

Nové trendy ve farmakoterapii diabetu 2. typu

MUDr. Alena Adamíková, Ph.D., prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.

Diabetologické centrum IK, Krajská nemocnice T. Bati, a. s.

Doporučené postupy pro léčbu hyperglykemie při diabetu 2. typu orientují péči na pacienta. Léčba by měla minimalizovat nežádoucí účinky terapie a snižovat riziko vzniku cévních komplikací. Nejzávažnějším rizikem antidiabetické terapie je vznik hypoglykemických příhod. Obava z hypoglykemické příhody je i bariérou efektivní terapie diabetu. Diabetes mellitus je progredující onemocnění, které vyžaduje aktivní změnu léčby dle vývoje k dosažení individuálních cílů kompenzace. Nejnížší rizika hypoglykemických příhod má terapie metforminem, inhibitory dipeptidylpeptidázy IV, receptorovými agonisty GLP-1 a inzulinovými analogy. Nově se dostávají do terapie diabetu glifloziny a perspektivní se jeví i glitazary, které aktivují PPAR receptory. Individualizovaná terapie vyžaduje i úzkou spolupráci s pacientem k dosažení vzájemné shody v léčebném postupu.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, hypoglykemie, antidiabetika, individualizovaná terapie.

New trends in pharmacotherapy of type 2 diabetes

Recommended steps for treatment of hyperglycemia during the type 2 diabetes are orientated towards patients. Medical treatment should minimize undesirable effects of therapy and decrease the danger of rising of vascular complications. The most serious danger consequent upon diabetes therapy is commencement of hypoglycemia accidents. One of the obstacles of effective therapy of diabetes is caused by worries of hypoglycemia accident. Diabetes mellitus is developing disease, which needs active change of treatment, which depend on progress to achieve individual aims of control. The lowest possibility of hypoglycemia accidents contained therapy by metformin, DPP-4 inhibitors, GLP-1 agonists and insulin analogues. Gliflozins recently participate in therapy of diabetes and also glitazars, which activate PPAR receptors, seem perspective. Individual therapy requires close cooperation with patient to achieve mutual agreement regarding method of medical treatment.

Key words: type 2 diabetes mellitus, hypoglycemia, antidiabetic agents, individual therapy.

Interní Med. 2013; 15(3–4): 114–117

Úvod

Pacient s nově diagnostikovým diabetem 2. typu začíná svoji léčbu změnou životních návyků, dietou a fyzickou zátěží v kombinaci s metforminem. V průběhu a při progresi onemocnění však až 50 % pacientů potřebuje terapii inzulinem (1). Antidiabetika na tzv. inkretinovém principu mohou prodloužit přežívání a reziduální funkci beta buněk. Mezi tato antidiabetika patří gliptiny-inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 a agonisté glukagon-like peptid-1 (GLP-1) receptorů. Inkretiny ovlivňují funkci beta i alfa buněk, sekreci inzulinu i glukagonu bez rizika hypoglykemie a vedou ke snížení hmotnosti. Riziko hypoglykemických příhod je bariérou k efektivní terapii. Ve studii GAPP (2) 67 % pacientů a 84 % lékařů mělo obavy z hypoglykemické příhody při antidiabetické terapii. 74 % lékařů by léčilo pacienty více intenzivně, pokud by neměli obavy z hypoglykemických příhod. Pacienti s anamnézou závažných hypoglykemických příhod mají významně vyšší riziko úmrtí a mikro- i makro-vaskulárních komplikací. Dokonce selfmonitoringem zachycené hypoglykemie byly spojeny s 3,4krát vyšším rizikem úmrtí. Výběr léčby diabetu s nízkým rizikem hypoglykemických příhod je zásadní.

Terapie metforminem

Ve studii UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) (3) v sekundární analýze bylo srovnáváno 342 pacientů léčených metforminem s 951 pacienty s obezitou, kteří byli intenzivně léčeni chlorpropamidem (n=265), glibenclamidem (n=277) nebo inzulinem (n=409). V intenzivně léčené skupině s metforminem byla zaznamenána signifikantní redukce rizika výskytu infarktu myokardu ($p = 0,010$) a mortality ($p = 0,011$). Skupina léčená metforminem také vykazovala méně hmotnostních přírůstků a také méně hypoglykemických příhod než skupina léčená sulfonylureou nebo inzulinem. Metformin je určen podle Doporučení ADA/EASD (4) pro léčbu hyperglykemie u diabetiků 2. typu 2012 pro první linii léčby společně s dietou a režimovými opatřeními.

