

Jak změnit nová farmaka léčbu diabetu?

Milan Kvapil

Interní klinika FN v Motole a 2. LF UK, Praha

Diabetes mellitus 2. typu je heterogenní onemocnění, stávajícími prostředky se nedaří u všech pacientů dosáhnout cílových hodnot kompenzace. Jsou proto hledány a objevovány zcela nové možnosti pro terapii hyperglykémie (inhibitory SGLT 2, gliptiny, agonisté receptoru pro GLP 1). Tato nová farmaka jsou nejméně stejně tak účinná, jako starší typy antidiabetik, jistě jsou však bezpečnější. Klíčovou vlastností je minimální riziko hypoglykémie. Postupně rozšiřují možnosti farmakoterapie diabetu 2. typu a umožňují individuální výběr a nastavení léčby.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, glifloziny, inhibitory SGLT 2, gliptiny, inhibitory DPP-4, glykovaný hemoglobin HbA1c, agonisté receptoru pro GLP 1, liraglutid, exenatid, lixisenatid.

How will diabetes treatment change with new pharmaceuticals?

Type 2 diabetes mellitus is a heterogeneous disease, with the existing means failing to reach target values of compensation in all patients. Therefore, completely new options for treating hyperglycaemia are being sought and found (SGLT2 inhibitors, gliptins, GLP-1 receptor agonists). These new pharmaceuticals are at least as effective as older types of antidiabetic drugs, but they are certainly safer. Their key property is minimal risk of hypoglycaemia. They gradually expand the pharmacotherapy options for type 2 diabetes and allow for individual selection and adjustment of treatment.

Key words: type 2 diabetes mellitus, gliflozins, SGLT2 inhibitors, gliptins, DPP-4 inhibitors, glycated haemoglobin HbA1c, GLP-1 receptor agonists, liraglutide, exenatide, lixisenatide.

Úvod

Diabetes mellitus se stává zdravotnickou i ekonomickou hrozbou nejen ve vyspělých zemích, ale na celém světě. Prudký vzestup prevalence pacientů s diabetem je celosvětově způsoben zvyšujícím se počtem nemocných trpících diabetem 2. typu. Záludnost této nemoci tkví v jejím pozvolném rozvoji, klinicky asymptomatické první fázi a kritickým dopadem pozdních komplikací. Přestože existují celosvětově přijatá doporučení pro terapii, v nichž dominuje na první pozici metformin, není problém

diabetu a jeho důsledků ani zdaleka vyřešen. Medicína nedovede zastavit progresi diabetu. Současně léčba, která je nyní k dispozici, nepůsobí u všech nemocných stejně. Nehledě na možné závažné nežádoucí účinky, které mohou být důsledkem i tak bezpečné terapie, jako je léčba metforminem, a jejichž incidence se zvyšuje v souvislosti se zvyšujícím se počtem léčených, není možné vždy dosáhnout současnou terapií cílových hodnot. Tyto skutečnosti jsou hlavními důvody, proč jsou hledány nové cesty terapie diabetu 2. typu.



Glifloziny

Glifloziny jsou úplně novou skupinou antidiabetik, které účinkují nezávisle na inzulinu nebo jeho receptoru.

Během období, kdy je glykémie v normálním rozmezí, je sice glukóza v glomerulech filtrována, ale v proximálním tubulu se kompletně resorbuje zpět. Jestliže se glykémie zvýší, koncentrace glukózy v ultrafiltrátu je také vyšší. Po překročení tzv. renální prahu se dostává glukóza do moči. V epiteliálních buňkách proximálního tubulu se nalézají dva typy sodíko-glukózových kotransportérů, které se označují zkratkou SGLT 1 a SGLT 2.

