



## Terapeutické využití inkretinů

### Doporučení ČDS

Milan Kvapil a Michal Anděl  
za výbor ČDS ČLS JEP

#### Inkretiny

Inkretiny jsou hormony secernované střevními buňkami v odpověď na prandiální podnět. Mají strukturu polypeptidu a velmi krátký biologický poločas. Obvykle jsou mezi ně řazeny glucagon-like peptid 1 (GLP 1) a glucose-dependent insulinotropic polypeptid/gastric inhibitory polypeptid (GIP). GLP 1 je zodpovědný za více než 60% „inkretinového efektu“.

Jako tzv. „inkretinový efekt“ byl popsán rozdíl ve stimulaci sekrece inzulínu při podání glukózy per os a intravenózně. Při udržení stejné hladiny glykémie byla při perorálním podání glukózy sekrece inzulínu nižší, než po aplikaci stejného množství intravenózně (10). Rozdíl je důsledkem aktivace inkretinového systému perorálním příjmem. Hlavními mechanismy, kterými inkretiny ovlivňují homeostázu glukózy jsou ovlivnění sekrece inzulínu závislé na glykémii, postprandiální suprese sekrece glukagonu a ovlivnění evakuace žaludku. Terapie založená na inkretinech je v současnosti odvozena od GLP 1.

#### Glukagon – like peptid 1 (GLP 1)

Za bazálních podmínek je koncentrace GLP 1 v krvi relativně nízká, prudce roste po požití potravy, vzestup hladiny je zprostředkovan neuroendokrinně a současně přímým stimulačním účinkem potravy na buňky střevní sliznice (4).

GLP 1 zpomaluje vyprazdňování žaludku, zvyšuje citlivost B buněk k sekrečním podnětům, upravuje kvalitu sekrece inzulínu (restauruje první fázi inzulínové sekrece), snižuje sekreci glukagonu a proto snižuje výdej glukózy hepatocyty. GLP 1 také snižuje chuť k jídlu. Svým komplexním účinkem ovlivňuje postprandiální glykémii i glykémii nalačno. Nevýhodou z hlediska jeho případného terapeutického užití je velmi krátký poločas účinku (2 – 7 minut), je degradován ubikvitárně přítomným enzymem s názvem dipeptidyl peptidáza IV (podrobně viz dále).

Velmi nadějný je efekt GLP 1 na B buňky. V experimentu zvyšuje dozrávání a snižuje apoptózu, což vede ke zvětšení objemu ostrůvků a zvýšení inzulínového sekrečního potenciálu. Dlouhodobý efekt nebyl zatím na humánních B buňkách sledován a popsán.

Účinek na sekreci inzulínu je tzv. glukózo-dependenční. To znamená, že se neprojevuje při normální nebo snížené glykémii, taktéž ustává při poklesu postprandiální glykémie na normální hodnotu.

U pacientů s diabetem 2. typu je typicky koncentrace GLP 1 snižena, nicméně jeho účinek je zachován.

#### Agonisté GLP 1

Názvosloví této terapeutické skupiny ještě není ustáleno, ale obecně se látky, které mají schopnost navázat se na receptor nazývají agonisté. U inkretinových agonistů (váží se na receptor pro GLP 1) se ustaluje název inkretinové mimetikum pro dále popsány exenatid a inkretinová analoga pro uměle syntetizované molekuly (liraglutid). Změnou molekuly GLP 1 dosáhneme prodloužení účinku (upravená molekula je odolná k degradaci dipeptidyl

peptidázou IV). Molekula musí mít zachovanou vnitřní aktivitu, aby po navázání na *receptor* došlo k jeho aktivaci, pak je její účinek shodný s GLP 1.

