

Jak se mění možnosti léčby obézních diabetiků

2. typu

Štěpán Svačina

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

Souhrn

Klasickým důsledkem léčby antidiabetiky včetně inzulinu byl vzestup hmotnosti, který prohlubuje inzulinovou rezistenci a vede k dalšímu zvyšování dávek léků. Tak vzniká nepříjemný cyklus. Jeho prvním prolomením bylo podání antidiabetik váhově neutrálních. Další možností bylo podání antiobezitik, kterých však dnes není mnoho k dispozici. Ve Spojených státech jsou však již 2 roky užívána nová antiobezitika. Nejvýznamnější změnou v léčbě obézních diabetiků 2. typu je podání antidiabetik, která snižují hmotnost. To jsou již několik let inkretinová analoga, u nichž je nepříjemné injekční podání. Aplikace se však zjednodušuje a přechází se na preparáty aplikované v delším časovém intervalu. Ještě větší změnou v léčbě je podání gliflozinů, z nichž první dva dapagliflozin a empagliflozin přicházejí nyní téměř současně do České republiky. Tato skupina léků má velmi komplexní metabolický efekt a především výrazně redukuje hmotnost, a to dokonce i u pacientů léčených inzulinem. V letošním roce se tak možnosti léčby obézních diabetiků 2. typu výrazně rozšířily.

Klíčová slova: antiobezitika – diabetes mellitus 2. typu – glifloziny – inkretinová analoga

How are changing the therapy options in obese diabetic type 2 patients

Summary

Classical consequence of treatment with anti-diabetic agents, including insulin, is weight gain which enhances insulin resistance and leads to a further increase in drug dose. This creates an unwanted cycle. Administration of weight neutral anti-diabetic drugs has broken this scenario. Another option is to use anti-obesity agents, but actually many of them are not available. However, in the United States, two new drugs have been used in past two years. The most important change in the treatment of obese type 2 diabetes patients is administration of anti-diabetic agents that reduce weight. These agents are well-known incretin analogs characterized by their unpleasant injecting administration. However, application becomes easier and the drugs are administered for the longer time period. Even greater change in treatment is administration of gliflozins. Dapagliflozin and empagliflozin enter almost simultaneously to the Czech Republic. The new class of drugs has very complex metabolic effect and in particular significantly reduces the weight even in patients treated with insulin. The treatment options have significantly expanded for obese type 2 diabetes patient in course of this year.

Key words: anti-obesity agents – gliflozins – incretin analogs – type 2 diabetes

Úvod

Ukládání tuku zejména v abdominální lokalizaci a vzestup hmotnosti nastává běžně u osob s rodinnou anamnézou diabetu 2. typu již dávno před diagnózou prediabetu či diabetu. Kumulace tuku je tak typickou součástí patogeneze diabetu 2. typu. Redukce hmotnosti je tak součástí prevence diabetu a každé léčby obézního prediabetika i diabetika [1]. Bývalo bohužel realitou, že po podání antidiabetik včetně inzulinu pacienti dále tloustli, to prohlubovalo inzulinovou rezistenci a bylo třeba zvyšovat dávky antidiabetik a vznikal tak začarovaný kruh. K vzestupu hmotnosti docházelo klasicky po metforminu, derivátech sulfonylurey, po inzulinových senzitizerech a zejména po inzulinu. Nedávno jsme v časopisu Vnitřní lékařství podrobně referovali

o různých teoriích, proč se po některých inzulinech a inzulinových analogách tloustne více a po jiných tloustne méně nebo se dokonce hubne [2]. V minulosti tak existovaly více méně jediné dvě možnosti, jak snížit hmotnost diabetiků: Oba postupy jsou velmi efektivní, ale relativně málo dostupné. Po výkonech bariatrické chirurgie může až v 90 % vymizet diabetes [1]. Mnoho pacientů však operováno být nechce a v této oblasti máme i u nás značné rezervy v indikaci pacientů k bariatrickým výkonům. Další možností je podání antiobezitik.

Antiobezitika

Antiobezitika mají za sebou úspěšnou éru, kdy byla široce podávána a dokonce hrazena u diabetiků pojišťovnou.