SGLT 2 se nachází velmi pravděpodobně pouze v proximálním tubulu. Mají typicky nízkou afinitu ke glukóze a vysokou kapacitu pro její přenos. Uspořádání umožňuje, že ultrafiltrát s vysokou koncentrací glukózy se dostává nejprve k transportnímu systému, který má vysokou kapacitu pro přenos a nepotřebuje mít velkou afinitu (SGLT 2). V této fázi se zpětně resorbuje až okolo 90 % přefiltrované glukózy, v dalším průběhu proximálního tubulu se nalézá systém (SGLT 1) s vysokou afinitou ke glukóze (ta je již z 90 % odčerpána, proto se její koncentrace snižuje), který za normální situace zabezpečí resorpci zbylé glukózy. Oba dva transportní systémy mají definovanou (individuálně) maximální kapacitu, po jejím vysycení se nestačí veškerá glukóza vstřebat, vyvine se glykosurie. Důsledkem je snížení glykémie a ztráta energie (ztráta 100 g glukózy denně se promítne do energetické bilance jako úbytek 400 kCal). Ztráta energie je následována úbytkem tělesné hmotnosti. Léky blokující SGLT 2 se nazývají glifloziny (inhibitory SGLT 2).

Dapagliflozin je vysoce selektivní inhibitor SGLT 2. Při terapii je běžným nálezem zvýšení objemu moči (do 400 ml/24 hodin). U osob s diabetem snižuje dapagliflozin glykovaný hemoglobin

o 0,70–0,78 % proti placebo po 12týdenní terapii. Jsou publikovány výsledky kombinační terapie s ostatními perorálními antidiabetiky a také s inzulinem, stejně jako výsledky dlouhodobého sledování. Pokles tělesné hmotnosti činil ve studiích od 2,4 do 3,5 kg/12 týdnů terapie, přibližně dvojnásobek poklesu hmotnosti po placebo.

Inhibitory SGLT 2 jsou novou třídou antidiabetických léků, které se patrně brzo dostanou do běžného použití. 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 hypoglykémie. Lze soudit, že to budou léky s dobrým účinkem i na postprandiální glykémii. Velmi pozitivní vlastností je vliv na energetickou bilanci. Zvýšené ztráty glukózy (desítky gramů denně) „vylepšují“ energetickou bilanci – nebylo prokázáno, že by měli nemocní tendenci dojídat tuto ztrátu energie, takže výsledkem je konstantní snížení tělesné hmotnosti o několik kilogramů během 3 měsíců.

Gliptiny: inhibitory DPP-4

Gliptiny obecně inhibují aktivitu dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4), enzymu, který rozkládá hormon GLP-1 (glucagon-like peptide-1), jenž je produkován v L buňkách tenkého střeva. Z tohoto důvodu se také tato skupina antidiabetik nazývá inhibitory DPP-4. 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, u nichž byl prokázán defekt inkretinové osy.

GLP-1 zpomaluje vyprazdňování žaludku, zvyšuje citlivost β -buněk k sekrečním podnětům, upravuje kvalitu sekrece inzulinu (obnovuje první fázi inzulinové sekrece), snižuje sekreci gluka-



gonu, a proto snižuje výdej glukózy hepatocyty. Byl prokázán příznivý efekt na proliferaci β -buněk, současně bylo prokázáno omezení jejich apoptózy. GLP-1 také snižuje chuť k jídlu. Při kontinuální infuzi GLP-1 se zlepšuje kompenzace diabetu, je významně ovlivněna postprandiální glykémie i glykémie nalačno. Účinek na sekreci inzulinu je tzv. glukózo-dependentní. To znamená, že se neprojevuje při normální nebo snížené glykémii, taktéž ustává při poklesu glykémie na normální hodnotu. Tato vlastnost vysvětluje minimální riziko hypoglykémie při léčbě gliptiny.

Tím, že gliptiny zablokují aktivitu DPP-4, zpomalí výrazně jinak velmi rychlý katabolismus GLP-1 (poločas pouze několik minut) a jeho koncentrace se zvýší. Gliptiny tedy potencují účinky GLP-1, což v klinické praxi odpovídá bezpečnému zlepšení kompenzace diabetu.

Sitagliptin byl uveden na trh před 8 roky jako první zástupce této nové skupiny antidiabetik, inhibitorů DPP-4, nazývaných také gliptiny. V současnosti jsou k dispozici ještě vildagliptin, saxagliptin, linagliptin a nově alogliptin.

