

Exenatid a jeho místo v léčbě diabetes mellitus 2. typu

J. Perušičová

Diabetologické centrum Interní kliniky 2. lékařské fakulty UK a FN Motol Praha, přednosta prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc.

Souhrn: „Inkretinový efekt“ popisuje zvýšení v odezvy inzulinu na perorálně podanou glukózu v porovnání s odezvou po i.v. glukóze. Inkretinová mimetika jsou novou třídou antidiabetických léků snižujících hyperglykemické hladiny v krvi. Působení inkretinových mimetik napodobuje fyziologickou činnost humánních hormonů nazývaných „inkretiny“ s glukoregulační aktivitou. Exenatid je syntetický analog GLP-1, který je rezistentní k degradaci enzymů DPP-IV. Subkutánní podaný exenatid podporuje stimulaci sekrece inzulinu, potlačuje sekreci glukagonu, zpomaluje vyprazdňování žaludku a snižuje hmotnost. Jeho podání je bezpečné a nečastějším vedlejším účinkem je mírný stupeň nauzey.

Klíčová slova: glukagonu-like peptid 1 – exenatid – diabetes mellitus 2. typu

Exenatid and its position as antidiabetic drug in the treatment of type 2 diabetes mellitus

Summary: ‘Incretin effect’ refers to increased insulin response to oral glucose as compared to i.v. glucose response. Incretin mimetics are a new class of antidiabetic drugs lowering hyperglycaemia. Incretin mimetics mimic the natural human hormones called ‘incretins’ with blood glucose regulating action. Exenatide is a synthetic analogue GLP-1 which is resistant to enzymatic degradation by DPP IV. Subcutaneously administered exenatide stimulates insulin secretion, suppresses glucagon secretion, slows down stomach evacuation and reduces the weight. Its administration is safe and the most frequent side effect is mild nausea.

Key words: glucagon-like peptide 1 – exenatid – type 2 diabetes mellitus

Úvod

Exenatid je prvním působkem z řady inkretinových mimetik, nové třídy antidiabetických léků. Inkretinová mimetika působí na snížení hladin krevního cukru jako přirozené lidské hormony nazývané „inkretiny“. Jejich hlavní činností je stimulovat schopnost organismu uvolňovat dostatečné množství inzulinu na popud glykémie a inhibovat uvolňování glukagonu. Plazmatická koncentrace glukózy je regulována mnoha orgány i mnoha hormony a působky, které balancují vzestup a snížení krevního cukru v cirkulaci. V léčbě diabetes mellitus (DM) 2. typu je současná léčba zaměřená na zlepšení citlivosti periferních tkání vůči inzulinu (snížení inzulinové rezistence) a na zlepšení sekrece inzulinu (snížení inzulinové deficience). Perorální antidiabe-

tika (PAD) se tak podle způsobu účinku dělí na inzulinové senzitizery (metformin a deriváty thiazolidindionů) a inzulinová sekretagoga (sloučeniny sulfonylurey nebo glinidy). Pokud léčba PAD nezajistí dostatečnou inzulinovou sekreci, která je schopná uspokojivě snížit hladiny krevního cukru, je nutná substituční léčba inzulinem. Inkretinová mimetika tak nabízejí zcela nový přístup hypoglykemizujícího účinku.

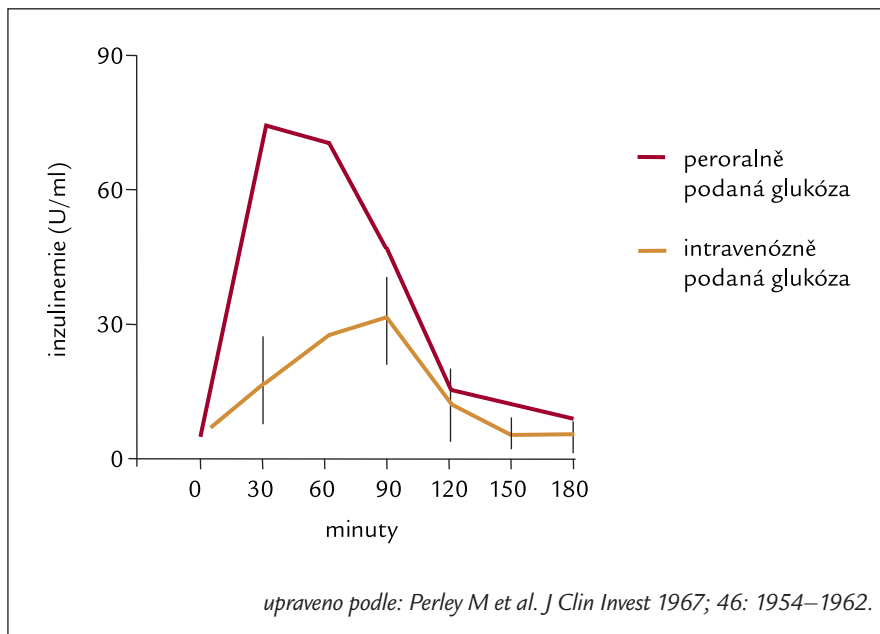
Inkretinové působení

V regulaci glukózové homeostázy (udržování fyziologické koncentrace glukózy v krvi) je nejdůležitějším hormonem **inzulin**. Stimulace inzulinové sekrece v B-buňkách pankreatických ostrůvků po jídle je trojího druhu (podle stimulačních podnětů):

1. *nervová „cefalická“ sekreční část,*
2. *gastroenterální část (následek uvolnění působců ze žaludku a tenkého střeva při trávení potravy),*
3. *vlastní nutriční část (stimulace B-buňk glukózou i některými aminokyselinami, nebo mastnými kyselinami).*

Hlavním stimulátorem inzulinové sekrece je D-glukóza, která také zajišťuje biosyntézu proinzulinu v B-buňkách a potlačuje sekreci glukagonu v A-buňkách slinivky břišní.

Podání glukózy ústy vyvolává vyšší uvolnění endogenního inzulinu než stejné množství podané glukózy intravenózně. Tento fenomén se nazývá **inkretinový efekt** a je zprostředkován uvolněním gastrointestinálních regulačních peptidů, které se nazývají **inkretiny**. Inkretin je nově definován jako



Graf 1. „Inkretinový efekt“ – hladiny inzulinu v krvi po podání glukózy perorálně a intravenózně u neobězných zdravých osob.

endokrinní transmitér pocházející z gastrointestinálního traktu (GIT). Významná úloha činnosti střevních působků v postprandiálním zvyšování inzulinu byla známá již dlouhou dobu a byla většinou označována jako **enteroinzulární osa** (graf 1).

O tom, že má střevo jakýkoliv význam v diabetologii, dlouho nikdo neuvažoval. Ale v posledním čtvrtstoletí se situace změnila a činnost střev včetně aktivity intestinálních buněk začala zajímat endokrinology i diabetology. Především díky výše uvedené skutečnosti, že inzulinová sekrece po jídle je mimo glukózy dále stimulovaná i působky/hormony produkoványými ve střevě a díky objevu, že střevní L-buňky produkují glukagon. Zavedení laboratorního stanovení hladin inzulinu v krvi umožnilo získání informací o fy-

ziologickém působení nejen vlastního inzulinu, ale také důležitosti působků enteroinzulární osy. U zdravých jedinců (v závislosti na množství podané glukózy nebo jídla) se inkretinový vliv kvantitativně podílí na celkové inzulinové odezvě mezi 40–70 % [3,5,15,28].

