

Diabetes mellitus – novinky v léčbě

MUDr. Marcela Szabó

Městská nemocnice Neratovice

Diabetes mellitus 2. typu je heterogenní onemocnění, v jehož léčbě je využívána řada terapeutických přístupů, včetně různé farmakoterapie. Největší bariérou ve snaze o dosažení normoglykemie se opakovaně ukázala být hypoglykemie. Cílem je tedy léčit pacienta léky, které povedou k normalizaci glykemie bez nebezpečí hypoglykemie. Proto je velmi povzbudivé, že nová farmaka k léčbě diabetu 2. typu vedou ke snižování glykemie s minimálním rizikem nebo i s úplnou absencí rizika hypoglykemie. Jedná se o léky, jejichž mechanismus účinku je založen na ovlivnění inkretinového systému. Inkretiny jsou hormony produkovány střevními buňkami, které vedou ke zvyšování sekrece inzulinu ze sekrečních granul beta-buněk slinivky břišní při zvýšené glykemii a k postprandiální supresi sekrece glukagonu. Některé z nich zpomalují evakuaci žaludku a svým centrálním efektem urychlují pocit nasycení a snižují pocit hladu v centrálním nervovém systému. Jejich sekrece stoupá především postprandiálně a u diabetiků 2. typu byla prokázána jejich snížená koncentrace. Loňského a letošního roku byly v České republice uvedeny do klinické praxe dvě skupiny léků, jejichž mechanismus účinku je založen na inkretinech. Jedná se o inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 a agonisty receptoru pro glukagonu podobný peptid 1.

Klíčová slova: kompenzace diabetu, prevence hypoglykemie, inkretiny.

Diabetes mellitus – advances in treatment

Type 2 diabetes mellitus is a heterogeneous disease the management of which involves a number of therapeutic approaches including various pharmacotherapies. Hypoglycaemia has repeatedly been shown to be the major barrier in achieving normoglycaemia. Thus, the goal is to treat the patient with medications that will result in normalization of glycaemia without the risk of hypoglycaemia. Therefore, it is very encouraging that the new pharmaceuticals to treat type 2 diabetes lead to a decrease in glycaemia with a minimal or even no risk of hypoglycaemia. They are medications whose mechanism of action is based on affecting the incretin system. Incretins are hormones produced by intestinal cells and result in increased secretion of insulin from the secretory granules of pancreatic beta-

cells in increased glycaemia and in postprandial suppression of glucagon secretion. Some of them slow down stomach emptying and, through their central effect, accelerate the sensation of saturation and reduce the feeling of hunger in the central nervous system. Their secretion particularly rises postprandially and their reduced concentration was shown in type 2 diabetics. Last and this year, two groups of medications whose mechanism of action is based on incretins were introduced into the clinical practice in the Czech Republic. They are dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists.

Key words: compensation of diabetes, prevention of hypoglycaemia, incretins.

Interní Med. 2010; 12(2): 72–76

Úvod

Prevalence diabetes mellitus v našem státě i celosvětově trvale stoupá. Podle údajů ÚZIS bylo v roce 2008 v České republice léčeno 774 000 pacientů pro diabetes mellitus, což znamenalo meziroční nárůst o 2,4 % ve srovnání s rokem 2007. Většina diabetiků je léčena pro diabetes mellitus 2. typu, mezi nimiž se snižuje počet pacientů léčených pouhými režimovými opatřeními a narůstá počet pacientů léčených farmakologicky – perorálními antidiabetiky, inzulinem nebo jejich kombinací (1).

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je onemocnění, které je charakterizováno v různém poměru se vyskytující inzulinovou rezistencí (= poruchou citlivosti periferních tkání k účinku inzulinu) a relativní poruchou sekrece inzulinu v beta-buňce slinivky břišní. Následkem těchto poruch je dlouhodobá hyperglykemie, která vede k poškození, dysfunkci až selhání více orgánů, především srdce, cév, očí, ledvin a nervů. Jedná se o onemocnění chronické a progresivní, které vyžaduje trvalou dispenzarizaci a léčbu, po letech trvání většinou mimo režimových opatření kombinací farmakoterapií. Jelikož poruchu lze postihnout na více úrovních, je nutné stále zkoušet léčbu novými preparáty. Volit musíme takovou terapii, která je spojena s vysokou účinností a nejnižším rizikem pro pacienta, což v léčbě diabetu znamená zejména redukcí rizika závažných hypoglykemií. Je proto důležité, že nové léky k terapii diabetu ovlivňující inkretinový systém, které v posledním roce přišly na český farmaceutický trh, mají riziko hypoglykemie srovnatelné s placebem.