Terapie gliptiny

Gliptiny inhibují enzym dipeptidylpeptidázu-4 (DPP-4), která jinak velmi rychle fyziologicky odbourává přirozené inkretiny. Jsou podávány perorálně. Zvyšují sekreci inzulinu jen při hyperglykémii, snižují jatrní glukoneogenezi. Od preparátů sulfonylurey se liší především tím, že nevyvolávají hypoglykemie. Mohou se kombinovat se všemi ostatními perorálními antidia-

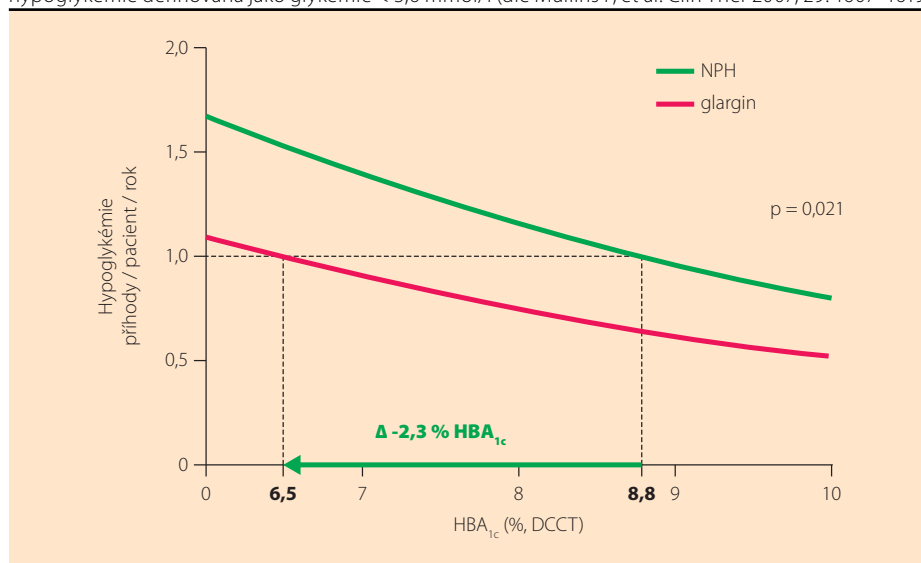
betiky a i s inzulinem. Dělí se na kompetitivní inhibitory a substráty působící jako inhibitory s kovalentní vazbou. Prvním DPP-4 inhibitorem byl sitagliptin, ale spektrum se dále rozšiřuje. Patří sem vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin, denagliptin, ve studiích zkoušený P32/98 a inhibitory neutrální endopeptidázy NEP 24.11, kdy membránové metaloendopeptidázy degradují amyloid beta i peptidy včetně GLP-1. Byla také ukončena II. fáze klinického zkoušení (5) sitagliptinu MK-3102, který se bude podávat v dávce 25 mg 1x týdně. Ve studii došlo ke snížení glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} o 0,71 % oproti placebo a riziko hypoglykemie bylo stejné jako v placebové větvi. V randomizované, prospektivní, otevřené studii (6) bylo srovnáváno 90 diabetiků 2. typu nespokojivě kompenzovaných metforminem, 45 bylo léčeno 100 mg sitagliptinu denně a 45 2x denně 50 mg vildagliptinu. Vildagliptin oproti sitagliptinu více snižoval MAGE (míra glykemické variability) – údaj získaný z kontinuálního monitorování glykemií, oxidační stres i hladiny prozánětlivých cytokinů. Snížení MAGE pozitivně korelovalo se změnou hladiny GLP-1. Ve studii CAROLINA (Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes) s 5 mg linagliptinu ve srovnání

s 1–4 mg glimepiridu byl prokázán pozitivní vliv inhibice DPP-4 na výskyt úmrtí na kardiovaskulární příčiny, výskyt infarktů myokardu, cévních mozkových příhod i hospitalizací na anginu pectoris (7). Linagliptin je možné bez redukce dávky podávat pacientům s poruchou funkce ledvin a jater. Saxagliptin je rovněž podáván v redukované dávce i při renálním selhání bez významných vedlejších účinků.

