

Nové léky v terapii diabetes mellitus 2. typu

M. Kvapil

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

Souhrn: Cílem vývoje nové terapie pro léčbu diabetu 2. typu je dosažení větší bezpečnosti a lepší účinnosti. Nově byly registrovány lixisenatid, exenatid QW, dapagliflozin a inzulin degludec. Ve vývoji jsou gliptiny s aplikací 1krát týdně a další látky.

Klíčová slova: terapie diabetes mellitus 2. typu – gliptiny – exenatid – lixisenatid – inzulin degludec – dapagliflozin

New drugs in type 2 diabetes mellitus therapy

Summary: The objective in developing a new type 2 diabetes therapy is to achieve greater safety and better efficacy. Newly registered drugs include lixisenatide, QW exenatide, dapagliflozin and insulin degludec. Once weekly gliptins and other substances are under development.

Key words: type 2 diabetes mellitus therapy – gliptins – exenatide – lixisenatide – insulin degludec – dapagliflozin

Úvod

Zvyšující se prevalence diabetes mellitus 2. typu a rozpoznání patofyziologických souvislostí s rizikem komplikací vedly k postulaci nových terapeutických paradigmat. Souběžně bylo investováno do výzkumu a vývoje nových léků. Výsledkem tohoto vývoje je expanze nových léčebných možností, které jsou v současnosti implementovány do běžné klinické praxe.

Inkretinová terapie

GLP-1 (glucagon-like peptid 1) zpo-
maluje vyprazdňování žaludku, zvyšuje citlivost β buněk k sekrečním podnětům, upravuje kvalitu sekrece inzulinu (obnovuje I. fázi inzulinové sekrece), snižuje sekreci glukagonu, a proto snižuje výdej glukózy hepatocyty, snižuje chuť k jídlu. Při kontinuální infuzi GLP-1 se zlepšuje kompenzace diabetu, GLP-1 ovlivňuje významně postprandiální glykemii i glykemii nalačno. Účinek na sekreci inzulinu je tzv. glukózo-dependentní. To znamená, že se neprojevuje při normální nebo snížené glykemii, taktéž ustává při poklesu postprandiální glykemie na normální hodnotu. Terapeutické využití GLP-1 je možné v současnosti 2 způsoby.

Gliptiny inhibují aktivitu dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP 4), enzymu, který

rozkládá hormon GLP-1. Při léčbě gliptiny se zvyšuje hladina endogenně produkovaného GLP-1 na 2–3násobek. Výsledkem je znovunastolení fyziologických poměrů v regulaci metabolismu u pacientů s diabetem 2. typu.

Agonisté receptoru pro GLP-1 (GLP-1R) jsou peptidové molekuly odolné vůči účinku DPP 4, které mají afinitu k GLP-1R. Navazují se na receptory pro GLP-1 v cílových tkáních, aktivují je a výsledný účinek je shodný s lidským GLP-1.

Gliptiny

První molekulou, která byla registrována pro klinické použití, byl sitagliptin, záhy přibýly vildagliptin, saxagliptin a linagliptin, uvedení dalších látek je očekáváno v nejbližší době.

V poslední době bylo uveřejněno několik metaanalýz, které potvrzují účinnost a bezpečnost gliptinů. V recentním zhodnocení bezpečnosti bylo analyzováno celkem 53 randomizovaných klinických studií, ve kterých bylo sledováno celkem 20 312 pacientů. Riziko velkých kardiálních příhod bylo sníženo statisticky významně o 31,1 % (OR 0,689; 95% CI 0,532–0,899; $p = 0,006$) v porovnání s léčbou placebem či komparátorem. Současně nebylo nalezeno vyšší riziko pro vznik malignit či pan-

kreatitidy [1]. Pozdější metaanalýza, která zahrnula 67 randomizovaných klinických studií [2], neprokázala zvýšený počet nežádoucích účinků v porovnání s placebem. Riziko hypoglykemie bylo srovnatelné s placebem (RR 0,92; 95% CI 0,74–1,15) a významně nižší ve srovnání se sulfonylureou (RR 0,20; 95% CI 0,17–0,24). V další metaanalýze bylo potvrzeno, že gliptiny mají potenciál snížení glykovaného hemoglobinu odpovídající jiným perorálním antidiabetikům, incidence nežádoucích účinků je shodná s placebem [3].

