

Výsledky multicentrického sledování léčby sibutraminem u obézních diabetiků v České republice

A. Šmahelová

Klinika gerontologická a metabolická Lékařské fakulty UK a FN, Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.

Souhrn: *Úvod:* Sibutramin je v současné době velmi účinným lékem v léčbě obezity. Kromě vlivu na hmotnost má i komplexní metabolické a antidiabetické účinky. Účelem multicentrického klinického sledování MERIDIOS I bylo ověřit a získat zkušenosti s praktickým podáváním sibutraminu u diabetiků 2. typu v České republice. *Pacienti:* Do sledování bylo zařazeno 499 diabetiků (průměrný věk $52,4 \pm 9,5$ let), ke statistickému vyhodnocení po 3 měsících léčby byl použit párový t-test. 308 (61,7 %) diabetiků užívalo perorální antidiabetika. 424 (83 %) diabetiků užívalo antihypertenziva, 384 (75 %) hypolipidemika. 275 (55,1 %) diabetiků užívalo sibutramin 10 mg denně, 224 (44,9 %) 15 mg denně. *Výsledky:* Průměrně se hmotnost snížila o 6,1 kg ($p < 0,001$). Obvod pasu se zmenšil průměrně o 4,7 cm ($p < 0,001$), glykovaný hemoglobin o 0,75 % ($p < 0,001$), systolický krevní tlak o 5,2 mm Hg ($p < 0,001$) a diastolický o 3,1 mm Hg ($p < 0,001$). U 33,1 % diabetiků se snížila denní dávka perorálních antidiabetik. Nebyly zaznamenány žádné závažné nežádoucí účinky sibutraminu. *Závěr:* U obézních diabetiků 2. typu došlo po tříměsíční léčbě sibutraminem v dávce 10 mg resp. 15 mg denně k významnému snížení hmotnosti, zmenšení obvodu pasu, snížení krevního tlaku, zlepšení kompenzace diabetu a snížení dávky perorálních antidiabetik.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu – sibutramin – obezita

Results of multi-centre monitoring of sibutramine treatment in obese diabetic patients in Czech Republic

Summary: Sibutramine is a very effective antiobesitic drug in the present. It has weight reducing, global metabolic and antidiabetic effects. To verify and to get the experiences with practical use of sibutramin in Type 2 diabetics in the Czech Republic was the purpose of the clinical observation MERIDIOS I. *Patients and methods:* 499 diabetics (average age 52.4 ± 9.5 years) were included, to the statistical evaluation after 3 months of the therapy Wilcoxon rank sum test was used. 308 (61,7%) diabetics took oral antidiabetic agents. 424 (83%) diabetics used antihypertensive drugs, 384 (75%) hypolipidemic agents. 275 (55.1%) diabetics took sibutramine in the dose 10 mg once a day, 224 (44.9%) diabetics in the dose 15 mg once a day. *Results:* The average weight loss was 6.1 kg ($p < 0.001$). Waist circumference diminished about 4.7 cm ($p < 0.001$), glycosylated hemoglobin about 0.75% ($p < 0.001$), systolic blood pressure about 5.2 mm Hg ($p < 0.001$), diastolic blood pressure about 3.1 mm Hg ($p < 0.001$) in average. The daily dosage of oral antidiabetic agents diminished in 33.1% of all included diabetics. Any serious adverse events of sibutramine were recorded. *Conclusion:* Significant weight loss, diminished waist circumference and blood pressure, improvement of diabetes compensation and lower daily dose of oral hypoglycemic agents were observed in obese Type 2 diabetics after 3 months therapy with sibutramine in the dose 10 or 15 mg per day.

Key words: diabetes mellitus type 2 – sibutramin – obesity

Úvod

Sibutramin je v současné době nejúčinnější lékem obezity v běžné praxi. Má kombinovaný adrenergní a serotoninový účinek, inhibuje zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu na nervových zakončeních v centrální nervové soustavě. Přirozeně tak zesiluje funkci těchto neurotransmiterů, zvyšuje pocit nasy-

cení, a tím navozuje snížení příjmu potravy. Tím, že stimuluje termogenezi, zvyšuje rovněž výdej energie [1,2].

