

Inkretinová léčba a metabolický syndrom

Š. Svačina

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Inkretinová léčba zahrnuje léčbu inkretinovými analogy (exenatid a liraglutid) a tzv. inkretinovými enhencery (gliptiny, resp. DPP-4 inhibitory – sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin). Tato moderní léčba diabetu obvykle vede u diabetiků 2. typu k úspěšné redukci glykemie lačné i postprandiální a glykovaného hemoglobinu. Současně však významně zlepšuje všechny složky metabolického syndromu (dyslipidemii, hypertenzi, systémový zánět). Inkretinová analoga snižují také hmotnost, DPP-4 inhibitory jsou hmotnostně neutrální. U obou skupin léků se předpokládají pozitivní kardiovaskulární efekty a není zatím jisté, zda jsou přímo či nepřímo působené zlepšenou kompenzací složek metabolického syndromu.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu – inkretinová analoga – gliptiny – exenatid – liraglutid – sitagliptin – vildagliptin – saxagliptin – linagliptin – obezita – metabolický syndrom

Incretin therapy and the metabolic syndrome

Summary: Incretin therapy includes treatment with incretin analogues (exenatid and liraglutid) and so called incretin enhancers (gliptins and DPP-4 inhibitors respectively – sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin). In patients with type 2 diabetes, this novel anti-diabetic treatment usually leads to successful reduction in fasting as well as postprandial glycaemia and glycosylated haemoglobin. At the same time, it importantly improves all components of metabolic syndrome (dyslipidemia, hypertension, systemic inflammation). Incretin analogues also reduce body weight while DPP-4 inhibitors are weight-neutral. Both groups of drugs are expected to have positive cardiovascular effects, although it is not clear whether these are likely to be direct or indirect, i.e. facilitated by improved compensation of metabolic syndrome components.

Key words: type 2 diabetes mellitus – incretin analogues – gliptins – exenatid – liraglutid – sitagliptin – vildagliptin – saxagliptin – linagliptin – obesity – metabolit syndrome

Úvod

U celé řady antidiabetik byl v minulosti popsán efekt na zlepšení kompenzace některých složek metabolického syndromu [1]. Inzulinové senzitivizéry snižují např. krevní tlak a pioglitazon zlepšuje i dyslipidemii, metformin má pozitivní kardiovaskulární efekty a někdy mírně snižuje hmotnost [2]. Zásadní komplexní efekt na složky metabolického syndromu je však spojován až s tzv. inkretinovou léčbou.

Léčba založená na inkretinech

V letech 2008–2009 byl do léčebné praxe zaveden nový léčebný princip – ovlivnění inkretinového systému [3]. Dvě nové skupiny, tzv. inkretinové enhencery (blokátory dipeptidázy-4 neboli gliptiny) a inkretinová analoga, se rychle staly velmi úspěšnými antidiabetiky. Je přitom zajímavé, že určitou blokádu DPP-4 mají i některé starší léky, např. metformin [4], a některé statiny.

Inkretinové enhencery

První zmínky o antidiabetickém efektu blokady dipeptidázy-4 v literatuře pocházejí z roku 1998 a klinické studie s blokátory tohoto enzymu pak byly zahájeny na přelomu let 2004 a 2005. O 3 roky později se stal tento princip v klinické praxi běžným. Ve vývoji je dnes nejméně 10 látek ze skupiny tzv. gliptinů [5]. V klinickém užívání jsou nyní 4: sitagliptin (Januvia), vildagliptin (Galvus) a saxagliptin (Onglyza), linagliptin (Ondero). Jsou to hmotnostně neutrální, úspěšná, perorálně podávaná antidiabetika.

Všechny tři látky snižují glykovaný hemoglobin o asi 1 % v monoterapii. Pokud jde o kombinace s metforminem, bylo nejprve prokázáno, že oba léky jsou v účinku na HbA_{1c} prakticky ekvivalentní metforminu. V dalších studiích bylo u pacientů nedostatečně kompenzovaných metforminem v monoterapii prokázáno, že přidání např. vildagliptinu či sitagliptinu vede znovu k poklesu HbA_{1c} , a to asi o 1 % během

půlroční léčby. Překvapivým zjištěním bylo, že gastrointestinální vedlejší příznaky byly častější u pacientů léčených samotným metforminem v porovnání s pacienty léčenými kombinací.