### **Exenatid** (Byetta, Eli Lilly)

*Klinické zkušenosti:* Exenatid by testován v preklinických a řadě klinických studiích, které prokázaly jeho dobrý efekt u pacientů s diabetem 2. typu. Výsledky jsou podobné u pacientů nedostatečně kompenzovaných režimovými opatřeními či jejich kombinací s metforminem nebo sulfonylureou. Významně ovlivňuje postprandiální glykémii aplikován před jídly, pokud je aplikován po jídle, není efekt tak dobrý. Konzistentní je pokles hmotnosti, který se pohybuje okolo 2 – 4 kg během půlroční léčby, nejnověji uveřejněné výsledky otevřeného pokračování klinických studií prokazují setrvalý úbytek tělesné hmotnosti i po celou dobu tří let sledování. V řadě studií byl exenatid srovnáván s inzulínem (inzulín glargin, premixovaná analog). V noninferioritních studiích nebyl účinek exenatidu horší, než inzulíny (7, 11). Pokud jsou již pacienti léčeni inzulínem, převedení na exenatid nepřináší žádné zlepšení kompenzace diabetu. V pilotní studii (22) došlo naopak u řady pacientů ke zhoršení, podle očekávání zejména u těch, u kterých byl diabetes léčen dlouhodobě.

*Indikace:* diabetes mellitus 2. typu. Lék v linii druhé volby do kombinace s metforminem, sulfonylureou.

*Terapeutický potenciál:* Exenatid zlepšuje kompenzaci o průměrné 1,1 % HbA<sub>1c</sub> (v absolutním vyjádření) proti vstupní hodnotě (18).

*Nežádoucí účinky:* Velmi časté, zejména v úvodu léčby. Nejčastěji nausea, zvracení, průjem, dyspepsie. Incidence nežádoucích gastrointestinálních účinků je závislá na dávce, je možno ji snížit i úpravou dietních zvyklostí (zejména sníženým objemem jednotlivých jídel). Při pokračování v léčbě se incidence nežádoucích účinků snižuje. Riziko hypoglykémie při léčbě exenatidem je velmi malé, zvyšuje se v kombinaci se sulfonylureou.

*Kontraindikace:* Přecitlivělost na exenatid

*Způsob podání a dávka:* Exenatid se aplikuje subkutánně v základní dávce od 5 do 10 µg dvakrát denně.

*Místo v léčbě diabetu:* Potenciál snížit glykémii je u exenatidu srovnatelný s perorálními antidiabetiky. Na rozdíl od nich však vede pravidelně ke snížení tělesné hmotnosti. Limitací využití jsou nežádoucí účinky ze strany zažívacího traktu a parenterální podání dvakrát denně. Indikovaný bude v první řadě u pacientů s diabetem 2. typu a významnou obezitou, kteří špatně reagují na základní léčbu (nedostatečná kompenzace a významný vzestup hmotnosti), současně jejich choroba netrvá velmi dlouho.

Exenatid prokázal dobrou klinickou účinnost, další vývoj inkretinových agonistů směřuje zřetelně ke snížení rizika nežádoucích účinků a snížení počtu nutných parenterálních aplikací (prodloužení doby účinku)

### Inhibitory dipeptidyl peptidázy IV (gliptiny)

Dipeptidyl peptidáza IV (DPP 4) je aminopeptidáza, jejím přirozeným substrátem jsou zejména inkretiny (GLP 1, gastrointestinální peptid /GIP/, vasoaktivní intestinální peptid /VIP/, a některé další molekuly) (6). Vlastní účinek inhibitorů DPP IV spočívá v prodloužení biologického poločasu organismu vlastních aktivních substancí cestou inhibice jejich degradace.

Akutním efektem všech typů DPP IV je zvýšení koncentrace aktivního GLP 1. Vlastní klinický efekt je tedy zprostředkován endogenně secernovaným GLP 1 a projeví se jako

snížení glykémie zprostředkované zvýšením sekrece inzulínu a snížením glukagonu. Prokazatelný je vliv nejen na glykémii nalačno, ale také na výšku postprandiální glykémie.

Dalším významným efektem inhibitorů DPP IV je jejich schopnost znovu nastavit normální citlivost B buněk ostrůvků, a tak obnovit první fázi inzulínové sekrece. Význam vlivu na B buňky je podtržen i prokazatelnou ochranou funkcí – při pokusu na zvířeti bylo prokázáno, že inhibitory dokáží podpořit částečnou až celkovou regeneraci ostrůvkových B buněk po jejich zničení.