Terapie agonisty GLP-1 receptorů

Terapie agonisty GLP-1 receptorů je založena na principu vazby těchto látek na receptor pro GLP-1 a zároveň rezistencí na účinky dipeptidylpeptidázy-4. Ve studiích zvyšují inzulínovou sekreci a biosyntézu inzulínu, snižují sekreci glukagonu, zvyšují proliferaci a snižují apoptózu beta buněk, nezpůsobují hypoglykemie. Vedou ke zpomalení vyprazdňování žaludku, snížení příjmu potravy a poklesu tělesné hmotnosti. Konzistentně snižují krevní tlak, pozitivně ovlivňují hladiny lipidů a i zánětlivou reakci. GLP-1 receptor je exprimován v kardiomyocytech, endoteliálních buňkách i buňkách hladkého svalstva koronárních tepen. Ve studii (8) na myším modelu akutního infarktu myokardu 7denní podávání liraglutidu vedlo ke zmenšení velikosti infarktového ložiska, snížení výskytu ruptury myokardu i zlepšení přežití. Rovněž exenatid podávaný v infuzi snižoval reperfuční poškození myokardu. Lixisenatid, GLP-1 agonista je peptid, který obsahuje 44 aminokyselin. Ve studii RESTORE (9) lixisenatid zvýšil 2,8x první fázi a 1,6x druhou fázi inzulínové sekrece ve srovnání s placebem. V programu studií GetGoal (10) došlo k signifikantnímu poklesu hodnoty glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} při terapii lixisenatidem 20 μ g 1x denně oproti metforminu (-0,92 resp. -0,83 vs. -0,42) i kombinaci metforminu a sulfonyleurea (-0,85 vs. -0,10). Zajímavé jsou i zatím připravované směsi GLP-1 agonistů s dlouhodobým inzulínovým analogem (kombinace degludec/liraglutid, glargin/lixisenatid) v jednorázovém dávkovači. Ve studiích se objevují i nepeptidoví agonisté GLP-1 receptorů, což jsou chemicky např. substituované cyklobutany, azoantraceny, quinoxaliny. Jejich úloha v léčbě diabetu se zatím hledá. Dalšími perspektivními preparáty jsou svojí strukturou chimérické polypeptidy, které se skládají z N-terminální části glukagonu a C-terminální části GLP-1, působí jako agonisté GLP-1 a antagonisté glukagonových receptorů. Dobrou kompenzací zajišťuje i aplikace depotního exenatidu 1x týdně, kdy se ve studii (11) prokázalo ve srovnání s aplikací exenatidu 2x denně podobné snížení hmotnosti, lepší

Obrázek 1. Dlouhodobé inzulínové analogum glargin má nižší riziko hypoglykemických příhod než střednědobý inzulín NPH při jakékoliv úrovni kompenzace diabetu dle HbA_{1c} . Negativní binomická regresivní metaanalýza výsledků šesti klinických studií u 3175 pacientů s diabetes mellitus 2. typu, hypoglykemie definována jako glykemie < 3,6 mmol/l (dle Mullins P, et al. Clin Ther 2007; 29: 1607–1619)



kompenzace dle HbA_{1c} (-1,6 vs. -0,9, $p < 0,001$) a menší výskyt nevolností.

Terapie glifloziny

Glifloziny pracují na principu blokády SGLT2 (sodíko-glukózový transportér 2), který je v proximálním tubulu ledvin zodpovědný za 90 % reabsorpce glukózy. Glifloziny tak inhibují SGLT2 sníží reabsorpci glukózy a tím snižují glykémii. Vedou k negativní energetické bilanci a snižují hmotnost. Mezi registrované preparáty patří dapagliflozin, další jsou ve vývoji (canagliflozin, empagliflozin, remogliflozin).