Inkretinová analoga

Endogenní glukagon like peptid-1 se rozkládá rychle endogenní dipeptidázou-4. Kromě výše uvedené blokady dipeptidázy-4 a prodloužení efektu endogenního GLP-1 je možné podávat látky rezistentní k dipeptidáze a zachovávající si efekt GLP-1. Prvním takovým inkretinovým mimetikem se stal injekčně podávaný exenatid – Byetta [3].

Exenatid (syntetický exendin-4) patří mezi tzv. inkretinová mimetika. Je v klinickém užívání již několik let v USA, od roku 2009 i u nás. Byl zachycen ve slinách americké ještěrky *Gila monster*, kde pravděpodobně působil jako inkretin. Je dobře tolerován a kromě toho, že výrazně snižuje glykemie bez vyvolání hypoglyk-

Tab. 1. Exenatid u 299 pacientů s MS bez DM za 16 týdnů [10].

Před podáním	Po podání	p	
BMI	34,4	33,5	< 0,001
hmotnost (kg)	94,2	91,5	< 0,001
pas (cm) muži	113,9	112,0	< 0,003
pas (cm) ženy	108,8	104,8	< 0,001
cholesterol (mg/dl)	193,4	186,0	< 0,001
triglyceridy (mg/dl)	145,6	128,9	< 0,001
LDL-cholesterol (mg/dl)	115,4	112,6	0,18
HDL-cholesterol (mg/dl)	50,3	48,9	0,22
systolický TK (mm Hg)	129,5	126,9	< 0,01
diastolický TK (mm Hg)	79,4	78,2	< 0,03

mie, zlepšuje i sekreci endogenního inzulínu.

Liraglutid firmy Novo je inkretinový analog modifikovaný přidáním lipidového řetězce. Je již registrován a je možné ho podávat i u nás.

Oba léky je nutno podávat injekčně – exenatid (Byetta) 2krát denně, liraglutid (Victoza) 1krát denně. Až u poloviny pacientů vyvolávají dyspeptický syndrom, který však během několika týdnů mizí, a jen ojediněle je nutno lék vynechat. Snižují lačné i postprandiální glykemie nejméně 4 mechanismy – inzulinotropním efektem závislým na glukóze, supresí vysokých hladin glukagonu, zpomalením vyprazdňování žaludku a snížením příjmu jídla.

Na sekreci inzulínu působí jen v případě elevace glykemie. Sekrece inzulínu trvá, pokud je glykemie zvýšena, a pak se ztratí. Ani exenatid ani liraglutid

tak nevyvolávají hypoglykemie a jsou schopny upravit i tzv. časnou fázi sekrece inzulínu, která chybí u diabetika 2. typu.

Zpomalují rovněž kinetiku žaludku. Prodlužují setrvání stravy v žaludku u zdravých i u diabetiků 2. typu. Snižují tak postprandiální glykemie. S tímto působením souvisí i nejčastější vedlejší účinek – nauzea.

Exenatid i liraglutid snižují podle studií příjem potravy až o 20 % a výrazně redukuje hmotnost. Efekt na redukci hmotnosti přetrvává a hmotnost klesá i v 3letých studiích s exenatidem na rozdíl od efektu na kompenzaci diabetu, kdy se HbA_{1c} sníží, ale už dále neklesá. Pod vlivem exenatidu dochází k regeneraci a neogenezi β buněk a zároveň i snížení apoptózy β buněk. Zvětšuje se tak celková hmotnost β buněk.