Z celé řady sledovaných peptidů v GIT je v poslední době prokázáno, že pouze 2 peptidy mohou být považovány za fyziologické inzulin-stimulující substance: GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide – na glukóze závislý inzulinotropní polypeptid) a GLP-1 (glukagon-like peptid).

GIP byl prvně izolován z vepřového tenkého střeva v roce 1969 a jeho původní název byl *gastrický inhibiční polypeptid* (podle jeho schopnosti potlačovat kyselinovou sekreci u psů). V lidském organismu je tvořen v K-buňkách

proximálního GIT (duodenum, jejunum) a skládá se ze 42 aminokyselin (AK). GIP působí interakcí se speciálními receptory – GIP receptory (GIPR).

Významnější pozornost je věnována druhému peptidu, **GLP-1** i jeho receptoru GLP-1R. O glukagon-like peptidu 1 najdeme první zmínky z roku 1978. Jde o inkretinový hormon vznikající z proglukagonu v endokrinních L-buňkách distálního GIT (ileum, proximální kolón) jako odezvu na podněty vyvolané jídlem a následně hladinou glukózy. Receptory pro GLP-1 jsou přítomny v řadě tkání včetně A- i B-buněk pankreatických ostrůvků. Srovnání základního působení obou inkretinů ukazuje tab. 1 [23,24,31,39].

Z uvedených mechanismů účinku obou působků vyplývá, že:

- GLP-1 je významnějším regulátorem glykemií u diabetiků než GIP,
- přednostně jsou ovlivňovány glykemie postprandiální.

Koncentrace GLP-1 nalačno je $\pm 5,0$ pmol/l a maximální hladina za 1 hod po jídle je u zdravých osob 15 až 40 pmol/l. U nemocných s porušenou glukózovou tolerancí (PGT) a DM 2. typu je prokázána relativní deficiencie glukagon-like peptidu 1.

Biologicky aktivní molekula se vyskytuje ve 2 formách, které se skládají z 31 nebo 32 aminokyselin. Plazmatická hladina GLP-1 rychle roste po jídle. Hlavními nutričními regulátory jsou glukóza a mastné kyseliny, dalšími regulátory jsou gastrointestinální hormony (GIP a GRP – gastrin uvolňující polypeptid) a acetylcholin. GLP-1 a jeho metabolity jsou detekovatelné v krvi

Tab. 1. Srovnání základních vlastností a biologického působení inkretinů GIP a GLP-1 (upraveno podle Drucker, 2003).

GIP

- stimuluje inzulinovou sekreci
- má **minimální** vliv na vyprazdňování žaludku
- neovlivňuje** sekreci glukagonu
- neovlivňuje** pocit sytosti
- sekrece je u diabetiků **normální**
- odezva na působení je u diabetiků **snížená**

GLP-1

- stimuluje inzulinovou sekreci
- zpomaluje** vyprazdňování žaludku
- inhibuje** sekreci glukagonu
- zvyšuje** pocit sytosti (snižuje příjem potravy)
- ekrece je u diabetiků **snížená**
- odezva na působení je u diabetiků **zachována**

a v parenchymu plic, mozku, ledvin. Ledviny hrají také důležitou roli při vylučování GLP-1 a to cestou glomerulární filtrace a částečně i tubulárního katabolizmu [3,52,55].

Mimo střeva je GLP-1 produkován i v mozkových neuronech (především v hypothalamu), kde se nacházejí specifické populace buněk s GLP-1 receptory. I když tato oblast působení není ještě dostatečně prozkoumána, jsou práce, které poskytují důkazy, že GLP-1 v mozku plní částečně úlohu kontroly periferní glukózové homeostázy [11].

GLP-1 vykazuje mnohonásobné působení (tab. 2), které bylo opakovaně prokázáno v řadě studií již od roku 1992. GLP-1 nabízí naprosto nový léčebný přístup k diabetu 2. typu.

Po jídle dochází fyziologicky vlivem glukózy ke zvýšení sekrece inzulínu a inzulín vede ke:

- snížení hladin glukózy v krvi,
- potlačení endogenní produkce glukózy v játrech,
- zvýšenému využití glukózy v periferních tkáních,
- snížení glukagonové sekrece v A-buňkách.

GLP-1 vyplavený po jídle okamžitě:

- stimuluje na glukóze závislé uvolňování inzulínu v B-buňkách,
- potlačuje jaterní produkci glukózy také tím, že snižuje odezvu A-buněk.

Postprandiální hyperglykémii může GLP-1 ovlivnit dále díky snížené motilitě žaludku a tenkého střeva, což má za výsledek redukcii v absorpci živin v gastrointestinálním traktu a snížení postprandiálních fluktuací glykemií, které jsou následované i sníženou potřebou inzulínové sekrece [12,14,29,40,42,53,56].

GLP-1 má i další přímé účinky na pankreatické buňky: podporuje expanzi B-buněčné hmoty tím, že zvyšuje proliferaci buněk na jedné straně a snižuje apoptózu na straně druhé. Dále GLP-1 příznivě ovlivňuje kardiiovaskulární funkce, protože aktivuje centra

Tab. 2. Biologické mnohonásobné působení GLP-1.

Pankreas

Zvýšení glukózou stimulované inzulínové sekrece
Stimulace inzulínové genové transkripce
Inhibice sekrece glukagonu
Stimulace sekrece somatostatinu
Zvýšení odezvy B-buněk na glukózu
Indukce neogeneze a proliferace B-buněk

Gastrointestinální trakt

Zpomalení vyprazdňování žaludku
Inhibice sekrece kyselin v žaludku

Kardiiovaskulární systém

Zrychlení srdeční akce a zvýšení krevního tlaku

CNS

Potlačení příjmu jídla a tekutin
Stimulace TSH, LH a sekrece kortikoidů

Svalová, tuková tkáň a játra

Zvýšení inzulínem stimulovaného metabolismu glukózy v tukových buňkách
Stimulace tvorby glykogenu ve svalové tkáni a v játrech

v mozku regulující krevní tlak a tepovou frekvenci a zlepšuje činnost i přežívání kardiomyocytů. Celkově lze konstatovat, že GLP-1 má cytoprotektivní vliv na B-buňky, neurony a myocyty v srdci. Mnohočetné působení GLP-1 v organismu nabízí teorii, že patogeneze diabetu 2. typu může zahrnovat i dysfunkci inkretinů [4,8,11,18,25,26,36,43,51].

Bohužel má využití terapeutické možnosti významnou limitaci. GLP-1 má velmi krátký poločas v organismu (2–3 min) a léčebně by jej bylo nutné podávat v kontinuální infuzi. Velmi krátký biologický poločas GLP-1 má na svědomí enzymatická aktivita serinových proteáz *dipeptidyl peptidázy-IV* (DPP-IV). Tento enzym je v lidském organismu velmi rozšířený a degraduje kromě GLP-1 a GIP další řadu bioaktivních peptidů včetně neuropeptidů. Způsob, jak překonat tuto limitaci v léčebné strategii, je dvojí:

- vývoj agonistů receptoru pro GLP-1, které si zachovávají aktivitu GLP-1 a budou rezistentní k účinku DPP-IV nebo
- vývoj inhibitorů enzymů DPP-IV, které zabrání rychlé degradaci aktivního endogenního GLP-1.

Léky vyvíjené první alternativní cestou se nazývají **inkretinová mimitika**

a působky inhibující enzymatický účinek DPP-IV jsou **inkretinové „zvýšovače“** [10,35,42,57].

