

Inkretiny – střevní hormony ovlivňující nejen sekreci inzulínu

MUDr. Marcela Szabó

Městská nemocnice Neratovice

Prevalence diabetes mellitus v našem státě i celosvětově trvale stoupá. Podle údajů ÚZIS bylo v roce 2010 v České republice léčeno 804 500 pacientů pro diabetes mellitus, což potvrdilo již trvalý meziroční nárůst. Naprostá většina diabetiků (92 %) je léčena pro diabetes mellitus 2. typu, mezi nimiž se snižuje počet pacientů léčených pouhými režimovými opatřeními a narůstá počet pacientů léčených farmakologicky. Mezi moderní terapeutické přístupy patří léky, jejichž mechanismus účinku je založen na ovlivnění inkretinového systému. Z nich analoga glukagon-like peptidu 1 vedou nejen ke zlepšení kompenzace diabetu, ale také pozitivně ovlivňují řadu dalších parametrů – zejména hmotnost, systolický krevní tlak, množství a funkci beta buněk pankreatu a další.

Klíčová slova: glukagon-like peptid 1, gastrický inhibiční polypeptid, non-glykemické účinky, snížení hmotnosti, snížení systolického tlaku krve.

Incretins – intestinal hormones affecting not only insulin secretion

The cells of the small intestine produce two hormones belonging to the incretin system – glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and gastric inhibitory polypeptide (GIP). Their secretion increases mainly postprandially. Reduced postprandial increase in GLP-1 and reduced sensitivity of pancreatic beta cells to GLP-1 and GIP effects have been demonstrated in type 2 diabetics compared to non-diabetic individuals. In type 2 diabetes mellitus, the enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) known to rapidly degrade incretins also contributes to the insufficient effect of incretins even with high glucose levels. Incretins result not only in increased insulin secretion from the secretory granules of pancreatic beta cells when blood glucose is increased, but also in postprandial suppression of glucagon secretion. They also possess numerous other „non-glycemic” effects. Some of them slow down gastric emptying and, through their central effect, accelerate the sensation of saturation and reduce the feeling of hunger in the central nervous system, reduce systolic blood pressure and, in experiments, interfere with degenerative processes in Alzheimer’s disease or osteopenia.

Key words: glucagon-like peptide-1, gastric inhibitory polypeptide, non-glycemic effects, weight reduction, reduction in systolic blood pressure.

Interní Med. 2012; 14(4): 143–146

Buňky tenkého střeva produkují dva hormony patřící do inkretinového systému – glukagon-like peptid 1 (GLP-1) a gastrický inhibiční polypeptid (GIP). Jejich sekrece stoupá především postprandiálně. U diabetiků 2. typu byl prokázán snížený postprandiální vzestup GLP-1 a snížená citlivost beta-buněk pankreatu na účinky GLP-1 a GIP ve srovnání s jedinci bez diabetu. Na nedostatečném efektu inkretinů i při vysoké hladině glukózy se u DM 2. typu podílí také enzym dipeptidyl peptidáza 4 (DPP-4), který inkretiny rychle degraduje. Inkretiny vedou nejen ke zvyšování sekrece inzulínu ze sekrečních granúl beta-buněk slinivky břišní při zvýšené glykémii, ale také k postprandiální supresi sekrece glukagonu. Mají rovněž řadu dalších tzv. „non-glykemických” účinků. Některé z nich zpomalují evakuaci žaludku a svým centrálním efektem urychlují pocit nasycení a snižují pocit hladu v centrálním nervovém systému, snižují systolický tlak krve, v experimentu ovlivňují degenerativní procesy u Alzheimerovy nemoci, osteopenii.

Terapeutické přístupy k ovlivnění inkretinového systému jsou možné dva – jednak zvýše-

ní hladiny aktivních inkretinů inhibicí enzymu DPP-4 a dále restituce účinků GLP-1 podáváním GLP-1 agonistů. V České republice jsou dostupné obě skupiny léků s výše popsanými rozdílnými mechanismy účinku. Jedná se o inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 a agonisty receptoru pro glukagonu podobný peptid 1.