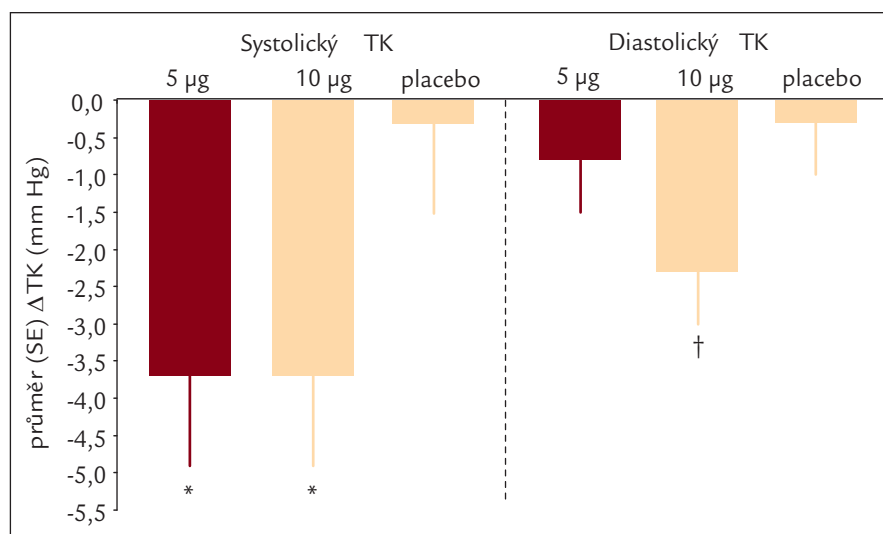
Ve vývoji jsou léky podávány i v intervalech 1–2 týdnů – depotizovaný exenatid – Byetta once weekly, albiglutid a taspoglutid [5]. Studie s taspoglutidem byly v září roku 2010 pro vedlejší účinky zastaveny.

Inkretinová léčba ovlivňuje všechny 3 důležité složky metabolického syndromu – krevní tlak, obezitu i dyslipidemii.

Inkretinová léčba a krevní tlak

Diabetes typicky koinciduje s hypertenzí, a je proto důležité pohlížet rovněž při léčbě na obě onemocnění společně. Část antihypertenziv snižuje výskyt diabetu nebo snižuje inzulinorezistenci [6]. Nemají přitom velmi pravděpodobně přímý vliv na sekreci inzulínu. Významně však mohou ovlivňovat také proteinurii při diabetické nefropatii (ACE inhibitory a další). Významným úspěchem léčby hypertenze u diabetiků je zavedení nové třídy antihypertenziv – inhibitoru reninu aliskirenu s výrazným antiproteinurickým efektem [7]. To je po mnoha létech uplatnění nové třídy antidiabetik v léčbě hypertenze. Naopak některé jiné zkoušené třídy antihypertenziv – testované mimo jiné pro antiproteinurický efekt – nebyly úspěšné. Inkretinová léčba snižuje krevní tlak velmi významně [8]. Je tak možné, že další vývoj povede k vytvoření nové třídy antihypertenziv na inkretinovém principu, ač přesný mechanismus tohoto efektu neznáme.

Pokles krevního tlaku byl v mnoha studiích popsán po inkretinových analogách exenatidu i liraglutidu i po DPP-4 inhibitech sitagliptinu, vildagliptinu a saxagliptinu u diabetiků 2. typu [3,8]. Tato antidiabetika nevyvolávají hypoglykemie, a proto nepřekvapí, že byl efekt testován i u hypertenzí bez diabetu (tab. 1) [9,10]. V zaslepené studii s placebem a dvěma dávkami sitagliptinu, 100 a 50 mg 2krát denně, byl sitagliptin podáván diabetikům s mírnou hypertenzí po dobu 5 dnů. Krevní tlak klesal mírně a 5. den, podle dávky, o 2–3 mm Hg systolického i diastolického krev-



Obr. 1. Monoterapie exenatidem: Pokles krevního tlaku. Podle [11].