Inkretinový systém

Buňky tenkého střeva produkují dva hormony patřící do inkretinového systému – glukagon-like peptid 1 (GLP-1) a gastrický inhibiční polypeptid (GIP). U diabetiků 2. typu byl prokázán snížený vzestup GLP-1 postprandiálně a snížená citlivost beta-buněk pankreatu na účinky GIP a GLP-1 ve srovnání s jedinci bez diabetu. Na nedostatečném efektu inkretinů i při vysoké hladině glukózy se u DM2T podílí také enzym dipeptidyl peptidáza 4 (DPP-4), který inkretiny

rychle degraduje. Terapeutické přístupy k ovlivnění inkretinového systému jsou nyní možné dva – jednak zvýšení hladiny aktivních inkretinů inhibicí enzymu DPP-4 a dále restituce účinků GLP-1 podáváním GLP-1 agonistů.

Inhibitory dipeptidyl peptidázy 4

Inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4), zvané též gliptiny, vedou ke kompetitivní inhibici aktivního místa na DPP-4, která je reverzibilní. Inhibují degradaci glukagonu podobného peptidu 1 (GLP-1) a tím prodlužují dobu jeho účinku. GLP-1 zvyšuje sekreci inzulinu v beta-buňce a snižuje sekreci glukagonu – snížení glykemie je pak důsledkem obou těchto procesů. Tím inhibitory DPP-4 ovlivňují jak glykemii nalačno, tak postprandiálně. Pokles glykemie nalačno je způsoben zejména ovlivněním sekrece glukagonu, která má za důsledek snížení glukoneogeneze v játrech. Snížení postprandiální glykemie je kombinací efektu na beta-buňku (zvýšení citlivosti beta-buněk a tím obnovení první fáze sekrece inzulinu) a snížení postprandiální sekrece glukagonu. Tímto mechanismem gliptiny jako první perorální antidiabetika zpomalují postupné zhoršování sekreční funkce beta-buněk, které dosavadní PAD podstatně neovlivňovala. A právě úbytek funkčních beta-buněk apoptózou je důvodem postupné progresy diabetu 2. typu.

Ze skupiny inhibitorů DPP-4 máme k dispozici dva preparáty – sitagliptin a vildagliptin. Oba preparáty jsou kompetitivní, reverzibilní a vysoce selektivní inhibitory DPP-4. Vysoká selektivita je důležitá, jelikož díky ní nedochází k inhibici ostatních enzymů ze skupiny dipeptidyl peptidáz (např. DPP-8 a DPP-9). Jejich podání způsobí zvýšení endogenních hladin inkretinových hormonů GLP-1 a GIP nalačno i postprandiálně, čímž zvýší senzitivitu beta-buněk ke glukóze. Gliptiny působí pouze při hyperglykémii – nikoli při normoglykémii, proto v monoterapii vedou k hypoglykemiím. V klinických studiích byla frekvence hypoglykemií obou preparátů srovnatelná s placebem (2–4).

Sitagliptin a vildagliptin jsou registrovány k léčbě diabetiků 2. typu. Nejčastěji jsou indi-

