

Farmakoterapie prediabetu

František Musil

III. interní gerontometabolická klinika, Fakultní nemocnice, Lékařská fakulta UK, Hradec Králové

Prediabetes je důležitá klinická jednotka s definovanou diagnostikou, patogenezí a klinickým obrazem. Prediabetes predikuje rozvoj diabetes mellitus 2. typu, znamená současně výrazné kardiovaskulární riziko a mírně zvyšuje i riziko onkologického onemocnění. Prediabetes by měl být proto léčen, základem je úprava režimu spojená s edukací a vhodná je medikace metforminem.

Klíčová slova: prediabetes, diabetes mellitus 2. typu, metformin.

Pharmacotherapy of prediabetes

Prediabetes is important clinical unit with defined diagnostics, pathogenesis and clinical picture. Prediabetes predicts onset of type 2 diabetes mellitus and it also means a significant increase in overall cardiovascular risk as well as a moderate increase in oncologic disease risk. Prediabetes thus warrants treatment; the therapy consists primarily of regime changes along with patient education, and the addition of pharmacotherapy using metformin is suitable.

Key words: prediabetes, type 2 diabetes mellitus, metformin.

Úvod

Jako prediabetes (PDM) označujeme stav, který rozvoji diabetu předchází. U diabetu 1. typu nastupuje porucha glykoregulace rychle a rozlišovat PDM nemá klinický význam. U diabetu 2. typu naopak může PDM trvat až několik let, což poskytuje dostatečný prostor pro intervenci a PDM může být dokonce reverzibilní. PDM je závažná klinická jednotka, která zvyšuje riziko aterosklerózy a jejích komplikací stejně jako diabetes mellitus 2. typu (DM2) a je spojena s nárůstem rizika onkologických onemocnění. PDM výrazně predikuje vznik DM2. U pacientů s PDM se obvykle vyskytují i další složky metabolického syndromu, jako jsou arteriální hypertenze, obezita či dyslipidemie, což dále zvyšuje individuální riziko morbidit i mortality. Prevalence PDM v České republice je asi pět procent populace a mnozí pacienti o PDM vůbec nevědí. PDM se může vyskytnout v jakémkoli věku, riziko však s věkem výrazně stoupá. Mezi rizikové faktory PDM patří přítomnost arteriální hypertenze, obezity nebo nadváhy zejména se zvýšeným obvodem pasu a přítomnost dalších složek metabolického syndromu, dále přítomnost syndromu polycystických ovarií a také pozitivní rodinná anamnéza výskytu DM2 a/ nebo metabolického syndromu.

Diagnostika

PDM je definován kvantitativně přesně podle glykémie nebo orálního glukózového tolerančního testu (oGTT). Pro diagnózu přitom stačí přítomnost jednoho ze 2 parametrů v uvedeném diagnostickém pásmu. Pokud kterákoliv hodnota přesahuje horní hranici diagnostického pásma, jedná se již o diabetes mellitus.

Do diagnózy PDM zahrnujeme stavy:

1. Hraniční glykémie nalačno (HGL), která je definována nálezem glykémie nalačno z venózní plazmy, a to v rozmezí 5,6–6,9 mmol/l.
2. Porušená glukózová tolerance (PGT), která je definována hodnotami glykémie ve venózní plazmě v 120 min, a to v rozmezí 7,8–11,0 mmol/l, po provedení standardního oGTT se 75 g glukózy.

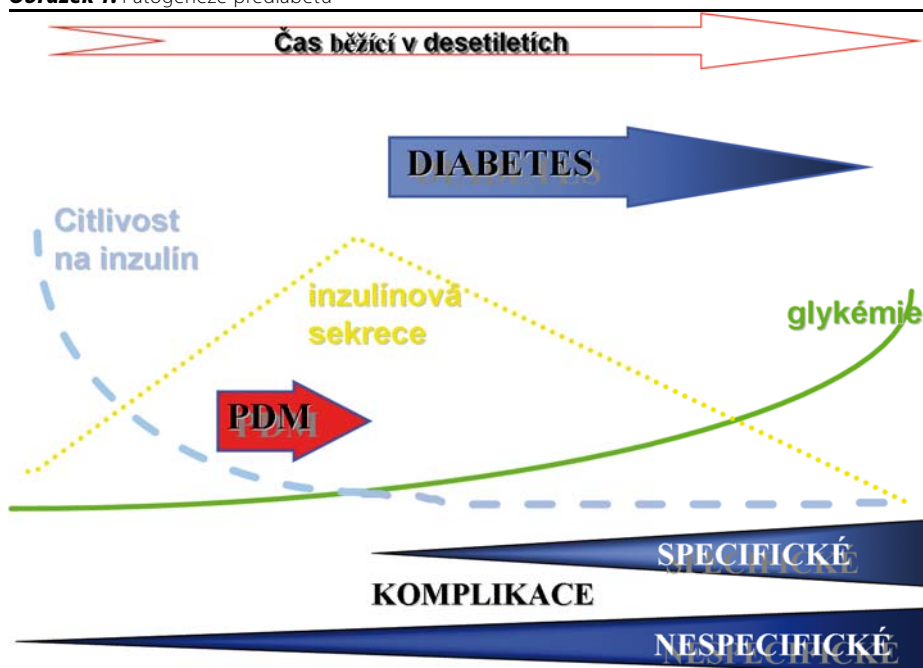
(Jako alternativní, ale nejpřesnější vyšetření se do budoucna jeví zvýšení HbA1c na 3,9–4,7 % dle IFCC (odpovídající 39–47 mmol/mol dle IFCC konsenzu od roku 2012) – které je podmíněno více zvýšením glykémie nalačno než glykémie postprandiální. V ČR však není toto vyšetření dostatečně laboratorně standardizováno, a proto nemůže být zatím plně využíváno).

