

Potenciální nová antidiabetika pro příští desetiletí

Š. Svačina

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

Souhrn: V příštích 10 letech lze očekávat zcela zásadní změny farmakoterapie diabetu. Velmi rozšířeny až o desítku nových léků budou obě již dnes užívané skupiny léků zahrnované pod pojem blokátory dipeptidyl-peptidázy-4 (gliptiny) a tzv. inkretinová mimetika (zahrnující jak látky přirozené, tak inkretinová analoga). Přibudou i další zcela nové skupiny léků působících např. hepatálním mechanismem či ovlivňujících metabolismus steroidů. Velmi perspektivní se zdá být blokáda vstřebávání glukózy v renálních tubulech glifloziny. V léčbě komplikací diabetu se pravděpodobně nejvíce uplatní inhibice proteinkinázy C. Velmi pravděpodobně budou injekčně aplikovány i tzv. inzulinotropní peptidy a podávány látky snižující inzulinorezistenci i nové typy látek ovlivňujících jaderné receptory PPAR. V diabetologii budou užívány i protilátky proti receptorům. Moderní farmakoterapie však nepochybně bude konfrontována s principy tzv. metabolické chirurgie a dalšími úspěšnými technologickými postupy.

Klíčová slova: blokátory dipeptidázy 4 – inkretinová mimetika – hepatálně působící antidiabetika – inzulinotropní peptidy – glifloziny – metabolická chirurgie

Potential New Antidiabetics for the Next Decade

Summary: In the next 10 years, major changes in the pharmacotherapy of diabetes can be expected. Both the currently used groups of drugs classified as dipeptidyl-peptidase IV blockers (gliptins) and so-called incretin mimetics (including both natural substances and incretin analogues) will be significantly expanded by up to ten new drugs. In addition, other completely new groups of drugs that act, for instance, via the hepatal mechanism or by influencing the metabolism of steroids will appear. Blocking the absorption of glucose in renal tubules by gliflozines seems to be very promising. In the treatment of diabetes complications, the inhibition of protein kinase C will probably mostly be applied. So-called insulinotropic peptides will very likely be applied by injection and substances reducing insulin resistance as well as new types of substances influencing PPAR nuclear receptors will be administered. In diabetology, antibodies against receptors will be used, too. However, modern pharmacotherapy will undoubtedly come up against the principles of so-called metabolic surgery and other successful technological procedures.

Key words: dipeptidase IV blockers – incretin mimetics – antidiabetics with hepatal effect – insulinotropic peptides – gliflozines – metabolic surgery

Úvod

Řadu let bylo v léčbě diabetu 2. typu k dispozici ustálené spektrum antidiabetik – deriváty sulfonylmočoviny, biguanidy, inzulinové senzitizery, gli-nidy a blokátory disacharidáz.

Rok 2008 byl ale u nás zlomový. Do klinického užívání vstoupily jednak gliptiny – v Čechách zatím sitagliptin a na Slovensku současně vildagliptin i sitagliptin [1] a jednak nová skupina inkretinových mimetik – zatím dostupný exenatid [2] a brzy dostupný liraglutid [3].

Bude-li však vývoj nových léků úspěšný až do fáze klinického využití, lze očekávat, že budeme do 10 let moci volit antidiabetika z mnoha dalších skupin. Diabetologii tedy čeká mnoho nového i v dalších letech. Jaké zcela nové skupiny léků či nově velmi rozší-

řené spektrum léků v rámci již známých skupin bude možno využívat?

Inhibitory DPP-4 – gliptiny

Historie výzkumu a inhibice dipeptidáz je stará přes 20 let. Tato skupina enzymů byla známá zejména v nefrologii a imunologii. První zmínky o antidiabetickém efektu blokády dipeptidázy 4 ve vědecké literatuře pocházejí z roku 1998. Tehdy bylo prokázáno, že tzv. valin-thiazolidid a isoleucine-thiazolidid prodlužují působení endogenního GLP-1 a potencují jeho inzulinotropní efekt [4]. Někdy jsou nazývány inkretinovými enhancery.

Již od roku 1995 byly zkoumány tzv. cyanopyrrolidiny jako inhibitory dipeptidázy-4 a klinické studie pak byly zahájeny na přelomu let 2004 a 2005.