Brzy po rozšíření sibutraminu do klinické praxe bylo zjištěno, že ovlivňuje příznivě nejen obezitu [3], ale má také významný antidiabetický účinek. Dosud byla se sibutraminem provedena celá řada klinických stu-

dií u různých skupin diabetiků. Jejich výsledky přesvědčivě prokázaly antidiabetický účinek sibutraminu. Tento účinek je doložen nejen snížením hodnot glykemií a glykovaného hemoglobinu, ale i plazmatického inzulinu [3,4]. Jednou z nejznámějších z dosud provedených studií u diabetiků je Gokcelova studie [5]. Gokcel podával sibutramin v zaslepené stu-

Tab. 1. Podmínky pro úhradu sibutraminu zdravotními pojišťovnami u diabetiků.**Lék předpisuje diabetolog**Podmínka: BMI > 35 kg/m² + jeden rizikový faktor:

- hypertenze nebo hyperlipoproteinemie vyžadující farmakoterapii

Léčený diabetik musí:

- snížit svoji hmotnost nejméně o 3 kg v průběhu 6 týdnů na režimových opatřeních
- po 4 týdnech se hodnotí tolerance léčby
- po 3 měsících se hodnotí účinnost léčby

Kritérium účinnosti:

- pokles alespoň o 5 % původní hmotnosti
- současné zlepšení kompenzace diabetu:
 - glykemie nalačno či glykovaného hemoglobinu HbA_{1c}

Není-li léčba účinná, je podávání sibutraminu po 3 měsících přerušeno.

- léčba sibutraminem je indikována nejdéle na dobu 12 měsíců.

Tab. 2. Změny průměrných hodnot sledovaných ukazatelů na začátku a na konci léčby sibutraminem.

ukazatel	jednotky	průměr	počet pacientů	směrodatná odchylka	p
• Hmotnost ¹	kg	108,8	499	± 18,9	< 0,001
• Hmotnost ²		102,7	499	± 18,3	
• Obvod pasu ¹	cm	115,1	411	± 17,8	< 0,001
• Obvod pasu ²		110,4	411	± 17,9	
• BMI ¹	kg/m ²	38,7	481	± 5,3	< 0,001
• BMI ²		36,3	481	± 5,3	
• Tuk ¹	%	42,1	37	± 5,6	< 0,001
• Tuk ²		39,3	37	± 5,7	
• GL ¹	mmol/l	8,8	458	± 2,6	< 0,001
• GL ²		7,5	458	± 2,1	
• HbA _{1c} ¹	%	7,9	357	± 1,6	< 0,001
• HbA _{1c} ²		7,2	357	± 1,3	
• STK ¹	mm Hg	139,5	495	± 14,4	< 0,001
• STK ²		134,3	495	± 12,4	
• DTK ¹	mm Hg	83,9	493	± 8,4	< 0,001
• DTK ²		80,8	493	± 7,3	
• SF ¹	l/min	75,8	465	± 8,7	< 0,001
• SF ²		74,3	465	± 8,1	

¹ – hodnota na začátku sledování; ² – hodnota na konci sledování; BMI – body mass index; GL – glykemie nalačno; HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin; STK – systolický krevní tlak; DTK – diastolický krevní tlak; SF – srdeční frekvence

dii obézním diabetičkám, u kterých selhala léčba kombinací sulfonylureovými antidiabetiky a metforminem. U těchto diabetiček došlo k přesvědčivému zlepšení kompenzace diabetu i dalších složek metabolického

syndromu. Recentní práce nepotvrzují nežádoucí kardiovaskulární účinky sibutraminu [6].

Na základě výsledků zahraničních klinických studií byla v České republice povolena v roce 2001 úhrada si-

butraminu u obézních diabetiků, kteří splňují kritéria indikace léčby sibutraminem (tab. 1) Diabetologové tak dostali možnost získat s léčbou sibutraminem větší zkušenosti. Na toto období navázalo sledování účinnosti a snášenlivosti sibutraminu (přípravku Meridia®) u české populace, jehož účelem bylo zhodnotit klinické zkušenosti českých diabetologů se sibutraminem.

Multicentrické sledování MERIDIOS (Meridia® Diabetes Observation) se sibutraminem u širokého spektra obézních diabetiků bylo zahájeno v roce 2003 a umožnilo vyhodnotit vlastní zkušenosti. Výsledky tohoto sledování léčby sibutraminem u obézních diabetiků jsou významné pro jeho další využití v klinické praxi.

