szabó M., Žákovičová E., Žďárská D.: *Diabetologie 2007, Perorální antidiabetika a jejich postavení v léčbě diabetu mellitu 2. typu*, Triton, 2007
29. Olšovský J.: Kombinace perorálních antidiabetik ve světle nových studií, *Farmakoterapie*, 2005, 1: 86–89
30. Bělohrádková J.: Jak dávkovat perorální antidiabetika, *Interní medicína*, 2008; 10 (4): 196–197
31. Perušičová J., Doležal T.: Glimepirid, *Farmakoterapie*, 2006, 2: 175–181
32. Sechser T.: Nová perorální antidiabetika, *Interní medicína pro praktické lékaře*; 2004, 1: 33–36
33. Kvapil M.: Repaglinid, *Farmakoterapie*, 2005, 1: 59–62
34. Saudek F.: Nateglinid, *Farmakoterapie*, 2006, 1: 4–6
35. SPC: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm>;
<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>;
36. Mirossay L., Mojžiš J. a kol.: *Základná farmakológia a farmakoterapia*, Equilibra, 2006
37. Perušičová J.: *Trendy soudobé diabetologie*, Galén, 1998
38. Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M., Moore P. K.: *Pharmacology*, 5. vydání, Elsevier Health Sciences, 2003

39. No authors: Glitazones in type 2 diabetes: an update., Drug and therapeutics bulletin, 2008, 46 (4): 25–29; PubMed – indexed for Medline
40. <http://www.farmakoterapie.cz/cz/Clanek/525>, duben 2009
41. <http://www.rxlist.com/avandia-drug.htm>, duben 2009
42. <http://www.rxlist.com/actos-drug.htm>, duben 2009
43. Rybka J.: Postavení thiazolidindionů v léčbě diabetu 2. typu – 2007, Interní medicína 2008; 10 (2): 50–53
44. Piřhová P.: Inkretinové hormony a úloha inkretin-mimetik v léčbě diabetes mellitus 2. typu, Remedia, 2006, 16: 174–177
45. Malhotra R., Singh L., Eng J., Raufman JP.: Exendin-4, a new peptide from Heloderma suspectum venom, potentiates cholecystokinin-induced amylase release from rat pancreatic acini., Regulatory peptides, 1992, 41 (2): 149–156; PubMed – indexed for Medline
46. Madsbad S., Krarup T., Deacon CF., Holst JJ.: Glucagon-like peptide receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of diabetes: a review of clinical trials., Current opinion in clinical nutrition and metabolic care, 2008, 11 (4): 491–499; PubMed – indexed for Medline
47. Svačina Š., Doležal T.: Exenatid, Farmakoterapie, 2008, 3: 291–295
48. Perušičová J.: Exenatid, Farmakoterapie, 2006, 1: 7–8
49. Kvapil M., Anděl M.: Terapeutické využití inkretinů, Doporučení ČDS, duben 2008
50. Šmahelová A.: Liraglutid, Farmakoterapie, 2008, 3: 260–264
51. Šmahelová A.: Gliptiny – nová skupina léčiv v diabetologii, Farmakoterapie, 2008, 4: 347–350
52. Kvapil M.: Sitagliptin, Farmakoterapie, 2008, 3: 279–282
53. Šmahelová A.: Vildagliptin, Farmakoterapie, 2009, 1: 29–33
54. <http://www.diabetologiepraha4.cz/aktuality/lecba-diabetu-2.-typu-pomoci-peroralnich-antidiabetik-pad.html>, duben 2009
55. Sucharda P.: Sibutramin v léčbě obezity, Medicína po promoci, 2004, 1: 65
56. <http://www.rxlist.com/meridia-drug.htm>, duben 2009
57. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/26/1/125>, duben 2009
58. <http://195.250.138.169/dmev/documents/Perusicova.pdf>, duben 2009

59. Keating GM., Jarvis B.: Orlistat: in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus., *Drugs*, 2001, 61 (14): 2017–2019; PubMed – indexed for Medline
60. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/27/1/155>, duben 2009
61. <http://www.pslgroup.com/dg/21632E.htm>, duben 2009
62. Karen I.: Diabetes mellitus v ordinaci praktického lékaře, *Practicus*, 2009, 2
63. Rybka J.: Významné výsledky výzkumu mění strategii farmakoterapie diabetu 2. typu, *Medicína po promoci*, 2009, 2: 71–79
64. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/3945709en.pdf>, duben 2009
65. <http://cme.medscape.com/viewarticle/578176>, duben 2009
66. <http://www.tribune.cz/archiv/mtr/253/7218>, květen 2009
67. <http://www.tagatose.com/pdf/naturlose-paper-1996-ada-poster.pdf>, květen 2009
68. Olšovský J.: Jak používat perorální antidiabetika – algoritmy výběru, *Farmakoterapie*, 2009, 1: 38–44