Ve vývoji je dnes nejméně 10 látek ze skupiny tzv. gliptinů. Do klinického

užívání se právě nyní dostaly dvě – sitagliptin firmy MSD a vildagliptin firmy Novartis. V roce 2009 je očekávána registrace alogliptinu (Takeda) a saxagliptinu (BMS). O rok později denagliptin (GSK) (tab. 1). Další látky jsou dnes zkoumány pouze pod kódovým označením a jsou ve II. nebo III. fázi klinického zkoušení.

Mezi oběma již dnes užívanými gliptiny, vildagliptinem a sitagliptinem, nejsou velké rozdíly. Oba snižují glykovaný hemoglobin o asi 1 % a oba budou k dispozici i ve fixní kombinaci s metforminem. Oba léky, a pravděpodobně i další léky této skupiny, jsou hmotnostně neutrální.

Inkretinová mimetika

Na rozdíl od blokátorů dipeptidázy 4, která působí prodloužením efektu en-

Tab. 1. Gliptiny a stav jejich zavedení do praxe.

Generický název	Obchodní název	Firma	Stav registrace a zkoušení
sitagliptin	Januvia	MSD	registrován v ČR
vildagliptin	Galvus	Novartis	registrován v ČR
alogliptin		Takeda	registrace ve světě asi v roce 2009
saxagliptin		BMS	registrace ve světě asi v roce 2009
denagliptin		GSK	registrace ve světě asi v roce 2010
R-1499		Roche	běží klinické zkoušky fáze II či III
PHX-1149		Phenomix	běží klinické zkoušky fáze II či III
GRC-8200		Glenmark	běží klinické zkoušky fáze II či III
ABT-279		Abbott	běží klinické zkoušky fáze II či III
TS-021		Taisho	běží klinické zkoušky fáze II či III
PSN-9301		Prosidion	běží klinické zkoušky fáze II či III
SYR-619		Takeda	běží klinické zkoušky fáze II či III
TA-6666		Tanabe	běží klinické zkoušky fáze II či III
ALS 2-0426		Alantos	běží klinické zkoušky fáze II či III
KR-104		Kyiorin	běží klinické zkoušky fáze II či III
BI1356		Boehringer Ingelheim	běží klinické zkoušky fáze II či III

dogenního glukagon like peptidu-1, působí inkretinová mimetika přímo na receptory pro GLP-1 [2,3].

Registrován je exenatid a blíží se registrace liraglutidu. Oba léky výrazně snižují nejen glykovaný hemoglobin, ale i hmotnost. S exenatidem jsou již zkušenosti s více než 3letým podáváním. V programu LEAD [5] byly provedeny studie srovnávající přímo – liraglutid a exenatid – a efekt obou léků je srovnatelný.

Asi 15 dalších látek je testováno v mnoha v studiích [6] – naliglutide, resp. albiglutid (Glaxo), taspoglutide (Roche), modifikovaný exendin (Aventis), modifikovaný GIP (Conjuchem), mnoho dalších značených čísly či fúzovaných s jinými molekulami (transferin Bayer).

Všechny tyto léky se aplikují injekčně – exenatid 2krát denně a liraglutid 1krát denně. Na podzim roku 2007 vydala firma Novo prostřednictvím agentury zprávu o dosud nepublikovaných úspěšných studiích s podáváním liraglutidu u obézních nediabetiků k redukci hmotnosti. Efekt byl 2krát vyšší, než je efekt dnes užívaného antiobezitika orlistatu. Na internetu lze nalézt i zprávy o indikaci podáváného antidiabetika exenatidu nediabeti-

kům k redukci hmotnosti ve Spojených státech amerických. Oba léky nevyvolávají hypoglykemie a toto využití v léčbě obezity je možné.

Snahou výrobců léků je vyvinout preparáty aplikované perorálně či alespoň v menším počtu injekcí. Liraglutid obsahuje lipidovou složku a nedaří se ho depotizovat. V roce 2008 byly zveřejněny první výsledky léčby depotizovaným exenatidem LAR s podáním injekcí v týdenním intervalu [7]. Albiglutid i taspoglutid se pomalu uvolňují z depa vzniklého po injekci a jsou také rezistentní k odbourání. Od počátku klinických experimentů je možné je aplikovat v delších intervalech. Trend k podávání injekcí v delším intervalu existuje u celé této skupiny léků a činí tuto skupinu léků velmi perspektivní.

Velmi zajímavé jsou také pokusy u hlodavců, kterým byl podáván exenatid od narození, a byl jim tak výrazně prodloužen život a zajímavé jsou i experimentální a anti-alzheimerovské efekty s využitím centrálních receptorů pro GLP-1 [8]. K použití této skupiny léků jako geriatrik vede však ještě dlouhá cesta.