kovány jako léky druhé a třetí volby u pacientů nedostatečně kompenzovaných režimovými opatřeními a maximálními tolerovanými dávkami monoterapie metforminem či deriváty sulfonylurey do dvojkombinace s metforminem nebo s derivátem sulfonylurey, do trojkombinace s metforminem a derivátem sulfonylurey či s metforminem a thiazolidindionem. Méně častou indikací je monoterapie gliptinem u pacientů, kteří netolerují metformin nebo je u nich kontraindikován. Možná je také kombinace gliptinu s inzulinem (s metforminem nebo bez něj). Sitagliptin je na náš trh distribuován firmou MSD pod firemním názvem Januvia v jedné síle – 100 mg a podává se v dávce 100 mg 1x denně ráno. Vildagliptin je výrobkem firmy Novartis, je dovážen pod firemním názvem Galvus v síle 50 mg a podává se v dávce 50 mg 2x denně – ráno a večer. Oba preparáty jsou nově v České republice dostupné ve fixní kombinaci s metforminem, sitagliptin v preparátu Janumet s obsahem 50 mg sitagliptinu a 850 mg nebo 1 000 mg metforminu k titraci dávky metforminu. Preparát je pak podáván 2x denně – ráno a večer (5). Vildagliptin je obsažen v preparátu Eucreas a obsahuje 50 mg vildagliptinu a 850 mg nebo 1 000 mg metforminu k titraci dávky metforminu a je podáván rovněž 2x denně – ráno a večer (6).

Během několika měsíců používání sitagliptinu a vildagliptinu jsme měli možnost přesvědčit se o jejich efektu na kompenzaci diabetu, kde zejména v kombinaci s metforminem vedou ke snížení glykemie bez rizika hypoglykemie a bez nárůstu hmotnosti. O vlivu gliptinů na vaskulární komplikace, na kardiovaskulární riziko a na prognózu pacienta se přesvědčíme až v budoucnu po delší době jejich používání.

Agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid 1

Agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1) jsou odolnější proti působení DPP-4 než tělu vlastní GLP-1, na čemž je založen jejich terapeutický efekt. Mají řadu podobných účinků jako inhibitory DPP-4, zejména snížení postprandiální glykemie a méně i glykemie

nalačno zvýšením citlivosti beta-buněk ke glukóze, ale také alfa-buněk pankreatu se snížením hladiny glukagonu. Navíc oproti inhibitorům DPP-4 způsobují zpomalení evakuace žaludku a svým centrálním efektem urychlují pocit nasycení a snižují pocit hladu v centrálním nervovém systému, čímž vedou k poklesu tělesné hmotnosti, často výraznému.

V současné době je v České republice dostupný ze skupiny agonistů GLP-1 pouze preparát exenatid. Není možno jej jednoduše zařadit mezi ostatní perorální antidiabetika, jelikož jej nelze podávat perorálně, ale výhradně subkutánně. Jedná se tedy o subkutánní antidiabetikum. Exenatid je vyráběn ve formě roztoku firmou Eli Lilly pod názvem Byetta. Jeho dávka se postupně titruje – léčba se zahajuje 5 mikrogramy 2x denně, dávka se podává alespoň jeden měsíc. Pokud pacient tuto dávku toleruje, po měsíci ji lze zvýšit na 10 mikrogramů 2x denně, což je dávka maximální. Byetta je distribuována v předplněných injekčních perrech (7).

Exenatid je indikován k léčbě diabetiků 2. typu jako lék druhé a další volby – jestliže léčba metforminem nebo sulfonyleureou podávaná v maximálních tolerovaných dávkách nevede k dostatečné kompenzaci diabetu a také do trojkombinace s metforminem a derivátem sulfonyleurey. Jelikož za jeden z největších benefitů léčby exenatidem je pokládán právě úbytek hmotnosti, jeho nejlepší využití lze očekávat u diabetiků se závažnou obezitou. Z těchto předpokladů také vychází různá úhrada preparátu zdravotními pojišťovnami pro různé pacienty. Zvýšená úhrada (s pouze minimálním doplatkem pacienta) je určena pro diabetiky 2. typu s obezitou závažného stupně ($\text{BMI} > 35 \text{ kg/m}^2$), u kterých podávání maximálních tolerovaných dávek perorálních antidiabetik v kombinaci po dobu alespoň 3 měsíců nevedlo k poklesu HbA_{1c} pod 6,0%. U těch je exenatid podáván v kombinaci s metforminem a derivátem sulfonyleurey po dobu 6 měsíců, kdy je vyhodnocena efektivita terapie a dle výsledků se pak odvíjí úhrada další léčby. Pacienti s mírnějším stupněm obezity ($\text{BMI} < 35 \text{ kg/m}^2$) a/nebo s lep-

ší kompenzací diabetu (HbA_{1c} pod 6,0%) a/nebo s dosud 3 měsíce nevyzkoušenou kombinací maximálních tolerovaných dávek perorálních antidiabetik mohou mít exenatid indikován do dvojkombinace s metforminem nebo derivátem sulfonyleurey, úhrada zdravotními pojišťovnami je však v těchto případech pouze nižší s výrazným doplatkem pro pacienta.