První studie, která hodnotila efekt adice gliptinů k léčbě inzulinem u pacientů s diabetem 2. typu, byla publikována v roce 2010. Sitagliptin byl přidán ke stávající léčbě samotným inzulinem či kombinaci inzulinu s metforminem u nedostatečně kompenzovaných pacientů s diabetem 2. typu [4]. Inzulin byl aplikován v této studii v různých režimech. Absolutní pokles glykovaného hemoglobinu činil po 24 týdnech terapie v aktivní větvi statisticky vysoce významných 0,6 %, ve větvi placebové nedošlo ke změně. U neselektované populace pacientů s diabetem 2. typu je tento výsledek výborný. Nebylo současně zaznamenáno zvýšení tělesné hmotnosti. Nově byl uveřejněn systematický přehled prací týkajících

cích se kombinace inkretinové terapie s inzulinem [5]. Autoři konstatují, že přestože počet prací týkajících se této problematiky je doposud nevelký, jeví se tato kombinace jako perspektivní. Z analýzy změn glykemických profilů u nemocných léčených bazálním analogem a jejich srovnání se změnami u pacientů léčených léčbou založenou na inkretinech je zřejmé, že u řady pacientů by bylo možno kombinací obou způsobů terapie získat velmi dobrý léčebný efekt [6].

Vrší se experimentální doklady o příznivém vlivu GLP-1 na myokard, které jsou stvrzovány pilotními klinickými studiemi [7]. Terapie založená na inkretinech je nadějí pro další snížení kardiovaskulární mortality. V běhu je studie SITAGRAMI [8], která hodnotí vliv sitagliptinu s další specifickou terapií u osob s akutním infarktem myokardu. Zásadní výsledky však přinesou prospektivní studie, jako jsou TECOS (sitagliptin), SAVOR TIMI (saxagliptin), CAROLINA (linagliptin) a další, což jsou prospektivní studie, které hodnotí vliv terapie gliptiny na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu u pacientů s diabetem 2. typu [9].

V roce 2012 byly uveřejněny výsledky studie fáze II s novým gliptinem, který má kódové označení MK-3102. Jeho zásadní výhodou ve srovnání se stávajícími gliptiny je dlouhý poločas účinku, který umožňuje aplikaci 1krát týdně [10]. Studie hodnotila efekt MK-3102 proti placebo v monoterapii u pacientů s diabetem 2. typu nedostatečně kompenzovaných životosprávou. Randomizováno bylo 685 pacientů, testovaná dávka aktivní léčby byla v rozmezí 0,25–25 mg 1krát týdně. Primární konečný ukazatel byla změna glykovaného hemoglobinu proti placebo. U pacientů, kteří byli léčeni dávkou 25 mg 1krát týdně, došlo k významnému poklesu glykovaného hemoglobinu o 0,71 % v porovnání s placebem, ve všech skupinách došlo také k statisticky významnému snížení postprandiální glykemie (v porovnání s placebem o 1,1–2,5 mmol/l). Incidence

hypoglykemických příhod byla srovnatelná s placebem (placebo 1 %, aktivní léčba 0–2 %). V současnosti jsou registrovány další studie, z nichž nejzajímavější je dlouhodobá studie hodnotící kardiovaskulární bezpečnost. Plánováno je zařazení 4 000 probandů [11].

MK-3102 je velmi nadějnou alternativou léčby standardními gliptiny. Aplikace 1krát týdně při zachování stejné účinnosti a nízkého rizika nežádoucích účinků může významně zlepšit compliance pacientů, a tak zlepšit výsledky terapie.

Gliptiny se zařadily ke standardní farmakoterapii diabetu 2. typu. Je možné je použít prakticky ve všech klinických situacích, účinkují dobře, snižují glykovaný hemoglobin významně při srovnání s placebem, účinnost je srovnatelná s metforminem či sulfonylureou. Terapie je zatížena minimálním rizikem hypoglykemie. Nejnovější údaje potvrzují jejich celkovou bezpečnost [12].

Agonisté receptoru pro GLP-1

V České republice jsou k dispozici exenatid a novější liraglutid. Název sloví agonistů GLP-1R není ustáleno, z klinického hlediska bude zřejmě účelné dělení na prandiální (snižují významně zejména postprandiální glykemii – exenatid) a non-prandiální (snižují efektivně glykemii během celých 24 hod – liraglutid). Exenatid je registrován v nové galenické formě (exenatid QW) a novou látkou ze skupiny prandiálních agonistů GLP-1R je lixisenatid, který byl v roce 2013 registrován pro klinické použití v Evropské unii [13].