PRO VAŠE PACIENTY
S DIABETEM 2.TYPU



Zlepšení kontroly Zlepšení péče

**Trajenta**[®]
(linagliptin) 5mg
tablety

DPP-4 inhibitor
s pouze 5% vylučováním ledvinami¹

**Jentaducto**[®]
(linagliptin/metformin HCl)

Fixní kombinace
linagliptinu a metforminu²

Reference: 1. SPC Trajenta 2. SPC Jentaducto



**Boehringer
Ingelheim**

Adresa:
Boehringer Ingelheim, spol. s r.o.
Na Poříčí 1079/3a
110 00 Praha-Nové Město
telefon: +420 234 655 111
<http://www.boehringer-ingelheim.cz>

Adresa:
Eli Lilly ČR, s.r.o.
Pobřežní 394/12
186 00 Praha-Karlín
telefon: +420 234 664 111
<http://www.lilly.cz>

Lilly

Zkrácená informace o léčivém přípravku: Trajenta 5 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje linagliptinum 5 mg. **Indikace*:** Přípravek Trajenta je indikován při léčbě diabetu II. typu ke zlepšení kontroly glykémie u dospělých pacientů: jako monoterapie u pacientů s nedostatečnou kompenzací diabetu samotnou dietou a tělesným cvičením, u kterých je nevhodný metformin z důvodu nesnášenlivosti či kontraindikací kvůli poruše funkce ledvin. Jako kombinovaná terapie v kombinaci s metforminem, v kombinaci se sulfonyleureou a metforminem a v kombinaci s inzulinem a metforminem nebo bez metforminu, jestliže dieta a tělesné cvičení spolu s kombinovanou terapií těmito léčivými přípravky nepostačují k přiměřené kontrole glykémie. **Dávkování a způsob podávání*:** Dávka linagliptinu je 5 mg jednou denně. Pokud je linagliptin přidán k metforminu, dávkování metforminu je nutno zachovat a linagliptin podávat současně. Pokud je linagliptin podáván v kombinaci se sulfonyleureou nebo inzulinem, lze zvážit nižší dávku sulfonyleurey nebo inzulinu za účelem snížení rizika vzniku hypoglykémie. Přípravek Trajenta lze užívat kdykoliv v průběhu dne spolu s jídlem nebo bez jídla. Pokud je nějaká dávka opomenuta, je třeba ji užít ihned, jakmile si na ni pacient vzpomene. Nelze užít dvojíto dávku v týž den. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky přípravku Trajenta. Studie farmakokinetiky naznačují, že není nutná úprava dávky u pacientů s poruchou funkce jater, ale klinické zkušenosti u takových pacientů chybí. Není nutná žádná úprava dávky s ohledem na věk, klinické zkušenosti u pacientů starších 80 let jsou však omezené, a proto je při léčbě této populace nutná opatrnost. Bezpečnost a účinnost linagliptinu u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění*:** Přípravek Trajenta nesmí být podáván u pacientů s diabetem I. typu nebo při léčbě diabetické ketoacidózy. O derivátech sulfonyleurey a inzulinu je známo, že způsobují hypoglykémii. Z tohoto důvodu je nutná opatrnost, pokud je linagliptin užíván v kombinaci spolu se sulfonyleureou a/nebo inzulinem. Po uvedení na trh byl u linagliptinu spontánně hlášen nežádoucí účinek akutní pankreatitida. Pacienti musí být informováni o typickém příznaku akutní pankreatitidy. Ústup pankreatitidy byl pozorován po ukončení podávání linagliptinu. Pokud existuje podezření na pankreatitidu, je nutno podávání přípravku Trajenta ukončit. **Interakce:** Klinické údaje naznačují, že riziko klinicky významných interakcí se současným podáváním léčivými přípravky je nízké. Současné podání jednotlivé perorální dávky 5 mg linagliptinu a opakovaných perorálních dávek 200 mg ritonaviru, silného inhibitoru glykoproteinu P a CYP3A4, zvýšilo AUC linagliptinu přibližně dvojnásobně a Cmax linagliptinu přibližně trojnásobně. Tyto změny ve farmakokinetice linagliptinu nebyly považovány za klinicky významné. Opakované podávání 5 mg linagliptinu s rifampicinem, silným induktorem glykoproteinu P a CYP3A4, vedlo k 39,6% poklesu AUC respektive 43,8% poklesu Cmax linagliptinu a k přibližně o 30% snížení inhibice DPP-4 v době minimálních (trough) koncentrací. Plného účinku linagliptinu v kombinaci se silnými induktory P-gp by tedy nemuselo být dosaženo. V klinických studiích neměl linagliptin klinicky významný účinek na farmakokinetiku metforminu, glyburidu, simvastatinu, warfarinu, digoxinu nebo perorálních antikoncepčních přípravků, což poskytuje in vivo důkaz o nízké tendenci k vyvolání lékových interakcí se substráty CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glykoproteinu P a přenašeče organických kationtů. **Nežádoucí účinky*:** V souhrnné analýze placebem kontrolovaných studií byl celkový výskyt nežádoucích účinků u pacientů léčených placebem podobný linagliptinu v dávce 5 mg (63,1% versus 60,3%). Přerušení terapie z důvodu nežádoucích účinků bylo vyšší u pacientů užívajících placebo v porovnání s linagliptinem 5 mg (4,4% versus 3,3%). Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla hypoglykémie pozorovaná při trojkombinaci linagliptin plus metformin plus sulfonyleurea, a to ve 14,6% oproti 7,6% při placebu. Pankreatitida byla hlášena častěji u pacientů randomizovaných k linagliptinu (5 případů na 4302 pacientů užívajících linagliptin versus 1 případ na 2364 pacientů užívajících placebo). Na základě zkušeností po uvedení na trh byly u linagliptinu identifikovány analýzou hlášení ze spontánních zdrojů jako dodatečné nežádoucí účinky angioedém (četnost vzácné), kopřivka (četnost vzácné) a kožní vyrážka (četnost méně časté). **Těhotenství a kojení:** Užívání linagliptinu u těhotných žen nebylo studováno. Podávání přípravku Trajenta v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování linagliptinu a jeho metabolitů do mateřského mléka. Po zvážení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro kojící ženu je třeba učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo pozastavit či ukončit léčbu přípravkem Trajenta. **Balení, výdej a uchovávání:** Jednodávkové blistry v krabičce obsahující 30 x 1 nebo 90 x 1 potahovaných tablet. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Registrační čísla a datum poslední revize textu:** EU/11/707/004 - 30 tbl., EU/11/707/008 - 90 tbl., 8/2013. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Německo. Před předepsáním se prosím seznáme s úplným zněním souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění souhrnu údajů o přípravku je uveřejněno na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu> popř. na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz.