Dalším lékem ze skupiny agonistů GLP-1, který bude v krátké době uveden na český farmaceutický trh, je preparát liraglutid. Lék je vyráběn firmou NovoNordisk a byl pod názvem Victoza zaregistrován k léčbě diabetiků 2. typu ve všech státech Evropské unie. Podáván bude jedenkrát denně.

Výhodou DPP-4 inhibitorů (sitagliptin, vildagliptin) je možnost jejich perorálního podávání oproti exenatidu, který se aplikuje v subkutánní injekci. Nutnost injekčního podání exenatidu je však vyvážena jeho vyšší účinností. Při srovnávání exenatidu se sitagliptinem v randomizované, dvojité slepé, zkřížené, multicentrické studii vedl exenatid k výraznějšímu snížení postprandiální glykemie, vyššímu vzestupu sekrece inzulinu a k výraznější redukci postprandiální sekrece glukagonu než sitagliptin; dále exenatid zpomaloval vyprazdňování žaludku a redukoval kalorický příjem narozdíl od sitagliptinu (8).

Jiná nová farmaka k léčbě diabetu do našeho státu v posledním roce uvedena nebyla. Nicméně byly zveřejněny výsledky řady klinických studií přinášející nové poznatky o stávajících preparátech. Desetileté následné sledování pacientů ze studie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study 10 years follow-up) prokázalo jednoznačný benefit včasného zahájení farmakoterapie DM2T pro prognózu diabetika. Ihned po zjištění diabetu zároveň s režimovými opatřeními zahájená farmakoterapie vedla nejen ke snížení rizika mikrovaskulárních komplikací, ale po delší době sledování také ke statisticky významnému snížení kardiovaskulárních příhod a celkové mortality ve srovnání s diabetiky původně léčenými pouze režimovými opatřeními (9).

Studie RECORD prokázala vliv léčby rosiglitazonem na kardiovaskulární riziko diabetiků 2. typu srovnatelný s metforminem a deriváty sulfonyleurey a signifikantně vyšší výskyt městnavého srdečního selhání u diabetiků léčených rosiglitazonem, zároveň významně nižší výskyt karcinomu pankreatu, pacientů léčených rosiglitazonem a významně vyšší výskyt zlomeniny horních končetin a distálních zlomenin dolních končetin u žen léčených rosiglitazonem oproti ženám léčeným kombinací metforminu s deriváty sulfonyleurey (10).

Jak studie, tak zejména každodenní klinické použití ukazují menší riziko hypoglykemií při léčbě inzulinovými analogy krátkodobými (lispro, aspart, glulisin) ve srovnání s rapid inzuliny i dlouhodobými (glargin, levemir) ve srovnání s NPH-inzuliny.

Literatura

1. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky: Aktuální informace o činnosti oboru diabetologie, péči o diabetiky v roce 2008. Aktuální informace č. 36/2009.
2. Souhrn údajů o přípravku Januvia (2007).
3. Souhrn údajů o přípravku Galvus (2008).
4. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diab Res Clin Prac* 2007; 76: 132–138.
5. Souhrn údajů o přípravku Janumet (2008).
6. Souhrn údajů o přípravku Eucras (2008).
7. Souhrn údajů o přípravku Byetta (2008).
8. DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, et al. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, bysric emptying and caloric intake: a randomized, gross-over study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2943–2952.
9. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–1589.
10. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009; 373: 2125–2135.

MUDr. Marcela Szabó
Městská nemocnice Neratovice
Alšova 462, 277 11 Neratovice
mszabo@seznam.cz