Exenatid QW

Exenatid je syntetickou, biotechnologicky vyrobenou obdobou molekuly, která se v přírodě nalézá ve slinách ještěra *Gila monster* a nazývá se exendin-4 [14]. Více než 50 % molekuly exenatidu se shoduje s lidským GLP-1. Exenatid vykazuje shodnou afinitu k receptoru pro GLP-1, současně však odolává inaktivaci enzymem DPP 4, jeho účinnost je dobrá [15,16]. Relativní nevýhodou je krátký biologický polo-

čas (4 hod), v jehož důsledku je nutno aplikovat exenatid 2krát denně. Proto byla vyvinuta forma exenatidu QW, v níž je molekula exenatidu zabudována do PLG [poly-(D,L-lactide-co-glycolide)] mikrosfér [17]. PLG je v organismu degradován (rozložen na organické kyseliny, které jsou metabolizovány na CO₂ a vodu), umožňuje zpomalit vstřebávání léku, a tím vyrovnat jeho působení v organismu. Po subkutánní aplikaci dochází k postupné hydrataci mikrosféry, účinná látka se postupně uvolňuje a difunduje do okolí, odkud je dále vstřebávána do krevního oběhu. Při aplikaci 1krát týdně (QW) je dosaženo terapeutické koncentrace po 3 aplikacích, ustáleného stavu obvykle po 6–7 týdnech [17].

Klinická účinnost exenatidu QW byla zhodnocena v sérii klinických studií s názvem DURATION. Exenatid QW je přímo porovnáván s exenatidem aplikovaným 2krát denně, se sitagliptinem, pioglitazonem, inzulinem glargin a liraglutidem. Plán studií je shodný, pacienti s diabetem 2. typu neuspokojivě kompenzovaným stávající terapií (farmakologickou či nefarmakologickou) jsou randomizováni do větví s exenatidem QW a porovnávaným lékem [18–20]. V přímém porovnání je účinnost ve smyslu snížení glykovaného hemoglobinu při léčbě exenatidem QW mírně větší ve srovnání s exenatidem aplikovaným 2krát denně (rozdíl 0,4–0,7 % glykovaného hemoglobinu). V přímém porovnání s komparátory (inzulin glargin, pioglitazon, sitagliptin; rozdíly o 0,2–0,6 % výsledné změny glykovaného hemoglobinu) bylo dosaženo většího poklesu glykovaného hemoglobinu při terapii exenatidem QW.

Exenatid QW snižuje významně tělesnou hmotnost, pokles hmotnosti je srovnatelný s exenatidem aplikovaným 2krát denně. Terapie exenatidem QW vede pravidelně k poklesu krevního tlaku, snížení systolického krevního tlaku je v rozmezí od 3 do 9 mm Hg, snížení diastolického krevního tlaku je v rozmezí od 1,5 do 3 mm Hg. Exe-

natid QW pozitivně ovlivňuje lipidogram (pravidelný mírný pokles celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a triacylglycerolů, minimální změna HDL-cholesterolu) [19].

Exenatid QW vykazuje nižší incidenci gastrointestinálních nežádoucích účinků (dyspepsie, nevolnost, zvracení) proti exenatidu aplikovanému 2krát denně, nicméně incidence těchto nežádoucích účinků je významně vyšší v porovnání s terapií inzulinem glargin, sitagliptinem, pioglitazonem [17,20]. Incidence hypoglykemie závažné či nezávažné je minimální, vyjma terapie inzulinem glargin je srovnatelná s komparátory [20].

Exenatid je polypeptid, může vyvolat tvorbu protilátek, vyšší titr protilátek mohl v některých případech ovlivnit výsledný efekt terapie [21]. Analýza neprokázala, že by léčba exenatidem QW mohla zvýšit riziko vzniku pankreatitidy.

Exenatid QW zvyšuje účinnost standardního exenatidu, snižuje incidenci nežádoucích účinků ze strany gastrointestinálního traktu, je dobře přijímán pacienty [19].

Lixisenatid

Lixisenatid je novým syntetickým prandiálním agonistou GLP-1R. Molekula je odvozena od exendinu, který byl modifikován odstraněním prolinu a navázáním sekvence 6 molekul lysinu. Lixisenatid vykazuje současně vysokou afinitu k GLP-1R, která je přibližně 4krát vyšší než u nativního GLP-1. Eliminační poločas lixisenatidu je přibližně 3 hod. Na základě výsledků klinických studií fáze II bylo 20 µg lixisenatidu definováno jako optimální terapeutická dávka [22,23]. Účinnost a bezpečnost lixisenatidu v různých terapeutických schématech byla zkoumána v programu studií s akronymem GetGoal, do kterého bylo zahrnuto přes 5 000 osob.

V 28denní prospektivní, randomizované, multicentrické otevřené studii prokázal lixisenatid (dávka 20 µg od 2. týdne) významnější vliv na post-

prandiální glykémii v porovnání s liraglutidem (dávka 1,8 mg od 3. týdne). Hodnocena byla plocha pod křivkou, absolutní hodnoty glykemie a exkurze (snížení o 3,9 mmol při léčbě lixisenatidem oproti 1,4 mmol/l při léčbě liraglutidem). Liraglutid snížil více glykémii nalačno (snížení o 1,3 mmol/l po liraglutidu oproti 0,3 mmol/l po lixisenatidu). Změna glykovaného hemoglobinu byla podobná, pokles z 7,2 % na 6,9 % po lixisenatidu a snížení z 7,4 % na 6,9 % po terapii liraglutidem [24].

