

Inkretinová strategie léčby diabetes mellitus

2. typu – DPP-IV – editorial

J. Rybka

Centrum SZO pro studium diabetu, Diabetologické centrum Interní kliniky IPVZ Praha Krajské nemocnice T. Bati, a.s., Zlín, přednosta doc. MUDr. Čestmír Čihálik, CSc.

Perušičová J. Inkretinová strategie léčby diabetes mellitus 2. typu – DPP-IV. Vnitř Lék 2007; 53(9): 1005–1009.

Nová strategie léčby hyperglykemie vychází z nových poznatků, postavení a vzájemné souhry inzulínové rezistence a inzulínové deficiencie v patogenezi diabetes mellitus 2. typu (DM2T), přičemž se v poslední době pozornost více obrací k poklesu sekrece inzulínu v B-buňkách – inzulínové deficienci. Výzkum je zaměřen i na hyperglykémii, která se sama stává patogenetickým faktorem diabetes mellitus. Na poruše sekrece inzulínu a jeho působení se podílí kromě lipotoxicity i glukotoxicita.

Na základě těchto nových poznatků byla vypracována v roce 2006 dvoje nová doporučení – Guidelines pro léčbu diabetu 2. typu. První doporučení vydala Mezinárodní diabetologická federace (IDF), ve druhém doporučení se na společné strategii léčby DM2T shodly Americká diabetologická asociace (ADA) a Evropská asociace pro studium diabetu (EASD). **Obě doporučení vyjadřují zpřísněnou definici doporučené glykemické kontroly a vycházejí také z opakovaných potvrzených závěrů, že hyperglykemie je riziková pro manifestaci cévních komplikací u diabetu 2. typu.**

Doporučení nejsou striktně závazná, lze je podle situace vhodně modifikovat a terapii nutno přizpůsobit indivi-

dualizovat podle stanovených konkrétních cílů. Vzhledem k tomu, že cíle terapie diabetiků jsou stále zpřísněny, je terapie nejen stále agresivnější a vzhledem k postižení ostatních metabolických a dalších patologických odchylek u diabetiků (rizikových faktorů) stále komplexnější. Jsou hledána nová farmaka, která by lépe korigovala metabolické změny u diabetu, resp. zasahovala přímo do patogeneze těchto změn. Objevují se nové terapeutické aktivity a příslibem do budoucnosti jsou nepeptidová mimetika, látky podporující fosforylaci, inhibitory fosfatáz a sérových kináz a farmaka zvyšující aktivitu fosfatidylinositolkinázy. Experimentálně jsou zkoušeny další terapeutické eventuality. Zkoušejí se látky odstraňující signalizační defekty nebo látky akcentující senzitivizující potenciál účinnosti inzulínu. Každá z těchto perspektivních cest terapie diabetu, resp. inzulínové rezistence tvoří samostatnou skupinu výzkumu v diabetologii. U některých máme dojem, že nový přípravek v léčbě je na dosah ruky, ale nesporně většina z nich a jejich zavedení do praxe jsou pro kliniku v nedohlednu. Mnohé z nich nesplní očekávání a mnohé z nich neuspějí.

Lékaře v praxi však nejvíce zajímají nové léky v léčbě diabetu, které může

již v současnosti nebo v nejbližší budoucnosti použít. Jsou to všechno látky, které působí odlišným mechanismem než stávající paleta perorálních anti-diabetik (PAD) a které pravděpodobně otevírají novou etapu v terapii diabetu. Tato nová třída PAD je reprezentována inhibitory receptorů CB_1 , inkretinovými mimetiky a gliptiny. Blokáda receptorů CB_1 látkami bez vnitřní aktivity vede ke korelaci zvýšené aktivity endokanabinoidního systému se zlepšením metabolického profilu. Z inhibitorů receptorů CB_1 je registrován doposud jediný preparát rimonabant s výrazným rizikovým kardiometabolickým profilem, který může hrát v budoucnu zvláště významnou roli v terapii diabetiků 2. typu. Nutno však ihned dodat, že nejvýznamnějšími reprezentanty doplňujícími škálu dosud používaných perorálních anti-diabetik v terapii diabetu 2. typu jsou inkretinová mimetika, analoga GLP-1 a gliptiny – inhibitory dipeptidyl peptidázy IV. Tyto léky mohou zaujmout významné místo nejen v terapii diabetu 2. typu, ale také v prevenci – oddálení manifestace tohoto onemocnění.