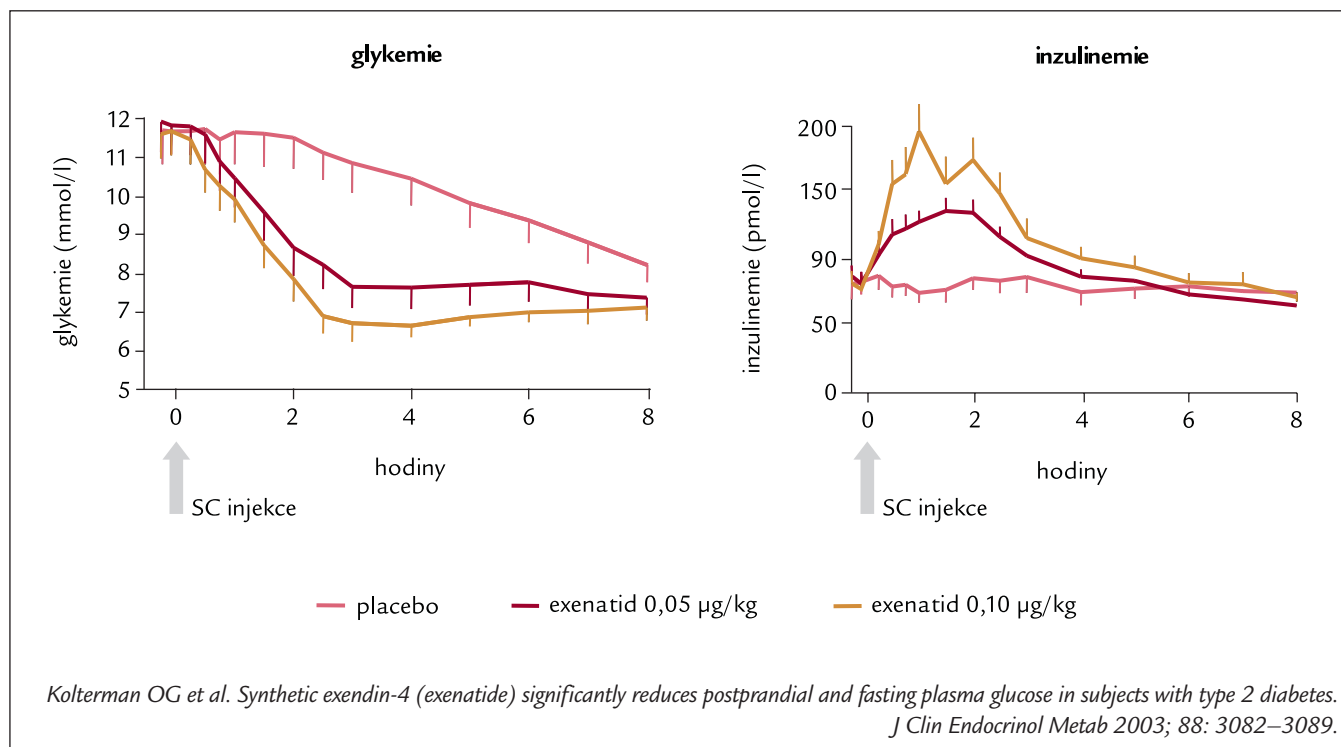
GLP-1 byl na kongresu EASD v Aténách [15. 9. 2005] tématem 37. slavnostní Claude Bernardovy přednášky, přednesené profesorem J. J. Holstem.

Exendin 4

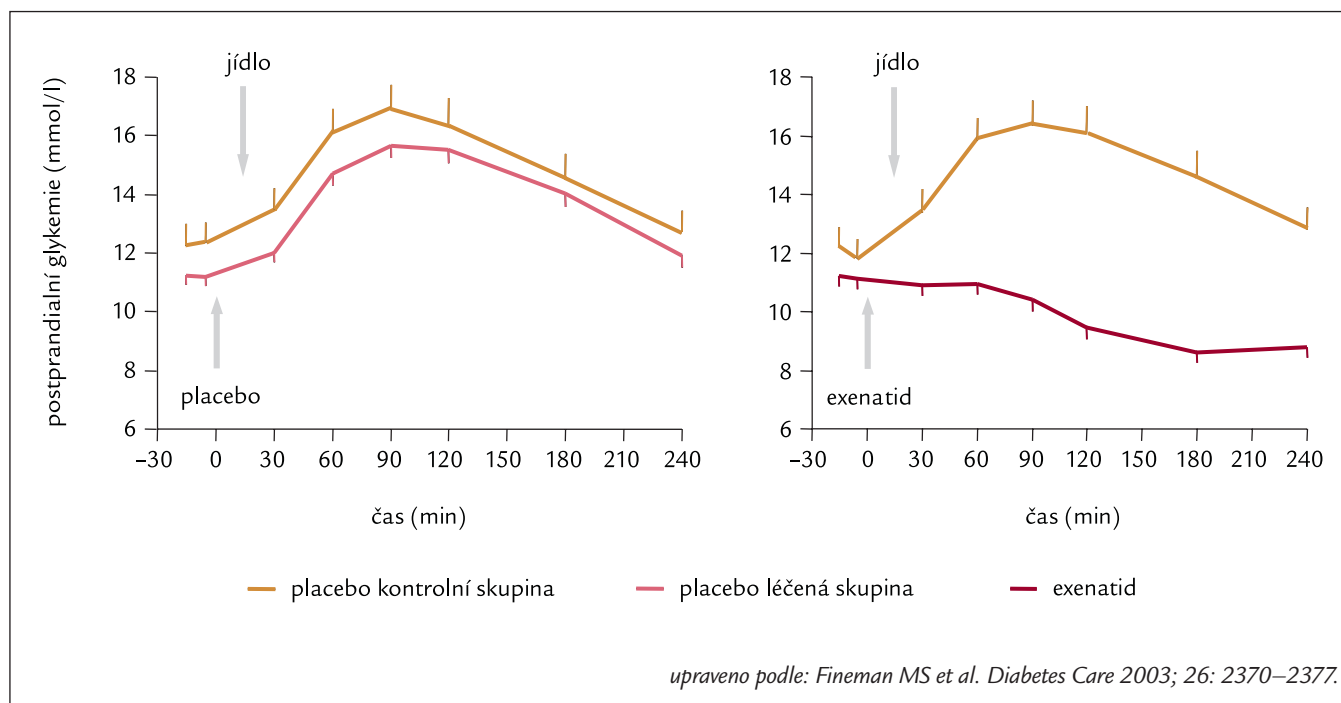
V přírodě existuje zajímavý příklad receptorového agonisty GLP-1 ve zvířecí říši s déle trvajícím účinkem – exendin 4. Savčí GLP-1 a exendin 4 mají 53 % aminokyselin ve své sekvenci shodných a oba působí jako GLP-1R agonisté. Také N-terminální oblasti GLP-1 a exendin 4 jsou téměř identické s rozdílem ve 2. aminokyselinovém reziduu, kde alanin je přítomen u GLP-1 a glycin u exendinu 4. Řada studií prokázala, že exendin 4 je daleko potentnější ve svém mnohočetném účinku než GLP-1 právě v důsledku rezistence k inaktivaci enzymy DPP-IV.

Exendin 4 je peptid, který byl objeven v krevní cirkulaci ještěrky *Heterodermis suspectum* (Gila monster) jako odezva na jídlo, byl originálně izolován z jejích slin a má pravděpodobně endokrinní funkci u zmíněného živočicha.

Exendin 4 i GLP-1 obdobně snižují hladiny glykemií jak u zdravých osob,



Graf 2. Exenatid zvyšuje hladiny inzulinu a snižuje hyperglykemie u pacientů s DM 2. typu (n = 12).