Podobně jako u inzulínu je hledána cesta, jak obejít parenterální aplikaci těchto léků. Hledána jsou nepepti-

dová inkretinová mimetika. Byl proveden screening asi půl milionu látek, které by potenciálně mohly působit jako nízkomolekulární látky na receptor GLP-1. Několik takových látek (substituovaný cyklobuten a substituovaný quinioxalin) bylo nalezeno a jejich efekty jsou zkoumány [6]. Velmi zajímavý je výzkum tzv. DAPD – dual acting peptides, tedy hybridních molekul GIP a GLP-1.

Glifloziny

Další novou skupinu látek představují tzv. glifloziny [9]. Jsou to inhibitory tzv. SGLT2 (Sodium-Glucose Transporter 2) a vyvíjeny jsou téměř desítkou firem. Glykosurie je u diabetiků běžná i při dobré kompenzaci. Dávají se s ní do souvislosti např. dehydratace a zejména bakteriální a mykotické infekce. Proto se potenciálnímu terapeutickému zásahu vedoucímu k zvýšení glykosurie věnovala zatím malá pozornost. Mimo jiné jde o zajímavou možnost navození negativní energetické bilance. Glykemie 50 nad renálním prahem vede ke ztrátě až 150 g glukózy za den, tedy asi 600 kcal energie za den. Snížení glykosurie je také považováno za jednu z příčin vzestupu hmotnosti při účinné léčbě diabetu, zejména při inzulinoterapii.

Tzv. phlorizin inhibuje SGLT1 a SGLT2, působí maladsorpci glukózy a galaktózy. Metabolit phloretin, který inhibuje hlavně transporter GLUT-1, interferuje s transportem v řadě tkání.

Později byly vyvinuty selektivní látky pro SGLT2 (např. T-1095 neboli RWJ394718, T-1095 neboli Sergliflozin – Kissei Pharmaceutical Comp – GW869682X, dnes GlaxoSmithKline, AVE 2268 Sanofi-Aventis a další). Navozují mírný váhový úbytek a nevyvolávají žádné hypoglykemie. Asi 500 mg redukuje během 2 týdnů glykemie z 18,2 mmol/l na 11,2 mmol/l.

Nejdále postoupilo klinické použití dapagliflozinu (BMS 512148) 5 mg, 25 mg a 100 mg. Zvyšuje exkreci glukózy přibližně z 45 g na 80 g za 24 hod a zlepšuje glukózovou toleranci [10].

Probíhají již studie fáze 3, navozený energetický deficit asi 300 kcal je srovnatelný s antiobezitkem orlistatem. Natriuretický efekt vede k poklesu krevního tlaku. Celá tato skupina látek je považována za velmi perspektivní prakticky bez závažných vedlejších účinků.

Dapagliflozine bude podobně jako výše uvedený saxagliptin distribuován na podkladě dohody společně firmou Bristol-Myer Squibb a Astra Zeneca.

Inhibice proteinkinázy C a léčba diabetických komplikací

Nejzávažnější komplikace diabetu – retinopatie a neuropatie – jsou spojeny s proliferací buněk. Hyperglykemie zvyšuje hladinu diacylglycerolu a ten aktivuje proteinkinázu C a to vede k produkci růstových faktorů. Blokáda proteinkinázy je tedy významným cílem léčby novými antidiabetiky [11]. Pokročily např. studie s tzv. ruboxistaurin. Prokázán byl efekt na retinopatii – významná až 40% redukce ztráty vizu. U neuropatie jsou zatím protichůdné závěry a velmi málo dat je o efektu na neuropatii. Farmakoterapie specifických komplikací diabetu byla dosud velmi omezená a určité efekty byly prokázány pouze u některých antihypertenziv a u fibrátů. Možnosti farmakoterapie zejména retinopatie se tak v budoucnu významně rozšíří.

Hepatálním mechanismem působící léky

Játra jsou jedním z významných orgánů podílejících se na rozvoji diabetu a diabetických komplikací. Důležitým fenoménem je vystupňovaná produkce glukózy u diabetu 2. typu, podílející se významně na hyperglykemii i vystupňovaná jaterní inzulínorezistence. Ve vývoji je řada léků [12] s antidiabetickým působením na úrovni jater (tab. 2). Jejich klinické využití je však ještě vzdálené.

