Léčba obézního diabetika

Š. Svačina

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Redukce hmotnosti je součástí komplexní léčby diabetu. Redukce hmotnosti dosahujeme 6 postupy: 1. dietou, 2. fyzickou aktivitou, 3. psychologickou léčbou, 4. bariatrickou chirurgií, 5. farmakoterapií obezity a 6. vhodnou volbou antidiabetické léčby. Jediným dostupným antiobezitikem je dnes u nás orlistat, vhodnými antidiabetiky pak jsou hmotnostně neutrální metformin a gliptiny a redukci hmotnosti podporující inkretinová analoga (exenatid a liraglutid) a inzulinový analog detemir. Rozhodně tak máme dnes dostatek prostředků, jak hmotnost diabetika snížit.

Klíčová slova: obezita – dietní léčba – bariatrická chirurgie – antiobezitika – liraglutid – exenatid – levemir – metformin

Treatment of an obese diabetic

Summary: Weight reduction is an important component of comprehensive management of diabetes. Weight reduction can be achieved using 6 methods: 1. diet 2. physical activity, 3. psychotherapy, 4. bariatric surgery, 5. pharmacotherapy of obesity, 6. selection of an appropriate antidiabetic medication. Orlistat is the only antiobesity agent presently available in the Czech Republic. Weight neutral (metformin and gliptins) and weight reducing antidiabetics (incretine analogues exenatide and liraglutide) and insulin analogue detemir are suitable antidiabetic drugs. We thus have a sufficient range of options available for weight reduction in diabetic patients.

Key words: obesity – diet therapy – bariatric surgery – antiobesity medication – liraglutid – exenatid – levemir – metformin

Úvod

Cílem léčby obézních diabetiků je zvýšení kvality života, prodloužení života a snížení výskytu diabetických komplikací. Diabetes 2. typu je ve více než 90 % provázen obezitou či nadváhou. Vznik obezity je přitom již typický pro období předcházející vzniku diabetu 2. typu.

I diabetici 1. typu žijí ve stejném prostředí jako zbytek populace – jsou tedy vystaveni absenci pohybu a vysokoenergetické stravě, jsou tedy dnes také často obézní. Snížení hmotnosti je proto u obézních diabetiků obou typů téměř vždy důležitým opatřením.

Redukce hmotnosti nesmí být však u diabetiků hlavním léčebným opatřením, vždy je třeba přihlížet i ke kompenzaci diabetu, k výši krevního tlaku i k léčbě dyslipidemie. Obecně však platí, že podaří-li se snížit hmotnost, obvykle se i sníží krevní tlak a další složky metabolického syndromu.

Léčba diabetu a hmotnost

Klíčovou otázkou při odebírání anamnézy diabetikům je otázka na hmotnost při zjištění diabetu a další vývoj hmotnosti za léčby diabetu. Každý obézní diabetik by měl redukovat po zjištění diabetu svou hmotnost, ale bohužel většina diabetiků při léčbě přibere. To je vždy třeba pokládat buď za léčebnou chybu lékaře, či za důkaz špatné spolupráce pacienta při léčbě.

Donedávna platilo, že k vzestupu hmotnosti dochází po všech antidiabeticích a zejména po inzulinu. Dnes je situace naštěstí již jiná. Můžeme volit léky, které snižují hmotnost nebo jsou alespoň hmotnostně neutrální.

Ovlivnění hmotnosti u diabetiků je přitom klíčovým opatřením ve zlepšení prognózy diabetu, zejména na počátku léčby a u diabetu 2. typu může vést i k vymizení onemocnění. Starší práce Leanova [1] ukázala, že každý kilogram, který diabetik 2. typu redukuje v 1. roce po zjištění diabetu, prodlužuje život o 2–3 měsíce.

Redukce hmotnosti u diabetiků

Redukci hmotnosti dosahujeme 6 postupy:

1. nízkokalorickou dietou
2. pravidelnou fyzickou aktivitou
3. psychologickou léčbou
4. postupy tzv. bariatrické chirurgie
5. farmakoterapií antiobezitiky
6. vhodnou volbou antidiabetik

Bariatrické výkony jsou v léčbě obezity u diabetu velmi účinné, zvažuje se jejich indikace i u diabetiků 2. typu s normální hmotností nebo nadváhou (metabolická chirurgie). K vymizení diabetu 2. typu může po chirurgickém výkonu dojít až v 90 % případů [2,3].