Graf 3. Exenatid redukuje postprandiální hyperglykémii u pacientů s DM 2. typu (n = 109).

tak u nemocných s diabetes mellitus 2. typu tím, že stimulují inzulinovou sekreci a inhibují sekreci glukagonu v postprandiálním období. Rozdílná je síla účinku a doba jejich působení. Exendin 4 má větší potenci a protrahovanější fyziologické působení ve

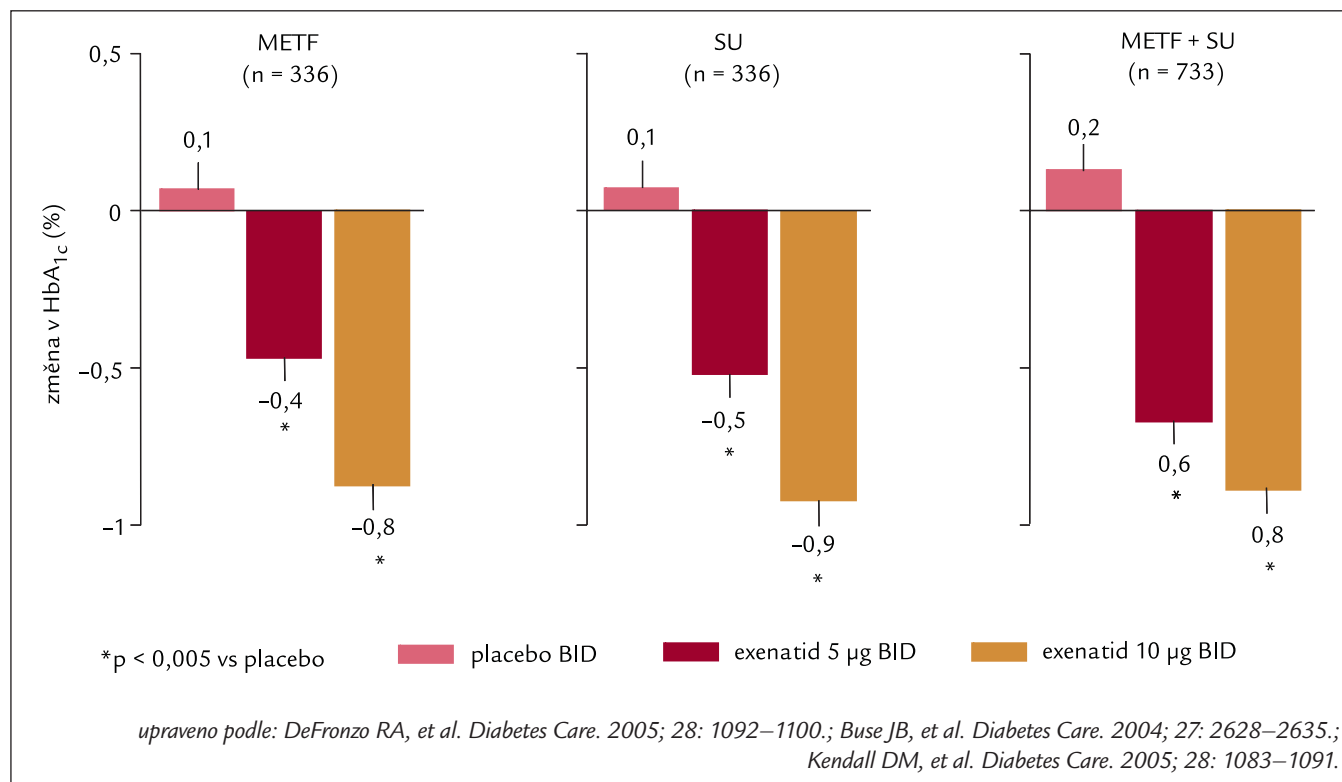
srovnání s GLP-1 díky svému delšímu poločasu (18–41 min) proti 2–3 min u GLP-1 [4,10,19,32].

Exenatid

Exenatid je syntetická verze exendinu 4. Jde o peptid se 39 aminokyselinami,

který je vylučován ledvinami, bez ovlivnění při mírném stupni snížení ledvinových funkcí.

Jeho farmakologické vlastnosti jsou obdobné jako u lidského glukagon-like peptidu (graf 2 a 3). Po podání exenatidu dochází ke snížené motilitě



Graf 4. Exenatid snižuje HbA_{1c} (30týdenní klinické studie u nemocných s DM 2. typu léčených PAD).

žaludku, potlačení sekrece kyselin v žaludku, snížení motility tenkého střeva a redukci v absorpci živin s následným snížením postprandiálních fluktuací glykemií [1,17,18,22,32,34].

Experimentální práce

U zvířecích modelů (experimentálního) diabetu, bylo prokázáno nejen snížení glykemií, ale také podpora proliferace B-buněk, včetně zvýšené diferenciace duktuálních buněk a ochrany B-buněk před apoptózou. Burcelin [6] zjistil u diabetických myší, že analog GLP-1 rezistentní k DPP-IV podaný v jedné dávce 0,1 nmol peptidu, byl dostačující ke snížení hyperglykemií trvající několik hodin. Přitom peptid nebyl v krevní cirkulaci již detekovatelný.

Hui et al [30] obdobně ověřili dlouhotrvající příznivý vliv exogenního podání exenatidu diabetickým myším: po 2 dnech kontinuální infuze přetrvával hypoglykemizující účinek i další dny, kdy již analog GLP-1 nebyl v krvi prokázán. Autoři zatím nemají pro tento jev vysvětlení.

Další molekulární formou GLP-1, kterou lze v krvi odhalit, je glykovaný produkt. Jeho množství u myší činí asi 14 % celkového GLP-1 extrahovaného z tenkého střeva. In vitro vyrobený glykovaný GLP-1 ale nevykazoval žádný inzulinotropní účinek.

Klinické studie

I když je evidentní, že terapeutické podávání GLP-1 kontinuální infuzí nepřípadá v léčebné praxi v úvahu, vyzkoušel tuto alternativu Zander et al u skupiny diabetiků 2. typu neuspokojivě kompenzovaných, kteří souhlasili se 6týdenní subkutánní infuzí buď fyziologického roztoku (placebová skupina) nebo GLP-1 (léčebně intervenovaná skupina). Na sledované parametry kompenzace diabetu nemělo podávání fyziologického roztoku žádný vliv. U diabetiků, kteří dostávali syntetický GLP-1, došlo během 6 týdnů ke zlepšení hodnot HbA_{1c} v průměru o 1,2 %, glykemie nalačno se téměř normalizovaly (5 mmol/l), hmotnost se snížila o 2 kg, významně se snížily hladiny volných mastných kyselin

a zvýšila se citlivost k inzulinu (měřeno hyperinzulinemickým euglykemickým klempem) [59].

Výsledky jiného sledování intravenózně podaného exenatidu potvrdilo zlepšení porušené 1. i 2. (pozdní) fáze sekrece inzulinu u 13 diabetiků 2. typu. Chybějící 1. (časná) fáze, která byla potvrzena u sledovaných osob, byla krátkodobým podáním exenatidu normalizována [21,45,54].

Meneilly se věnoval léčbě starších diabetiků 2. typu (16 osob průměrného věku 75 ± 2 roky a BMI 27 ± 1 kg/m²), kteří dostávali nativní GLP-1 v kontinuální infuzi 12 týdnů ke své původní hypoglykemické léčbě PAD. GLP-1 zvýšil glukózou podporovanou sekreci inzulinu a zlepšil významně kompenzaci diabetu [41].