* všimněte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku

Zkrácená informace o léčivém přípravku: Jentadueto 2,5 mg/850 mg, Jentadueto 2,5mg/1000 mg

Jedna tableta obsahuje 2,5 mg linagliptinu a 850 mg resp. 1000 mg metforminu hydrochlorid. **Indikace:** Léčba dospělých pacientů s diagnózou diabetes mellitus II. typu: přípravek Jentadueto je indikován jako doplněk diety a cvičení ke zlepšení kontroly glykémie u dospělých pacientů nedostatečně kontrolovaných maximální tolerovanou dávkou samotného metforminu nebo u pacientů již léčených kombinací linagliptinu a metforminu nebo v kombinaci se sulfonyleureou (tzn. v trojitě kombinované terapii) u dospělých pacientů nedostatečně kontrolovaných maximální tolerovanou dávkou metforminu a sulfonyleurey. **Dávkování a způsob podávání:** Dávku přípravku Jentadueto je nutno stanovit individuálně podle pacientova aktuálního režimu, účinnosti a snášenlivosti, aniž by byla překročena maximální doporučená denní dávka 5 mg linagliptinu a 2000 mg metforminu-hydrochloridu. Dávka přípravku Jentadueto by měla obsahovat linagliptin v dávce 2,5 mg dvakrát denně (celková denní dávka 5 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané. Pokud jsou linagliptin a metformin-hydrochlorid užívány v kombinaci se sulfonyleureou, může nastat potřeba nižší dávky sulfonyleurey, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Při prevenci laktátové acidózy spojené s metforminem je nezbytná monitorace funkce ledvin, a to zejména u starších pacientů. Klinické zkušenosti s pacienty > 80 let jsou omezené a při léčbě těchto pacientů je nutná opatrnost. Přípravek Jentadueto se nesmí podávat u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) z důvodu léčivé látky metforminu. Podávání přípravku Jentadueto se nedoporučuje u pacientů s poruchou funkce jater z důvodu léčivé látky metforminu. Bezpečnost a účinnost přípravku Jentadueto u dětí a dospívajících ve věku od 0 do 18 let nebyla dosud stanovena. Přípravek Jentadueto je třeba užívat dvakrát denně spolu s jídlem ke snížení gastrointestinálních nežádoucích účinků spojených s metforminem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Diabetická ketoacidóza, diabetické překoma. Selhání funkce ledvin nebo porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min). Akutní stavy s potenciálem ke změně funkce ledvin, jako je dehydratace, těžká infekce, šok. Akutní nebo chronické onemocnění, které může vést k hypoxii tkání, jako je kardiální nebo respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok. Porucha funkce jater, akutní otrava alkoholem, alkoholismus. **Zvláštní upozornění:** Přípravek Jentadueto nesmí být podáván u pacientů s diabetem I. typu nebo při léčbě diabetické ketoacidózy. Když byl linagliptin přidán k sulfonyleuree k již existující léčbě metforminem, výskyt hypoglykémie se oproti placebu zvýšil. Laktátová acidóza je velice vzácná, ale závažná metabolická komplikace, která se může vyskytnout díky akumulaci metformin-hydrochloridu. Pokud existuje podezření na metabolickou acidózu, je nutno přerušit podávání metformin-hydrochloridu a pacienta je třeba ihned hospitalizovat. Protože metformin-hydrochlorid se vylučuje ledvinami, je nutno stanovit hladinu sérového kreatininu před zahájením léčby a poté pravidelně nejméně jednou ročně u pacientů s normální funkcí ledvin, nejméně dvakrát až čtyřikrát za rok u pacientů s hladinou sérového kreatininu na horní hranici normálního rozmezí a u starších jedinců. Protože přípravek Jentadueto obsahuje metformin-hydrochlorid, musí být léčba přerušena 48 hodin před chirurgickým výkonem v celkové, míšní nebo epidurální anestezii. V léčbě přípravkem Jentadueto se obvykle nesmí pokračovat dříve než za 48 hodin po chirurgickém výkonu, a to jen poté, co byla znovu zhodnocena funkce ledvin a bylo zjištěno, že je normální. Podávání přípravku Jentadueto musí být přerušeno v době vyšetření