Mechanismus účinku je u gliptinů stejný, klinické vlastnosti velmi blízké, proto lze k popisu použít prvního zástupce, který byl uveden na trh. V České republice je sitagliptin k dispozici již více než 5 let. Proto jsou s touto molekulou největší zkušenosti ze všech gliptinů. Sitagliptin je možno proto považovat za gliptin, který má v současnosti nejvíce dat dokládajících jeho bezpečnost jak z klinických studií, tak i z běžné klinické praxe. Potvrzené účinnosti odpovídá širší indikací, které jsou registrovány podle SPC. Je možné ho použít v monoterapii při intoleranci či kontraindikaci metforminu, v dvojkombinaci s metforminem či sulfonylureou nebo glitazony. Sitagliptin je také registrován pro použití v trojkombinaci s metforminem a sulfonylureou. Taktéž je sitagliptin možné přidat k léčbě inzulinem. Sitagliptin je v první řadě

účinné antidiabetikum pro terapii diabetu 2. typu. Snižuje glykovaný hemoglobin o 0,7 až 1,2 % podle různých klinických studií, s excesem snížení v kombinaci s metforminem o 3,5 % u špatně kompenzovaných pacientů. Recentní metaanalýza prokázala průměrné snížení glykovaného hemoglobinu proti placebo o 0,74 %.

Metaanalýza publikovaná začátkem roku 2013 hodnotila kardiovaskulární bezpečnost sitagliptinu. Do analýzy bylo zahrnuto 14 611 účastníků 25 prospektivních, randomizovaných, dvojitě zaslepených studií. Sitagliptin nezvyšoval kardiovaskulární riziko, po adjustaci byla incidence velkých kardiovaskulárních příhod 0,65/100 roků terapie sitagliptinem a 0,74/100 roků terapie komparátorem (RR 0,83; CI 0,53–1,30). V přímém porovnání se sulfonylureou byla incidence 0,00/100 roků terapie sitagliptinem a 0,86/100 roků terapie sulfonylureou (RR 0,00; CI 0,00–0,31).

Již letité klinické zkušenosti, množství klinických studií a pozorování řadí sitagliptin mezi ověřené, účinné a bezpečné léky pro terapii diabetu 2. typu, tedy mezi základní terapii diabetu 2. typu. V dohledné době bude následován molekulou, která má velmi blízký klinický účinek a jednu zásadní výhodu pro zlepšení adherence pacientů k terapii – účinkuje 7 dní. Tato molekula byla zkoušena pod kódovým názvem MK 3102, nyní jí byl přiřazen název omarigliptin. MK-3102 je velmi nadějnou alternativou léčby standardními gliptiny. Aplikace jednou týdně při zachování stejné účinnosti a nízkého rizika nežádoucích účinků může významně zlepšit complianci pacientů a tak zlepšit výsledky terapie v reálném světě běžné klinické praxe.

Agonisté receptoru pro GLP-1

Agonisté GLP-1 receptoru se v posledních letech staly významnou součástí portfolia léčiv využívaných v léčbě osob s diabetem



2. typu. Jejich léčebné výsledky souvisí s příznivým působením GLP-1 v několika úrovních fyziologických procesů, které spojují trávení a zpracování živin. V klinické diabetologii je využit především vliv GLP-1 v beta buňkách pankreatu na zvýšení glukózou stimulované inzulinové sekrece a biosyntézy inzulinu. GLP-1 dále inhibuje sekreci glukagonu z alfa buněk a tak redukuje jaterní produkci glukózy, taktéž vykazuje centrální účinek na pocity sytosti.

Prvním registrovaným byl exenatid, aplikován 2× denně snižoval zejména glykémii postprandiálně. Druhým registrovaným byl liraglutid, který se zdá být „zlatým standardem“ pro tuto léčbu. Má optimálně vyvážené účinky na glykémii nalačno a postprandiálně, velmi dobrou toleranci ze strany pacienta a velmi dobrý klinický efekt. Je aplikován jednou denně.