Další zkušenosti s kontinuální subkutánní infuzí exenatidu trvající pouze 24 hod při použití různých dávek (0,2–0,4–0,6–0,8 µg/kg/den) publikoval Taylor [50]. Kompenzace diabetu u 12 nemocných s DM 2. typu původně léčených metforminem a/nebo dietou se během podání exenatidu

významně zlepšila. Při všech podávaných dávkách došlo k signifikantnímu snížení hladin krevního cukru proti placebu ($p < 0,0001$). Kromě zvýšení poměru inzulin/glukagon a hladin amylinu se významně zvýšil poměr hladin proinzulinu k inzulinu a snížily se hladiny glukagonu. To znamená, že infuze exenatidu prokázala mimo jiné také přímý blahodárný vliv na činnost B-buněk a A-buněk.

První 3 publikované studie se subkutánním injekčním podáním exenatidu 2krát denně byly publikovány v letech 2004–2005 (graf 4). Studie byly dvojité slepé, placebem kontrolované, měly obdobný protokol i dobu trvání (30 týdnů) a sledovaly celkem 1 446 diabetiků 2. typu neuspokojivě kompenzovaných při léčbě perorálními antidiabetiky. Nemocní byli ve věku 52–56 let s trváním DM 4,9–9,4 let a hodnotou vstupního HbA_{1c} 8,2 až 8,7 %. Obézních diabetiků 2. typu léčených v monoterapii metforminem (skupina 1) bylo 336, skupinu 2 tvořilo 377 diabetiků s monoterapií sulfonylureou a na kombinaci metformin + sulfonylurea bylo do studie zavazato 733 diabetiků 2. typu (skupina 3). Všichni nemocní pokračovali v léčbě PAD, přitom nejprve 4 týdny aplikovali k dosavadní léčbě 1krát denně subkutánně placebo. Poté byli rozděleni do skupin s 2krát denně subkutánně aplikovaným exenatidem 5 µg, 2krát denně exenatid v dávce 10 µg nebo placebo.

Ve studii věnované obézním diabetikům 2. typu ($n = 336$), kteří byli suboptimálně kompenzováni při monoterapii metforminem, autoři zaznamenali statisticky vysoce významné snížení HbA_{1c} u skupiny léčené exenatidem a progresivní (na dávce závislé) snížení BMI proti placebové skupině [13]. Také výsledky 2. a 3. skupiny byly jednoznačně přesvědčivé o výborném účinku exenatidu na zlepšení kompenzace diabetu – signifikantní snížení HbA_{1c} ($p < 0,0001$) i hmotnosti nemocných při jeho přidání ke stávající léčbě PAD [7,33].

Velmi přínosné výsledky přineslo postklinické prodloužené sledování osob, které absolvovali 30týdenní výše uvedené klinické studie. Z 551 ochotných a vhodných kandidátů pro následné sledování jich šetření dokončilo 314. Jak uvádí Blonde et al, následné 52týdenní sledování znamenalo další mírné zlepšení kompenzace DM a pokračující snižování BMI. Nemocní, kteří tedy celkově byli léčeni exenatidem 82 týdnů, po celou dobu pokračovali ve své původní medikaci metforminem a/nebo sulfonylureou. Ve skupině léčené metforminem se ke snížení HbA_{1c} v prvních 30 týdnech o 1 % přidalo ještě snížení o dalších 0,2 % v následných 52 týdnech. Snížená hmotnost o 3 kg za 30 týdnů byla na konci 82 týdnů nižší ještě o další 2,3 kg – tedy celkem snížení hmotnosti o 5,3 kg. To bylo nejvyšší snížení hmotnosti mezi 3 sledovaných skupinami: ve skupině léčené sulfonylureou bylo celkové snížení hmotnosti po 82 týdnech 3,9 kg a ve skupině kombinované léčby metformin + sulfonylurea ztratili nemocní celkem za 82 týdnů 4,1 kg. Kromě zlepšení kompenzace DM a dalšího snížení BMI, se zlepšily některé ukazatele kardiovaskulárního rizika: triacylglyceroly se v průměru snížily oproti vstupní hodnotě o –38,6 % – HDL-cholesterol se zvýšil o 4,6 % a LDL- i celkový cholesterol včetně systolického a diastolického tlaku krevního o 1,3 až 2,7 % [2,16,46,47].

Heine [27] sledoval, jaké bude srovnání vlivu exenatidu nebo inzulinového analoga glargin na kompenzaci diabetu 2. typu. Studie byla multicentrická (82 diabetologických ambulantních center ve 13 zemích) a trvala 26 týdnů. Sledovaný soubor tvořilo 551 diabetiků 2. typu s neuspokojivě kompenzovaným diabetem na perorálních antidiabetikách (HbA_{1c} 7,0–10,0 % dle DCCT). Exenatid byl podáván 2krát denně v dávce 10 µg a dlouze působící analog glargin byl podáván 1krát denně (dávka byla během studie titrována do hodnoty glykemie nalačno méně

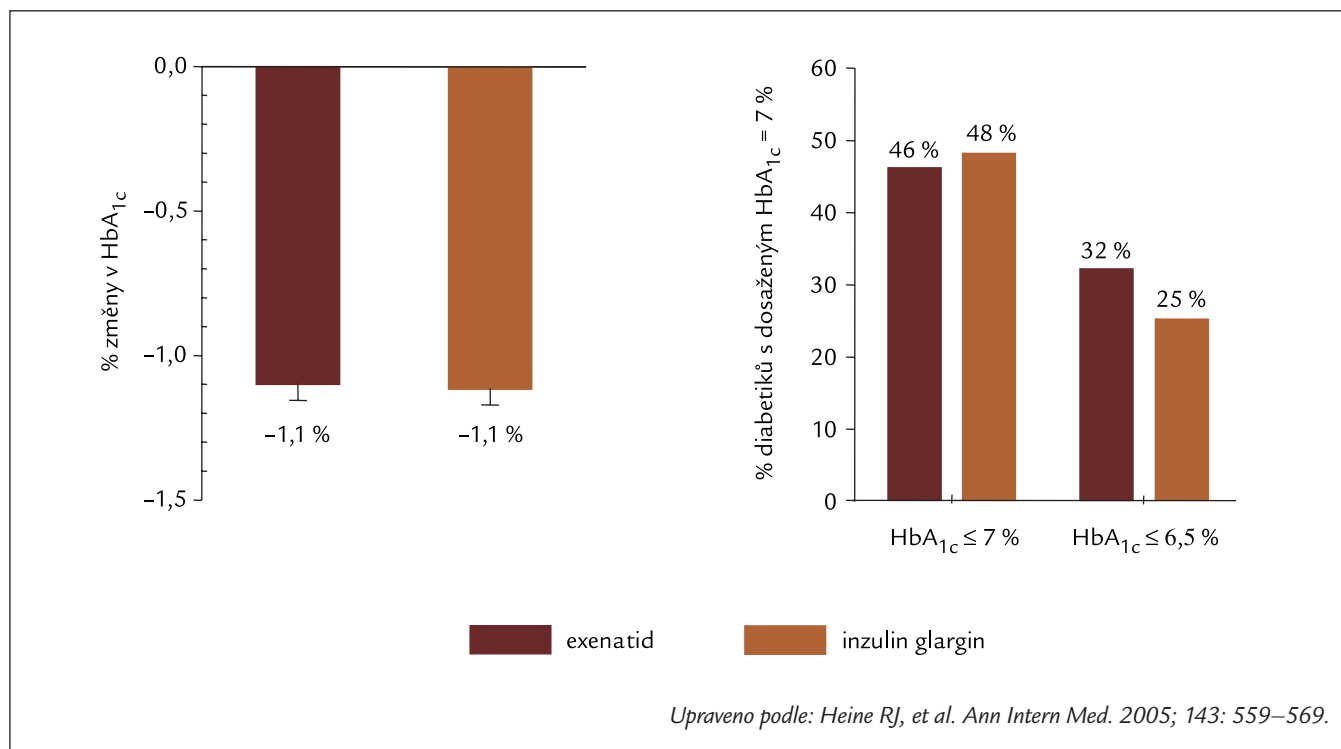
než 5,6 mmol/l). V obou terapeutických skupinách (exenatid i glargin) došlo ke stejnému snížení HbA_{1c} (o 1,1 %). Exenatid snižoval významněji postprandiální glykemie než glargin a glargin snížil významněji glykemie nalačno než exenatid. Incidence symptomatických hypoglykemií byla u obou skupin stejná, ale u exenatidu bylo významně méně hypoglykemií v noci (0,9 na pacient/rok proti 2,4 u glarginu). Exenatid byl spojen s vítanou redukcí hmotnosti (–2,3 kg) u sledované skupiny diabetiků, zatímco ve skupině léčené glarginem došlo ke zvýšení o 1,8 kg (graf 5 a 6).