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) je peptid 30 aminokyselin a je to produkt preproglukagonového genu. Mechanismus, kterým GLP-1 reguluje sekreci

inzulinu, má své kořeny v interakci GLP-1 s určitým specifickým receptorem (patřícím do rodiny G-protein-coupled receptorů) umístěným na buněčné membráně pankreatických B-buněk. Vázání na receptor vede k následné aktivaci adenylát cyklázy, čehož důsledkem je akumulace cAMP v buňce, aktivace proteinkinázy A, zvýšení koncentrací intracelulárního vápníku a mobilizace granul obsahujících inzulin. Tato kaskáda je přísně glukózodependentní, a proto nenastává během normálních nebo nízkých koncentrací glukózy.

Dnes dostupné doklady ukazují, že účinek inkretinu hraje významnou roli v regulaci metabolismu glukózy a že deficitní funkce inkretinu je důležitým faktorem v patogenezi diabetu. Snížené postprandiální koncentrace GLP-1 v plazmě pozorujeme u diabetu 2. typu pravděpodobně v důsledku zhoršení sekrece hormonu. Nové studie ukazují, že dávkově dependentní vztah mezi B-buněčnou responzivitou na glukózu a GLP-1 u pacientů s diabetem 2. typu je zhoršen. Avšak těžké zhoršení inzulinotropních účinků druhého inkretinového hormonu, GIP, dále přispívá k zhoršenému účinku inkretinu u těchto pacientů.

Zatím studie indikují, že zhoršený účinek inkretinu pozorovaný u pacientů s diabetem 2. typu je důsledkem diabetického stavu jako takového, spíše nežli geneticky predeterminován.

Jako nová třída s PAD mají inhibitory DPP-IV významné přednosti před ostatními běžně dostupnými PAD. Ve srovnání se současnými inzulinovými sekretagogy inhibitory DPP-IV zvyšují sekreci inzulinu a potlačují sekreci glukagonu glukózodependentním způsobem tím, že podporují biologicky aktivní (intaktní) GLP-1. Inhibitory DPP-IV nevyvolávají žádný přírůstek hmotnosti a mohou mít dlouhodobé pozitivní účinky na funkci a hmotu B-buněk, i když to zatím bylo prokázáno jen na zvířecích modelech. Ve srovnání s GLP-1 analogy (inkretinová mimetika) mají DPP-IV inhibitory tu výhodu, že se podávají perorálně a dosud s méně gastrointestinálními vedlejšími účinky (nauzea a zvracení). Kromě zvýšení aktivního GLP-1 zvyšuje inhibitor DPP-IV koncentrace biologicky aktivního GIP, přes zhoršený účinek GIP u pacientů s diabetem 2. typu. Hladiny intaktního GLP-1, jichž lze dosáhnout pomocí inhibitorů DPP-IV, jsou limitovány:

1. sekrece GLP-1 je u pacientů s diabetem 2. typu zhoršená a limituje tak intaktní GLP-1, jež lze pomocí inhibitorů získat;
2. léčba inhibitory DPP-IV zřejmě inhibuje sekreci L-buněk pravděpodobně v důsledku negativních zpětnovazebních mechanismů. Dále se zdá, že účinek inhibitorů na apetit, příjem potravy a gastrické vyprazdňování, jak ho vidíme u analogů, je

slabý nebo absentní. Naznačuje to, že inhibitory DPP-IV jako monoterapie by nemusely být u pacientů se špatným nebo dlouhodobým onemocněním dostatečně aktivní. U takových pacientů by mohly být lepší GLP-1 analogy.

Pro kliniku terapie diabetu je velmi cenné, že gliptiny – inhibitory DPP-IV obnovují 1. fázi inzulinové sekrece, dovedou tedy zlepšit citlivost B-buněk ostrůvků a vyznačují se ochrannou funkcí B-buňky. Snad mají i schopnost regenerovat B-buňku. S výhodou se dají použít i ke snížení postprandiálních exkurzí glykemií, ke kterým dochází nejenom ovlivněním sekrece inzulinu, ale také tím, že snižují koncentraci glukagonu. Výhodné je, že jak inkretinová mimetika, tak gliptiny mají velmi malé riziko hypoglykemie, což vyplývá z glukózodependentního účinku GLP-1.

Zdá se být zřejmé, že terapie na základě GLP-1 bude cenným nástrojem léčby pacientů s diabetem 2. typu a lze doufat, že další studie objasní, zda tento nový přístup dokáže modifikovat progresi choroby, jež nevyhnutelně provází stávající terapeutické modalit.

prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.
www.bnzlin.cz
e-mail: rybka@bnzlin.cz

Doručeno do redakce: 21. 8. 2007

www.urologickelisty.cz