

Inkretiny změnilly a dále mění strategii léčby diabetu 2. typu

M. Kvapil

Interní klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Motol Praha, přednosta prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Souhrn: Inkretiny jsou novou skupinou léků určených pro intervenci u pacientů s diabetem 2. typu. Zahrnují terapii účinnou, bezpečnou a efektivní. Předností je nízké riziko hypoglykemie a pozitivní účinek na tělesnou hmotnost. Doposud publikované údaje svědčí konzistentně pro snížení kardiovaskulárního rizika. Pokud budou tyto údaje potvrzeny výsledky dlouhodobých prospektivních studií, stane se inkretinová terapie spolu s metforminem základní léčbou pro diabetes 2. typu.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu – gliptiny – agonisté receptoru pro GLP-1 – kardiovaskulární riziko

Incretins have changed and continue to change treatment strategy for type 2 diabetes

Summary: Incretins are a novel class of drugs indicated for therapeutic intervention in patients with type 2 diabetes. They provide effective and safe therapy. Their advantages include low risk of hypoglycaemia and positive effect on body weight. Literature published so far consistently evidences reduced cardiovascular risk. If long-term prospective studies confirm such an effect, incretin therapy will, together with metformin, become the first line treatment for type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes mellitus – gliptins – GLP-1 receptor agonists – cardiovascular risk

Úvod

Prevalence diabetes mellitus se zvyšuje na celém světě. Podle údajů ÚZIS bylo k 31. 12. 2010 v České republice přes 800 000 pacientů s diabetem. Nejčastěji je zastoupen diabetes mellitus 2. typu. Starší data o vysoké incidenci kardiovaskulárních komplikací u pacientů s diabetem (zejména s diabetem 2. typu) jsou potvrzena i recentními analýzami.

Hlavním hormonem inkretinového systému je GLP 1 [1,2]. Snižuje glykémii, zvyšuje sekreci inzulínu, snižuje apoptózu B-buněk, snižuje chuť k jídlu a zpomaluje vyprazdňování žaludku. Snižuje také sekreci glukagonu. Protože má krátký poločas, je jeho efekt využíván k terapii diabetu dvěma způsoby.

První možností je **inhibice dipeptidylpeptidázy 4 (DPP 4)**, která štěpí GLP 1. Její zablokování vede ke zvýšení plazmatické koncentrace endogenně produkovaného GLP 1 až na trojnásobek [3,4]. Gliptiny, inhibitory DPP 4, jsou zařazeny do běžné léčby již několik let. Sitagliptin byl uveden na trh v roce 2006 [5], po něm následovaly další

látky (vildagliptin, saxagliptin a nově linagliptin).

Druhou cestou je **přímá aktivace receptoru pro GLP 1** [exenatid, nazývaný také inkretinové mimetikum, liraglutid, označovaný jako analog GLP 1, souhrnně se skupina nazývá agonisté receptoru pro GLP-1 (GLP1R)]. Ve srovnání s gliptiny je účinek těchto látek intenzivnější, jelikož se jedná o polypeptidy, je nutné aplikovat je však parenterálně. Výsledný pokles glykovaného hemoglobinu je výraznější, konzistentní je také snížení tělesné hmotnosti.

S ohledem na čas, po který je inkretinová terapie v běžném klinickém použití, je možné tuto léčbu považovat za bezpečnou. Navíc se hromadí důkazy o pozitivním ovlivnění kardiovaskulárních rizikových faktorů. První experimentální i klinické údaje jsou natolik slibné, že můžeme uvažovat o době, kdy se dostane inkretinová léčba do první linie volby společně s metforminem.

Účinnost inkretinové léčby

Účinnost antidiabetické terapie je standardně hodnocena schopností snížit

glykovaný hemoglobin. Ten je nejen ukazatelem kompenzace, ale také definuje riziko makrovaskulárních i mikrovaskulárních komplikací. Proto je hlavním cílem léčby jeho snížení k normálním hodnotám. Pomocnými kritérii jsou glykemie nalačno a glykemie stažená po jídle, případně jejich difference. Tyto parametry slouží pro výběr léčby, pro její přesnou titraci (je-li zapotřebí) a pro vyhodnocení krátkodobého efektu terapie. Výsledný pokles glykovaného hemoglobinu je silně ovlivněn jeho vstupní hodnotou, zejména však platí, že individuálně může být efekt aplikované terapie výrazně odlišný od průměrného účinku, kterého je dosahováno v klinických, randomizovaných studiích.