jodovou kontrastní látkou nebo před tím, a nesmí pokračovat dříve než za 48 hodin po něm, a to jen poté, co byla znovu zhodnocena funkce ledvin a bylo zjištěno, že je normální. Užívání přípravku Jentadueto v kombinaci s inzulinem nebylo odpovídajícím způsobem zkoumáno. Po uvedení na trh byl u linagliptinu spontánně hlášen nežádoucí účinek akutní pankreatitida. Pacienti musí být informováni o typickém příznaku akutní pankreatitidy, což je přetrvávající, závažná bolest břicha. Pokud existuje podezření na pankreatitidu, je nutno podávání přípravku Jentadueto ukončit. **Interakce:** Klinické údaje naznačují, že riziko klinicky významných interakcí se současným podáváním léčivými přípravky je nízké. Současné podání jednotlivé perorální dávky 5 mg linagliptinu a opakovaných perorálních dávek 200 mg ritonaviru, silného inhibitoru glykoproteinu P a CYP3A4, zvýšilo AUC linagliptinu přibližně dvojnásobně a Cmax linagliptinu přibližně trojnásobně. Tyto změny ve farmakokinetice linagliptinu nebyly považovány za klinicky významné. Opakované podávání 5 mg linagliptinu s rifampicinem, silným induktorem glykoproteinu P a CYP3A4, vedlo k 39,6% poklesu AUC respektive 43,8% poklesu Cmax linagliptinu a k přibližně o 30% snížení inhibice DPP-4 v době minimálních (trough) koncentrací. Plného účinku linagliptinu v kombinaci se silnými induktory P-gp by tedy nemuselo být dosaženo. V klinických studiích neměl linagliptin klinicky významný účinek na farmakokinetiku metforminu, glyburidu, simvastatinu, warfarinu, digoxinu nebo perorálních antikoncepčních přípravků, což poskytuje in vivo důkaz o nízké tendenci k vyvolání lékových interakcí se substráty CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glykoproteinu P a přenašeče organických kationtů. **Nežádoucí účinky*:** Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem linagliptinu a metforminu byl průjem (0,9%) se srovnatelnou frekvencí jako u metforminu s placebem (1,2%). Může dojít k hypoglykémii, když se přípravek Jentadueto podává společně se sulfonyleureou (≥ 1 případ na 10 pacientů). Přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků bylo srovnatelné mezi pacienty, kteří dostávali placebo a metformin, a pacienty léčenými linagliptinem a metforminem (2,6% a 2,3%). Gastrointestinální příznaky, jako je nauzea, zvracení, újem a nechuť, bolest břicha, se vyskytují nejčastěji při zahájení léčby přípravkem Jentadueto nebo metformin-hydrochloridem, a ve většině případů ustupují spontánně. Na základě zkušeností po uvedení na trh byly u linagliptinu identifikovány analýzou hlášení ze spontánních zdrojů jako dodatečné nežádoucí účinky angioedém (četnost vzácné), kopřivka (četnost vzácné) a kožní vyrážka (četnost méně časté). **Těhotenství a kojení:** Užívání linagliptinu u těhotných žen nebylo studováno. Přípravek Jentadueto se nesmí užívat během těhotenství. Pokud pacientka plánuje otěhotnět nebo pokud otěhotní, je nutno léčbu přípravkem Jentadueto přerušit a změnit léčbu. Je třeba učinit rozhodnutí, zda ukončit kojení nebo přerušit/ukončit podávání přípravku Jentadueto, a to po zvážení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku. **Balení, výdej a uchovávání:** Jednodávkové blistry v krabičce obsahující 60 x 1 potahovaných tablet nebo 180 (2 x 90 x 1) potahovaných tablet. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Registrační čísla:** 2,5 mg/850 mg: EU/11/2780/006 (60 x 1 tbl.), EU/11/2780/030 (2 x 90 x 1 tbl.); 2,5 mg/1000 mg: EU/11/2780/020 (60 x 1 tbl.), EU/11/2780/033 (2 x 90 x 1 tbl.). **Datum poslední revize textu:** 7/2014. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Německo. Před předepsáním se prosím seznáme s úplným zněním souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění souhrnu údajů o přípravku je uveřejněno na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>, popř. na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz.