S ohledem na farmakologický profil lixisenatidu lze očekávat, že bude významným přínosem pro terapii diabetes 2. typu zejména v kombinaci s terapií bazálním inzulinovým analogem. Do studie GetGoal Duo 1 bylo zahrnuto 446 pacientů s diabetes 2. typu s nedostatečnou kompenzací při léčbě perorálními antidiabetiky. K terapii byl přidán inzulin glargin a titrován po dobu 12 týdnů. Poté byl částí osob přidán k terapii lixisenatid, po dalších 24 týdnech byl vyhodnocen primární konečný ukazatel – glykovaný hemoglobin. Inzulin glargin snížil glykovaný hemoglobin z 8,6 % na 7,6 % (DCCT). Přidání lixisenatidu snížilo v 2. periodě glykovaný hemoglobin o 0,71 % (DCCT), což bylo statisticky významně více v porovnání s placebem (snížení o 0,4 %, inzulin glargin byl dále titrován). Oproti placebu snížil lixisenatid významně postprandiální glykémii 2 hod po standardizované snídani o 3,2 mmol/l [25]. Účinnost lixisenatidu byla porovnána i s exenatidem v prospektivní, multicentrické studii u pacientů s diabetes 2. typu nedostatečně kompenzovaných metforminem s názvem GetGoal X [26]. Lixisenatid prokázal noninferioritu (snížení glykovaného hemoglobinu o průměrných $0,79 \pm 0,05$ % po lixisenatidu 20 µg 1krát denně oproti snížení o průměrných $0,96 \pm 0,05$ % po exenatidu 10 µg 2krát denně).

Typickým nežádoucím účinkem při léčbě agonisty GLP-1R jsou nevolnosti. V porovnání s placebem je incidence gastrointestinálních nežádou-

cích účinků při terapii lixisenatidem 4–5krát vyšší, shodně s ostatními agonisty GLP-1R však tyto potíže během několika týdnů ustávají a jsou relativně zřídka důvodem pro ukončení terapie. V přímém srovnání s exenatidem (GetGoal X) lixisenatid vykazoval nižší incidenci nežádoucích účinků ze strany zažívacího traktu [26]. Incidence hypoglykemie je nízká, při monoterapii lixisenatidem byla ve studii Fonseca et al shodná s placebem [23,27].

Farmakologický profil lixisenatidu jej odlišuje od stávajících molekul, a umožňuje tak cílenější výběr terapie s ohledem na individuální profil pacienta.

Inzulinový analog degludec

Humánní inzulin (zejména NPH) aplikovaný podkožně nemá ideální farmakokinetiku. Tato skutečnost byla důvodem pro vývoj nových molekul – inzulinových analogů. Cílem byla snaha o zlepšení farmakokinetiky a farmakodynamiky. První 2 inzuliny, glargin a detemir, jsou běžně k dispozici, nově byl vyvinut inzulin degludec. Po subkutánní aplikaci se hexamery inzulinu degludec spojí navzájem – dojde ke vzniku obrovské molekuly, multihexameru [28]. Posléze dochází k disociaci zinku, a molekula se tak rozpadá postupně na dimery a monomery, které jsou absorbovány do cirkulace. Výsledkem je poločas účinku 24 hod, doba účinku asi 42 hod. Po dosažení rovnovážného stavu dosahuje velmi plochého a stabilního farmakokinetického profilu. V klinických studiích III. fáze byly zkoušeny různé režimy podávání, podávání obden se neosvědčilo. Zdá se, že velkou výhodou inzulinu degludec bude možnost aplikovat jej v rozmezí několika hodin bez ovlivnění účinku, což jistě zlepší compliance pacientů.

Inzulin degludec je určen k léčbě jak pacientů s diabetes mellitus 1. typu jako součást režimu bazál-bolus, tak k léčbě pacientů s diabetes mellitus 2. typu v kombinaci s perorálními antidiabetiky a/nebo preprandiálním inzulinem [29,30].

Tab. 1. Fáze vývoje jednotlivých molekul inhibitorů SGLT 2.

