

Možnosti terapie agonisty receptoru pro GLP1 u diabetiků s nefropatií

Alena Adamíková

Diabetologické centrum Interní kliniky Krajské nemocnice T. Bati, a.s., Zlín, přednosta MUDr. Jiří Latta

Souhrn

Inkretinový hormon GLP1 (glucagon-like peptid 1) má kromě vlivu na pankreas také efekty systémové. Renální exprese receptorů pro GLP1 a DPP4 je popisována v řadě experimentálních studií. Aktivace receptorů pro GLP1 v ledvinách má diuretické a natriuretické efekty zřejmě přes renální tubulární buňky a sodíkové transportéry. Preklinicky inkretinová terapie snižovala albuminurii, ovlivňovala glomerulosklerózu, oxidativní stres a fibrózu v ledvinách. Diabetická nefropatie je hlavní příčinou selhání ledvin. Při renální insuficienci jsou možnosti funkční a zároveň bezpečné kompenzace diabetu omezené. Léčba agonisty receptoru pro GLP1 u pacientů s diabetem 2. typu a nefropatií se z pohledu účinnosti i bezpečnosti jeví jako efektivní.

Klíčová slova: diabetes mellitus – agonisté receptoru pro GLP1 – nefropatie

Possibilities of therapy GLP1 RA for diabetics with nephropathy

Summary

The incretin hormone GLP1 (glucagon-like peptide 1) has also systemic effects besides its effects on the pancreas. The renal expression for the receptors GLP1 and DPP4 has been described in a whole line of experimental studies. Activation of the receptors for GLP1 in the kidneys has diuretic and natriuretic effects apparently through the renal tubular cells and sodium transporters. Pre-clinical incretin therapy decreased albuminuria, affected glomerulosclerosis, oxidative stress and fibrosis in the kidneys. Diabetic nephropathy is the major cause of kidney failure. In the course of renal insufficiency the functional possibilities and simultaneous safe compensation of diabetes are limited. The treatment GLP1 RA of patients with type 2 diabetes and nephropathy appear to be effective from the aspect of effectiveness and safety.

Keywords: diabetes mellitus – GLP1 RA – nephropathy

Úvod

Receptory pro GLP1 se vyskytují i v ledvinách. Ve studiích [1] se prokázala exprese v ledvinných cévách, glomerulárních a tubulárních buňkách. Inkretinový systém ovlivňuje sodíkovou a vodní homeostázu a ledvinné funkce. V preklinických studiích [2] s GLP1 receptorovými agonisty (GLP1 RA) a DPP4 inhibitory se také zjistilo funkční a histologické zlepšení v diabetických ledvinách. Ve studii na zdravé populaci bylo prokázáno [3], že infuze GLP1 RA měla na dávce závislý efekt na močovou exkreci natria beze změny glomerulární filtrace. Ve studii u zvířat s inzulin deficientním diabetem terapie exendinem 4 vedla k redukci albuminurie, prevenci glomerulární hypertrofie, infiltrace makrofágy v glomerulech a snížení glomerulární a tubulointersticiální fibrózy [4]. Preklinické studie tedy prokázaly přímé renoprotektivní efekty inkretinové terapie.

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) patří mezi největší rizikové faktory pro progresi chronického onemoc-

nění ledvin. Diabetická nefropatie se může vyvinout až u 20–40 % pacientů s diabetem. Diabetická nefropatie také patří mezi hlavní příčiny konečného stadia selhání ledvin. Kategorie chronického onemocnění ledvin podle poklesu glomerulární filtrace uvádí [tab.](#) V počátečních stádiích nefropatie je důležitá dobrá kompenzace diabetu v prevenci progresu onemocnění a v pokročilých stádiích je potřeba bezpečné terapie, která nebude zvyšovat riziko hypoglykemií a progresu kardiovaskulárních komplikací. Agonisté receptoru pro GLP1 splňují kritéria této terapie. Podle algoritmu léčby DM2T se zařazují do dvoj- a trojkombinace a je možná i kombinovaná terapie bazálního dlouhodobě působícího inzulínu s GLP1 RA a metforminem. Některé případy zhoršení funkce ledvin nebo akutního selhání při léčbě GLP1 RA byly způsobeny spíše prerenálně, dehydratací při zvracení či průjmech a současnou terapií diuretiky a ACE inhibitory.