ního tlaku. Exenatid, podávaný u nás již běžně jako injekční antidiabetikum, rovněž významně snižuje krevní tlak [11]. Obr. 1 ukazuje pokles krevního tlaku při podávání exenatidu u diabetiků 2. typu v monoterapii. To potvrdily i další zaslepené studie s exenatidem [12]. Grafy jsou ze studií s podáváním inkretinového analoga liraglutidu (obr. 2) v kombinaci s dalšími antidiabetiky v souboru studií LEAD [3]. Liraglutid vede k významnému poklesu krevního tlaku, který bývá srovnáván až se studiemi s antihypertenzivy. Prakticky všechny studie s liraglutidem v programu LEAD ukázaly významný pokles krevního tlaku. Toto snížení průměrně o 5,6 mm Hg je srovnáváno s antihypertenzivy ve studii ADVANCE [13]. Lze nepřímě odhadovat, že takové snížení znamená u diabetika až 18% snížení kardiovaskulárního rizika.

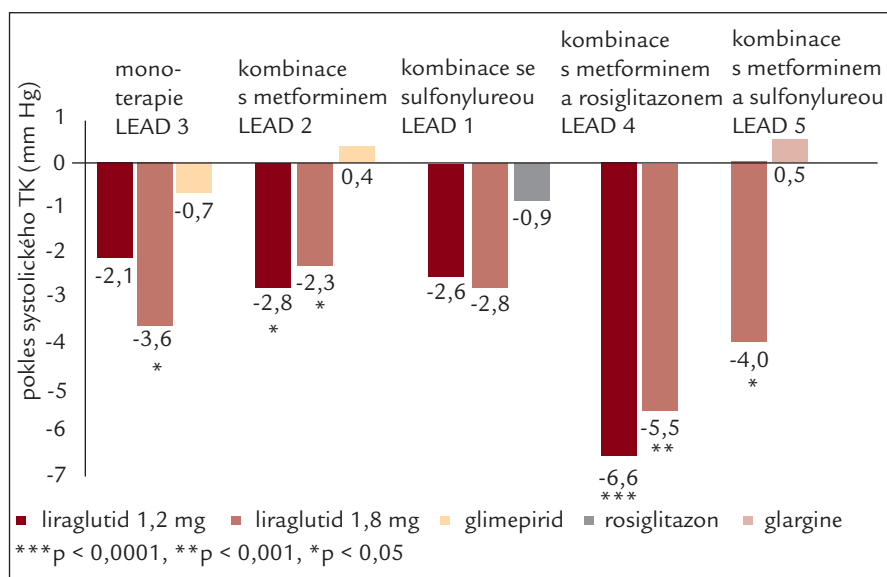
Podle zmíněné studie se zdá, že, podobně jako u sitagliptinu, je působení na pokles krevního tlaku signifikantní, ale je menší u nediabetiků než u diabetiků.

Z DPP-4 inhibitorů (tzv. inkretinové enhancery) je to např. vildagliptin, po němž je u diabetiků doložen pokles krevního tlaku (obr. 3) [3].

Lze tedy shrnout, že dnes užívané léky působící na inkretinovém principu, ať již ze skupiny DPP-4 inhibitorů či inkretinových analog, nepochybně snižují krevní tlak u diabetiků a mírně i u nediabetiků. Mechanismus, jakým inkretinová mimetika či analoga takto významně snižují krevní tlak, je nejasný.

Inkretinová analoga a hmotnost

O problematice inkretinových analog a hmotnosti jsme referovali ve Vnitřním lékařství podrobně již v minulém roce [14]. Jen stručně zopakujeme, že hmotnostní neutralita je prokázána u diabetiků 2. typu u sitagliptinu, vildagliptinu i saxagliptinu. Exenatid trvale snižuje hmotnost u diabetiků 2. typu v 3leté studii [15] a ve výše uvedeném sledování u nediabetiků (tab. 1). Ve 3,5leté studii redukuje hmotnost 84% diabetiků 2. typu (obr. 4). Po li-



Obr. 2. Pokles krevního tlaku po liraglutidu ve studiích LEAD.