Charakteristika souboru a metodika

Sledování se zúčastnilo 102 diabetologických pracovišť, celkem bylo zařazeno 499 pacientů.

U zařazených pacientů byly sledovány změny hmotnosti, body mass index, obvod pasu, procento tělesného tuku, glykemie nalačno, glykovaný hemoglobin, krevní tlak a srdeční frekvence. Obvod pasu byl měřen standardně v polovině vzdálenosti mezi spina ilica a dolními okraji žebér v axilární čáře. Procento tělesného tuku bylo hodnoceno přístrojem Bio-electrical Impedance Analysis (OMRON BF 300, Holandsko). Glykemie a glykovaný hemoglobin (podle staré kalibrace DCCT) byly vyšetřovány ze žilní krve v lokálních laboratořích. Z hodnocení byli vyloučeni pacienti, u kterých nebyly uvedeny všechny údaje jak ze začátku, tak i z konce sledování. Změny procenta tuku byly sledovány jen u 37 pacientů celého souboru.

Průměrný věk sledovaných pacientů byl 52,4 let (± 9,5), z toho 30 % mužů a 70 % žen. Mezi muži a ženami nebyly zjištěny žádné rozdíly. 191 (38,3 %) diabetiků bylo léčeno dietou, 308 (61,7 %) perorálními

Tab. 3. Statistické hodnocení změn sledovaných parametrů.

ukazatel	jednotky	průměrná změna	směrodatná odchylka	p	typ změny		
					pokles	beze změny	růst
• hmotnost	kg	6,1	± 5,9	< 0,001	487	5	7
• obvod pasu	cm	4,7	± 4,3	< 0,001	381	24	6
• BMI	kg/m ²	2,3	± 1,7	< 0,001	460	16	5
• tuk	%	2,7	± 1,9	< 0,001	34	2	1
• GL	mmol/l	1,2	± 1,9	< 0,001	387	3	68
• HbA _{1c}	%	0,7	± 1,0	< 0,001	303	13	41
• STK	mm Hg	5,2	± 11,5	< 0,001	291	115	89
• DTK	mm Hg	3,0	± 7,9	< 0,001	219	211	63
• SF	l/min	1,4	± 6,9	< 0,001	235	78	152

BMI – body mass index; GL – glykemie nalačno; HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin; STK – systolický krevní tlak; DTK – diastolický krevní tlak; SF – srdeční frekvence

antidiabetiky: 67,9 % metformin, 32 % deriváty sulfonylurey, 3,5 % také rosiglitazonem. 424 (83 %) diabetiků bylo farmakologicky léčeno pro hypertenzi a 384 (75 %) pro dyslipidemií. 275 (55,1 %) diabetiků užívalo sibutramin 10 mg denně, 224 (44,9 %) 15 mg denně.