Tab. Stadia diabetické nefropatie.
Upraveno podle [18]

stadium	charakteristika	albuminurie mg/l	GFR ml/min/1,73 m ² (ml/s/1,73 m ²)
stadium 1 poškození ledvin se zachovalou GFR			
1a	normální GFR	20–200 mikroalbuminurie	≥ 90 (≥ 1,5)
1b	normální GFR	> 200 makroalbuminurie	
stadium 2 poškození ledvin s poklesem GFR			
2a	lehké snížení	> 200	60–89 (1–1,5)
2b	středně těžké		30–59 (0,5–1)
2c	těžké snížení		15–29 (0,25–0,5)
2d	konečné selhání dialýza/ transplantace		< 15 (< 0,25)

GFR – glomerular filtration rate/glomerulární filtrace

Liraglutid

Liraglutid je GLP1 analog určený k léčbě DM2T. Má 97% homologii s nativním GLP1. Změna struktury spočívá v substituci lysinu v pozici 34 za arginin a dále navázání C16 řetězce na lysin v pozici 26. Tato modifikace a vazba na sérový albumin vede ke zpomalené absorpci a degradaci liraglutidu. Poločas eliminace se pohybuje kolem 10–15 hod a je možné podávání jen v jedné dávce. V klinických studiích má efekty na snížení hyperglykemie na lačno i postprandiálně, zvyšuje glukózodependentní sekreci inzulínu, masu B buněk a inhiboval apoptózu, snižoval glukagonemii. Při terapii dochází k poklesu tělesné hmotnosti a systolického krevního tlaku a je spojen s nízkým rizikem hypoglykemie. Není přednostně eliminován ledvinovou exkrecí. Léčba je zahájena dávkou 0,6 mg denně podkožně a po týdnu je zvýšena na 1,2 mg denně. Je možné i dávkování 1,8 mg denně u některých pacientů. Ve studii Scale Obesity and Prediabetes Trial byly zkoušeny efekty liraglutidu v dávce 3,0 mg ke cvičení a dietě [5]. Dávkování 3,0 mg liraglutidu vedlo ke snížení hmotnosti i zlepšení inzulínové sekrece a funkce. Liraglutid byl testován v programu studií fáze 3 LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes).

Metanalýza 6 studií LEAD [6] se zabývala daty pacientů s DM2T s normální renální funkcí, lehkou, střední nebo těžkou poruchou funkce. Ve studii byly renální funkce hodnoceny podle clearance kreatininu zjištěné Cockcroftovým-Gaultovým poměrem:

$(140 - \text{věk}) \times (\text{hmotnost v kg}) / 72 \times (\text{sérový kreatinin v mg/dl}) \times 0,85$ u žen

Normální funkce znamenala clearance kreatininu > 89 ml/min, mírná porucha 60–89 ml/min a střední a těžká porucha < 60 ml/min. Do sledování byli zahrnuti pacienti léčení 1krát denně liraglutidem v dávce 1,2 mg (n = 896) nebo 1,8 mg (n = 1 363) nebo place-