Inhibitory dipeptidyl peptidázy 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 inzulínu v beta-buňce a snižuje sekreci glukagonu – snížení glykémie je pak důsledkem obou těchto procesů. Tím inhibitory DPP-4 ovlivňují jak glykémii nalačno, tak postprandiálně. Pokles glykémie nalačno je způsoben zejména ovlivněním sekrece glukagonu, která má za důsledek snížení glukoneogenezy v játrech. Snížení glykémie postprandiální je kombinací efektu na beta-buňku (zvýšení citlivosti beta-buněk a tím obnovení první fáze sekrece inzulínu) a snížení postprandiální sekrece glukagonu. Tímto mechanismem gliptiny jako

první perorální antidiabetika zpomalují postupné zhoršování sekreční funkce beta-buňky, 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 tři preparáty – sitagliptin, vildagliptin a saxagliptin. 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 nevedou k hypoglykemiím. U diabetiků jsou podávány nejčastěji v kombinaci s metforminem, protože jsou indikovány většinou jako léky druhé volby.

Agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid 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 glykémie a méně i glykémie 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 jsou v České republice dostupné ze skupiny agonistů GLP-1 preparáty exenatid a liraglutid. Není možno je zařadit mezi ostatní perorální antidiabetika, jelikož je nelze podávat perorálně, ale výhradně subkutánně – jedná se tedy o subkutánní antidiabetika. Vyráběna jsou ve formě roztoku v předplněných injekčních perech a indikována k léčbě obézních diabetiků 2. typu jako léky druhé a další volby – jestliže léčba perorálními antidiabetiky podávanými v maximálních tolerovaných dávkách nevede k dostatečné kompenzaci diabetu. Jelikož za jeden z největších benefitů léčby analogy GLP-1 je pokládán úbytek hmotnosti, jeho nejlepšího využití je dosahováno u diabetiků se závažnou obezitou. Z toho také vychází různá úhrada analog GLP-1 zdravotními pojišťovnami, která se řídí právě závažností obezity k léčbě indikovaného pacienta. 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%. Analoga GLP-1 jsou podávána v kombinaci s perorálními antidiabetiky po dobu 6 měsíců, kdy je vyhodnocena efektivita terapie a dle výsledků se pak odvíjí úhrada další léčby. Pacienti s mírnějším stupněm obezity ($\text{BMI} < 35 \text{ kg/m}^2$) mají při indikaci k léčbě úhradu analog GLP-1 zdravotními pojišťovnami nižší s výraznějším doplatkem pro pacienta.

Výhodou DPP-4 inhibitorů je možnost jejich perorálního podávání oproti GLP-1 analogům, která se aplikují injekčně. Nutnost injekčního podání analog GLP-1 je však vyvážena nejen jejich vyšší účinností na kompenzaci diabetu, ale také jejich pozitivním ovlivněním řady dalších parametrů. Mezi tyto „non-glykemické“ efekty patří vliv na hmotnost, systolický krevní tlak, množství a funkci beta buněk pankreatu a další (1). Tyto efekty byly prokázány řadou klinických či experimentálních studií, z nichž uvádím jen ty nejvýznamnější.

K nejčastěji pozorovaným efektům GLP-1 analog patří jejich ovlivnění hmotnosti pacienta. Při srovnávání exenatidu se sitagliptinem v randomizované, dvojité slepé, zkřížené, multicentrické studii vedl exenatid nejen k výraznějšímu snížení postprandiální glykemie, vyššímu vzestu-

pu sekrece inzulinu, výraznější redukci postprandiální sekrece glukagonu než sitagliptin, ale také zpomaloval vyprazdňování žaludku a redukoval kalorický příjem narozdíl od sitagliptinu (2).