Režimová opatření v léčbě obezity u diabetu

Režimová opatření – dieta a fyzická aktivita – jsou součástí každé léčby diabetika 1. i 2. typu. Léčba dietou by měla být podpořena vhodnými psychoterapeutickými postupy vedoucími k upevnění dietních změn a fixaci upraveného životního stylu. U každého diabetika s obezitou či nadváhou se snažíme o redukci hmotnosti alespoň o 5–10 %. Dieta diabetika je založena na několika principech [4]:

1. rovnoměrném příjmu sacharidů během celého dne,
2. antisklerotické úpravě jídel,
3. úpravě dávky energie tak, aby byla snížena hmotnost,

4. i po vzniku diabetu 2. typu je na místě omezovat jídla, která diabetes vyvolávají, zejména druhotně zpracovaná masa (uzeniny, paštiky, mletá masa).

O problematice fyzické aktivity u diabetu byla vydána řada monografií [5]. Hlavní efekt sportu u diabetika je pozitivní efekt kardiovaskulární. Sport nevede nutně ke zlepšení kompenzace diabetu a také nevede nutně k redukci hmotnosti. Pomáhá však hmotnost udržet.

Antiobezitika u diabetu

Velkým úspěchem obezitologie posledních let jsou nová antiobezitika orlistat a sibutramin, která bylo možno bez závažnějších vedlejších účinků podávat i léta. Užití limitovala donedávna jen vysoká cena těchto léků. Od roku 2001 byly léky proti obezitě částečně hrazeny pojišťovnou u obézních diabetiků s BMI nad 35 za jasně definovaných podmínek. Přes nepochybně velmi dobrý efekt u diabetiků přestaly být hrazeny. Dnes, kdy poklesla cena těchto léků na cenu kolem 300 Kč na měsíc u sibutraminu a kolem 800 Kč na měsíc u orlistatu, je ale také skutečností, že hrazení pacientem je lépe dostupné a má určitou roli motivační.

U antiobezitik je dnes přesvědčivě prokázán jejich komplexní efekt na více složek metabolického syndromu [6]. Sibutramin byl po více než 10 let považován za velmi účinný lék u diabetiků i nediabetiků [7,8].

Nevýhodou však bylo, že dosud nebyla o použití mortalitní data. V roce 2010 jsou postupně zveřejňována data z mortalitní studie Scout. Sibutramin byl v této studii podáván pacientům, u kterých je dnes kontraindikován, např. pacientům po cévních příhodách. Efekt je pravděpodobně diferencovaný v různých podskupinách pacientů. Po předběžné analýze dat EMEA zatím do upřesnění upraveného SPC přechodně pozastavila užití sibutraminu v Evropě. V USA a Austrálii je sibutramin dále plně využíván.

Z centrálně působících léků je tedy dnes k dispozici pouze fentermin. Ten může být podáván jen po dobu maximálně 3 měsíců.

Orlistat se váže na střevní lipázu, čímž brání vstřebávání tuku, které snižuje asi o 30 %. Léčba je kombinována s redukční dietou s nižším obsahem tuků. Orlistat byl zkoušen v řadě studií u tisíců pacientů s velmi dobrým efektem včetně mnoha studií u diabetiků. Prokázáno bylo zejména významné zlepšení inzulinové rezistence, a tím výrazný antidiabetický efekt, a to i u pacientů, u kterých došlo k malému či žádnému poklesu hmotnosti. Většina pacientů po orlistatu dostatečně hubne a redukovanou hmotnost udržuje. Dále byl prokázán pokles dávky inzulinu u diabetiků a pokles dávky perorálních antidiabetik. Ve studiích byla prokázána nejen schopnost orlistatu snižovat hmotnost, ale i pozitivní vliv na spektrum lipidů [6]. Orlistat je i u nás od května roku 2009 distribuován firmou Glaxo pod názvem Alli tbl. po 60 mg i bez receptu. Efekt této poloviční dávky je asi 80% vůči plnému dávkování [9]. Na rozdíl od jiných antiobezitik má efekt nejen farmakologický, ale i edukační. Pacient, který nedrží dietu, má gastrointestinální obtíže, a tím dále omezuje příjem energeticky bohatého tuku.