Lixisenatid je novým selektivním agonistou GLP-1 receptoru určeným pro aplikaci 1x denně. Jeho molekulu tvoří řetězec 44 aminokyselin, který nese některé strukturální podobnosti s exendinem-4. Lixisenatid se s vysokou selektivitou váže ke GLP-1 receptoru a jeho afinita k receptoru je asi 4x vyšší než u nativního GLP-1. Jako u jiných agonistů GLP-1 receptoru je stimulace sekrece inzulinu lixisenatidem závislá na glukóze a lixisenatid vykazuje příznivé účinky i na zpomalení vyprazdňování žaludku a snížení příjmu potravy. V průběhu studií II. fáze klinického zkoušení se ukázalo, že optimálním kompromisem mezi účinností a bezpečností preparátu je dávka 20 µg podávaná 1× denně před největším resp., kterýmkoliv jídlem dne.

Z klinického pohledu, ve vztahu k fenoménu postprandiální glykémie je jistě racionální rozlišení na dvě skupiny – prandiální a non-prandiální agonisté GLP1R. Mezi prandiální agonisty je zařazován exenatid a nově registrovaný lixisenatid. Mezi non-prandiální pak liraglutid a do České republiky konečně přicházející exenatid LAR/

QW. Toto dělení nemá žádný vztah k celkovému antidiabetickému potenciálu, je pouze připomínkou, že v praxi by bylo vhodné vybírat antidiabetika podle individuálního profilu pacienta. Alternativní dělení je možné podle poločasu účinku – krátkodobě účinné (exenatid a lixisenatid) a dlouhodobě účinné (liraglutid a exenatid QW/LAR).

Exenatid LAR/QW

Exenatid je syntetickou, biotechnologicky vyrobenou obdobou molekuly, která se v přírodě nalézá ve slinách ještěra, a nazývá se exendin – 4. Více než 50 % molekuly exenatidu se shoduje s lidským GLP-1. Exenatid vykazuje shodnou afinitu k receptoru pro GLP-1, současně však není inaktivován enzymem DPP-4. Byl úspěšně zaveden do terapie diabetes mellitus 2. typu. Relativní nevýhodou je krátký biologický poločas (4 hodiny), v jehož důsledku je nutno aplikovat exenatid dvakrát denně. Proto byla vyvinuta forma exenatid QW (dříve označovaný LAR), v níž je molekula exenatidu zabudována do PLG (poly-/D, L-lactide-co-glycolide/) mikrosfér.

Exenatid QW musí být aplikován subkutánně. Po aplikaci do podkoží dochází k postupné hydrataci mikrosféry. Exenatid se postupně uvolňuje a difunduje do okolí, odkud je dále vstřebáván do krevního oběhu a dostává se k receptorům pro GLP-1. Při aplikaci jednou týdně (QW) je dosaženo terapeutické koncentrace po třech aplikacích, ustáleného stavu obvykle po 6 až 7 týdnech. Cílem zavedení exenatidu QW bylo dosažení větší účinnosti, snížení incidence nežádoucích účinků ze strany zažívacího traktu (zčásti jsou vázány na kolísání plazmatické hladiny exenatidu), zlepšení compliance pacientů.

Exenatid QW snižuje významně tělesnou hmotnost, pokles hmotnosti je srovnatelný s exenatidem aplikovaným dvakrát denně. Exenatid QW vykazuje nižší incidenci gastrointestinálních



nežádoucích účinků (dyspepsie, nevolnost, zvracení) proti exenatidu aplikovaném dvakrát denně.

