

Léčba obezity u pacientů s diabetes mellitus – 2. část

Marcela Szabó

Městská nemocnice Neratovice

V první části článku byl popsán význam obezity coby rizikového faktoru řady závažných chorob, různé metody vyšetřování obézních jedinců a léčba obezity režimovými opatřeními – dietou a pohybovou aktivitou. Druhá část se bude zabývat dalšími metodami léčby – farmakoterapií, chirurgickou léčbou a psychoterapií. Zmíněn bude také vliv léčby antidiabetiky na hmotnost pacienta.

Klíčová slova: nadváha a obezita, antiobezitika, antidiabetika, chirurgická léčba, kognitivně-behaviorální přístup.

Treatment of obesity in patients with diabetes mellitus: part two

In the first part of the article, there were described the importance of obesity as a risk factor for many serious diseases, different methods of investigation of obese patients and their treatment by lifestyle changes – diet and exercise. The second part deals with other methods of treatment – pharmacotherapy, surgical therapy and psychotherapy. Also the influence of antidiabetic therapy on patient weight is mentioned.

Key words: overweight and obesity, antidiabetics, surgical treatment, cognitive-behavioral approach.

Prakt. lékař. 2012; 8(2): 62–65

Farmakoterapie

Jestliže samotná režimová opatření nedovedou k dostatečně negativní energetické bilanci, lze k nim přidat farmaka určená k léčbě obezity. Nyní je na českém farmaceutickém trhu situace s těmito léky nedostačující. Jsou sice k dispozici léky ze dvou různých lékových skupin se zcela odlišným mechanismem účinku, každá z nich je však zastoupena pouze jediným preparátem. Jedná se o anorektika a léky ovlivňující vstřebávání živin z trávicího ústrojí. Z anorektik (léků tlumících chuť k jídlu) máme k dispozici preparát fentermin. Působí centrálním mechanismem, může způsobit nervozitu, nespavost a další vedlejší účinky, proto je při jeho předepisování třeba dbát na celou řadu kontraindikací. Fentermin lze navíc užívat pouze několik týdnů, maximálně 3 měsíce, protože při delším užívání je možný vznik lékové závislosti. Jelikož obezitu je nutno léčit dlouhodobě, resp. celoživotně, není fentermin vhodným lékem. Poté, co byl loňského roku stažen z klinického použití sibutramin, je však fentermin v současné době jediným dostupným anorektikem v České republice. Druhá skupina farmak k léčbě obezity – blokátory vstřebávání živin z trávicího ústrojí – je na českém trhu zastoupena orlistatem. Tento lék se aktivně váže na střevní lipázu, čímž brání vstřebávání asi 30 % tuku ze střeva. V prevenci průjmů je při jeho použití nutno omezit tuky ve stravě.

Chirurgická léčba

Při selhání komplexního konzervativního přístupu u pacientů se závažným stupněm obezity lze použít chirurgický přístup – některou z metod bariatrické malabsorpční nebo restriktivní chirurgie. Chirurgické metody představují invazivní postup,

v léčbě závažné obezity mají však nejlepší výsledky nejen ve smyslu výrazného váhového úbytku, ale také jeho dlouhodobého udržení. Jedná se zároveň o jedinou dosud známou terapii, kterou bylo možno diabetes mellitus 2. typu nejen léčit, ale zcela jej vyléčit – tedy zbavit pacienta poruchy metabolismu cukrů (1, 5, 6). Z toho důvodu jsou u diabetiků 2. typu propláceny zdravotními pojišťovnami bariatrické zákroky již u mírnějšího stupně obezity ($\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) než u obézních jedinců bez diabetu ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$). Jedná se však o širokou problematiku, která přesahuje rozsah tohoto sdělení.

Psychoterapie

Vzhledem k nutnosti dlouhodobé, většinou celoživotní léčby obezity, je pro obézního diabetika vhodnou součástí komplexní léčby také psychoterapie. Dlouhodobé dodržování diety, pohybového režimu a dalších zásad je pro úspěšné dosažení a také udržení váhového úbytku nutné nejen pro pacienty léčené konzervativně, ale i pro pacienty po chirurgické léčbě – při jejich nedodržování jsou ohroženi jak komplikacemi bariatrické terapie, tak opětovným přírůstkem hmotnosti (přičemž se tyto liší svou závažností u různých typů výkonů). Psychoterapie se odehrává pod vedením erudovaného pracovníka vzdělaného v psychologii. Může být vedena i skupinově. Ideální je však postavit psychoterapii na zcela individuálním kognitivně-behaviorálním přístupu k pacientovi. Jedná se o rozbor životních návyků a každodenních stereotypů diabetika (strava, pohyb, hydratace, alkohol, kouření...), jehož cílem je odstranění patologických prvků z jeho životního stylu a posílení a postupné zařazení těch žádoucích.