bem (n = 524) v monoterapii a v kombinační léčbě s perorálními antidiabetiky po dobu 26 týdnů. Poměr pacientů s jednotlivými stadii funkce ledvin byl napříč studijními skupinami podobný. Celkem bylo zařazeno 2 126 pacientů s normální renální funkcí, 571 s mírnou poruchou a 76 se střední a těžkou poruchou funkce ledvin. Vstupní hladina HbA_{1c} byla 8,2–8,4 %. Po 26 týdnech došlo ve skupině s aplikací 1,2 mg liraglutidu ve všech stádiích poruchy funkce ledvin a při normální funkci ledvin k podobnému poklesu HbA_{1c} (o 1,29 % při normální funkci, o 1,40 % při mírné poruše, o 1,34 % při střední a těžké poruše; $p < 0,001$). Podobně ve skupině s 1,8 mg liraglutidu byl pokles HbA_{1c} o 1,40 % s normální funkcí, 1,34 % s lehkou poruchou a o 1,39 % se střední a těžkou poruchou funkce ($p < 0,001$). Nebyl prokázán signifikantní efekt vstupní hladiny clearance kreatininu na změnu HbA_{1c} v některé z léčebných skupin ($p > 0,05$). Hmotnost a systolický tlak byly posuzovány po 26 týdnech terapie. Ve všech léčebných skupinách se snížila hmotnost oproti placebu, o 1,26 kg při 1,2 mg liraglutidu ($p < 0,01$), o 1,91 kg při 1,8 mg liraglutidu ($p < 0,001$) a nesignifikantně o 0,86 kg v placebové skupině ($p = 0,168$). Mezi jednotlivými kategoriemi poruchy funkce ledvin nebyl signifikantní rozdíl v poklesu hmotnosti. Léčba 1,8 mg liraglutidu snižovala signifikantně systolický krevní tlak v každé renální funkční kategorii oproti vstupní hodnotě. Liraglutidem léčení pacienti s normální funkcí ledvin oproti placebu vykazovali signifikantní pokles krevního tlaku, ve skupinách s poruchami funkce ledvin byla tendence k poklesu, ale nesignifikantnímu. Změny v sérovém kreatininu při 1,2 mg i 1,8 mg liraglutidu ve všech kategoriích poruchy funkce ledvin nebyly statisticky signifikantní ($p > 0,05$). Výskyt pacientů s nejméně 1 hypoglykemií byl podobný s dávkou 1,2 mg při normální a lehce postižené funkci ledvin oproti placebu. Při 1,8 mg byl výskyt menších hypoglykemií 13 % u normální funkce a 15 % u lehkého postižení ($p = 0,5505$). Rozložení pacientů s menší hypoglykemií po 26 týdnech léčby nebylo signifikantně odlišné mezi skupinou s normální funkcí a kategoriemi renálního postižení. Nausea se vyskytovala v začátku léčby liraglutidem, a pak se výskyt snižoval, ve skupině se středním a těžkým postižením ledvin byl pokles výskytu nauzey poněkud pomalejší. Probíhají studie s premixovaným preparátem, který obsahuje 1,8 mg liraglutidu a 50 U inzulínu degludek. Lehká porucha funkce ledvin ve studii neměla vliv v metaanalýze na účinnost a bezpečnost terapie liraglutidem.

Do studie LIRA-RENAL [7] bylo zařazeno 279 pacientů s DM2T se středně těžkým postižením ledvin (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) s průměrnou glomerulární filtrací 46,6 ml/min/1,73 m² (eGFR, MDRD) v léčebné skupině s aplikací 1,8 mg liraglutidu a 46,9 ml/min/1,73 m² v placebové větvi, poměr albumin : kreatinin 44,3 vs 41,8 mg/mmol, HbA_{1c} 8,08 % vs 8,00 %, BMI 33,4 vs 34,5 při placebu. Po 26 týdnech léčby došlo při liraglutidu k signifikantnímu poklesu HbA_{1c} o 1,05 % vs 0,38 ($p < 0,0001$), většímu výskytu pacientů

s $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ 52,8 % vs 19,5 % ($p < 0,0001$). Signifikantně více pacientů s liraglutidem než placebem mělo $\text{HbA}_{1c} < 7\%$, bez hmotnostních příbytků a bez menších nebo těžkých hypoglykemií 27,9 % vs 8,5 % ($p < 0,0001$). Výskyt hypoglykemií při liraglutidu 1,8 mg u pacientů se středně těžkým postižením ledvin byl 5,7 % vs 10,9 % při placebu ($p = 0,07$). Poměr albumin : kreatinin neměl signifikantní rozdíl, nedošlo rovněž k ovlivnění hladiny amylázy a lipáz.

Na konci roku 2014 došlo ke změně SPC [8] liraglutidu a u pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 60–90 ml/min resp. 30–59 ml/min) není nutná žádná úprava dávkování. Přípravek v současnosti není doporučen pro použití u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) včetně pacientů v konečném stadiu selhání ledvin, u nichž nejsou zatím dostatečné zkušenosti s léčbou.

Lixisenatid

Lixisenatid je prandiální agonista receptoru pro GLP1, má 4krát silnější afinitu k receptorům než humánní glucagon-like peptid 1. Zvyšuje syntézu a sekreci inzulínu stimulovanou glukózou, inhibuje sekreci glukagonu, zpomaluje vyprazdňování žaludku a snižuje chuť k jídlu. Ovlivňuje významně glykémii za 2 hod po jídle, a to v monoterapii i kombinací léčbě u diabetiků 2. typu. Snižuje významně hmotnost, ve studiích fáze 3 programu GetGoal [9] docházelo k poklesu krevního tlaku, neovlivňoval tepovou frekvenci. Lixisenatid se v 55 % váže na krevní bílkoviny, eliminuje se glomerulární filtrací, následně tubulární reabsorpcí a metabolickou degradací. [10] Léčba se zahajuje dávkou 10 µg jednou denně před kterýmkoliv jídlem dne po dobu 14 dní a od 15. dne se pokračuje udržovací dávkou 20 µg podkožně.