Antidiabetika a hmotnost

Studie UKPDS přesvědčivě ukázala, že k vzestupu hmotnosti dochází nejméně po metforminu a nejvíce po derivátech sulfonylurey a po inzulinu. Vzestup hmotnosti zejména retencí tekutin je vyvolán i později užívanými inzulinovými senzitizéry [6].

Dnes je situace do značné míry jiná:

Metformin prokazatelně snižuje hmotnost u osob v riziku diabetu 2. typu, jak prokázala např. studie DPP [10]. Podle guidelines ADA z roku 2007 [11] má proto být léčen metforminem i pacient s prediabetickými poruchami – porušenou glukózovou tolerancí nebo zvýšenou glykemií nalačno při splnění alespoň jedné z následujících podmínek:

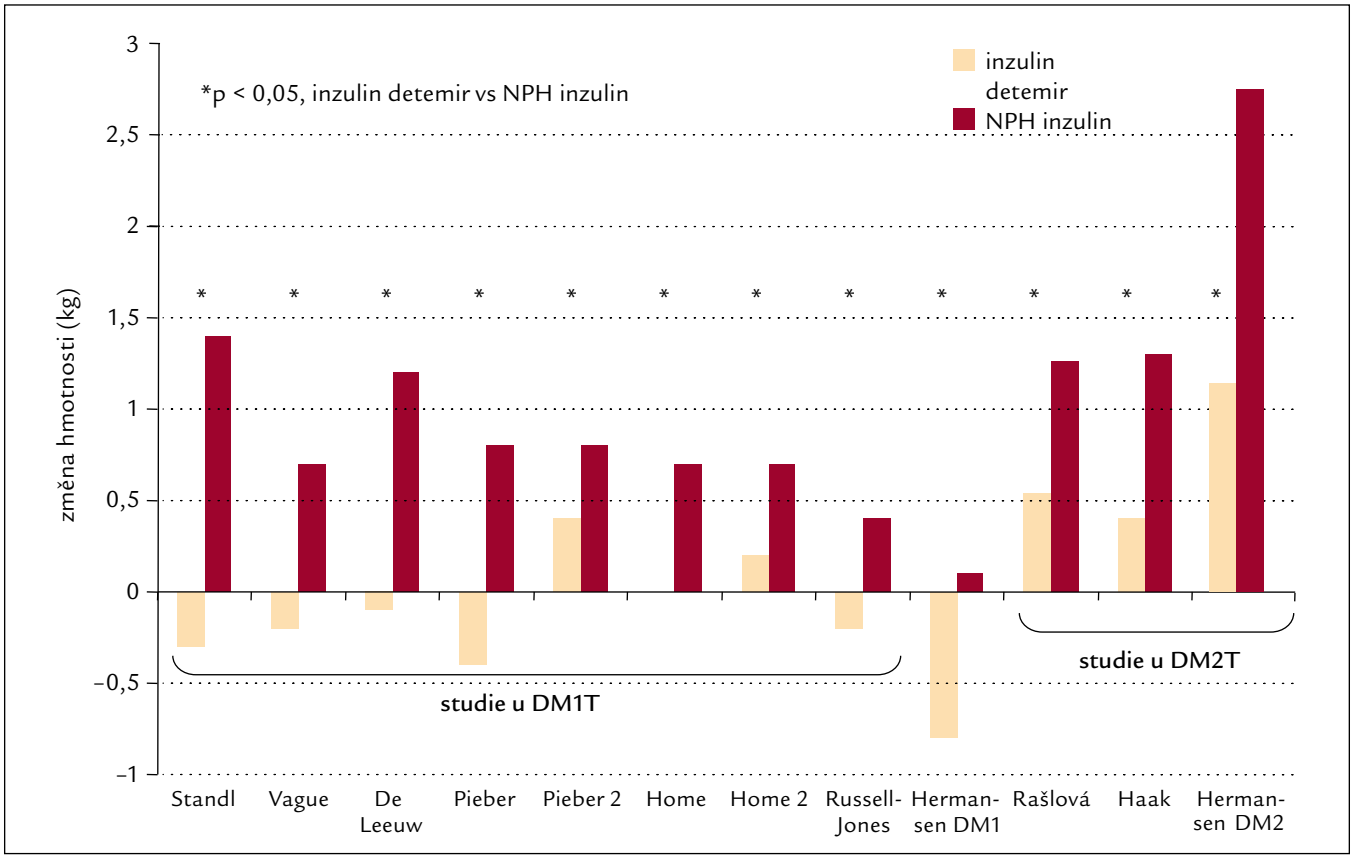
- < 60 let věk,
- BMI ≥ 35 kg/m^2,
- rodinná anamnéza DM 2. typu u příbuzných prvního stupně,
- vyšší triglyceridy,
- nižší HDL-cholesterol,
- hypertenze,
- HbA_{1c} > 6,0 % DCCT.