Název látky	Fáze vývoje
dapagliflozin	registrován v EU
canagliflozin	registrován v USA
ipragliflozin	II
empagliflozin	III
luseogliflozin	III
topogliflozin	III
remogliflozin	II

Nespornou výhodou je plochý profil se sníženým rizikem výskytu hypoglykemií, především v nočních hodinách, v porovnání s inzulinem NPH. Jeho ultradlouhý účinek snižuje i možnost vzniku ketoacidózy při opomenutí každodenní aplikace bazálního inzulínu u pacientů s diabetes mellitus 1. typu. Váhový přírůstek v průběhu léčby inzulínem degludec byl srovnatelný s léčbou inzulínovými analogy glargin a detemir. Inzulín degludec byl v klinických studiích dobře tolerován a nebyly pozorovány žádné závažné nežádoucí účinky.

Pro klinické použití se předpokládá vývoj premixované kombinace s inzulínem aspart v poměru 70 (IDeg) : 30 (IAsp) a 55 (IDeg) : 45 (IAsp). V současnosti je inzulín registrován pro klinické užití v Evropě.

Glifloziny: inhibitory SGLT 2

Glukóza, jako malá molekula, prochází přes glomerulární membránu a dostává se do tubulů s ultrafiltrátem v koncentraci shodné s plazmou. V tubulech je vychytávána a transportována zpět do krve transportéry SGLT 2 (sodíko-glukózový kotransportér typu 2). Po vysycení transportní kapacity se vyvine glykosurie, protože se nestačí glukóza vstřebat. U pacientů s diabetes, v důsledku hyperglykemie, a tedy většího přefiltrovaného množství glukózy, dochází ke zmnžení počtu SGLT 2 v epitelech tubulů. Je to adaptace na zvýšenou nabídku glukózy v primárním ultrafiltrátu [31].

Glifloziny inhibují zpětný transport glukózy v ledvinných tubulech, a to cestou inhibice glukózových transportérů SGLT 2. Důsledkem je glykosurie, významná část přefiltrované glukózy se ztrácí močí. Výsledkem je pak snížení glykemie a ztráta energie (ztráta 100 g glukózy denně se promítne do energetické bilance jako úbytek 400 kcal) [37].

Dapagliflozin byl registrován jako první zástupce této nové skupiny antidiabetik v Evropě. Základní terapeutická dávka je 10 mg 1krát denně, je indikován pro monoterapii nebo kombinovanou terapii včetně kombinace s inzulínem. Ve vývoji a výzkumu je celá řada dalších látek (tab. 1), canagliflozin je již registrován v USA [32,33].

Dapagliflozin je vysoce selektivní inhibitor SGLT 2. Po jeho podání je snížena reabsorpce glukózy v proximálním tubulu, denní ztráty glukózy jsou přímo úměrné dávce dapagliflozinu, denní ztráty glukózy močí jsou do 70 g. Nejčastější nežádoucí účinky jsou dyspepsie, průjem, nauzea, mykotické infekce genitálu. Průměrná incidence uroinfekcí je celkem 4,3 % vs 3,7 % po 24 týdnech, u žen po 24 týdnech 7,7 % vs 6,6 %. Pro infekce genitálu, často mykotické, s vyšší incidencí u žen, je RR 3,42, incidence u léčené skupiny byla celkem 4,8 % oproti 0,9 % při terapii placebem, po 24 týdnech, u žen 6,9 % proti 1,5 % při terapii placebem. Běžným nálezem je zvýšení objemu moči (do 400 ml/24 hod), v souvislosti se zvýšením diurézy jsou obvyklé mírné známky hemokoncentrace [33–36].

U osob s diabetes snižuje dapagliflozin glykovaný hemoglobin o 0,5–0,8 % ve srovnání s placebem po 12týdenní terapii. Pokles tělesné hmotnosti činil ve studiích od 2,4 do 3,5 kg/12 týdnů terapie, přibližně 2násobek poklesu hmotnosti po placebu. V přímém srovnání terapie glipizidem a dapagliflozinem je rozdíl hmotnosti po 52 týdnech 4,7 kg [36]. Dapagliflozin snižuje obvod pasu, objem viscerálního i podkožního tuku, snižuje urikemii, mírně zvyšuje HDL-cholesterol

a snižuje triacylglyceroly, snižuje mírně systolický krevní tlak [36,37].

Speciální pozornost byla věnována riziku vzniku nádorů při terapii dapagliflozinem, protože v některých studiích byl zachycen numericky větší počet případů karcinomu. Podrobný rozbor v rámci registračního řízení však nenašel prokazatelný vztah k terapii.

Analýza výskytu kardiovaskulárních komplikací ve studiích II. a III. fáze neprokázala zvýšené riziko ve vztahu k terapii dapagliflozinem. V obecné rovině by měly glifloziny kardiovaskulární riziko spíše snižovat (snížení glykemie, snížení hmotnosti, pozitivní vliv na diabetickou dyslipidemii a krevní tlak) [37].