V současnosti je k dispozici několik souhrnných analýz a metaanalýz [6–9], které popisují účinek léčby založené na inkretinech. Jejich výsledky jsou blízké – gliptiny snižují glykovaný hemoglobin proti placebo o průměrných 0,8–1 % (s excessem zlepšení o 3,5 % při léčbě kombinací sitagliptinu s metforminem u velmi špatně kompenzova-

ných pacientů). V klinických studiích, které srovnávají jejich účinek s aktivním komparátorem, jsou plně srovnatelné s jinou antidiabetickou terapií. Podle současného stavu poznání je tedy klinická efektivita terapie gliptiny plně dostačující. Agonisté receptoru pro GLP 1 mají účinnost vyšší, průměrný pokles glykovaného hemoglobinu při léčbě exenatidem BID (aplikovaný 2krát denně) je okolo 1,1 % glykovaného hemoglobinu [6], většího poklesu glykovaného hemoglobinu je dosaženo při terapii liraglutidem (přímé srovnání s exenatidem ve studii LEAD 6, v celém souboru větší pokles glykovaného hemoglobinu při terapii liraglutidem o 0,33 % glykovaného hemoglobinu [10]). Exenatid QW je nová aplikační forma exenatidu, která umožňuje aplikaci injekce jednou týdně. Ve srovnání s exenatidem BID je účinnost vyšší (pokles glykovaného hemoglobinu po 30 týdnech terapie exenatidem QW o 1,9 % proti 1,5 % u exenatidu BID, studie DURATION 1 [11]), má méně nežádoucích účinků charakteru dyspeptických potíží.

Bezpečnost terapie založené na inkretinech

Krátkodobá bezpečnost inkretinové terapie je dobře prozkoumána a lze ji považovat za dostatečnou. O průkazu dlouhodobé bezpečnosti lze hovořit až po 5–10 letech běžného užívání v klinické praxi (týká se dlouhodobě podávané terapie, mezi níž antidiabetika jistě patří). Takto dlouho na trhu je pouze sitagliptin [12] a exenatid BID. Údaje získané doposud z klinických studií svědčí pro bezpečnost inkretinové léčby, publikovány jsou práce se sledováním 2 a 3 let.

Zásadní výhodou inkretinové terapie je minimální riziko hypoglykemie, což je vlastnost ze současného pohledu velmi významná. Obecně má tato léčba incidenci nežádoucích účinků blízko placebo s výjimkou dyspeptických potíží při léčbě agonisty GLP1R. V metaanalýzách byla nalezena mírně vyšší rizika

infekce dýchacích a močových cest při terapii gliptiny [6].

Celkově lze konstatovat, že inkretinová terapie se zdá být bezpečnější než většina doposud užívaných antidiabetik, což by v budoucnosti mohlo vést při srovnatelném, či dokonce mocnějším klinickém účinku k tendenci tuto terapii upřednostnit.

Další pozitivní účinky inkretinové terapie

Gliptiny jsou váhově neutrální, nemají signifikantní vliv na lipidy ve stavu nalačno. Agonisté GLP1R snižují tělesnou hmotnost konzistentně ve všech studiích v úvodu terapie o průměrných 3–5 kg. Snížení tělesné hmotnosti je trvalé, i po delší době pokračuje, i když pomaleji.

Inkretinová terapie a kardiovaskulární riziko

Inkretinová terapie je postavena na účinku GLP-1, který vykazuje řadu příznivých efektů na kardiovaskulární systém v experimentu i v klinických pokusech. Podle vyčerpávajících přehledů [13,14] GLP-1 zlepšuje významně endoteliální dysfunkci, snižuje inzulinorezistenci v srdci, zlepšuje vstup glukózy do kardiomyocytů, má jistý vazodilatační efekt, zvyšuje natriurezu. V experimentu zlepšuje GLP-1 zotavení po ischemickém infarktu a kontraktilitu myokardu. Infuze GLP-1 zmenšuje velikost infarktu. GLP-1 zlepšuje výkonnost levé komory srdeční (experimentální údaje a malá klinická studie u pacientů se selháním srdečním) a snižuje systémový krevní tlak. GLP-1 kladně ovlivňuje některé procesy v experimentálním modelu vzniku a rozvoje aterosklerózy.

Inkretinová terapie ovlivňuje pozitivně kardiovaskulární rizikové parametry. Gliptiny mají váhově neutrální efekt, agonisté GLP1R snižují tělesnou hmotnost a zmenšují obvod pasu. Inkretinová terapie snižuje krevní tlak nezávisle na snížení hmotnosti. Vliv na lipidy není konzistentní, agonisté GLP1R zlepšují triacylglyceroly, v metaanalý-

zách se snižuje mírně i LDL-cholesterol. Významný pokles je při inkretinové léčbě zaznamenán u postprandiální glykemie, která je považována za nezávislý kardiovaskulární rizikový faktor. Konečně, inkretinová léčba zlepšuje významně kompenzaci diabetu, a to přitom s minimálním rizikem hypoglykemie, která sama o sobě zvyšuje riziko kardiálních komplikací.