Gliptiny jsou určeny v první řadě k zintenzivnění léčby diabetu 2. typu. Náhrada jednoho typu perorálního antidiabetika gliptinem nepřinese obvykle zlepšení kompenzace, nemá proto smysl. Výjimkou je situace, kdy je cílem snížení rizika hypoglykémie (výměnou za sulfonylureu).

### **Sitagliptin (Januvia; MSD)**

Registrován ke klinickému užití pro kombinovanou léčbu s metforminem, sulfonylureou či glitazony; nově pro léčbu v trojkombinaci s metforminem a sulfonylureou současně. Základní dávka 100 mg jednou denně per os. Sitagliptin má vysokou specifitu k DPP IV, po jeho aplikaci byly prokázány trojrozměrnou elektroforézou změny v koncentraci pouze u GLP 1, ale ne u žádných jiných sérových bílkovin.

Se sitagliptinem byly provedeny a následně publikovány klinické prospektivní, randomizované, placebem kontrolované studie (2, 13, 14), které prokázaly účinnost sitagliptinu v monoterapii, v kombinaci s metforminem (viz dále), v kombinaci s pioglitazonem. V roce 2007 byly uveřejněny výsledky 52 týdenní non-inferioritní, prospektivní, dvojité slepé a placebem kontrolované studie (17), která porovnávala efekt sitagliptinu (100 mg) proti glipizidu (byl titrován od 5 do 20 mg). Snížení glykovaného hemoglobinu bylo na konci studie shodné (pokles o 0,67%). Pouze u 5% pacientů léčených sitagliptinem mělo epizodu hypoglykémie, což je významně méně proti 32% pacientů léčených glipizidem

Vliv na kompenzaci je u kombinace sitagliptinu a metforminu synergický (výsledný pokles HbA<sub>1c</sub> je větší /více než 2% absolutní hodnoty/, než součet poklesu při léčbě sitagliptinem a metforminem samostatně). Bylo prokázáno, že metformin mírně zvyšuje koncentraci aktivního GLP 1, proto se jeví tato kombinace jako velmi vhodná (8, 16).

Z hlediska vlivu na hmotnost je hodnocen efekt sitagliptinu jako váhově neutrální. Incidence nežádoucích účinků je velmi malá, většinou srovnatelná s placebem. V jednotlivých studiích a v metaanalýze je riziko hypoglykémie taktéž srovnatelné s placebem, což je způsobeno tím, že při normalizaci glykémie odeznívá efekt sitagliptinu zprostředkovaný GLP 1.

### **Vildagliptin (Galvus; Novartis)**

Vildagliptin má stejný mechanismus účinku jako sitagliptin, je registrován pro klinické užití v dvojkombinaci s metforminem, sulfonylureou či glitazony. Základní dávka je 2x denně 50 mg per os.

Pro vildagliptin k dispozici výsledky prospektivních, randomizovaných, placebem kontrolovaných studií. Je účinný u pacientů s diabetem 2. typu nedostatečně kompenzovaných dietou (pokles HbA<sub>1c</sub> průměrně o 0,5% až 0,9% proti placebo) (5, 12). Jako aditivní terapie u pacientů s diabetem 2. typu nedostatečně kompenzovaných metforminem sníží vildagliptin HbA<sub>1c</sub> proti placebo o průměrných 0,7% (50 mg vildagliptinu) popřípadě o 1,1 % (100 mg vildagliptinu) (3).

V klinické studii uveřejněné v roce 2007 (15) byla prokázána non – inferiorita monoterapie vildagliptinem (100 mg) proti léčbě rosiglitazonem (8 mg). Při podrobnější analýze se ukázalo, že rosiglitazon byl relativně účinnější u pacientů s vyšším BMI, vildagliptin naopak, u pacientů s relativně nižším BMI. Ve většině publikovaných studií je hodnocen vliv gliptinů na lipidové spektrum jako nevýznamný.

Ve studiích byla zaznamenána poměrně nízká incidence nežádoucích účinků, nízké riziko hypoglykémie (srovnatelná incidence s placebem) a nepřítomnost přírůstku hmotnosti, taktéž je opakovaně prokazována vyšší účinnost u pacientů s horší vstupní kompenzací.