Ve studii LEAD-6 (Liraglutide Effect and Action in Diabetes), což je randomizovaná, multicentrická, otevřená studie, byly 26 týdnů paralelně srovnávány dvě skupiny diabetiků 2. typu – skupina léčená liraglutidem a metforminem a/nebo glimepiridem vs. skupina léčená exenatidem a metforminem a/nebo glimepiridem. Pacienti v obou srovnávaných skupinách dosáhli podstatného zlepšení kompenzace diabetu posuzované podle hladiny glykovaného hemoglobinu (z nich skupina léčená liraglutidem signifikantně více než exenatidem). Obě skupiny sledovaných pacientů však také významně zredukovaly hmotnost – skupina léčená liraglutidem v průměru o 3,24 kg a skupina léčená exenatidem v průměru o 2,87 kg (3). Jendle se spolupracovníky ve své práci prokázal, že váhové úbytky pozorované u pacientů léčených liraglutidem jak v monoterapii, tak v kombinaci s metforminem jsou způsobeny redukcí množství tukové tkáně (4). Hmotnostní úbytky u pacientů léčených analogy GLP-1 jsou natolik významné, že při nepřítomnosti hypoglykemií u léčených pacientů představují jednu z nejnadhlednějších lékových skupin k léčbě obezity i u osob bez diabetu. V současné době probíhají registrační studie těchto léků coby antiobezitik. Prozatím je v našem státě můžeme předepisovat výhradně jako antidiabetika (5, 6).

Mezi nejvýznamnější efekty inkretinů patří jejich ovlivnění kardiovaskulárního systému jedince. Jedním z hlavních kardiovaskulárních vlivů je snížení tlaku krve v jeho systolické složce. Snížení systolického TK bylo pozorováno ve všech 6 větvích studie LEAD, v níž byli pacienti léčení liraglutidem, ale také v řadě dalších prací (3, 7–12). Dále Lonborg a spolupracovníci prokázali, že exenatid redukoval reperfuční postižení myokardu u pacientů se STEMI (infarktem myokardu s elevací ST-segmentu). Ve své práci randomizovali 172 pacientů s prokázaným STEMI buď k intravenóznímu podání exenatidu, nebo fyziologického roztoku (placebo pro kontrolní skupinu). Infuze byla zahájena 15 minut před intervencí srdečních tepen a byla podávána po dobu šesti hodin. Zóna poškození byla hodnocena pomocí magnetické rezonance v akutní fázi infarktu myokardu a 90 dní poté. Statisticky menšího poškození myokardu ($p=0,003$) bylo dosaženo ve skupině léčené exenatidem oproti placebo, aniž by byly zaznamenány vedlejší účinky ve skupině, již byl podán exenatid. Ve funkci

levé srdeční komory nebyly pozorovány signifikantní rozdíly mezi oběma skupinami (13). GLP-1 agonisté však vykazují více možných vlivů na kardiovaskulární systém, a jsou proto považovány za skupinu léků, od nichž se očekává, že potenciálně sníží vysokou kardiovaskulární mortalitu a morbiditu diabetiků (14).

Dalším nadějným účinkem agonistů GLP-1 se ukazuje být jejich potencionální vliv na degenerativní procesy u Alzheimerovy nemoci. Tento byl prozatím prokázán v experimentu. Skupina investigátorů vycházela z předchozího zjištění, že liraglutid přestupuje z krve do mozkových tkání, a po dobu 8 týdnů aplikovali 1x denně liraglutid sedm měsíců starým potkanům. Liraglutid vedl k prevenci zhoršování paměti (testováno pomocí rozeznávání známých předmětů, nelezení vody), k prevenci úbytku synapsí a k prevenci horšení plasticity synapsí hipocampu u skupiny potkanů s Alzheimerovým postižením (tzv. „Alzheimer mouse model“) (15). Možné ovlivnění průběhu Alzheimerovy nemoci pomocí GLP-1 agonistů je o to významnější, že recentně je diabetes mellitus 2. typu považován za nezávislý rizikový faktor Alzheimerovy nemoci (16).