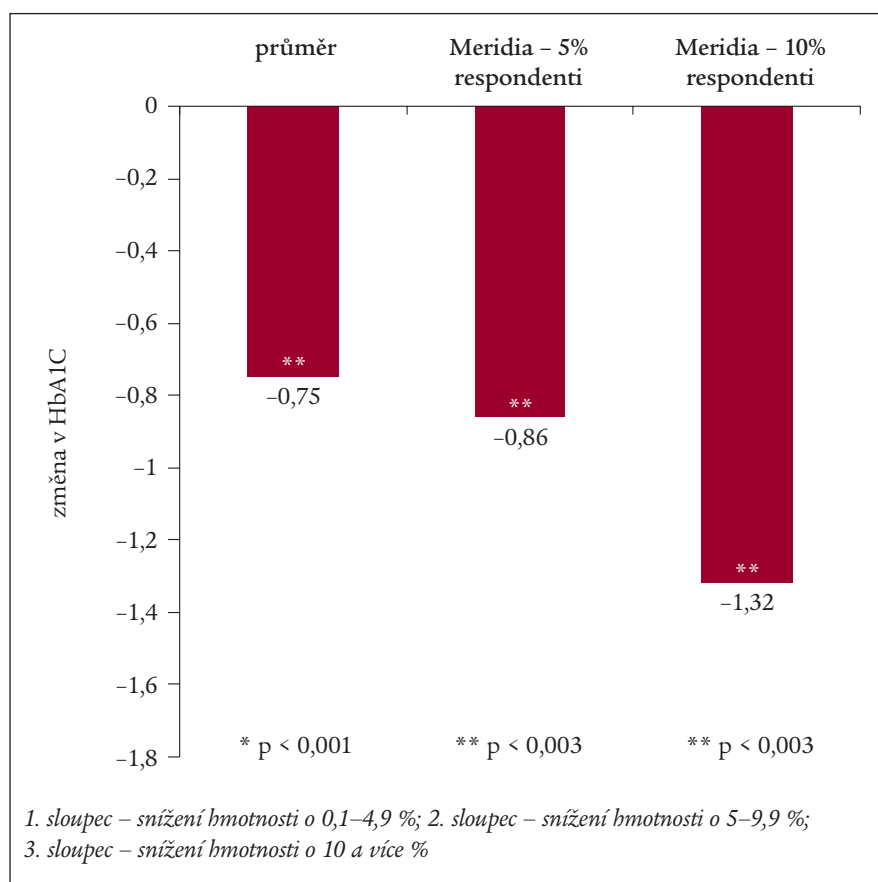
Výsledky

Výsledky léčby sibutraminem byly vyhodnoceny po 3 měsících a jsou uvedeny v tab. 2 a 3. V posledním sloupci tab. 3 je uvedeno, u kolika jedinců z hodnoceného souboru příslušný ukazatel v průběhu studie poklesl, zůstal beze změny nebo vzrostl.

Ve všech sledovaných ukazatelích došlo v průběhu studie ke statisticky významnému poklesu jejich průměrných hodnot ($p < 0,001$).

Z posledního sloupce v tab. 3 je nicméně patrné, že i když došlo k poklesu hodnot ukazatelů u velmi podstatné části pacientů, přesto jsou i jedinci, u nichž došlo k nárůstu hodnot. Počet těchto non-responderů je však nízký (hmotnost: 1,4 %, obvod pasu: 1,5 %, glykemie nalačno: 14,8 %, glykovaný hemoglobin: 11,5 %, systolický tlak 18 %, diastolický tlak 12,8 %).

Průměrně došlo k snížení hmotnosti o 6,1 kg: o 10 % a více snížilo svou hmotnost 10,3 % diabetiků,



Graf 1. Snížení hodnoty glykovaného hemoglobinu u diabetiků při léčbě sibutraminem.

o 5–10 % 39,7 % diabetiků, k alespoň minimálnímu snížení hmotnosti do 5 % došlo u 45,8 % diabetiků. Obvod pasu se zmenšil průměrně o 4,7 cm, glykovaný hemoglobin klesl v průměru o 0,7 %. Snížení hodnoty glykovaného hemoglobinu bylo úměr-

né dosaženému poklesu hmotnosti (graf 1). Systolický krevní tlak klesl průměrně o 5,2 mm Hg, diastolický o 3,1 mm Hg.

Při léčbě sibutraminem byla snížena celková dávka perorálních anti-

Tab. 4. Účinky sibutraminu na kardiovaskulární rizikové faktory a markery syndromu inzulinové rezistence (upraveno dle Goldsteina).

• hmotnost	↓
• krevní tlak	↕
• HDL cholesterol	↑
• LDL cholesterol	↓
• triglyceridy	↓
• PAI-1	–
• endoteliální funkce	–
• plazmatický inzulin	↓

*PAI-1 – inhibitor plazminogenového aktivátoru 1; ↓ – snížení;
↑ – zvýšení; ↕ – zvýšení i snížení; – – neovlivní*

diabetiků u 33,1 % diabetiků, u 49,4 % se nezměnila. U 17,5 % nebyla změna dávky perorálních antidiabetik uvedena.

V 91,3 % případů hodnotil lékař účinek léčby sibutraminem jako pozitivní, pouze v 5,9 % nepozoroval lékař žádný efekt léčby a v 0,6 %, tedy u 3 pacientů z celkového počtu, jako negativní. U 2,2 % pacientů nebylo zhodnocení léčby uvedeno. Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky léku, které by vedly k přerušení léčby.

Diskuse

Sibutramin je lék, který snižuje hmotnost a kromě obezity příznivě ovlivňuje i další rizikové kardiovaskulární faktory a složky syndromu inzulinové rezistence [7], tedy krevní tlak, HDL, LDL cholesterol a triglyceridy a plazmatickou hladinu inzulinu (tab. 4).