V roce 2006 byly publikovány výsledky této studie se zaměřením na kvalitu života nemocných. Byly hodnoceny 3 speciální dotazníky, které ukázaly, že navzdory 1 subkutánní injekci navíc ve skupině léčené exenatidem a výraznějším vedlejším účinkům pocházejícím z GIT (nauzea), byla spokojenost nemocných s léčbou identická v obou skupinách: jak s exenatidem, tak s glarginem. Autoři si vysvětlují spokojenost diabetiků u exenatidu převážně díky snížení hmotnosti [48].

Do současné doby byl GLP-1 zkoušen in vitro, in vivo, v experimentálních i klinických studiích u zdravých osob, diabetiků 1. typu, diabetiků 2. typu a to při podávání intravenózně i v subkutánních infuzích. Jeho primární výhodou mezi ostatními antihyperglykemickými léky je skutečnost, že při podání **nezpůsobuje hypoglykémii**. Druhou důležitou výhodou GLP-1 je jeho schopnost **podporovat sekreci inzulinu**, dokonce i u diabetiků, kteří již neodpovídají na léčbu SU-PAD.

Exenatid a lipidy

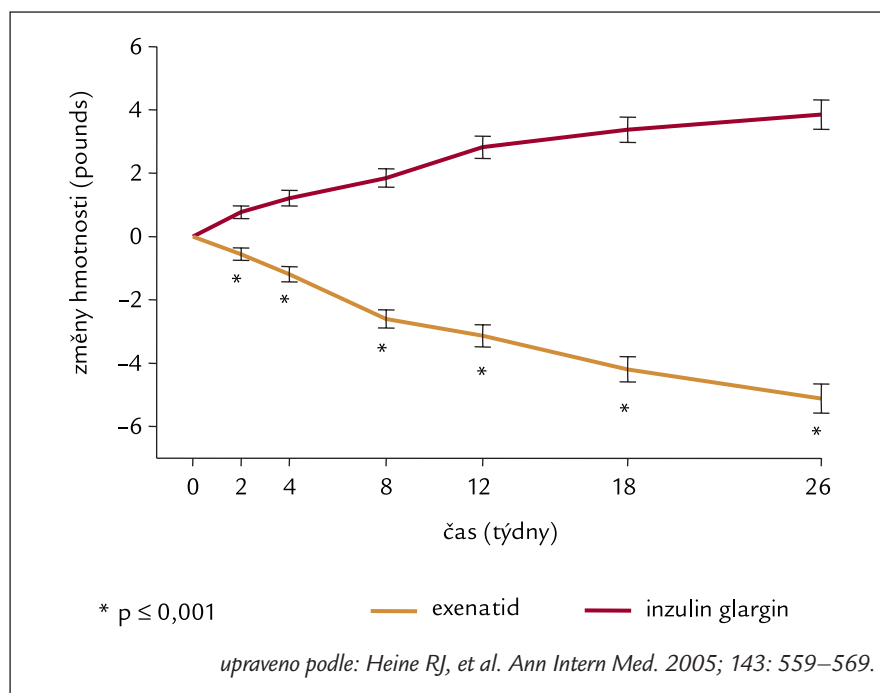
Diabetická dyslipidemie se významnou částí podílí na vysoké morbiditě a mortalitě diabetiků 2. typu. Vztah mezi hladinou triacylglycerolů (TAG), volných mastných kyselin (VMK) stejně jako zvýšených hladin LDL- a snížených hladin HDL-cholesterolu na jedné straně a kardiovaskulárními komplikacemi diabetiků 2. typu na straně



Graf 5. Exenatid versus inzulin glargin porovnávací studie: dosažení obdobného snížení HbA_{1c}.

druhé, je opakovaně a jednoznačně potvrzen. Léčebné ovlivnění postprandiálně vysokých hladin lipidů znamená snížení mortality nemocných s DM 2. typu. A inkretinové hormony jsou v tomto ohledu velmi slibnou terapeutickou možností. Akutní zvýšení VMK podporuje glukózou stimulovanou sekreci inzulinu. Ale chronicky zvýšené hladiny (které jsou částečně ve vztahu ke zvýšeným hladinám glukózy) mohou indukovat B-buněčnou apoptózu [37]. Volné mastné kyseliny, které se dostávají k B-buňkám, přicházejí jednak z plazmy a lipoproteinů, jednak jsou uvolňovány z endogenních zdrojů (intracelulární TAG), které jsou závislé na aktivitě lipázy. GLP-1 v experimentálních pracích na pankreatických buňkách stimuluje lipolýzu [44,53].

Kolektiv autorů v čele s Meierem [38] si dali za cíl ověřit, zda v infuzi podaný syntetický analog GLP-1 preprandiálně dokáže zrušit vzestupy TAG a snížit hladiny VMK. Studie se zúčastnilo 14 zdravých dobrovolníků průměrného věku 24 let a BMI 24,7. Statisticky vysoce významně vyšší hladiny GLP-1 byly naměřeny nalačno proti



Graf 6. Exenatid versus inzulin glargin porovnávací studie: významná dlouhodobá redukce hmotnosti.

skupině s podaným placebem a glykemie po jídle rostla signifikantně méně u osob s infuzí GLP-1. Koncentrace inzulinu a C-peptidu u skupiny s GLP-1 byla ještě před jídlem vyšší než u placebové skupiny. Pokud jde o hladiny

TAG, nebyl zaznamenán žádný rozdíl v hladinách nalačno mezi oběma skupinami testovaných osob, ale po jídle se TAG zvyšovaly významně pouze při podání placebo. Hladiny stoupaly (s vrcholem za 180 min po jídle)

v průměru o 0,33 mmol/l. U skupiny s infuzí GLP-1 byly postprandiální hladiny TAG statisticky vysoce významně nižší ($p < 0,0001$). Obdobných výsledků postprandiálně bylo dosaženo i v hladinách VMK. Na rozdíl od TAG byly hladiny VMK významně nižší než u placebové skupiny i nalačno. Čas žaludečního vyprazdňování byl významně prodloužen u skupiny sledovaných s podáním GLP-1. Ale zpomalené vyprazdňování žaludku a následné zpomalení absorpce lipidů samo o sobě nevysvětluje dosažené změny v hladinách VMK (byly nižší již po podání GLP-1 před jídlem). Jako pravděpodobné považují autoři vysvětlení, že snížené VMK ještě před jídlem jsou následek zvýšených hladin inzulinu po podání GLP-1 a jeho opresivního působení na lipolýzu. Jako další možné působení je nutné vzít v úvahu prokázanou redukci hladin glukagonu, která je následovaná také potlačením lipolýzy [23,40].