Tento důležitý postup je u nás bohužel opomíjen. U skutečných diabetiků 2. typu pak již metformin hmotnost neredukuje, ale vede k relativně malému hmotnostnímu vzestupu [12].

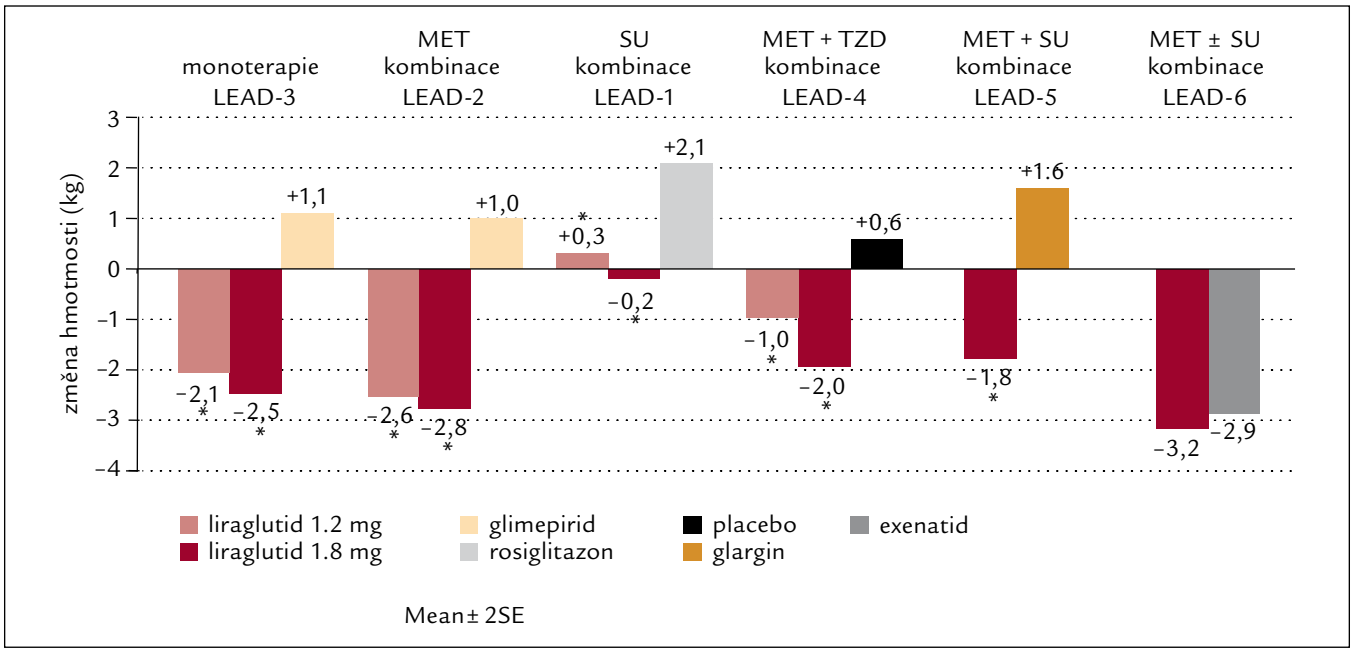
Mezi deriváty sulfonylurey se dnes stal nejběžněji dostupným lékem glimepirid dodávaný dnes pod mnoha názvy mnoha firmami. Tento preparát nemá vzestup hmotnosti jako obávaný vedlejší účinek derivátů sulfonylurey, naopak po něm hmotnost mírně klesá [13].

Dnes je prokázáno, že nová dlouhodobá inzulinová analoga vedou k poklesu hmotnosti nebo k vzestupu hmotnosti výrazně menšímu než jiné inzuliny [14,15]. Inzulin detemir má tento fakt uveden v SPC a byl prokázán v mnoha studiích (obr. 1). Diabetici 1. typu skutečně redukují hmotnost, diabetici 2. typu přibývají méně než po jiných inzulinech. U inzulinu glargine byl podobný efekt zaznamenán v postmarketingovém Schreiberově sledování [16]. Je zajímavé, že vzestup hmotnosti se podobně jako u psychofarmak týká více štíhlých, zatímco obézní po inzulinových analogách ve srovnání s NPH inzulinem tloustnou méně.