Zhodnocení tříměsíčních výsledků našeho sledování prokázalo, že při léčbě sibutraminem v dávce 10 a 15 mg denně dochází u obézních diabetiků k účinnému snižování hmotnosti. Toto zjištění je ve shodě s výsledky jiných studií [5].

Nedávno publikované výsledky studie SAT [8] ukázaly, že se sibutramin u značné části pacientů chová jako antihypertenziivum. Podle výsledků UKPDS [9] má normotenze přitom u diabetiků 2. typu zcela zásadní význam pro prevenci a snížení rizika pozdních cévních komplikací.

Kromě významného ovlivnění lipidového spektra (zvýšení HDL cholesterolu a snížení triglyceridů) došlo u pacientů ve studii SAT při léčbě sibutraminem k snížení systolického i diastolického tlaku a pouze k mírnému zvýšení srdeční frekvence (1,9/min). Stejně tak i u diabetiků v našem pozorování se statisticky významně snížil systolický i diastolický tlak a bylo zaznamenáno pouze mírné zrychlení pulzu. Obecně snad platí, že u hypertoniků dochází k poklesu krevního tlaku a u normotoniků spíše k zanedbatelnému vzestupu. U pacientů se zvýšeným krevním tlakem se tedy sibutramin chová jako antihypertenziivum. Tyto zkušenosti jsou významné pro klinickou praxi, protože obava ze zvyšování krevního tlaku při léčbě sibutraminem vedla mnohdy k tomu, že ani v indikovaných případech nebyl lék podáván.

U všech diabetiků, kteří dosáhli snížení hmotnosti, došlo ke snížení hodnot glykemie nalačno a glykovaného hemoglobinu. Tito pacienti tedy dosáhli významného zlepšení kompenzace diabetu, přičemž čím vyšší byl pokles hmotnosti, tím větší bylo i snížení hodnoty glykovaného hemoglobinu, tedy zlepšení dlouhodobé kompenzace diabetu. Tento náález je ve shodě s již dříve publikovanými závěry jiných klinických studií [4,10]. V některých studiích bylo zjištěno, že při léčbě sibutraminem bylo možno snížit dávku metforminu [11] a sulfonylureových antidiabetik [12]. To potvrzují i naše výsledky, kdy byla snížena celková denní dávka perorálních antidiabetik u významného počtu diabetiků.

Závěr

Výsledky sledování účinnosti sibutraminu MERIDIOS na české populaci jsou plně srovnatelné s výsledky zahraničních klinických studií. Významný je i velký počet zařazených pacientů, který umožnil formulovat i obecné závěry. Při léčbě sibutraminem u obézních diabetiků dochází k účinnému snížení hmotnosti, zmenšení obvodu pasu a zlepšení kompenzace diabetu, které v řadě případů umožní snížit dávku perorálních antidiabetik. U většiny pacientů snižuje sibutramin i krevní tlak. Při správném použití sibutraminu jde o dlouhodobě bezpečný lék. V současné době je u nás dokončována další fáze multicentrického sledování účinnosti sibutraminu v léčbě diabetiků 2. typu.

Poděkování patří všem lékařům, kteří se sledování zúčastnili, a zejména těm, kteří pokračují v jeho druhé fázi.

Péči o pacienty zajišťovali a sledovaná data poskytli kolegové:

Baloun V., Karlovy Vary; Bělobrádková J., Brno; Bláha V., Hradec Králové; Brož J., Praha; Burianová H., Bílovec; Buzová B., Karviná; Čermák D., Ostrava; Červenka B., Broumov; Čiháková M., Cheb; Dryáková M., Praha; Dušková L., Tábor; Fenclová E., Brno; Filipenský B., Husto-