Lixisenatid byl efektivní a dobře tolerovaný u diabetiků 2. typu s poruchou funkce ledvin mírné a střední závažnosti v 9 studiích programu GetGoal [11]. Podle glomerulární filtrace byl soubor rozdělen na skupinu s normální funkcí ledvin ($\geq$ eGFR 90 ml/min), zhoršenou funkcí ledvin mírného stupně stadium II (eGFR 60–89 ml/min) a zhoršenou funkcí ledvin středního stupně (eGFR 30–59 ml/min). Metaanalýza prokázala nesignifikantní rozdíly mezi normální, lehkou poruchou a středně těžkou poruchou renálních funkcí pro hodnoty HbA_{1c} , 2hodinovou postprandiální glykémii a glykémii nalačno. Nejčastější vedlejší účinky ve všech skupinách byly gastrointestinální (nauzea a zvracení). O 10 % vyšší riziko nauzey a zvracení bylo mezi pacienty s normální funkcí a těmi s lehkým postižením ($p = 0,003$), ale nebyl signifikantní rozdíl mezi pacienty s lehkým a středně těžkým postižením ledvin ($p = 0,92$).

Exenatid

Exenatid je syntetická verze exendinu 4. Má 53% homologii s humánním GLP1 a je rezistentní proti degradaci DPP4. Podává se subkutánně 2krát denně v dávce

nejprve 2krát 5 µg, a pak se po měsíci přechází na dávkování 2krát 10 µg. Ve studii [12] byl exenatid aplikován u diabetiků 2. typu s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu > 80 ml/min), mírným postižením (51–80 ml/min), středním (31–50 ml/min) a v konečném stadiu selhání ledvin s potřebou hemodialýzy. Exenatid byl dobře tolerován ve skupině s mírným a středním postižením ledvin, ve skupině v konečném stadiu se vyskytovaly signifikantní změny ve farmakokinetice a byl zde větší výskyt nauzey a zvracení.

Exenatid s postupným uvolňováním (exenatid QW) se aplikuje 1krát týdně v dávce 2 mg. Podle SPC [13] u pacientů s mírnou renální nedostatečností (clearance kreatininu 50–80 ml/min) není zapotřebí úprava dávky. U pacientů se středně závažnou renální nedostatečností (clearance kreatininu 30–50 ml/min) jsou klinické zkušenosti velmi omezené. Podávání přípravku exenatid se těmto pacientům nedoporučuje. Přípravek se také nedoporučuje podávat pacientům v konečném stadiu renálního selhávání nebo se závažnou renální nedostatečností (clearance kreatininu < 30 ml/min).

Semaglutid

Semaglutid patří mezi GLP1 analoga s aplikací 1krát týdně 0,5 mg. Ve studii [14] byl zkoušen u diabetiků 2. typu, kteří byli rozděleni do 5 skupin podle renálních funkcí včetně konečného stadia selhání ledvin v dialyzačním programu. V této skupině byl podáván 1–24 hod po dialýze, nebo 48 hod po poslední dávce. Farmakokinetické parametry v lehkém a středním stadiu postižení ledvin byly podobné jako při normální funkci. Ve skupině s těžkým postižením ledvin bylo působení semaglutidu zvýšené, u 1 pacienta byly zaznamenány 2 větší hypoglykemické příhody. Tolerance semaglutidu byla velmi dobrá.

Albiglutid

Albiglutid je rovněž GLP1 receptorový agonista s podáváním 1krát týdně. Byl zkoušen v programu studií fáze 3 HARMONY. Ve studii HARMONY 8 [15] byl albiglutid srovnáván se sitagliptinem u pacientů diabetiků 2. typu s renálním postižením ($\text{eGFR} \geq 15$ a ≤ 90 ml/min/1,73 m²). Primárním výstupem bylo sledování změny HbA_{1c} ve skupině s albiglutidem došlo k většímu poklesu o 0,83 % oproti sitagliptinu (0,52 %; $p = 0,0003$). Nebyla potřeba úprava dávkování. Oba přípravky byly stejně dobře tolerovány.

Dulaglutid

Dulaglutid patří mezi další nové GLP1 RA s podáváním 1krát týdně. Je zkoušen ve studiích fáze 3 programu AWARD. Ve studii AWARD6 [16] byl srovnáván u diabetiků 2. typu užívajících metformin (≥ 1500 mg) s liraglutidem 1,8 mg a byla prokázána non-inferiorita dle změny HbA_{1c} . Vedlejší účinky se vyskytovaly především v gastrointestinálním traktu a byly srovnatelné s liraglutidem (3 % vs 4,3 %).