Souhrnně můžeme říci, že v léčbě diabetiků 2. typu může mít exenatid velmi blahodárný vliv na porušený lipidový metabolismus. V postprandiálním stavu významně snižuje (ruší) patologický vzestup triacylglycerolů po jídle, snižuje hladiny volných mastných kyselin, a také se podílí na normalizaci lipolýzy v ostrůvkových buňkách. Zatím studie potvrzují, že jeho vliv na lipidové ovlivnění inzulinové sekrece není závislé na hormon-senzitivní lipáze [49,58].

Bezpečnost a snášenlivost

Bezpečnost byla dostatečně prokázána v experimentálních i preklinických studiích. Celkově označují klinické studie snášenlivost exenatidu jako všeobecně dobrou. Nejčastějším udávaným vedlejším příznakem je mírná až střední nauzea, jejíž frekvence a intenzita je závislá na podávané dávce (33–47 %). Ve studii Heineho udávali nemocní nauzeu v 57 %, zatímco ve skupině léčení glarginem pouze 8,6 %, zvracení se vyskytlo u 17,4 % léčených exenatidem a 3,7 % léčených largi-

nem. Většina klinických studií ale má shodné zkušenosti s tím, že tyto vedlejší příznaky nejsou důvodem přerušení léčby, protože během krátké doby spontánně vymizí nebo se zmírní. Ve výše uváděných studiích hlásily sledované vedlejší účinky i osoby kontrolované placebem, takže konečný rozdíl ve výskytu např. nauzey mezi placebovou a léčenou skupinou je ve skutečnosti menší než dokládá pouze informace o prevalenci nauzey u nemocných léčených exenatidem.

Byly zaznamenány i případy mírných hypoglykemií (žádná nevyžadovala pomoc jiné osoby), které ale byly výhradně ve skupině diabetiků léčených sulfonylureovými deriváty, ať již jako monoterapie, nebo v kombinaci s metforminem. U diabetiků léčených metforminem k hypoglykemiím nedošlo.

Exenatid v budoucnosti

V období závěrečných fází výzkumu a ověřování účinnosti je preparát Exenatid LAR (long acting release) s prodlouženým účinkem, který je určen pro podávání 1krát týdně. Prozatímni výsledky dokumentují jeho významný vliv na snížení hladin HbA_{1c} i hmotnosti. Nejčastější vedlejší účinek – nauzea – se vyskytuje u 20 % sledovaných osob (proti 7 % u skupiny na placebo).

Ve fázi dokončování mezinárodních a multicentrických klinických studií je preparát **liraglutid** (Novonordisk), který je doporučen k podávání 1krát denně.

BYETTA – exenatide

V dubnu roku 2005 schválila FDA (Food and Drug Administration) v USA přípravek Byetta™ (exenatide) jako přídatnou medikaci k léčbě pacientů s diabetes mellitus 2. typu, kteří nedosahují adekvátní metabolické kompenzace na léčbě metforminem, sulfonylureou nebo kombinací těchto léků. Lék byl vyvinut farmaceutickou společností Amylin Pharmaceuticals a na trh je uváděn farmaceutickou společností Eli Lilly [9,20].

Byetta™ je první dostupný lék ze skupiny tzv. „inkretinových mimetik“ s prokázanou bezpečností a dobrou tolerancí. Byetta představuje nový přístup k léčbě diabetu 2. typu (www.byetta.com).

Charakteristika léku

Indikace

- přídatná medikace k léčbě pacientů s diabetes mellitus 2. typu, kteří nedosahují adekvátní metabolické kompenzace na léčbě metforminem, sulfonylureou nebo kombinací těchto léků.
- Byetta nenahrazuje inzulin (nelze užívat u diabetiků 1. typu a k léčbě ketoacidózy).

Kontraindikace

- přítomnost těžké gastrointestinální choroby a přecitlivělost na exenatid nebo ostatní složky přípravku,
- Byetta by měla být podávána s opatrností nemocným užívajícím perorální léky, které vyžadují rychlou absorpci z gastrointestinálního traktu.

Účinnost

- statisticky významná redukce HbA_{1c} , pokles glykemie nalačno a postprandiálně,
- vyšší proporce pacientů s dosažením $HbA_{1c} \leq 7\%$ ve srovnání s placebem,
- obnova 1. fáze inzulinové odezvy postprandiálně,
- průkaz snížení BMI a redukce příjmu stravy při léčbě exenatidem ve srovnání s placebem,
- přetrvávající efekt i při dlouhodobé léčbě (52 týdnů).

Aplikace

- parenterální aplikace (subkutánní injekce) 2krát denně ve fixní dávce 5 µg nebo 10 µg (catridge do aplikčních per),
- podání asi 60 min před jídlem ráno a večer (neměla by se aplikovat po jídle).

Vedlejší účinky

- nejčastější jsou gastrointestinální nežádoucí účinky (nauzea až 44 %, zvracení do 13 %, průjem do 13 %),



Obr. Byetta (exenatid) v předplněných perech.

- nežádoucí účinky jsou všeobecně mírné až středně závažné a většinou přechodné,
- přerušení léčby kvůli nežádoucím účinkům a na přání nemocných v klinických studiích se uskutečnilo ve skupině s exenatidem u 7 % (nauzea 3 %, zvracení 1 %) sledovaných osob a ve skupině s placebem u 3 %,
- incidence hypoglykemie u pacientů užívajících exenatid k terapii metforminem se nelišila od placeba, vyšší byla při kombinaci se sulfonyleureou (35,7 %) s intenzitou mírnou až středně závažnou a dala se zvládnout perorálním příjmem sacharidů.

Výhody

- fixní dávka pro aplikaci (není nutno titrovat, selfmonitoring na úrovni léčby PAD),
- účinek pouze při hyperglykemii (podpora glukózo-dependentní sekrece inzulinu → menší riziko vzniku závažných hypoglykemií),
- redukce příjmu stravy a redukce tělesné hmotnosti při léčbě.

Nevýhody

- subkutánní aplikace.
Předplněná pera (aplikátory) ukazuje obr.