#### Sitagliptin a vildagliptin: souhrn

*Indikace:* Diabetes mellitus 2. typu, kombinační léčba, nejvhodněji s metforminem, dále se sulfonylureou či glitazony. Sitagliptin je registrován pro použití v trojkombinaci se sulfonylureou a metforminem.

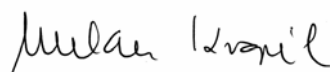
*Terapeutický potenciál:* průměrné snížení HbA1c o 0,8% absolutní hodnoty, lepší výsledek v kombinaci s metforminem nebo u pacientů se vstupní špatnou kompenzací

*Nežádoucí účinky:* riziko hypoglykémie minimální, incidence v klinických studiích srovnatelná s placebem. V metaanalýze mírně vyšší incidence uroinfekcí a nasopharyngitid.

*Kontraindikace:* přecitlivělost na účinnou látku

*Způsob podání a dávka:* Sitagliptin 100 mg jednou denně, vildagliptin 50 mg dvakrát denně

*Místo v léčbě diabetu:* Se znalostí zatímních výsledků klinických studií a mechanismu účinku lze předpokládat, že pro léčbu budou indikovány zejména osoby v první fázi vývoje diabetu 2. typu. Indikovány pro kombinovanou léčbu s metforminem, sulfonylureou či glitazony. S výhodou u pacientů s vysokým rizikem hypoglykémie, nebo u těch, u kterých hypoglykémie spojena s rizikem komplikací.



prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc.,

#### Literatura

1. Ahrén, B.: Gut peptides and Type 2 diabetes mellitus treatment. *Curr. Diab. Rep.*, 2003; 3: 365 – 372.
2. Aschner, P. et al.: Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with Type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2006; 29: 2632 – 37
3. Bosi, E. et al.: Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care*, 2007; 30: 890 – 895.

4. D'Alessio, D. A., Vahl, T. P.: Glucagon-like peptid 1: evolution of an incretin into a treatment for diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2004; 286: E882 – E890.
5. Dejager, S. et al.: Vildagliptin in drug-naive patients with Type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Horm. Metab. Res.*, 2007; 39: 218 – 23.
6. Demuth, H. et al.: Type 2 diabetes – therapy with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Biochimica and Biophysica Acta*, 2005; 1751: 33 – 44
7. Heine, R. J. et al.: Exenatid versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled Type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2005; 143: 559 – 569.
8. Charbonnel, B. et al.: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes care*, 2006; 29: 2638 -43.
9. Kvapil, M., Perušičová J.: *Postprandiální glykémie*. Triton, Praha; 2006
10. Nauck, M. A. et al.: Reducet incretin effect in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, 1986; 29: 46 – 52.
11. Nauck, M. A. et al.: A comparison of twice-daily exenatid and biphasic insulin aspart in patients with Type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007; 50: 259 – 267.
12. Pi-Sunyer, et al.: Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naive patients with Type 2 diabetes. *Diabetes. Res. Clin. Pract.*, 2007; 76: 132 – 138.
13. Raz, I. et al.: Efficacy and safety of the dipeptidyl-peptidase 4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2006; 49: 2564 - 71
14. Rosensotck, J. et al.: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes; a 24-week, multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin. Ther.*, 2006; 28: 1556-68
15. Rosenstock, J. et al.: Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with Type 2 diabetes. *Diabetes care*, 2007; 30: 217 – 223
16. Goldstein, B. J. et al.: Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2007; 30: 1979 – 1987
17. Nauck, M. A. et al.: Efficacy and safety of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone. a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diab Obes Metab* 2007;9:194-205
18. Amori, R. E. et al.: Efficacy and safety of incretin therapy in diabetes 2 type: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2007; 298: 194 – 206
19. SPC Byetta
20. SPC Januvia
21. SPC Galvus
22. Davis, S. N. et al.: Exploring the substitution of exenatide for insulin in patients with type 2 diabetes treated with insulin in combination with oral antidiabetes agent. *Diabetes Care*, 2007; 30: 2972 – 3