Je zřejmé, že u nové skupiny antidiabetik, která navíc účinkuje cestou v klinice doposud neužívanou, budou hledány optimální indikace nejen na základě výsledků klinických studií, ale i cestou zpětné vazby z běžné klinické praxe. V současnosti jsou k dispozici údaje o klinickém efektu u neselektované populace pacientů s diabetes 2. typu. Můžeme předpokládat, že glifloziny budou patrně účinkovat u všech pacientů, zejména u obézních, nedostatečně kompenzovaných pacientů, kteří mají špatnou adherenci k životosprávě, u nichž tedy obvyklý příjem sacharidů překračuje výrazně doporučené množství v diabetické dietě. Glifloziny mohou zabránit vzestupu hmotnosti, pokud budou přidány do kombinace při intenzifikaci terapie, byť jen na krátkou dobu. Účinek gliflozinů je nezávislý na sekreci inzulínu, proto budou efektivní i po delším průběhu diabetu 2. typu, na rozdíl od přímých sekretagog. Glifloziny by mohly být ideálním antidiabetikem u pacientů s významnou diastolickou dysfunkcí myokardu, u pacientů se sníženou ejekční frakcí – jejich diuretický efekt by přispíval ke snížení zátěže myokardu a potencoval efekt diuretik. Na druhé straně však budou mít minimální účinek u pacientů s renální insuficiencí. Je-li redukována glomerulární filtrace, nemůže se plně rozvinout úči-

nek, glifloziny nemohou způsobit dostatečně významnou glykosurii [38].

Canagliflozin vykazuje jistý stupeň inhibice SGLT 1 (transportéry, které se nalézají také ve střevním epitelu), což vede ke snížení vstřebávání glukózy. Důsledkem je významný vliv na postprandiální glykemii [39].

Souhrnně lze uzavřít, že inhibitory SGLT 2 jsou novou třídou antidiabetických léků, z nichž první – dapagliflozin – je již registrován ke klinickému užití. Jejich mechanismus účinku je předurčuje k pozici kombinované léčby u pacientů s diabetem 2. typu. Výhodnými vlastnostmi jsou dobrá účinnost, zatím malý počet nežádoucích účinků, malé riziko hypoglykemie, redukce tělesné hmotnosti, pozitivní vliv na krevní tlak. Prokázaný je i dobrý účinek na postprandiální glykemii. Zvýšené ztráty glukózy ovlivňují energetickou bilanci, výsledkem je konstantní snížení tělesné hmotnosti o několik kg během 3 měsíců v porovnání s placebem. Tento efekt přetrvává i po 2 letech terapie dapagliflozinem. Zůstávají však otevřené otázky, které se týkají rizika mykotických infekcí genitálu, a to zejména u žen. Tato komplikace postihuje téměř 10 % pacientů. Mírně zvýšená diuréza je dobře kompenzovatelná zvýšeným příjmem tekutin, incidence nežádoucích účinků, které mohou být vztaženy k hypohydrationi, je relativně nízká.

Glitazary

Receptory PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) jsou receptory jaderné, které po aktivaci ovlivňují řadu fyziologických dějů v organismu [40]. Obvykle se dělí na 3 podtypy – α , γ , δ (někdy označované jako β). Aktivace receptorů PPAR α zvyšuje syntézu HDL-cholesterolu, stimuluje zpětný transport cholesterolu a snižuje triacylglyceroly (efekt fibrátů). Aktivace PPAR γ zvyšuje citlivost k inzulínu, resp. snižuje inzulínovou rezistenci (efekt glitazonů). Aktivace PPAR δ snižuje adipozitu, tyto receptory ovlivňují funkci mitochondrií (oxidaci mast-

ných kyselin) a vývoj myocytů, velmi pravděpodobně také inzulínovou senzitivitu.

Velmi nadějnou molekulou byl aleglitazar [41], který vykazoval výborný vliv na kompenzaci diabetu, stejně jako na lipidy. Nicméně, v červenci 2013 byl jeho vývoj zastaven pro nežádoucí účinky. Aleglitazar tak následoval osud muraglitazaru a tesaglitazaru, jejichž vývoj byl zastaven pro zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací.

Duální aktivátory PPAR α/δ

Další možností, jak využít potenciálu aktivace receptorů PPAR, je kombinované ovlivnění receptorů PPAR α/δ . Publikováno bylo zatím velmi málo studií s duálními agonisty PPAR α/δ . Recentně byly uveřejněny výsledky krátkodobé studie s látkou GFT505, která je právě duálním agonistou receptorů PPAR α/δ [42].