Vliv léčby DM na hmotnost pacienta

Protože možnosti farmakoterapie obezity jsou výrazně omezeny (viz výše), je třeba věnovat pozornost vlivu léků indikovaných k léčbě diabetu 2. typu na hmotnost pacienta. Některá farmaka jsou hmotnostně neutrální, řada z nich však může vést k váhovému úbytku nebo naopak nežádoucímu přírůstku. Nejvíce rozšířeným lékem k terapii diabetu 2. typu mírně anorekticky působícím je metformin. Váhový úbytek byl popsán zejména u osob pro diabetes nově léčených, jimž byl metformin podáván v monoterapii. Při jeho použití v kombinaci s jinými antidiabetiky byl již vliv kombináční léčby na hmotnost pacienta individuální (7). Opak – váhový přírůstek, provází terapii farmaky, která zvyšují hladinu inzulínu, ať již endogenního či exogenního. Patří sem zejména léčba deriváty sulfonylurey a inzulinem. Mezi jednotlivými preparáty existují však podstatné rozdíly. Modernější deriváty sulfonylurey (zejména gliclazid a glimepirid) mají váhové přírůstky menší než starší léky (především glibenclamid). Stejně tak inzulínová analoga vedou k menším přírůstkům na váze (zejména analoga dlouhodobá detemir a glargin) než humánní inzuliny. Dalšími antidiabetiky, mezi jejichž nežádoucí účinky patří přírůstek hmotnosti, jsou glitazony. Prvním z této skupiny na českém trhu byl rosiglitazon, jehož distribuce byla v letech 2009 a 2010 v zemích Evropské unie včetně České republiky ukončena pro jak prokázané, tak možné nežádoucí účinky, zejména pro nejednoznačně vyvrácené zvýšení kardiovaskulárního rizika. Nyní máme v České republice k dispozici jediný preparát z této skupiny – pioglitazon. Jak rosiglitazon, tak pioglitazon však vedou k přírůstkům na hmotnosti. Zvýšení množství tukové tkáně se však

na zvýšení hmotnosti podílí minimálně a pokud bylo pozorováno, jednalo se o zvýšení množství tuků podkožního a nikoli nitrobrášího. Zvýšení hmotnosti u pacientů léčených glitazony je dáno zejména otoky při retenci tekutin, k níž tyto preparáty vedou. Dalším vedlejším účinkem rosiglitazonu a pioglitazonu je zvyšování LDL-cholesterolu, což je u obézních diabetiků 2. typu značně nežádoucí, jelikož již tak je jejich kardiovaskulární riziko značně vysoké (4, 8).

V posledních letech z hlediska vývoje hmotnosti u obézních diabetiků jsou jednoznačně nejzajímavější skupinou léky, jejichž mechanismus účinku je založen na ovlivnění inkretinového systému. Buňky tenkého střeva produkují dva hormony patřící do inkretinového systému – glukagon-like peptid 1 (GLP-1) a gastrický inhibiční polypeptid (GIP). U diabetiků 2. typu byl prokázán snížený vzestup GLP-1 postprandiálně a snížená citlivost beta-buněk pankreatu na účinky GIP a GLP-1 ve srovnání s jedinci bez diabetu. Na nedostatečném efektu inkretinů i při vysoké hladině glukózy se u DM 2. typu podílí také enzym dipeptidyl peptidáza 4 (DPP-4), který inkretiny rychle degraduje. Inkretiny vedou nejen ke zvyšování sekrece inzulinu ze sekrečních granul beta-buněk slinivky břišní při zvýšené glykemii, ale také k postprandiální supresi sekrece glukagonu. Některé z nich zpomalují evakuaci žaludku a svým centrálním efektem urychlují pocit nasycení a snižují pocit hladu v centrálním nervovém systému. Jejich sekrece stoupá především postprandiálně a u diabetiků 2. typu byla prokázána jejich snížená koncentrace. Terapeutické přístupy k ovlivnění inkretinového systému jsou možné dva – jednak zvýšení hladiny aktivních inkretinů inhibicí enzymu DPP-4 a dále restituce účinků GLP-1 podáváním GLP-1 agonistů. V České republice jsou dostupné obě skupiny léků s výše popsanými rozdílnými mechanismy účinku. Jedná se o inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 a agonisty receptoru pro glukagonu podobný peptid 1.

Inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4), zvané též gliptiny, vedou ke kompetitivní inhibici aktivního místa na DPP-4, která je reverzibilní. Inhibují degradaci glukagonu podobného peptidu 1 (GLP-1) a tím prodlužují dobu jeho účinku. GLP-1 zvyšuje sekreci inzulinu v beta-buňce a snižuje sekreci glukagonu – snížení glykemie je pak důsledkem obou těchto procesů. Tím inhibitory DPP-4 ovlivňují jak glykemii nalačno, tak postprandiálně. Pokles glykemie nalačno je způsoben zejména ovlivněním sekrece glukagonu, která má za důsledek snížení glukoneogenezy v játrech. Snížení glykemie postprandiální je kombinací efektu na beta-buňku (zvýšení citlivosti beta-buněk a tím obnovení první fáze sekrece inzulinu)

a snížení postprandiální sekrece glukagonu. Tímto mechanismem gliptiny jako první perorální antidiabetika zpomalují postupné zhoršování sekreční funkce beta-buňky, které dosavadní PAD podstatně neovlivňovala. A právě úbytek funkčních beta-buněk apoptózou je důvodem postupné progresi diabetu 2. typu. Ze skupiny inhibitorů DPP-4 máme k dispozici tři preparáty – sitagliptin, vildagliptin a saxagliptin. Jejich podání způsobí zvýšení endogenních hladin inkretinových hormonů GLP-1 a GIP nalačno i posprandiálně, čímž zvýší senzitivitu beta-buněk ke glukóze. Gliptiny působí pouze při hyperglykemii – nikoli při normoglykemii, proto v monoterapii nevedou k hypoglykemiím. U diabetiků jsou podávány nejčastěji v kombinaci s metforminem, protože jsou indikovány většinou jako léky druhé volby při selhávání monoterapie metforminem. A právě díky svým mechanismům účinku gliptiny v kombinaci s metforminem vedou ke snížení glykemie bez rizika hypoglykemie a bez nárůstu hmotnosti. Gliptiny jsou považovány za hmotnostně neutrální farmaka.

Agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 mají na obezitu výrazně významnější vliv než inhibitory dipeptidyl peptidázy. Agonisté GLP-1 jsou odolnější proti působení DPP-4 než tělu vlastní GLP-1, na čemž je založen jejich terapeutický efekt. Mají řadu podobných účinků jako inhibitory DPP-4, zejména snížení postprandiální glykemie a méně i glykemie nalačno zvýšením citlivosti beta-buněk ke glukóze, ale také alfa-buněk pankreatu se snížením hladiny glukagonu. Navíc oproti inhibitorům DPP-4 způsobují zpomalení evakuace žaludku a svým centrálním efektem urychlují pocit nasycení a snižují pocit hladu v centrálním nervovém systému, čímž vedou k poklesu tělesné hmotnosti, často výraznému.

V současné době jsou v České republice dostupné ze skupiny agonistů GLP-1 preparáty exenatid a liraglutid. Není možno je zařadit mezi ostatní perorální antidiabetika, jelikož je nelze podávat perorálně, ale výhradně subkutánně – jedná se tedy o subkutánní antidiabetika. Vyráběna jsou ve formě roztoku v předplněných injekčních perech a indikována k léčbě obézních diabetiků 2. typu jako léky druhé a další volby – jestliže léčba perorálními antidiabetiky podávanými v maximálních tolerovaných dávkách nevede k dostatečné kompenzaci diabetu. Jelikož za jeden z největších benefitů léčby analogy GLP-1 je pokládán právě úbytek hmotnosti, jeho nejlepšího využití je dosahováno u diabetiků se závažnou obezitou. Z toho také vychází různá úhrada analog GLP-1 zdravotními pojišťovnami, která se řídí právě závažností obezity k léčbě indikovaného pacienta. Zvýšená úhrada (s pouze minimálním doplatkem pacienta)

je určena pro diabetiky 2. typu s obezitou závažného stupně (BMI > 35 kg/m²), u kterých podávání maximálních tolerovaných dávek perorálních antidiabetik v kombinaci po dobu alespoň 3 měsíců nevedlo k poklesu HbA1c pod 6,0%. Analoga GLP-1 jsou podávána v kombinaci s perorálními antidiabetiky po dobu 6 měsíců, kdy je vyhodnocena efektivita terapie a dle výsledků se pak odvíjí úhrada další léčby. Pacienti s mírnějším stupněm obezity (BMI < 35 kg/m²) mají při indikaci k léčbě úhradu analog GLP-1 zdravotními pojišťovnami nižší s výraznějším doplatkem pro pacienta.

Výhodou DPP-4 inhibitorů je možnost jejich perorálního podávání oproti GLP-1 analogům, která se aplikují injekčně. Nutnost jejich injekčního podání je však vyvážena nejen jejich vyšší účinností na kompenzaci diabetu, ale také jejich vlivem na snížení hmotnosti. O tomto efektu svědčí řada studií, z nichž uvádím jen ty nejvýznamnější.