* všimněte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku

Reference: 1. SPC Trajenta 2. SPC Jentadueto



**Boehringer
Ingelheim**

Adresa:
Boehringer Ingelheim, spol. s r.o.
Na Poříčí 1079/3a
110 00 Praha-Nové Město
telefon: +420 234 655 111
<http://www.boehringer-ingelheim.cz>

Adresa:
Eli Lilly ČR, s.r.o.
Pobřežní 394/12
186 00 Praha-Karlín
telefon: +420 234 664 111
<http://www.lilly.cz>



Dexfenfluramin, rimonabant i sibutramin nejsou ale již podávány pro zjištěné nežádoucí účinky. Jediným dostupným antiobezitikem je dnes u nás orlistat. Existuje mnoho přesvědčivých důkazů, že podávání orlistatu je významnou prevencí diabetu a u diabetiků snižuje hmotnost, vede k snížení dávek antiobezitiků i inzulínu [1]. Je překvapivé, že dnes, kdy poklesla cena tohoto léku na předpis na pouze asi 800 Kč na měsíc, je obézním diabetikům bohužel stále podáván poměrně málo. Dnes je dokonce v poloviční dávce 60 mg prodáván jako OTC i bez receptu. Efekt této poloviční dávky je asi 80 % vůči plnému dávkování [1]. Na rozdíl od jiných antiobezitiků má efekt nejen farmakologický, ale i edukační. Pacient, který nedrží dietu, má gastrointestinální obtíže, a tím dále omezuje příjem energeticky bohatého tuku. Z centrálně působících léků je tedy dnes k dispozici jen fen-termin. Ten může být podáván jen po dobu maximálně 3 měsíců.

Daleko širší možnosti léčby obezity jsou dnes v USA. V květnu roku 2012 byl v USA schválen k použití FDA na základě klinických studií lorkaserin [4]. Lorkaserin je látka ze skupiny agonistů serotoninových receptorů (známý jako Lorcassa či Belviq). Patří k nové generaci selektivních agonistů receptorů serotoninu a byl vyvinut pro ovlivnění pocitu sytosti. Používání není doprovázeno nežádoucími účinky (zkoumána je i příbuzná látka tesofensin). Lorkaserin působí na serotoninové receptory 2C (5-HT_{2C}), které se nacházejí téměř výhradně v mozku. Aktivace těchto receptorů v hypotalamu prostřednictvím spuštění produkce propiomelanokortinu vytváří pocit sytosti, a tím přispívá k hmotnostní redukci. Téměř polovina pacientů hubne o více než 10 % po jednom roce sledování. Provedené několikaleté studie ukázaly, že na rozdíl od starších léků této skupiny (dexfenfluramin) není přítomno žádné riziko vzniku chlopňových vad a plicní hypertenze.

Prakticky ve stejné době v roce 2012 byla schválena fixní kombinace (Qnexa, Qsymia). Kombinovaný preparát má větší efekt než monoterapie např. v 28. týdnu -8,5 % až -9,2 % poklesu hmotnosti [5] FDA podmiňuje použití důslednou antikoncepční edukací s ohledem na teratogenní riziko přítomné, ale jen v některých studiích.

Z uvedeného je zřejmé, že v USA je léčbě obezity u diabetiků i nediabetiků věnována větší pozornost a nové léky jsou schvalovány dynamičtěji než v Evropě. Doufejme, že i u nás bude brzy spektrum používaných antiobezitiků širší než dnes. Při konkrétním dotazu na prof. Grunbergera, prezidenta Americké společnosti klinických endokrinologů, jsme ale zjistili, že v USA dostává tato nová centrálně působící antiobezitika jen několik procent diabetiků.