Perspektivy terapie glitazary

Glitazary aktivují PPAR α i γ . Duálním aktivátorem je např. aleglitazar, který kromě snížení glykemie pozitivně ovlivňuje lipidy a zlepšuje inzulínovou rezistenci. Zlepšuje hladinu HDL cholesterolu, a to v různém dávkování oproti placebo a pioglitazonu (12). Zvažuje se možnost selektivního ovlivnění PPAR γ .

Terapie inzulínem

Podle Doporučení ADA/EASD se inzulínová terapie u diabetiků 2. typu posouvá do druhé linie léčby, hned za terapii dietou, fyzickou zátěží a metforminem. Základním inzulínovým režimem, který umožňuje snadný ambulantní přechod k inzulínoterapii, je kombinace perorálních antidiabetik s bazálním inzulínem. Oproti střednědobému inzulínu NPH mají dlouhodobá inzulínová analogata (detemir, glargin) mnohem nižší riziko hypoglykemických příhod (obrázek 1). Ve sdružené analýze z 11 TTT studií (Treat-To-Target) (13) u 2 171 diabetiků 2. typu neuspoko-

živě kompenzovaných perorálními antidiabetiky byl inzulín glargin přidáván k terapii PAD a postupně titrován. Prokázal se velmi nízký počet symptomatických hypoglykemií pod 2,8 mmol/l, nejnižší výskyt byl při kombinaci glarginu s metforminem (0,67 příhod/pacienta/rok, $p = 0,0576$) oproti kombinaci metformin + sulfonyleurea + glargin (1,56 příhod/pacienta/rok). I toto riziko hypoglykemií lze dále snížit, pokud se z terapie postupně při titraci glarginu vysadí sulfonyleurea. V multicentrické mezinárodní studii ORIGIN (14) se řešilo, zda substituční terapie inzulínem glarginu u pacientů s porušenou glukózovou tolerancí, hraniční glykemií nalačno nebo časně zjištěným diabetem 2. typu s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod s titrací na glykémii nalačno 5,3 mmol/l může pozitivně ovlivnit riziko KV příhod. Cílená léčba zaměřená na dosažení euglykemie nalačno měla neutrální vliv na výskyt KV onemocnění, prokázalo se však velmi nízké riziko hypoglykemických příhod, terapie snižovala riziko přechodu z prediabetu do diabetu o 28 %, za dobu sledování při inzulínoterapii byl za 6 let nízký přírůstek hmotnosti + 1,6 kg oproti -0,5 kg ve standardně léčené skupině a dále terapie nezvyšovala riziko vzniku onkologických onemocnění.

Dalším velmi perspektivním bazálním ultra dlouhodobě působícím inzulínovým analogem je inzulín degludec. Délka účinku je uváděna delší jak 42 hodin. Je schválen od ledna 2013 EMA (European Medicines Agency) k použití v Evropě. Umožňuje flexibilní dávkování kdykoliv během dne, což zlepšuje kvalitu života pacientů. Nově studovaným dlouhodobým inzulínovým analogem je i LY2605541. Jedná se o inzulín

lispro modifikovaný 20-kDa polyetylen glykolem v místě lysinu B28 cestou kovalentní uretanové vazby s cílem zpomalení subkutánní absorpce a snížení renální clearance. Ve studiích vykazuje rovněž výrazně nižší riziko (48 %) hypoglykemických příhod především nočních i ve srovnání s inzulinem glargin (15).

U řady diabetiků 2. typu s progresí onemocnění je třeba inzulínový režim postupně intenzifikovat přidáváním dávek krátkodobě působícího prandiálního inzulínového analoga (režim bazál PLUS, režim bazál/bolus). Vývoj inzulínoterapie rovněž směřuje ke zrychlování účinku krátkodobě působících analog. Rekombinantní humánní hyaluronidáza akceleruje akci a absorpci prandiálních inzulínů a tak snižuje postprandiální glykemii. Ve studii (16) u 121 diabetiků 2. typu kombinace hyaluronidázy a lispra (analog-PH20) se postprandiální glykemie 90 minut po jídle snížila o 21 % nejméně u 2/3 jídel ve srovnání s inzulínem lispro. Rozdíly v počtu hypoglykemií, spotřebě inzulínu a hmotnosti nebyly signifikantní.