Při srovnávání exenatidu se sitagliptinem v randomizované, dvojité slepé, zkřížené, multicentrické studii vedl exenatid nejen k výraznějšímu snížení postprandiální glykemie, vyššímu vzestupu sekrece inzulinu, výraznější redukci postprandiální sekrece glukagonu než sitagliptin, ale také zpomaloval vyprazdňování žaludku a redukoval kalorický příjem narozdíl od sitagliptinu (3).

Ve studii LEAD-6 (Liraglutide Effect and Action in Diabetes), což je randomizovaná, multicentrická, otevřená studie, byly 26 týdnů paralelně srovnávány dvě skupiny diabetiků 2. typu – skupina léčená liraglutidem a metforminem a/nebo glimepiridem vs. skupina léčená exenatidem a metforminem a/nebo glimepiridem. Pacienti v obou srovnávaných skupinách dosáhli podstatného zlepšení kompenzace diabetu posuzovaného podle hladiny glykovaného hemoglobinu (z nich skupina léčená liraglutidem signifikantně více než exenatidem). Obě skupiny sledovaných pacientů však také významně zredukovaly hmotnost – skupina léčená liraglutidem v průměru o 3,24 kg a skupina léčená exenatidem v průměru o 2,87 kg (2).

Váhové úbytky u pacientů léčených analogy GLP-1 jsou natolik významné, že při nepřítomnosti hypoglykemií u léčených pacientů představují jednu z nejnádějnějších lékových skupin k léčbě obezity i u osob bez diabetu. V současné době probíhají registrační studie těchto léků coby antiobezitik. Prozatím je v našem státě můžeme předepisovat výhradně jako antidiabetika (10, 11).

Nejvýznamnější novinkou, kterou lze v léčbě diabetes mellitus 2. typu v brzké době očekávat, jsou inhibitory kotransportéru natria a glukózy, jelikož jde o léky se zcela novým mechanismem účinku. Preparát z této lékové skupiny, který je nej-

blíže uvedení do klinické praxe, představuje lék dapagliflozin. Dapagliflozin je selektivní inhibitor sodíkového a glukózového kotransportéru 2, který zabraňuje reabsorpci glukózy v ledvinách a tak vede ke zvýšené exkreci glukózy do moče. Tím způsobuje snížení glykémie, aniž by zasahoval do sekrece inzulínu a inzulínové rezistence. V monoterapii vedl dapagliflozin nejen k významně lepší kompenzaci diabetu, ale také významně výraznější redukci hmotnosti a obvodu pasu než placebo a metformin (9). Zde vyvstává také význam práce Zhanga a kolektivu, v níž autoři prokázali, že jak u pacientů s krátkou, tak dlouhou dobou trvání diabetu 12týdenní podávání dapagliflozinu vedlo ke statisticky významnému poklesu hladiny HbA1c a také tělesné hmotnosti (12).

Literatura

1. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, Banel D, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122(3): 248–256.
2. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmid WE, Montanya E, et al. for the LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374: 39–47.
3. DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, Guan X, Holcombe JH, MacConell L. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, Bystric emptying and caloric intake: a randomised, Gross-over study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2943–2952.
4. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland EJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes: a randomized trial of pioglitazone. The PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events). *Lancet* 2005; 366: 1279–1289.
5. Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, Goldfine AB, et al. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? *Diabetes Care* 2011; 34(6): 1424–1430. Epub 2011 May 20.
6. Fried M, Ribaric G, Buchwald JN, Svacina S, et al. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in patients with BMI < 35 kg/m²: an integrative review of early studies. *Obes Surg* 2010; 20(6): 776–790.
7. Golay A. Metformin and body weight. *International Journal of Obesity* 2008; 32: 61–72.
8. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis P, Gomis R, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009; 373: 2125–2135.
9. Katsiki N, Papanas N, Mikhailidis DP. Dapagliflozin: more than just another oral glucose-lowering agent? *Expert Opin. Investig. Drugs* 2010; 19(12): 1581–1589.
10. Pratley R, Nauck M, Bailey T, Montanya E, et al. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 397–407.
11. Tabor K, Guiney K, Han J, Pencek R, et al. Exenatide once weekly treatment maintained improvements in glycaemic control and weight loss over 2 years. *BMC Endocrine Disorders* 2011; 11: 9. <http://www.biomedcentral.com/1472-6823/11/9>.
12. Zhang L, Feng Y, List J, Kasichayanula S, Pfister M. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2010; 12: 510–516.

Článek přijat redakcí 11. 12. 2011

Článek přijat k publikaci 29. 1. 2012

MUDr. Marcela Szabó
Městská nemocnice Neratovice
Alšova 462, 277 11 Neratovice
mszabo@seznam.cz