Inkretinová analoga

Nové léky působící na inkretinovém principu mají velmi výhodné působení na hmotnost. Blokátory dipeptidázy 4 (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin a alogliptin) jsou hmotnostně neutrální. Již několik let

používáme v diabetologii inkretinová analoga exenatid a liraglutid a krátce též lixisenatid. Tyto léky přinesly do diabetologie několik změn. Zejména to byla první od inzulínu odlišná antidiabetika podávaná injekčně a také to byla první antidiabetika, po kterých docházelo nejen k zlepšení kompenzace diabetu ale i k tolik u diabetiků 2. typu potřebnému hmotnostnímu úbytku. Léky si tak získaly výraznou oblibu a díky principu tzv. zvýšené úhrady u diabetiků s 2. a vyšším stupněm obezity se staly dostupné těm diabetikům, kteří z jejich podání nejvíce profitují. Proto pacienti i lékaři s napětím očekávali používání tzv. exenatidu 1krát týdně Bydureonu – prvního inkretinového analoga podávaného v delším intervalu. U pacientů užívajících exenatid 1krát týdně bylo pozorováno rychlé snížení hmotnosti o více než 1,5 kg za týden. Při aplikaci 1krát týdně je asi za 6–8 týdnů dosaženo maximálního účinku a eliminovány jsou obvykle i nežádoucí gastrointestinální příznaky, a to bez použití dvou různých dávek či dvou různých per.

Pokles HbA_{1c} je obvykle vyšší než po podávání klasických antidiabetik. Výhodnější je rovněž efekt na hmotnost, po Bydureonu dochází obvykle k většímu poklesu hmotnosti. Velmi zajímavé je srovnání s podáním glarginu ve studii DURATION-3. Efekt na glykovaný hemoglobin je srovnatelný, ale se zcela opačným vývojem hmotnosti – vzestup po glarginu a výraznému poklesu po exenatidu 1krát týdně [6].

Velmi zajímavé výsledky přinesla zmíněná 3letá studie. Zajímavé je vynesení výsledků ve formě kříže se srovnáním vlivu na HbA_{1c} a hmotnosti, tedy dva hlavní terapeutické cíle ovlivnitelné exenatidem. Až 70 % pacientů po glarginu tloustne a naopak téměř 85 % pacientů hubne po Bydureonu. Z hlediska dynamiky změn je zajímavé, že glykovaný hemoglobin klesá během prvního půl roku rychle a pak už je efekt ustálený. Hmotnost naopak dlouho a progresivně klesá až do 3. roku. I po klasických antiobezitících docházelo obvykle po ročním úbytku k vzestupu hmotnosti. Je zajímavé, že po Bydureonu se hmotnost progresivně snižuje. To je v léčbě diabetu velmi výhodné.

Injekční léčba je obvykle pacienty odmítána a Bydureon je při delší aplikaci 1krát týdně u pacientů dobře akceptován. Do praxe se blíží i další inkretinová analoga podávaná v delším intervalu.

Glifloziny

Novým mechanismem v léčbě diabetu je blokáda reabsorpce glukózy v renálních tubulech. 90 % glukózy se běžně vstřebává transportérem SGLT2 (sodium glukose transporter 2) a jen asi 10 % pomocí SGLT1. SGLT1 se vyskytuje i v dalších orgánech, a proto byly vyvíjeny SGLT2 inhibitory s větší selektivitou. Tzv. glifloziny blokují právě selektivně přenašeč glukózy SGLT2 v ledvině. Glukóza se běžně za fyziologického stavu kompletně vstřebává a glifloziny vstřebávání blokují. Ztráta činí až k 70 g glukózy za den při ztrátě asi 300 kcal/den. Dochází tak nejen k nezvýšení ztráty glukózy u diabetiků, ale dokonce i vyvolání ztráty glukózy při normoglykemii u nediabetiků.