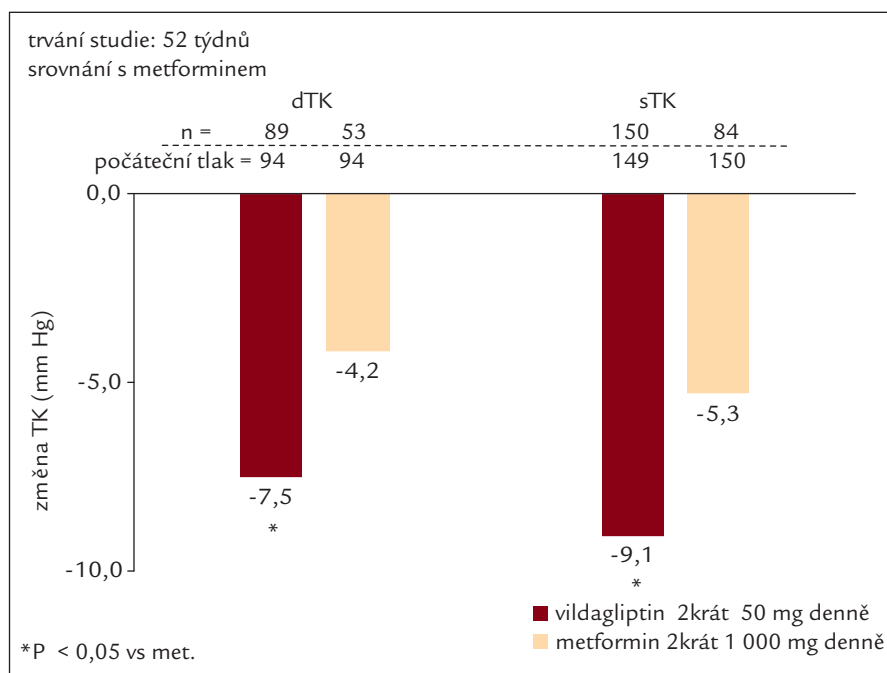
raglutidu klesá hmotnost u diabetiků v 1. roce a dále stagnuje. Efekt na redukci hmotnosti u nediabetiků s metabolickým syndromem byl exaktně popsán v zaslepené studii [16].

Inkretinová analoga a dyslipidemie

Klasická dyslipidemie metabolického syndromu je charakterizována poklesem HDL-cholesterolu, vyššími triglyceridy a výskytem malých denzních LDL částic [2].

Efekt na vzestup HDL-cholesterolu je u studií s inkretinovou léčbou u diabe-

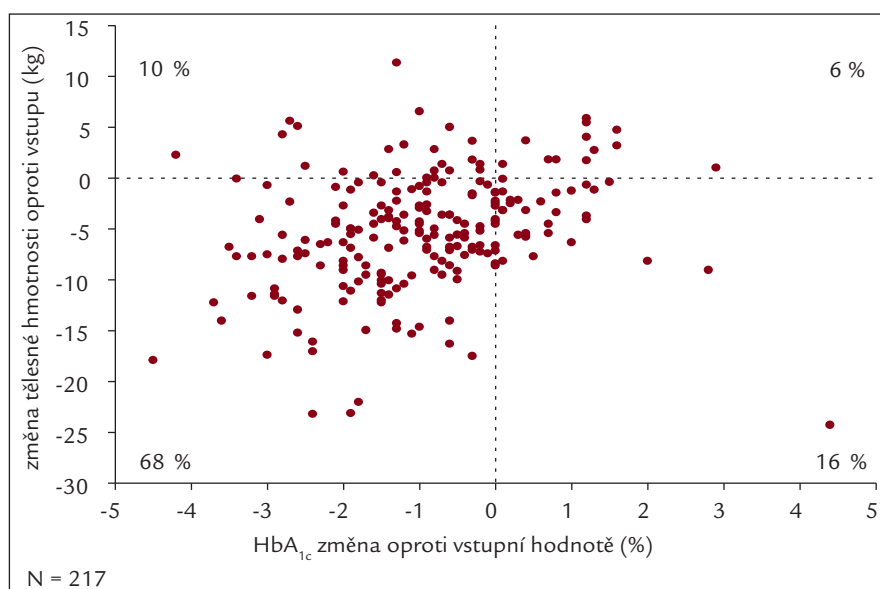
tiků 2. typu zaznamenáván nejčastěji [17,18], dále je obvykle popsán efekt na snížení triglyceridů. Typický dlouhodobý účinek ukazuje např. 3,5letá studie s exenatidem [15] (tab. 2). Je zajímavé, že ve studiích s nediabetiky signifikantní vzestup HDL v souvislosti s exenatidem popsán nebyl (tab. 1). Snížení obsahu malých denzních LDL částic je popsáno již ve velmi starých studiích [19]. Typický efekt na snížení triglyceridů a vzestup HDL-cholesterolu je popsán prakticky ve všech studiích s gliptiny.