Rovněž experimentálně byl prokázán vliv inkretinů na osteopenii. Autoři vycházeli z pozorování, že inkretiny GLP-1 a jemu příbuzný peptid exendin 1–39 amid (Ex-4) vykazují v modelu diabetického stavu osteogenetický efekt. Nuche a jeho tým podávali obézním hyperlipidemickým krysám po dobu tří dnů v subkutánní kontinuální infuzi GLP-1 nebo Ex-4. Kontrolní skupině byl podáván fyziologický roztok. Poté byla vyšetřena plazma krys, složení tibie, femoru a obratlů L1–L4. Podání GLP-1 i Ex-4 snížilo hladinu glukózy, triglyceridů a celkového cholesterolu v plazmě krys a zvýšilo expresi genu pro osteokalcin a další kostní parametry. Oba testované peptidy obdobně zabránily snižování množství kostní hmoty ve femorech a obratlech krys. Zlepšení poškozené trabekulární struktury v obratlích bylo dáno do souvislosti s normalizací kostní přestavby (17). Pro diabetiky 2. typu může být tento potenciální vliv o to významnější, že zvýšená akumulace tělesného tuku u nich většinou nacházená přispívá ke zhoršení osteopenie.

Závěr

Cílem léčby diabetika je jeho plnohodnotný a aktivní život, který se svou délkou a kvalitou co nejvíce blíží pacientům bez diabetu. Jelikož většina diabetiků 2. typu umírá na kardiovaskulární choroby nebo je jejich následky předčasně invalidizována, je kardiovaskulární riziko diabe-

tiků 2. typu a možnosti jeho ovlivnění centrem zájmu diabetologů. Proto od moderních farmak k léčbě diabetu očekáváme nejen kompenzaci glykemie, ale také další efekty snižující zejména kardiovaskulární riziko, což zejména analoga glukagon-like peptidu 1 vykazují.

Literatura

1. McGill JB. Liraglutide: effects beyond glycaemic control in diabetes treatment. *Int J Clin Pract* 2010; 64(Suppl 167): 28–34.
2. DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, et al. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, Bystric emptying and caloric intake: a randomized cross-over study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2943–2952.
3. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al for the LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374: 39–47.
4. Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, et al. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(12): 1163–1172.
5. Pratley R, Nauck M, Bailey T, et al. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 397–407.
6. Taylor K, Guiney K, Han J, et al. Exenatide once weekly treatment maintained improvements in glycaemic control and weight loss over 2 years. *BMC Endocrine Disorders* 2011; 11: 9; <http://www.biomedcentral.com/1472-6823/11/9>.
7. Fonseca V, Madsbad S, Falahati A, et al. Once-daily human GLP-1 analog liraglutide reduces systolic BP-A meta-analysis of 6 clinical trials. *Diabetes* 2009; 58(Suppl 1): A146–A146.
8. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 mono): A randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009; 373(9662): 473–481.
9. Marre M, Shaw J, Brändle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 2009; 26(3): 268–278.
10. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: The LEAD (liraglutide effect and action in diabetes) -2 study. *Diabetes Care* 2009; 32(1): 84–90.
11. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): A randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52 (10): 2046–2055.
12. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1224–1230.
13. Lonborg J, Vejlsstrup N, Kelbak H, et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2011; 14(doi: 10.1093/eurheartj/ehr309).
14. Davidson MH. Cardiovascular effects of glucagonlike peptide-1 agonists. *Am J cardiol*. 2011; 108(Suppl 3): 33B–41B.
15. McClean PL, Parthasarathy V, Faivre E, Holscher C. The diabetes drug liraglutide prevents degenerative processes in a mouse model of Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience* 2011; 31(17): 6587–6594.
16. Holscher C. Diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease: insulin signaling impairment in the brain as an alternative model of Alzheimer disease. *Biochem Soc Trans*. 2011; 39: 891–897.
17. Nuche-Berenguer B, Lozano D, Gutierrez-Rojas I, et al. GLP-1 and exendin-4 can reverse hyperlipidic-related osteopenia. *J Endocrinol*. 2011; 209(2): 203–210.

Článek přijat redakcí: 29. 1. 2012

Článek přijat k publikaci: 28. 2. 2012

MUDr. Marcela Szabó

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