Prakt. lékař. 2014; 10(4): 130–132

Výše uvedené dvě kategorie (hraniční glykémie nalačno a porušená glukózová tolerance) jsou označovány společným termínem PDM. Většina pacientů k DM2 dospěje při paralelním současném rozvoji neschopnosti inzulínu potlačovat tvorbu glukózy nalačno (hraniční glykémie nalačno) a neschopnosti přizpůsobovat a potlačovat postprandiální jaterní tvorbu glukózy (porušená glukózová tolerance). Na cestě k diabetu se mohou manifestovat obě poruchy postupně za sebou či souběžně nebo i jen porucha jedna. Doplnění oGTT je u pacientů s hraniční glykemií nalačno vhodné k vyloučení diabetu.

U osob s PDM jsou různě vyjádřeny obě základní etiopatogenetické podmínky, jaké nacházíme u nemocných s DM2: inzulínová rezistence (zejména v játrech a kosterním svalstvu) a inzulino-

Obrázek 1. Patogeneze prediabetu



vá defice (porucha sekreční funkce B-buněk). Často se manifestují při zátěži organismu – infekční onemocnění, operace, úraz či podávání diabetogenních léků (steroidy, psychofarmaka, imunosupresiva), či při delším psychickém stresu. PDM je asymptomatické onemocnění, po kterém je nutno aktivně pátrat při preventivních prohlídkách či v přítomnosti rizikových faktorů. Velmi často je PDM diagnostikován náhodně např. při předoperačním vyšetřování, či při provádění laboratorních kontrol u dispenzárních prohlídek.

Proto byl Českou diabetologickou společností ČLS JEP vyvinut doporučený postup pro vyhledávání diabetu. Skriningové vyšetření PDM je realizováno především v ordinacích všeobecných praktických lékařů:

Frekvence a vlastní provedení skriningového vyšetření

- 1x za dva roky plošně u osob ve věku nad 40 let
- 1x za rok u osob s vyšším rizikem diabetu (kardiovaskulární příhoda v anamnéze, v rodinné anamnéze výskyt diabetu u rodičů, obezita nebo nadváha zejména se zvýšeným obvodem pasu, hypertenze, dyslipidemie či hyperlipoproteinemie, výskyt poruchy glukózové tolerance v anamnéze, kombinace rizikových faktorů v rámci metabolického syndromu, gestační diabetes či porod plodu o hmotnosti nad 4 kg, syndrom polycystických ovarií).

Terapie

Cílem terapie je sestavení komplexního léčebného plánu tak, aby se dosáhlo trvalé normalizace hodnot glykemií a oddálení nebo zabránění rozvoje DM2.

Nejdůležitějším opatřením v léčbě PDM je pravidelná aerobní fyzická aktivita (rychlá chůze, rotoped, běh) minimálně 5x týdně 30–40 minut, optimálně 7x týdně 30–40 minut. Efekt je však bezprahový a každá pravidelná i menší a méně častá aerobní fyzická aktivita má pozitivní efekt.

Velmi účinné jsou i dietní postupy:

- Omezení příjmu energie – zabránění vzniku nadváhy a obezity, resp. trvalá redukce hmotnosti alespoň o 5 %.
- Snížení příjmu zejména zpracovaného masa (uzeniny, paštiky, mleté maso, fast food apod.).
- Snížení příjmu tuku živočišného (vepřové maso, sádlo, máslo, tučné sýry) a přepalovaného (smažené potraviny).
- Zvýšení příjmu polynenasycených mastných kyselin (rostlinné oleje a ryby).