Literatura

1. Agerso H, Jensen LB, Elbrond B et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men. *Diabetologia* 2002; 45: 195–202.
2. Blonde L, Klein EJ, Han J et al. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8:436–447.
3. Bloomgarden TZ. Gut and adipocyte peptides. *Diabetes Care* 2006; 29(2): 450–456.
4. Bray GM. Exenatide. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 411–418.
5. Brunzell JD, Robertson RP, Lerner RL et al. Relationships between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42(2): 222–229.
6. Burceli R, Cani D, Knauf C. GLP-1 and cerebral detection of glucose a key mechanism for the regulation of glucose homeostasis. *Med Sci* 2006; 22(3): 237–239.
7. Buse JB, Henry RR, Han J et al, for the Exenatide-113 Clinical Study Group. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulphonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2628–2635.
8. Buteau J, El-Assaad W et al. Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipotoxicity. *Diabetologia* 2004; 47: 806–815.
9. Byetta. P&T QUIKŇ Reports. July 2005. Available at: <http://www.thomsonhc.com>. Accessed March 14, 2006.
10. Calara F, Taylor K, Han J et al. A randomised, open-label, crossover study examining the effect of injection site on bioavailability of exenatide (synthetic exendin-4). *Clin Ther* 2005; 27: 210–215.
11. D'Alessio DA, Sandoval DA, Seeley RJ. New ways in which GLP-1 can regulate glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2005; 115(12):3406–3408
12. Damci T et al. Orlistat augments postprandial increases in glucagons-like peptide 1 in obese type 2 patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 1077–1080.
13. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1092–1100.
14. Degn KB, Brock B, Juhl CB et al. Effect of intravenous infusion of exenatide (synthetic exendin 4) on glucose-dependent insulin secretion and counter-regulation during hypoglycemia. *Diabetes* 2004; 53: 2397–2403.
15. Del Prato S, Tiengo A. The importance of first phase secretion: implications for the therapy of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 164–174.
16. Daggrell SA. Recent evidence of sustained benefit with exenatide in type 2 evidence. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7(14): 2003–2006.
17. Drucker DJ. Development of glucagon-like peptide-1-based pharmaceuticals as therapeutic agents for the treatment of diabetes. *Curr Pharm Des* 2001; 7: 1399–1412.
18. Drucker DJ. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterology* 2002; 122: 531–544.
19. Dupré J, Behme TM, McDonald TJ. Exendin-4 normalized postcibal glycemic excursions in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7): 3469–3473.
20. Exenatide injection /package insert/. San Diego, Calif: Amylin Pharmaceuticals, Inc; April 2005.
21. Fehse F, Trautman M, Holst JJ et al. Exenatide augments first and second phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5991–5997.
22. Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ et al. Effect of glycemic control of exenatide (synthetic exendin 4) additive to existing metformin and/or sulphonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2370–2377.
23. Franklin I, Gromada J et al. Beta-cell secretory products activate alpha-cell ATP-dependent potassium channels to inhibit glucagons release. *Diabetes* 2005; 54: 1808–1815.
24. Gautier JF, Fetita S et al. Biological actions of the incretins GIP and GLP-1 and therapeutic perspectives in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2005; 31:233–242.
25. Gedulin BR, Nikoulina SE, Smith PA et al. Exenatide (exendin 4) improves insulin sensitivity and b-cell mass in insulin resistant obese fa/fa Ucker rats independent of glycemia and body weight. *Endocrinology* 2005; 146: 2069–2076.
26. Gonzalez N, Acitores A et al. Effect of GLP-1 on glucose transport and its cell signalling in human myocytes. *Regul Pept* 2005; 126: 203–211.
27. Heine RJ, VanGall LF, Johns D et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 559–569
28. Henkel H et al. Impact of glucagon response on postprandial hyperglycemia in men with impaired glucose tolerance

- and type 2 diabetes mellitus. *Metab Clin Exp* 2005; 54: 1168–73.
29. Hood R, Valentine V et al. Use of exenatide in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Spect* 2006; 19(3): 181–186.
 30. Hui H, Farilla L, Merkel P. The short half-life of glucagon-like peptide-1 in plasma does not reflect its long-lasting beneficial effects. *Eur J Endocrinol* 2002; 146(6): 863–869.
 31. Iltz JL, Baker DE et al. Exenatide: An incretin mimetic for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2006; 28(5): 652–664.
 32. Keating GM. Exenatide. *Drugs* 2005; 65(12): 1681–1692.
 33. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and sulphonylurea. *Diabetes Care* 2005; 28: 1083–1091.
 34. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS et al. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3082–89.
 35. Kothare PA, Soon DK et al. Effect of exenatide on the steady-state pharmacokinetics of digoxin. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 1032–1037.
 36. Li L, El-Kholy W et al. Glucagon-like peptide-1 protects beta cells from cytokine-induced apoptosis and necrosis: role of protein kinase B. *Diabetologia* 2005; 48: 1339–1349.
 37. McGarry JD. Banting Lecture 2001: Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 7–18.
 38. Meier JJ, Gethmann A, Goetze O et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) abolishes the postprandial rise in triglyceride concentrations and lowers free fatty acid levels in humans. *Diabetologia* 2006; 49: 452–458.
 39. Meier JJ, Nauck MA, Krantz D et al. Secretion, degradation and elimination of glucagon-like peptide (GLP-1) and gastric inhibitory polypeptide (GIP) in patients with chronic renal insufficiency and healthy controls. *Diabetes* 2004; 53: 654–662.
 40. Meier JJ, Gethmann A, Nauck MA et al. The glucagon-like peptide-1 metabolite GLP-1-1-(9–36) amide reduces postprandial glycemia independently of gastric emptying and insulin secretion in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290(6): E1118–1123.
 41. Meneilly GS et al. Effects of 3 months of continuous subcutaneous administration of glucagon-like peptide 1 in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(10): 2835–2841.
 42. Nielsen LL, Young AA, Parkes DG. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. *Regul Pept* 2004; 117: 77–88.
 43. Nikolaidis LA, Elahi D, Shen YT, Shannon RP. Active metabolite of GLP-1 mediates myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H2401–H2408.
 44. Peyot M-L, Nolan JC et al. Hormone-Sensitive lipase has a role in lipid signaling for insulin secretion but is nonessential for the incretin action of glucagon-like peptide-1. *Diabetes* 2004; 53: 1733–1742.
 45. Pratley RE, Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44: 929–945.
 46. Ratner RE, Maggs D, Nielsen LL et al. Long term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycemic control and weight in overweight metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(4): 419–428.
 47. Riddle CM, Henry RR, Poon TH et al. Exenatide elicits sustained glycaemic control and progressive reduction of body weight in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by sulphonylureas with or without metformin. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22(6): 483–491.
 48. Secnik BK, Matza LS, Oglesby A et al. Patient-reported outcomes in a trial of exenatide and insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 11(4): 80–85.
 49. Sörhede Winzel M, Ahrén B. Glucagon-like peptide-1 and islet lipolysis. *Horm Metab Res* 2004; 36: 795–803.
 50. Taylor K, Kim D, Nielsen LL et al. Day-long subcutaneous infusion of exenatide lowers glycemia in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2005; 37: 627–632.
 51. Vella A, Shah P, Reed AS et al. Lack of effect of exendin-4 and glucagon-like peptide 1-(7,36)-amide on insulin action in non-diabetic humans. *Diabetologia* 2002; 45: 1410–1415.
 52. Vella A, Shaw P, Basu R et al. Effect of glucagon-like peptide 1-(7,36)-amide on initial splanchnic glucose uptake and insulin action in humans with type 1 diabetes. *Diabetes* 2001; 50: 565–572.
 53. Visboll T, Krarup T et al. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2001; 50: 609–613.
 54. Visboll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese type II diabetic patients. *Diabetologia* 2002; 45: 1111–1119.
 55. Vilsboll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2004; 47: 357–366.
 56. Vilsboll T, Krarup T, Sonne J et al. Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2706–2713.
 57. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE et al. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 665–673.
 58. Yaney GC et al. Glucagon-like peptide 1 stimulates lipolysis in clonal pancreatic beta-cells (HIT). *Diabetes* 2001; 50: 56–62.
 59. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002; 359: 824–830.

prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.
www.fnmotol.cz
e-mail: jindra.perusicova@lfmotol.cuni.cz

Doručeno do redakce: 9. 3. 2008
Přijato po recenzi: 3. 4. 2008