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

Literatura

1. Washburn WN. Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: novel antidiabetic agents. *Expert Opin Ther Pat.* 2012; 22(5): 483–494.
2. Wood IS, Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br J Nutr* 2003; 89: 3–9.
3. Wright EM. Renal Na⁺-glucose cotransporters. *Am J Physiol* 2001; 280: F10–F18.
4. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. 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(4): 375–393.
5. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Durán-García S, Rohwedder K, Elze M, Parikh SJ. 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(9): 2015–2022.
6. Shah NK, Deeb WE, Choksi R, Epstein BJ. Dapagliflozin: a novel sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy.* 2012; 32(1): 80–94.
7. Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012; 156(6): 405–415.
8. De Meester I, et al. Natural substrate of dipeptidyl peptidase IV. *Adv Exp Med Biol.* 2000; 477: 67–87.
9. Ahrén B. Gut peptides and Type 2 diabetes mellitus treatment. *Curr. Diab. Rep.*, 2003; 3: 365–372.
10. Al Sifri S, et 2010 Ramadan Study Group: The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial. *Int J Clin Pract.* 2011; 65(11): 1132–1140.
11. Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27(5): 1049–1058.
12. 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.
13. Furukawa S, Kumagi T, Miyake T, et al. Suicide attempt by an overdose of sitagliptin, an oral hypoglycemic agent: a case report and a review of the literature. *Endocr J.* 2012; 59(4): 329–333.
14. Jose T, Inzucchi SE. Cardiovascular effects of the DPP-4 inhibitors. *Diab Vasc Dis Res.* 2012; 9(2): 109–116.
15. Harashima SI, Ogura M, Tanaka D, et al. Sitagliptin add-on to low dosage sulphonylureas: efficacy and safety of combination therapy on glycaemic control and insulin secretion capacity in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract.* 2012; 66(5): 465–476.
16. Hollander P, Raslova K, Skjøth TV, et al. Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: the TRANSITION randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13(3): 268–275.
17. Hong ES, Khang AR, Yoon JW, et al. Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14(9): 795–802.
18. Kvapil M. Léčba kombinací bazálního inzulínu a inkretinové terapie. *Diabetologie* 2013, Triton, Praha.



- 19.** Lim S, An JH, Shin H, Khang AR, et al. Factors predicting therapeutic efficacy of combination treatment with sitagliptin and metformin in type 2 diabetic patients: the COSMETIC study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 77(2): 215–223.
- 20.** Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27(Suppl 3): 57–64.
- 21.** Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis. *Adv Ther*. 2012; 29(1): 14–25.
- 22.** Öz Ö, Kıyıcı S, Ersoy C, et al. Effect of sitagliptin monotherapy on serum total ghrelin levels in people with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 94(2): 212–216.
- 23.** Park H, Park C, Kim Y, Rascati KL. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2012; 46(11): 1453–1469.
- 24.** Reasner C, Olansky L, Seck TL, et al. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13(7): 644–652.
- 25.** 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 Jun 22, PubMed PMID: 22724475.
- 26.** Seck TL, Engel SS, Williams-Herman DE, et al. Sitagliptin more effectively achieves a composite endpoint for A1C reduction, lack of hypoglycemia and no body weight gain compared with glipizide. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 93(1): e15–7.
- 27.** Seck T, Nauck M, Sheng D, et al. Sitagliptin Study 024 Group. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract*. 2010; 64(5): 562–576.

- 28.** Stafford S, Elahi D, Meneilly GS. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in older adults with type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 2011; 59(6): 1148–1149.
- 29.** Werner U, Haschke G, Herling AW, Kramer W. Pharmacological profile of lixisenatide: A new GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Regul Pept* 2010; 164: 58–64.
- 30.** Fonseca VA, Alvarado-Ruiz R, Raccach D, et al. Efficacy and Safety of the Once-Daily GLP-1 Receptor Agonist Lixisenatide in Monotherapy. *Diabetes Care* 2012; 35: 1225–1231.
- 31.** Hunter K, Holscher C. Drugs developed to treat diabetes, liraglutide and lixisenatide, cross the blood brain barrier and enhance neurogenesis. *BMC Neuroscience* 2012, 13: 33.
- 32.** D'Alessio DA, Vahl TP. Glucagon-like peptid 1: evolution of an incretin into a treatment for diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004; 286: E882–E890.
- 33.** Exenatide: AC 2993, AC002993, AC2993A, exendin 4, LY2148568. *Drugs R D*. 2004; 5(1): 35–40.
- 34.** Exendin 4: AC 2993, AC 2993 LAR. *BioDrugs*. 2002; 16(3): 220–222.
- 35.** DeYoung MB, MacConell L, Sarin V, et al. Encapsulation of exenatide in poly-(D, L-lactide-co-glycolide) microspheres produced an investigational long-acting once-weekly formulation for type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2011; 13(11): 1145.

Článek přijat redakcí: 29. 11. 2014

Článek přijat k publikaci: 18.12. 2014

Převzato z *Klin Farmakol Farm* 2015; 29(1): 22–24

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Interní klinika FN v Motole a 2. LF UK

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

milan.kvapil@lfmotol.cuni.cz