Do nové generace dlouhodobě účinkujících GLP1 RA se řadí přípravek se studijním názvem **HM11260C**, s dlouho-

dobým poločasem až 180 hod. Ve studiích byl podáván týdně a dokonce měsíčně. V obou skupinách s týdenní i měsíční léčbou prokázal zlepšení v kontrole glykemie i dobrou toleranci [17].

Závěr

GLP1 RA patří mezi antidiabetika, která ve studiích prokázala dosažení dobré kontroly diabetu při velmi nízkém riziku hypoglykemických příhod. Ve studiích u pacientů diabetiků s různými stupni postižení ledvin, ve stadiu mírného a středního postižení byla řada z nich velmi dobře tolerována, nezhoršovala ledvinné postižení. Mohou tak rozšířit škálu terapie použitelnou u diabetiků s renální insuficiencí.

Literatura

- Körner M, Stöckli M, Waser B et al. GLP1 receptor expression in human tumors and human normal tissues: potential for in vivo targeting. *J Nucl Med* 2007; 48(5): 736–743.
- Websky K, Reichetzer Ch, Hoher B. Physiology and pathophysiology of incretins in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23(1): 54–60. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.mnh.0000437542.77175.a0>>.
- Gutzwiller JP, Hruz P, Huber AR et al. Glucagon-like peptide 1 is involved in sodium and water homeostasis in humans. *Digestion* 2006; 73(2–3): 142–150.
- Kodera R, Shikata K, Kataoka HU et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54(4): 965–978.
- Lau CWD, Wilding J, Astrup A et al. Liraglutide 3.0 mg improves insulin secretion and action in overweight/obese adults without type 2 diabetes: the SCALE Obesity and Prediabetes trial. *Diabetologia* 2014; 57(Suppl 1): P881.
- Davidson JA, Brett J, Falahati A et al. Mild renal impairment and the efficacy and safety of liraglutide. *Endocr Pract* 2011; 17(3): 345–355.
- Umpierrez G, Atkin S, Bain S et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes and moderate renal impairment (LIRA-RENAL): a randomised trial. *Diabetologia* 2014; 57(Suppl 1): Abstract 181.
- SPC Victoza. Dostupné z WWW: <http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf>.
- SPC Lyxumia. Dostupné z WWW: <http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf>.
- Adamíková A. Lixisenatid. *Remedia* 2014; 24(2): 68–72.
- Leiter LA, Gómez-Huelgas R, Ambos A et al. Lixisenatide is effective and well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. Abstract. *Can J Diabetes* 2014; 38(5): S10–S11.
- Linnebjerg H, Kothare PA, Park S et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64(3): 317–327.
- SPC Bydureon. Dostupné z WWW: <http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002020/WC500108241.pdf>.
- Marbury TC, Flin A, Segel S et al. Pharmacokinetics and tolerability of a single dose of semaglutide, a once-weekly human GLP1 analogue, in subjects with and without renal impairment. *Diabetologia* 2014; 57(Suppl 1): P882.
- Leiter L, Carr MC, Stewart M et al. HARMONY 8: once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonist albiglutide vs sitagliptin for patients with type 2 diabetes with renal impairment: week 26 results. *Diabetologia* 2013; 56(Suppl 1): P070.
- Tofe Povedano S, Dungan KM, Forst T et al. Efficacy and safety of once weekly dulaglutide versus once daily liraglutide in type 2 diabetes (AWARD-6). *Diabetologia* 2014; 57(Suppl 1): P40.
- Kang J, Choi S, Choi I et al. HM11260C, a new generation long acting GLP1 R agonist with a unique pharmacokinetic profile improves glucose control and GI tolerability; a phase IIa clinical trial in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2013; 56(Suppl 1): P080.
- Vachek J, Tesář V. Diabetická nefropatie. In: Karen I, Svačina Š (eds). *Diabetes mellitus v primární péči*. 2nd ed. Axonite CZ: Praha 2014: 64–71. ISBN 978–80–904899–8–1.

MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.

✉ adamikova@bnzlin.cz

Diabetologické centrum Interní kliniky Krajské nemocnice T. Bati, a.s. Zlín

www.kntb.cz

Doručeno do redakce 16. 2. 2015

Přijato po recenzi 13. 3. 2015