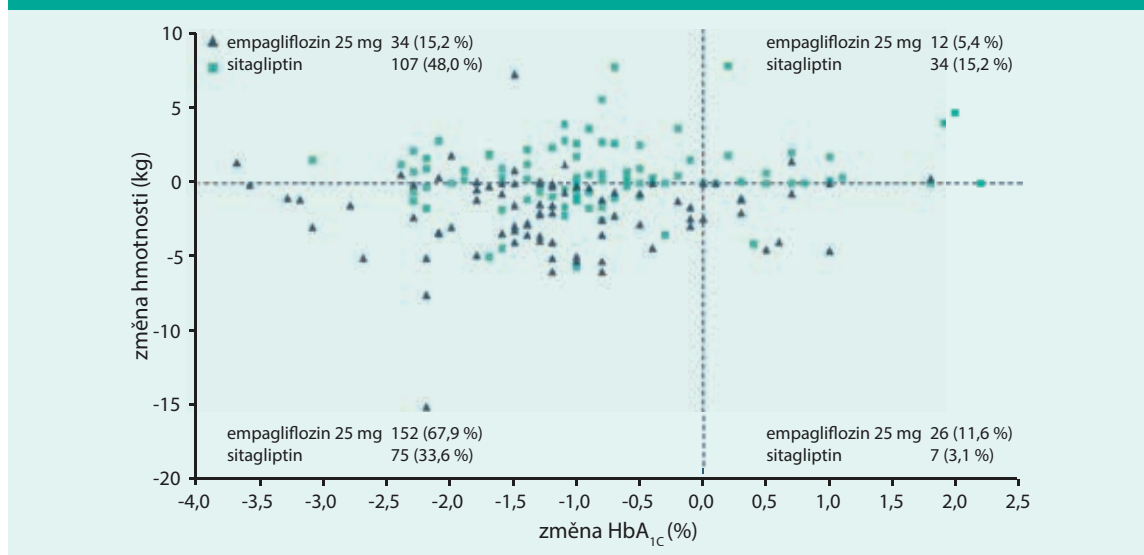
Výrazná selektivita vůči SGLT2 je důležitá, protože se chyběním vazby na SGLT1 snižují vedlejší účinky. Tím se zvyšuje glykosurie a dochází nejen k poklesu glykemie, ale i k energetickému deficitu. Ten je srovnatelný s léčbou orlistatem a je přítomný u všech vyvíjených SGLT2 inhibitorů. Glifloziny lze kombinovat se všemi skupinami antidiabetik. Velmi výhodná je např. kombinace s inzulinem, v níž dochází k poklesu potřeby inzulinu až o 30 % a současně i k poklesu hmotnosti. Tím je vyřešen zásadní problém inzulinové léčby u diabetu 2. typu, a to vzestup hmotnosti. Efekt na hmotnost je největší v monoterapii a nejmenší v kombinaci s inzulinem. Lékaři mají často obavy z uroinfekce při zvýšené glykosurii, výskyt infekcí močových cest a genitálu je jen minimálně

zvýšen. Situace je podobná jako u renální glykosurie, při níž infekce také častěji nevídáme. Prakticky současně se u nás dostávají do distribuce dva glifloziny empagliflozin a dapagliflozin. Do několika měsíců přibude další lék – kanagliflozin.

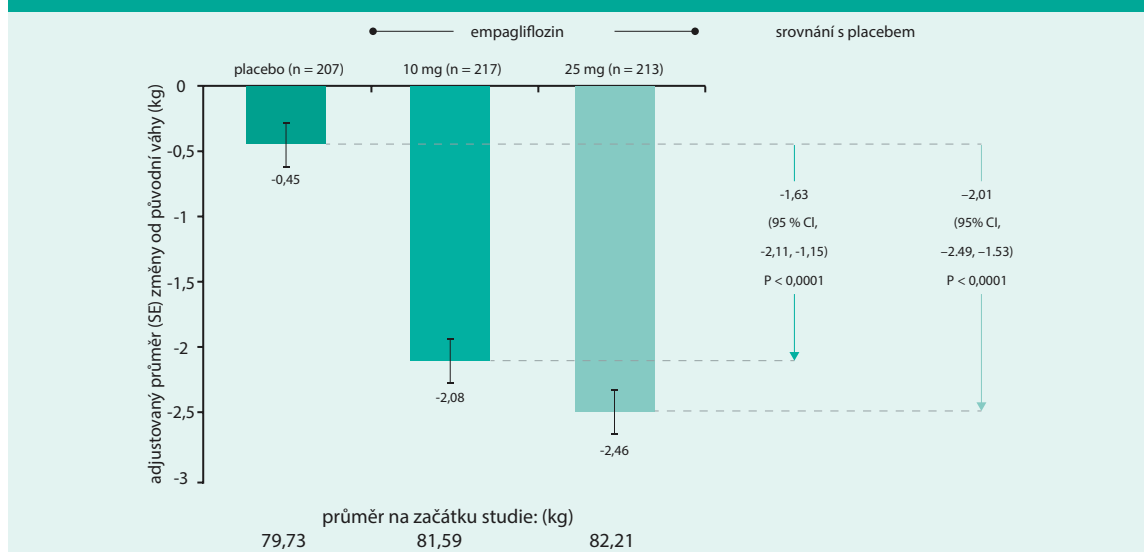
Bylo provedeno mnoho diabetologických studií, podle nichž tyto glifloziny zároveň snižují i krevní tlak a triglyceridy. Působení na metabolický syndrom je tedy poměrně komplexní. Změny krevního tlaku jsou dlouhodobé a jsou prokazatelné u všech 3 látek ve všech kombinacích s antidiabetiky i v monoterapii.