peče; Gongolová E., Orlová; Harmáčková V., Plzeň; Hečková H., Havířov; Hejnicová K., Trutnov; Holíková I., Prostějov; Horáková J., Ledec n. Sázavou; Hornáčková M., Brno; Hozlárová M., Břeclav; Hrouzková B., Uherské Hradiště; Chmura P., Ostrava; Chodová I., Praha; Jedličková M., Hořovice; Jurková M., Ostrava; Kalčíková B., Prostějov; Kalíšková D., Praha; Klimovičová A., Liberec; Komrsková M., Písek; Kopáček J., Třebíč; Košková M., Mladá Boleslav; Krásný F., Jindřichův Hradec; Krejsová Z., Karlovy Vary; Kubánková Š., Nymburk; Kubínková A., Pacov; Levý V., Plzeň; Lindovský M., Sokolov; Lůžková H., Most; Malá E., Hradec Králové; Marečková I., Praha; Michalík D., Ostrava; Mikula T., Šumperk; Mottl R., Hradec Králové; Musil F., Hradec Králové; Parák T., Brno; Pištěk Z., Uherské Hradiště; Piřhová P., Praha; Pivec P., Opočno; Pízová H., Říčany; Pluschke R., Opava; Pokluda H., Bučovice; Pol J., Moravská Třebová; Polák V., Nový Jičín; Polícar M., Jihlava; Pospíšil D., Turnov; Pospíšil R., Liberec; Pouzar A., Praha; PRIXOVÁ M., Hradec Králové; Raclavská L., Beroun; Račická E., Ostrava; Rothová S., Kladno; Runge J., Sokolov; Rušavý Z., Plzeň; Růžicková M., Třebíč; Shorná N., Ústí n. Labem; Skopeček J., Hořovice; Smoleňáková K., Štětí; Soběslavská V., Tábor; Soška V., Brno; Šálená J., Praha; Šandová J., Brno; Šifalda P., Plzeň; Šimon M., Praha; Škarpová O., Ostrava; Škola Z., Lovosice; Šlapáková O., Brno; Šmejkal J., České Budějovice; Šteffeková H., Prachatic; Štětina A., Klášterec n. Ohří; Tomečková T., Brno; Tomšovská M., Praha; Tošovský J., Varnsdorf; Týl R., Trutnov; Václavíček A., Nymburk; Vařeka T., Praha; Vávrová H., Strakonice; Vavříková H., Praha; Vejrychová J., Liberec; Vetešníková R., Prostějov; Viceníková R., Uherské Hradiště; Vladařová J., Plzeň; Vlašicová H., Zlín; Voženílková N., Plzeň; Vyleťalová V., Ústí n. Labem; Vyskočil V., Brno; Weber P., Brno; Zachoval R., Jičín; Zamrazil V., Praha; Závadová E., Praha; Žďárská D., Praha; Žiaková M., Teplice

Literatura

1. Avenell A, Brown TJ, McGee MA et al. What interventions should we add to weight reducing diets in adults with obesity? A systematic review of randomized controlled trials of adding drug therapy, exercise, behaviour therapy or combinations of these interventions. *J Hum Nutr Diet* 2004; 17: 293–316.

2. Svačina Š, Owen K. Obezita, diabetes 2. typu a jejich kvantitativní vztahy. *Vnitř Lék* 2002; 48: 500–506.
3. Atkinson RL. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and pharmacologic treatment of obesity in adults. *Endotext Com* 2003; 25: Ch 15b.
4. Fujioka K, Seaton TB, Rowe E et al. Weight loss with sibutramine improves glycemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2000; 2: 175–187.
5. Gokcel A, Karakose H, Ertorer EM et al. Effects of sibutramine in obese female subjects with type 2 diabetes and poor blood glucose control. *Diabetes Care* 2001; 24: 1957–1960.
6. Derosa G, Cicero AF G et al. Efficacy and safety comparative evaluation of orlistat and sibutramine treatment in hypertensive obese patients. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17: 222–229.
7. Goldstein BJ, Muller-Wieland D. *Textbook of Type 2 Diabetes*. London: Martin Dunitz 2003.
8. Hauner H, Meier M, Wendland G et al. SAT Study. Weight reduction by sibutramine in obese subjects in primary care medicine: the SAT study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 201–207.
9. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *Brit Med J* 1998; 317: 703–713.
10. Van Gaal LF, Wauters MA, Peiffer FW et al. Sibutramine and fat distribution: is there a role for pharmacotherapy in abdominal/visceral fat reduction? *Int J Obesity* 1998; 22(Suppl 1): S38–S40; discussion S41–S42.
11. McNulty SJ, Williams GA. Randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care* 2003; 26: 125–131.
12. Serrano-Rios M, Melchionda N, Moreno-Carretero E. Role of sibutramine in the treatment of obese type 2 diabetic patients receiving sulphonylurea therapy. *Diabet Med* 2002; 19: 119–124.

MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.
www.lfhhk.cuni.cz
e-mail: smahelov@lfhhk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 28. 2. 2005
Přijato po recenzi: 5. 4. 2005