Studie byla připravena jako prospektivní, randomizovaná, placebem kontrolovaná dvojitě zaslepená u pacientů s prediabetem či diabetickou dyslipidemií. Látka GFT505 statisticky významně snížila triacylglyceroly (o 16,7 %, resp. 24,8 %) a zvýšila HDL-cholesterol (o 7,8 %, resp. 9,3 %). Nebyla ovlivněna glykemie postprandiálně (120 min oGTT), pouze mírně se snížila glykemie nalačno (o 0,37 mmol/l), taktéž došlo ke zlepšení inzulínové rezistence hodnocené indexem HOMA. Výsledky jsou natolik nadějně, že se předpokládá další vývoj této látky.

Další oblasti výzkumu

Výzkum se soustřeďuje ještě na další oblasti s potenciálem využití pro terapii diabetu. Jsou syntetizovány a zkoumány tzv. chimérické peptidy, které v jedné molekule sdružují schopnost aktivovat GLP-1R a inhibovat receptor pro glukagon. Již delší dobu trvá snaha najít formu, která by umožnila perorální aplikaci inzulínu, jakož i snaha o nalezení látek, které by bezpečně aktivovaly inzulínový receptor. Podobnou cestou je testování nepeptidových molekul, které jsou schopny se vstřebávat

po perorálním podání a současně aktivují GLP-1R. Je podrobně studován vztah steroidů k diabetu [43] a stále pokračuje testování potenciálu inhibice 11 β -hydroxysteroidní dehydrogenázy typu 1, výsledkem této terapie je nejen snížení glykemie, ale i ovlivnění celé řady symptomů metabolického syndromu. Ve shodě se celosvětovým vzrůstem zájmu o účinky vitamínu D se uvažuje nejen o jeho preventivním působení, ale také o potenciálně příznivém vlivu na kompenzaci diabetu [44]. Oproti tomu vyhasíná vývoj inhalačního inzulínu, který přinášel celkem dobré efekty [45].

Závěr

Trvale se zvyšující globální prevalence diabetes mellitus a současně limity klasické terapie jsou impulsem pro vývoj nových léčiv, impulsem k testování možností ovlivnění nových oblastí metabolismu. Některé novinky jsou již registrovány, jiné budou k dispozici v dohledné době. Jistě však celá řada v současnosti slibně vypadajících možností se ukáže být nepoužitelná či vysoce riziková. Rád bych však na závěr zdůraznil, že si lze pouze obtížně představit terapii, která by byla dokonalou náhradou spolupráce pacienta, edukace a dodržování alespoň základních pravidel životního stylu.

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 (FN MOTOL).

Literatura

1. Monami M, Dicembrini I, Martelli D et al. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2011; 27 (Suppl 3): 57–64.
2. Gooßen K, Gräber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 1061–1072.
3. Park H, Park C, Kim Y et al. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2012; 46: 1453–1469.
4. Vilsbøll T, Rosenstock J, Yki-Järvinen H et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 167–177.
5. Rizos EC, Ntzani EE, Papanas N et al. Combination Therapies of DPP4 Inhibitors and GLP1 Analogues with Insulin in Type 2 Diabetic