Modulace působení glukokortikoidů a DM2

Součástí patofyziologických fenoménů u metabolického syndromu a diabetu

Tab. 2. Hepatálním mechanismem působící antidiabetika.

Princip	Příklady látek, ev. výrobců
vytěsnění glukagonu z vazby	GRAs – Glucagon receptors antagonists (Merck)
inhibice G-6 fosfatázy (katalyzuje finální reakci glykogenolýzy i glukoneogenezy)	inhibitory G-6 fosfatázy
inhibice glukoneogeneze	fruktozo1,6-bifosfát
inhibice fosforylace glykogenu	GPIAS glycogenefosforylase inhibitors
inhibice aktivních míst	glukózová analoga, AMP site inhibitors a další
zvýšení utilizace glukózy	GKAS glucokinase activators (Astra Zeneca, Novo, Roche)

2. typu je protrahovaný stres a mírný hyperkortisolismus. 11- β -hydroxysteroid-dehydrogenáza aktivuje kortison na kortisol. Tato reakce je vystupňována nejen u Cushingova syndromu, ale i u obezity a diabetu 2. typu. Některé 11- β -HSD inhibitory jsou výhodné v tom, že neovlivňují sekreci minerálokortikoidů. Výsledkem může být výhodné ovlivnění glykemie bez výrazného snížení krevního tlaku. Zdá se, že některé tyto látky by mohly být významné i v léčbě diabetu [13].

Inhibice proteintyrosinfosfatázy PTP 1B

Proteintyrosinfosfatázy ovlivňují působení inzulínu. Jejich inhibice vede ke zvýšení inzulínové senzitivity. Tato skupina potenciálních antidiabetik (inhibitory PTP1B) významně snižuje inzulínorezistenci, a tím se může stát klíčovým lékem i pro pacienty s metabolickým syndromem. Působí i na tukovou tkáň a snižují hladiny leptinu [14].

Antidiabetické peptidy

Celá řada peptidů má určitý inzulínotropní efekt [15]. Mnoho let se traduje teorie šetrných genů – tedy skutečnost, že krátkodobé, jen kolem 100 let působící mechanismy přejídání a nedostatek pohybu jsou nevýhodné pro tu část populace, resp. její potomky, která se uměla v minulosti vyrovnat s hladovým a nedostatkem. Tzv. šetrné geny se domněle nedokázaly vyrovnat s náhlou změnou životního stylu a s obezitou a populaci s těmito geny ohrožují