- Zvýšený příjem listové zeleniny (měla by být zastoupena nejméně v jednom jídlu denně).
- Zvýšený příjem potravin s nižším glykemickým indexem a preferenčně potravin s obsahem vlákniny (ovoce, zelenina, luštěniny, rýže apod.).
- Příjem malého množství alkoholu (naopak při abstinenci a příjmu nad 10 g alkoholu riziko DM2 stoupá).

Významnou redukci přechodu do DM2 lze dosáhnout farmakoterapií. Několik studií prokázalo významný efekt především metforminu, dále pak akarbózy, liraglutidu, orlistatu.

Lékem první volby (při nedostatečném snížení glykemií nefarmakologickými potřebami) je u PDM metformin. Metformin je možno podat, pokud je současně přítomen alespoň jeden následující rizikový faktor:

- současná přítomnost hraniční glykemie nalačno a porušená glukózová tolerance
- diabetes mellitus 2. typu u prvostupňových příbuzných (otec, matka, sourozenci)
- zvýšené triglyceridy v plazmě
- snížený HDL cholesterol v plazmě
- hypertenze
- glykovaný hemoglobin HbA1c vyšší než 45 mmol/mol dle IFCC (The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine)

U všech pacientů s PDM do 60 let věku a s obezitou je podání metforminu velmi žádoucí. U pacientů s PDM nad 70 let postupujeme individuálně a rizika podávání metforminu zvažujeme. Tito pacienti z léčby PDM pomocí metforminu profitují méně. Zvláště důležité je dodržovat kontraindikace podávání metforminu: těžká renální insuficience definovaná poklesem clearance kreatininu (eGF) pod 0,5 ml/s, pro běžnou klinickou praxi je žádoucí nepodávat metformin při poklesu eGF pod 1 ml/s. Terapie metforminem je u nemocných s PDM zahajována nejnižší dávkou (500 mg) podanou jednou až dvakrát denně s postupným navýšením dle snášenlivosti pacienta. Dlouhodobá udržovací dávka obvykle nepřekračuje 2 000 mg denně. S výhodou jsou preferovány lékové formy metforminu s prodlouženým účinkem pro prokázaný menší výskyt nežádoucích účinků, zejména dyspeptického syndromu.

Dále platí, že významně nižší přechod do DM2 je i při léčbě arteriální hypertenze inhibitory enzymu angiotenzin-konvertázy

(ACE inhibitory) – pokles o třetinu nových případů DM2 a blokátory angiotenzinových receptorů typu 1 (AT1 blokátory) – pokles o čtvrtinu nových případů DM2. Při terapii dyslipidemie se řídíme obvyklými doporučeními vydanými Českou diabetologickou společností ČLS JEP. U obézních s BMI nad 35 kg/m² nereagujících na klasickou terapii PDM má největší vliv na snížení rizika rozvoje DM2 bariatrická chirurgie – riziko vzniku DM2 se sníží až 40x. Léčba PDM akarbózou, liraglutidem, orlistatem a dalšími perorálními antidiabetiky a antiobezitiky je zatím předmětem klinických studií.

Závěr

U pacientů s PDM je nutný komplexní léčebný přístup. Je nutná snaha o dlouhodobou normalizaci glykemií a tím i oddálení manifestace diabetu 2. typu. Současně je nutná souběžná léčba přidružených onemocnění, jako je hypertenze, dyslipidemie, obezita a navození správných dietních a režimových fyzických návyků. Nedílnou součástí komplexní terapie je absolutní zákaz kouření u pacientů kuřáků.

Literatura

- Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care*. 2007; 30(3): 753–759.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010; 33(Suppl 1): S62–S69.
- Colagiuri S. Epidemiology of prediabetes. *Med Clin North Am*. 2011; 95(2): 299–307.
- Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Pathophysiology of prediabetes. *Current Diabetes Reports*, 2009; 9: 193–199.
- Musil F, Šmahelová A, Bláha V, Hyšpler R, Tichá A, Lesná J, Zádák Z, Sobotka L. Effect of Low Calorie Diet and Controlled Fasting on Insulin Sensitivity and Glucose Metabolism in Obese Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *Physiol Res* 2013; 62: 267–276.
- Ratner RE, Sathasivam A. Treatment recommendations for prediabetes. *Med Clin North Am*. 2011; 95(2): 385–395.
- Svačina Š. Prevence diabetu a jeho komplikací. Praha: Triton 2008: 150.
- Chlup R. Redukce tělesné hmotnosti u obézní ženy s prediabetem při dvouleté léčbě liraglutidem a metforminem. *Klin Farmakol Farm* 2012; 26(3): 144–146.
- Doporučený postup péče o nemocné s prediabetem. Společné doporučení České diabetologické společnosti ČLS JEP a České internistické společnosti ČLS JEP (Schváleno dne 20.1. 2012). www.diab.cz

MUDr. František Musil, Ph.D.

III. interní gerontometabolická klinika,
FN, LF a UK Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
musil@fnhk.cz