Vyvíjí se i cesty alternativního podání inzulínu – intranazálně přes bukalní sliznici v perorálních inzulínových kapslích, či různými typy kontinuálního podávání pomocí pump s kontinuálním monitorováním glykemií. Úvahy směřují i k tvorbě tzv. inzulínových mimetik cestou přímé aktivace (fosforylací) inzulínového receptoru bez přítomnosti inzulínu.

Závěr

Současná doporučení pro léčbu pacienta s diabetem 2. typu se zaměřují na individualizaci léčebného postupu s cílem minimalizace rizika vzniku hypoglykemických příhod a rizika vzniku kardiovaskulárních komplikací. V perorální terapii dominují inhibitory DPP-4, které umožňují kombinace s celou škálou antidiabe-

tické terapie. Parenterálně aplikovaní agonisté GLP-1 receptorů zasahují přímo do patofyziologie diabetu a prokazují i požadované snížení kardiovaskulárního rizika. Vývoj inzulínoterapie směřuje k prodlužování účinnosti dlouhodobě působících analog, zrychlení účinku krátkodobě působících analog, kombinaci GLP-1 agonistů s dlouhodobě působícími inzulínovými analogy, alternativní cesty podávání inzulínů včetně closed-loop (uzavřených) systémů inzulínových pump s kontinuálním monitorováním. Perspektivou léčby diabetu je pak transplantace kmenových ostrůvků, implantace umělých beta buněk či tvorba beta buněk z kmenových a biologická léčba diabetu, např. humanizované či modifikované monoklonální protilátky proti cytokinovým či jiným receptorům, adhezním molekulám, které ovlivní možnosti preventivní diabetologie.

Literatura

1. Wright A, Burden AC, Paisley RB, et al. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 2002; 25: 330–336.
2. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, et al. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med* 2012; 29: 682–689.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998; 352: 837–835.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care Publish Ahead of Print* online April 19, 2012.
5. Gantzi I, Chen M, Mirza A, et al. Effect of MK-3102, a novel once-weekly DPP-4 inhibitor, over 12 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2012; 55(Suppl) S51.
6. Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, et al. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations

in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidylpeptidase-IV inhibition. *Diabetes Care* 2012; 35(10): 2076–2082.

7. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; Aug 4; 380: 475–483.

8. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes* 2009; 58: 975–983.

9. Becker R, Ruus P, Liu Y, Kapitza C, Restoration of insulin release with lixisenatide in patients with type 2 diabetes [abstract]. *Diabetologia* 2010; 53(Suppl. 1): S339.

10. Bolli G, et al. Efficacy and Safety of Lixisenatide Once-Daily Versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes Insufficiently Controlled on Metformin (GetGoal-F1). *Diabetes* 2011; 60 (Suppl 1A) Poster 784.

11. Blevins T, Pullman J, Malloy J, et al. Duration-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *J Clin End Met* 2011; 96(5): 1301–1310.

12. Henry RR, Lincoff AM, Mudaliar S, et al. Effect of the dual peroxisome proliferator-activated receptor-alpha/gamma agonist aleglitazar on risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes (SYNCHRONY): a phase II, randomised, dose-ranging study. *Lancet* 2009; 374(9684): 126–135.

13. Fonseca V, Gill J, Zhou R, et al. An analysis of early insulin glargine added to metformin with or without sulfonylurea: impact on glycaemic control and hypoglycaemia. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011; 13(9): 814–822.

14. The ORIGIN trial investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367(4): 319–328.

15. Bergenstal RM, Rosenstock J, Arakaki RF, et al. Weight loss and lower nocturnal hypoglycaemia with novel long-acting basal insulin LY2605541 versus insulin glargine in patients type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012; 55(Suppl): S377.

16. Klonoff DC, Bergenstal RM, Bailey T, et al. Human hyaluronidase+rapid analogue insulin (RAI) improves postprandial glycaemic control in type 2 diabetes compared to insulin lispro alone. *Diabetologia* 2012; 55(Suppl): S372.

Článek přijat redakcí: 5. 2. 2013

Článek přijat k publikaci: 14. 3. 2013

MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.

*Diabetologické centrum IK,
Krajská nemocnice T. Bati, a. s.
Havlíčkovo nábř. 600, 762 75 Zlín
adamikova@bnzlin.cz*