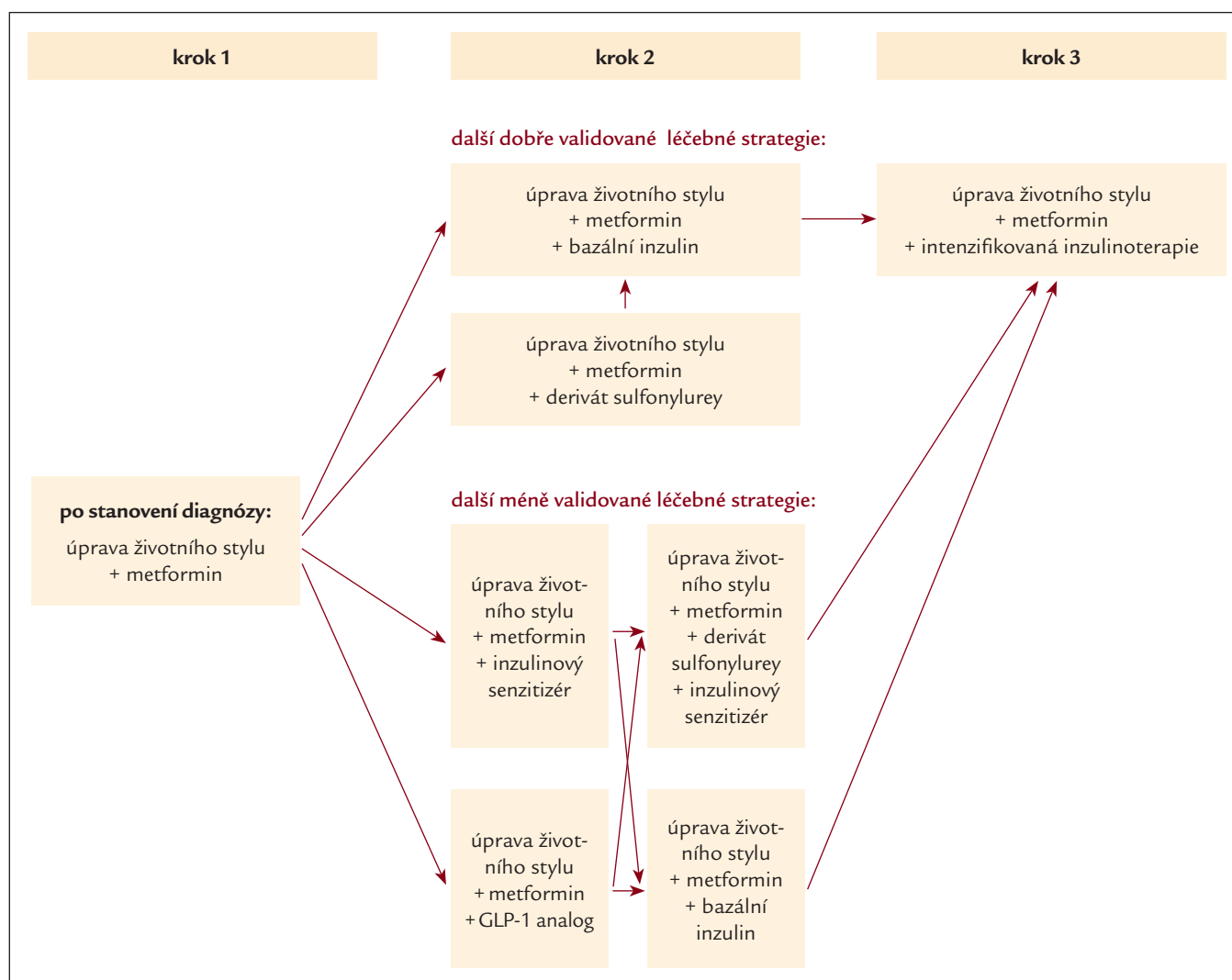
dnes civilizační nemoci. Proto je překvapivým zjištěním, že hormony tukové tkáně (adipokininy) mohou také pomoci překonávat komplikace obezity, např. inzulínorezistenci. To svědčí pro schopnost obézního organismu adaptovat se na obezitu a bránit se jejím komplikacím. Tzv. inzulínotropní peptidy tukové tkáně – visfatin, vaspin, chemerin, omentin a apelin jsou dokladem toho, že tuková tkáň může pomáhat překonat inzulínorezistenci.

Nejdále postoupili léčebné pokusy s apelinem. Injekční podání několika variant tohoto peptidu významně oplošťuje glykemickou křivku experimentálních zvířat [16].

Rozvoj dnešní terapie diabetu a obezity

V léčbě diabetu se mohou uplatnit i některé dnes užívané či vyvíjené látky. Inzulínové senzitivizéry nejsou zdaleka uzavřenou skupinou. Ve vývoji jsou desítky látek ovlivňujících receptory PPAR [17]. Rovněž modifikace inzulínových přípravků povede k využití inzulínu v perorálním roztoku, tabletách nebo v transdermálních formách [18]. Celá řada vyvíjených antiobezitik má i efekt antidiabetický [19]. Významný může být i výzkum některých látek rostlinného původu [20], i když jejich použití v potravinových doplňcích je dnes předčasné.

Předčasné závěry z pokusů na zvířatech bohužel velmi snadno pronikají do reklamních materiálů potravinových doplňků. Pro klinické využití jsou



Obr. 1. Algoritmus léčby diabetu 2. typu (Konsensus Americké a Evropské diabetologické společnosti) [22].

Nedojde-li během 3 měsíců k dosažení HbA_{1c} pod 5%, přistoupíme k některé další alternativě léčby podle některé z šipek. Metformin vynecháme, není-li snášen nebo je-li kontraindikován.

však vždy nutné důsledně provedené klinické studie až po fázi III. Rozhodně nestačí experimentální průkaz vazby třeba na inzulínový receptor.

Překvapivou konkurencí farmakům jsou dnes i nové chirurgické postupy metabolické chirurgie, kde dochází až k 90% vymizení diabetu 2. typu [21]. Zajímavé jsou i pokusy se zavedením duodenojejunálních sond s omezením kontaktu tráveniny se sliznicí duodena a jejunu, kde v experimentu dochází až k neuvěřitelnému antidiabetickému působení této technologie.