- Patients: A Systematic Review. *Curr Vasc Pharmacol* 2012. In press.
6. Kvapil M. Léčba kombinací bazálního inzulínu a inkretinové terapie. In: Kvapil M (ed). *Diabetologie* 2013. Praha: Triton 2012; 163–169.
7. Jose T, Inzucchi SE. Cardiovascular effects of the DPP-4 inhibitors. *Diab Vasc Dis Res* 2012; 9: 109–116.
8. Theiss HD, Brenner C, Engelmann MG et al. Safety and efficacy of SITagliptin plus GRanulocyte-colony-stimulating factor in patients suffering from Acute Myocardial Infarction (SITAGRAMI-Trial) – rationale, design and first interim analysis. *Int J Cardiol* 2010; 145: 282–284.
9. Kvapil M. Sitagliptin pro rok 2013. In: Kvapil M (ed). *Diabetologie* 2013. Praha: Triton 2013; 147–157.
10. Gantz I, Chen M, Mirza A et al. Effect of MK-3102, a novel once-weekly DPP-4 inhibitor, over 12-weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2012; 55 (Suppl 1): S51.
11. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=MK-3102&Search=Search>.
12. Engel SS, Golm GT, Shapiro D et al. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 3.
13. Elkinson S, Keating GM. Lixisenatide: first global approval. *Drugs* 2013; 73: 383–391.
14. Ahrén B. Gut peptides and Type 2 diabetes mellitus treatment. *Curr Diab Rep* 2003; 3: 365–372.
15. Perušičová J, Haladová I, Piňhová P et al. Změny hmotnosti a kompenzace diabetu (HbA1c) u nemocných s diabetes mellitus 2. typu po přidání exenatidu (Byetta) ke stávající léčbě ve 28 diabetologických ambulancích v ČR – studie BIBY-I (sledování 3 až 12 měsíců). *Vnitř Lék* 2013; 59: 165–171.
16. Perušičová J, Piňhová P, Haladová I et al. Změny hmotnosti a kompenzace diabetu (HbA1c) u nemocných s diabetes mellitus 2. typu po přidání exenatidu (Byetta) ke stávající léčbě ve 28 diabetologických ambulancích v ČR – studie BIBY-II (sledování 24 měsíců). *Vnitř Lék* 2013; 59: 249–255.
17. Scott LJ. Exenatide extended-release: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2012; 72: 1679–1707.
18. Murphy CE. Review of the safety and efficacy of exenatide once weekly for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2012; 46: 812–821.
19. Best JH, Boye KS, Rubin RR et al. Improved treatment satisfaction and weight-related quality of life with exenatide once weekly or twice daily. *Diabet Med* 2009; 26: 722–728.
20. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S et al. Safety and efficacy of once-weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes over 84 weeks. *Diabetes Care* 2012; 35: 683–689.
21. Fineman MS, Mace KF, Diamant M et al. Clinical relevance of anti-exenatide antibodies: safety, efficacy and cross-reactivity with long-term treatment. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 546–554.
22. Ratner RE, Rosenstock J, Boka G. DRI6012 Study Investigators. Dose-dependent effects of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabet Med* 2010; 27: 1024–1032.
23. Horowitz M, Rayner CK, Jones KL. Mechanisms and clinical efficacy of lixisenatide for the management of type 2 diabetes. *Adv Ther* 2013; 30: 81–101.
24. Kapitzka C, Forst T, Coester HV et al. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 642–649.
25. Riddle MC, Forst T, Aronson R et al. Adding Once-Daily Lixisenatide for Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Newly Initiated and Continuously Titrated Basal Insulin Glargine: A 24-Week, Randomized, Placebo-Controlled Study (GetGoal-Duo 1). *Diabetes Care* 2013. In press.
26. Rosenstock J, Raccach D, Koranyi L et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in patients with T2DM insufficiently controlled on metformin (GetGoal-X). Poster presented at: 47th Annual Meeting of the EASD, September 12–16. 2011, Lisbon. *Diabetologia* 2011; 54 (Suppl 1): 1–42. Abstract 786.
27. Fonseca VA, Alvarado-Ruiz R, Raccach D et al. Efficacy and safety of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono). *Diabetes Care* 2012; 35: 1225–1231.
28. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res* 2012; 29: 2104–2114.
29. Heller S, Buse J, Fisher M et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 1489–1497.
30. Birkeland KI, Home PD, Wendish U et al. Insulin degludec in type 1 diabetes. A randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine. *Diabetes Care* 2011; 34: 661–665.
31. Wood IS, Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br J Nutr* 2003; 89: 3–9.
32. Clar C, Gill JA, Court R et al. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2012; 18: 2.
33. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2012; 12: 230–238.
34. Anderson SL, Marrs JC. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2012; 46: 590–598.
35. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 2015–2022.
36. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1020–1031.
37. Musso G, Gambino R, Cassader M et al. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Med* 2012; 44: 375–393.
38. Kvapil M. Glifloziny: inhibitory SGLT2. In: Kvapil M (ed). *Diabetologie* 2013. Praha: Triton 2013; 177–184.
39. Polidori D, Sha S, Mudaliar S et al. Canagliflozin Lowers Postprandial Glucose and Insulin by Delaying Intestinal Glucose Absorption in Addition to Increasing Urinary Glucose Excretion: Results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013. In press.
40. Charbonnel B. PPAR-alpha and PPAR-gamma agonists for type 2 diabetes. *Lancet* 2009; 374: 96–98.
41. Cavender MA, Lincoff AM. Therapeutic potential of alegitazar, a new dual PPAR- α/γ agonist: implications for cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010; 10: 209–216.
42. Cariou B, Zair Y, Staels B et al. Effects of the new dual PPAR α/δ agonist GFT505 on lipid and glucose homeostasis in abdominally obese patients with combined dyslipidemia or impaired glucose metabolism. *Diabetes Care* 2011; 34: 2008–2014.
43. Šimůnková K, Hampl R, Hill M et al. Adrenocortical function in young adults with diabetes mellitus type 1. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 122: 35–41.
44. Vondra K, Topolčan O, Janíčková-Žďárská D. Stane se vitamin D novým antidiabetikem? *Vnitř Lék* 2012; 58: 411–416.
45. Raskin P, Heller S, Honka M et al. Pulmonary function over 2 years in diabetic patients treated with prandial inhaled Technosphere Insulin or usual antidiabetes treatment: a randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 163–173.

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

Doručeno do redakce: 17. 6. 2013