Konkrétní data o snížení kardiovaskulárních komplikací či mortality pro inkretinovou terapii jsou zatím sporadická. Ve sdružených analýzách publikovaných studií je však konzistentní a zřetelná tendence snížení kardiovaskulárních komplikací u všech zástupců inkretinové terapie. Nově byla publikována podrobná analýza pro exenatid, který snižuje statisticky významně riziko kardiovaskulárních komplikací podle zvolené metodiky o 16–20 % proti jiné antidiabetické terapii [15].

Pro všechny významné zástupce inkretinové terapie byly navrženy a jsou realizovány dlouhodobé prospektivní klinické studie hodnotící klinický přínos ve snižování incidence kardiovaskulárních komplikací. Teprve ty mohou potvrdit naději do této léčby vkládané. V případě, že bude prokázáno snížení kardiovaskulárního rizika, inkretinová terapie se stane vedle metforminu terapií první volby.

Farmakoekonomika inkretinové terapie

Z hlediska farmakoekonomického prokázala podrobná studie, že gliptiny obecně jsou stejně účinné jako glitazony, jsou zatíženy menším počtem nežádoucích účinků a cena léčby vyjádřená pomocí QALY je mírně nižší [16]. V porovnání liraglutidu s glimepiridem pomocí modelu CORE vyznívá dlouhodobá modelace pro komplikace, přežívání a cenu jednoznačně příznivěji pro liraglutid [17].

Závěr

Inkretinová terapie je jistě pokrokem ve vývoji léčebných možností diabetu 2. typu. Na základě doposud uveřej-

něných dat lze shrnout, že se jedná o léčbu účinnou, bezpečnou a efektivní. Její předností je nízké riziko hypoglykemie a pozitivní účinek na tělesnou hmotnost ve srovnání s léčbou standardní.

Doposud publikované údaje svědčí konzistentně pro snížení kardiovaskulárního rizika. Pokud budou tyto údaje potvrzeny výsledky dlouhodobých prospektivních studií, stane se inkretinová terapie spolu s metforminem základní léčbou pro diabetes 2. typu.

Literatura

1. Anagnostis P, Athyros VG, Adamidou F et al. Glucagon-like peptide-1-based therapies and cardiovascular disease: looking beyond glycaemic control. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 302–312.
2. Ahrén B. Gut peptides and Type 2 diabetes mellitus treatment. *Curr Diab Rep* 2003; 3: 365–372.
3. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and Safety of Incretin Therapy in Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 194–206.
4. Best JH, Hoogwerf BJ, Herman WH et al. Risk of cardiovascular disease events in patients with type 2 diabetes prescribed the glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist exenatide twice daily or other glucose-lowering therapies: a retrospective analysis of the LifeLink database. *Diabetes Care* 2011; 34: 90–95.
5. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G et al. 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.
6. D'Alessio DA, Vahl TP. Glucagon-like peptide 1: evolution of an incretin into a treatment for diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286: E882–E890.
7. Davidson MH. Cardiovascular effects of glucagonlike peptide-1 agonists. *Am J Cardiol* 2011; 108 (3 Suppl): 33B–41B.
8. Demuth HU, McIntosh CH, Pederson RA. Type 2 diabetes-therapy with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1751: 33–44.
9. Dhillon S. Sitagliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2010; 70: 489–512.
10. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K et al. DURATION-1 Study Group. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: A randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008; 372: 1240–1250.
11. Karasik A, Aschner P, Katzeff H et al. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor for the treatment of patients with type 2 diabetes: a review of recent clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 489–496.
12. Gilbert MP, Pratley RE. Efficacy and Safety of incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2009; 122; S11–S24.
13. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K et al. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 753–768.
14. Fakhoury WK, Lereun C, Wright D. A Meta-Analysis of Placebo-Controlled clinical Trials Assessing the Efficacy and Safety of Incretin-Based Medications in Patients with Type 2 Diabetes. *Pharmacology* 2010; 86: 44–57.
15. Waugh N, Cummins E, Royle P et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010; 14: 1–248.
16. Williams-Herman D, Engel SS, Round E et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord* 2010; 10: 7.
17. Sullivan SD, Alfonso-Cristancho R, Conner C et al. A simulation of the comparative long-term effectiveness of liraglutide and glimepiride monotherapies in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 1280–1288.

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
www.fnmotol.cz
e-mail: milan.kvapil@lfmotol.cuni.cz

Doručeno do redakce: 10. 10. 2011



U pacientů s diabetem 2. typu
Můžete více než snížit glykémii.
**Zasáhněte diabetes
u kořenů.**

SPC na další straně

NOVINKA
VICTOZA®
liraglutid injekce