Nové léky působící na inkretinovém principu [17] mají velmi výhodné působení na hmotnost. Blokátory dipeptidázy-4 (gliptiny – sitagliptin – Januvia, vildagliptin – Galvus, saxagliptin – Onglyza) jsou hmotnostně neutrální. Toto tvrzení se týká průměrného pacienta a setkali jsme se s mnoha pacienty, kteří za této léčby výrazně redukovali hmotnost. Inkretinová mimetika (dnes exenatid a liraglutid) redukují hmotnost velmi významně. Exenatid (Byetta) redukuje výrazně hmotnost a recentně bylo dokonce prokázáno, že hmotnost významně klesá i mezi 2. a 3. rokem léčby, což je jev neobvyklý i u antiobezitik [18]. V programu LEAD byla prokázána významná redukce hmotnosti i po liraglutidu (Vic-



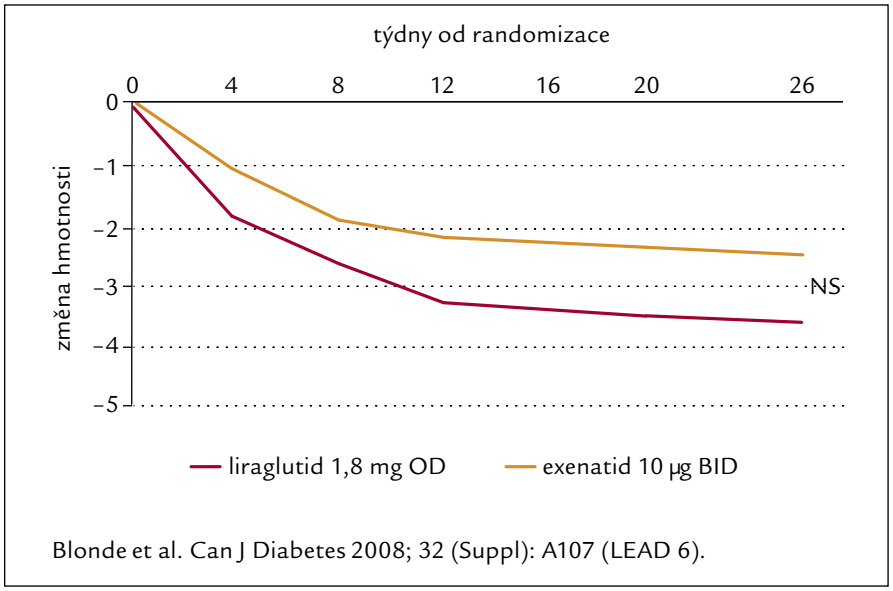
Obr. 1. Změny hmotnosti ve studiích s inzulinem detemir u diabetiků 1. a 2. typu.



Obr. 2. Změny hmotnosti ve studiích s liraglutidem v rámci programu LEAD.

toza) – v kombinaci s dalšími antidiabetiky [17] (obr. 2 a 3).

Liraglutid i exenatid pravděpodobně brzy vstoupí i na trh s antiobezitiky u nediabetiků. Bezpečnost podání u nediabetiků byla prokázána a oba léky nevyvolávají hypoglykemie. Efekt na redukci hmotnosti i u nediabetiků byl u liraglutidu prokázán v klasické dvojitě slepé studii, která byla prováděna i v ČR [19]. Pokles hmotnosti po liraglutidu byl dvojnásobný oproti větvi studie, kde byl podáván orlistat. U exenatidu byly bezpečnost podání u nediabetiků a výrazný vliv na redukci hmotnosti, krevní tlak i další složky metabolického syndromu prokázány při podávání pacientům s metabolickým syndromem bez diabetu [20]. Ve vývoji jsou i další inkretinová mimemetika, která mohou být podá-



Blonde et al. Can J Diabetes 2008; 32 (Suppl): A107 (LEAD 6).

Obr. 3. Porovnání vývoje hmotnosti po liraglutidu a exenatidu ve studii LEAD6 (oba léky v kombinaci s metforminem).

vána jen 1krát týdně či v ještě delších intervalech, např. taspoglutid, albiglutid a další [21].