Někteří diabetologové považují glifloziny za látky, které jen zvyšují ztrátu glukózy u diabetiků a vedou k energetickému deficitu. Tak tomu ale není. Jak již bylo uvedeno,

Graf 1. 24týdenní monoterapie empagliflozin vs sitagliptin. Změna hmotnosti vs změna HbA_{1c} v týdnu 24.



Graf 2. 24týdenní studie empagliflozin vs placebo přidání k metforminu. Změna hmotnosti.



k vyvolání a zvýšení glykosurie dochází i u nediabetiků. Nedávná práce [7] však ukázala, že metabolický efekt gliflozinů je velmi komplexní. To je snadno vysvětlitelné. Tak jako dialýza odstraňuje uremický syndrom, tak renální ztráta glukózy filtruje a odstraňuje z těla toxicky působící glukózu a odstraňuje následky „syndromu hyperglykemie“. Proto je efekt tohoto chytře vymyšleného léku tak komplexní. Dochází ke změnám metabolismu celého těla – zvyšuje se utilizace tuku na úkor cukru, zlepšuje se inzulínová senzitivita (tím pravděpodobně i klesá tonus sympatiku), snižuje se poměr inzulín/glukagon, zlepšuje se sekrece inzulínu a zvyšuje se sekrece glukagonu jako peptidu 1 (GLP1). Nastupuje tak řada efektů, které mohou snižovat krevní tlak, ať je to zvýšení citlivosti na inzulín, pokles tonu sympatiku nebo vyšší sekrece GLP1.

Redukce hmotnosti nastává prakticky ve všech studiích s glifloziny i v kombinaci s inzulínem. Graf 1 ukazuje redukci hmotnosti při monoterapii empagliflozinem ve srovnání se sitagliptinem [8]. Po empagliflozinu hubne až 80 % pacientů, po sitagliptinu jen třetina (graf 1) [8]. Ve studii s přidáním empagliflozinu [9] k selhávající léčbě metforminem je rovněž dosahována redukce hmotnosti (graf 2).

Závěr

Dnes se výrazně rozšiřují možnosti léčby obézních diabetiků 2. typu. Nejjednodušší je podání tabletových forem antidiabetik snižujících hmotnost, které dnes představují glifloziny. Výhodné je to, že glifloziny lze kombinovat s dalšími antidiabetiky, a i zde pomáhají v redukci hmotnosti. To je významné např. u pacientů léčených inzulínem, kteří obvykle jinak tloustnou. U části pacientů lze volit léčbu injekčními inkretinovými analogy. Zbývá jen malá skupina pacientů, u nichž je opravdu třeba tlumit chuť k jídlu, ale pro tyto případy nám vhodný lék zatím chybí. Snad budou brzy schválena anorektika dostupná již několik let běžně v USA a ovlivní léčbu malé skupiny

obézních diabetiků, u nichž je třeba hlavně tlumit chuť k jídlu. Většinu obézních diabetiků dnes již účinně léčit můžeme.

Literatura

1. Svačina Š. Obezitologie a teorie metabolického syndromu. Triton: Praha 2013. ISBN 978–80–7387–678–4.
2. Svačina Š. Proč a jak působí inzulínové přípravky na hmotnost. Vnitř Lek 2014; 60(5–6): 448–453.
3. 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(11): 1733–1742.
4. Brashier DB et al. Lorcaserin: A novel antiobesity drug. J Pharmacol Pharmacother 2014; 5(2): 175–178.
5. Xiong GL, Gadde KM. Combination phentermine/topiramate for obesity treatment in primary care: a review. Postgrad Med 2014; 126(2): 110–116.
6. Diamant M et al. Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2(6): 464–473.
7. Ferrannini E et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. J Clin Invest 2014; 124(2): 499–508.
8. Roden M et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2013; 1(3): 208–219.
9. Häring HU et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Care 2014; 37(6): 1650–1659.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

✉ svacinass@lf1.cuni.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 10. 9. 2014

Přijato po recenzi 15. 10. 2014