Závěr

Diabetes 2. typu léčíme dnes stále více standardizovanou farmakoterapií. Do

nově publikovaného doporučeného schématu léčby (obr. 1) pronikly zatím z nových léků jen inkretinová mimetika [22]. Farmakoterapie diabetu 2. typu se však brzy radikálně změní. Po éře inkretinů přijdou éry dalších látek, které budou působit řadou výše uvedených mechanismů. Nastoupí i éra nových léků komplexně působících současně i na metabolický syndrom i obezitu. Více se rozšíří farmakologické postupy v prevenci diabetu [23]. Očekávat lze i možné léčebné uplatnění protilátek tak, jak jejich rozvoj zaznamenala v posledních letech onkologie či hematologie. Již v roce 2007 se podařilo blokování receptoru pro interleukin-1 protilátkou

(tzv. anakinra) zastavit rozvoj diabetu 2. typu [24].

Diabetologie se tak pravděpodobně stane oborem, jehož farmakoterapie se v nejbližších letech radikálně změní. Nové léky budou nejen léčit cukrovku, ale i její komplikace a pravděpodobně také umožní cukrovce předcházet.

Literatura

1. Šmahelová A. Gliptiny – nová skupina léčiv v diabetologii. Farmakoterapie 2008; 3: 347–350.
2. Svačina Š, Doležal T. Exenatid. Farmakoterapie 2008; 3: 291–295.
3. Šmahelová A. Liraglutid. Farmakoterapie 2008; 3: 260–264.
4. Haluzík M, Svačina Š. Blokátory dipeptidyl peptidázy 4 (gliptiny) v léčbě diabetes

mellitus 2. typu. Trendy v diabetologii 12. Praha: Galén 2008: 203–221.

5. Nauck M, Frid A, Hermansen K et al. LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes-2 study). Diabetes Care 2009; 32: 84–90.

6. Green BD, Flatt PR. Incretin hormone mimetics and analogues in diabetes therapeutics. Best Pract Clin Endocrinol Metab 2007; 21: 497–516.

7. Kim D, MacConnell L, Zhuang D et al. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care 2007; 30: 1487–1493.

8. Perry TA, Greig NH. A new Alzheimer's disease interventional strategy: GLP-1. Curr Drug Targets 2004; 5: 565–571.

9. Han S, Hagan DL, Taylor JR et al. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats. Diabetes 2008; 57: 1723–1729.

10. Isaji M. Sodium-glucose cotransporter inhibitors for diabetes. Curr Opin Investig Drugs 2007; 8: 285–292.

11. Clarke M, Dodson PM. PKC inhibition and diabetic microvascular complications.

Best Pract Clin Endocr Metab 2007; 21: 573–586.

12. Agius L. New hepatic targets for glycaemic control in diabetes. Best Pract Clin Endocrinol Metab 2007; 21: 587–605.

13. Tomlinson JW, Stewart PM. Modulation of glucocorticoid action and the treatment of type-2 diabetes. Best Pract Clin Endocrinol Metab 2007; 21: 607–619.

14. Koren S, Fantus IG. Inhibition of the protein tyrosine phosphatase PTP1B: potential therapy for obesity, insulin resistance and type-2 diabetes mellitus. Best Pract Clin Endocrinol Metab 2007; 21: 621–640.

15. Billyard T, McTernan P, Kumar S. Potential therapies based on antidiabetic peptides. Best Pract Clin Endocrinol Metab 2007; 21: 641–655.

16. Dray C, Knauf C, Daviaud D et al. Ape- lin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. Cell Metab 2008; 8: 437–445.

17. Gross B, Staels B. PPAR agonists: multimodal drugs for the treatment of type-2 diabetes. Best Pract Clin Endocrinol Metab 2007; 21: 687–710.

18. Svačina Š. Nové formy inzulinoterapie. Trendy v diabetologii 10. Praha: Galén 2005: 211–220.

19. Svačina Š. Nové trendy ve farmakoterapii obezity. Farmakoterapie 2005; 4: 300–301.

20. Svačina Š, Matoulek M, Jiráčková L. Potravinové doplňky v diabetologii. Trendy v diabetologii 12. Praha: Galén 2008: 133–151.

21. Fried M, Svačina Š, Owen K. Bariatrická chirurgie a diabetes. Trendy v diabetologii 10. Praha: Galén 2005: 169–210.

22. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 193–203.

23. Svačina Š. Prevence diabetu a jeho komplikací. Praha: Triton 2008.

24. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2007; 356: 1517–1526.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
www.vfn.cz
e-mail: svacinass@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 15. 2. 2009