Příznivý vývoj hmotnosti po inzulinu může být brzy ovlivněn i dalším mechanizmem. Na letošním kongresu Americké diabetologické asociace přibylo studií, kde jsou inkretinová analoga podávána v kombinaci s inzulinem, či dokonce v trojkombinaci s inzulinem a metforminem. Je pravděpodobné, že během několika let se i tyto pro léčbu diabetu velmi výhodné kombinace stanou běžné.

Obézní diabetik 1. typu

U obézního diabetika 1. typu je dnes situace složitější než u obézních diabetiků 2. typu. Redukce je zejména režimovým opatřením za citlivého a flexibilního dávkování inzulinu (např. inzulinovou pumpou). Z inzulinů dochází podle studií k redukci hmotnosti jen po detemiru (obr. 1). V budoucnu bude však zcela jistě možné i diabetiky 1. typu léčit kombinací inzulinu s inkretinovými analogy, jak naznačují již dnes publikované práce [18].

Závěr

Obézní diabetici jsou dnes v obrovské výhodě oproti diabetikům léčeným před 10 či 20 lety. Tehdy se např. ve studii UKPDS zvýšila hmotnost všech léčených diabetiků. Možnosti redukce hmotnosti u diabetiků jsou dnes velmi široké. Není možné se vymlouvat na to, že pacienti při redukční dietě a režimových opatřeních nespolupracují. Nutná je psychoterapie zkušeným psychologem, vhodné je zvážení provedení některého bariatrického výkonu.

I u neoperačně léčených diabetiků je možno dosáhnout redukce hmotnosti, a to především inkretinovými analogy, u diabetiků 1. typu pak citlivým dávkováním inzulinu a užitím těch inzulinů, kde byl výhodný hmotností efekt prokázán.

Literatura

1. Lean ME, Powrie JK, Anderson AS et al. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. Diabet Med 1990; 7: 228–233.
2. Fried M, Svačina Š, Owen K. Bariatrická chirurgie a diabetes. Trendy v diabetologii 10. Praha: Galén 2005.
3. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. Am J Med 2009; 122: 248–256.
4. Svačina Š et al. Klinická dietologie. Praha: Grada 2008.
5. Regensteiner JG, Reusch JE, Stewart KJ et al. Exercise and Diabetes. New York: Humana Press 2009.
6. Svačina Š. Obezita a diabetes. Praha: Maxdorf 2000.
7. Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. Arch Intern Med 2004; 164: 994–1003.
8. Šmahelová A. Výsledky multicentrického sledování léčby sibutraminem u obézních diabetiků v České republice. Vnitř Lék 2005; 51: 676–680.
9. Anderson JW. Orlistat for the management of overweight individuals and obesity: a review of potential for the 60-mg, over-the-counter dosage. Expert Opin Pharmacother 2007; 8: 1733–1742.
10. Svačina Š. Prevence diabetu a jeho komplikací. Praha: Triton 2008.
11. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. Diabetes Care 2007; 30: 753–759.
12. Svačina Š. Systémové účinky metforminu. Postgrad Med 2010.
13. Martin S, Kolb H, Beuth J et al. Change in patients' body weight after 12 months of treatment with glimepiride or glibenclamide in type 2 diabetes: a multicentre retrospective cohort study. Diabetologia 2003; 46: 1611–1617.
14. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. Diabetes Care 2005; 28: 1107–1112.
15. Svačina Š et al. Metabolický syndrom. Praha: Triton 2006.
16. Schreiber SA, Haak T. Insulin glargine benefits patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetic treatment: an observational study of everyday practice in 12,216 patients. Diabetes Obes Metab 2007; 9: 31–38.
17. Haluzík M, Svačina Š. Inkretinová léčba diabetu. Praha: Mladá Fronta 2010.
18. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. Curr Med Res Opin 2008; 24: 275–286.
19. Bhushan R, Elkind-Hirsch KE, Bhushan M et al. Exenatide use in the management of metabolic syndrome: a retrospective database study. Endocr Pract 2008; 14: 993–999.
20. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 2009; 374: 1606–1616.
21. Svačina Š. Potenciální nová antidiabetika v příštím desetiletí. Vnitř Lék 2009; 55: 429–433.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
www.vfn.cz
e-mail: stepan.svacina@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 11. 6. 2010