Obr. 3. Vildagliptin a krevní tlak. Podle [21].

Tab. 2. Zlepšení ukazatelů kardiovaskulárního rizika po 3,5 letech léčby exenatidem (N = 151) [15].

Ukazatele kardio- vaskulárního rizika	Vstupní (průměr ± SEM)	Změna oproti vstupu (průměr ± SEM)	Průměrná změna	95% interval spolehliv- vosti	p-value
triglyceridy (mmol/l)	2,5 ± 0,1	-0,5 ± 0,1	-12 %	-0,8 – -0,2	0,0003
celkový cholesterol (mmol/l)	4,8 ± 0,1	-0,3 ± 0,1	-5 %	-0,4 – -0,1	0,0007
HDL-C (mmol/l)	1,0 ± 0,0	0,2 ± 0,0	+24 %	0,2 – 0,3	< 0,0001
LDL-C (mmol/l)	2,9 ± 0,1	-0,3 ± 0,1	-6 %	-0,5 – -0,2	< 0,0001
systolický tlak krve (mm Hg)	129,3 ± 1,0	-3,5 ± 1,2	-2 %	-5,9 – -1,0	0,0063
diastolický tlak krve (mm Hg)	79,2 ± 0,6	-3,3 ± 0,8	-4 %	-4,9 – -1,7	< 0,0001

Obr. 4. Srovnání poklesu HbA_{1c} a hmotnosti v 3,5leté studii s exenatidem. Podle [15].

Další složky metabolického syndromu a inkretinová léčba

V dalších studiích s inkretinovou léčbou [18,20] byl prokázán pokles jaterní steatózy a pokles systémového zánětu, tedy pokles CRP. Antiaterogenní působení inkretinové léčby je tedy velmi komplexní.

Závěr

Inkretinovým mechanismem působící antidiabetika, jak DPP-4 inhibitory, tak inkretinová mimetika, zlepšují nejasným mechanismem složky metabolického syndromu od krevního tlaku až po dyslipidemii a systé-

mový zánět. Dochází tak nepochybně k významnému snížení kardiovaskulárního rizika. Tento efekt na složky metabolického syndromu je podle několika studií pravděpodobně přítomen i u nediabetiků s metabolickým syndromem. Není tedy vázán na pokles glykemie. Bylo zahájeno mnoho dalších studií s inkretinovými analogy i DPP-4 inhibitory s cílem prokázat kardiovaskulární efekty jako primární cíl studie. S ohledem na komplexní efekt této léčby na metabolický syndrom je velmi pravděpodobné, že se i kardiovaskulární efekty podaří přímo prokázat.

Literatura

1. Svačina Š. Diabetologie. 1. vyd. Edice Lékařské repetitorium. Sv. 2. Praha: Triton 2010.
2. Svačina Š et al. Metabolický syndrom. Praha: Triton 2010.
3. Haluzík M, Svačina Š. Inkretinová léčba diabetu. 1. vyd. Praha: Mladá Fronta 2010.
4. Svačina Š. Postavení metforminu jako antidiabetika první volby. Vnitř Lék 2010; 56: 1225–1227.
5. Svačina Š. Potenciální nová antidiabetika v příštím desetiletí. Vnitř Lék 2009; 55: 429–433.
6. Svačina Š. Hypertenze při obezitě a diabetu. Praha: Triton 2007.
7. Widimský J jr, Slíva J. Přímé inhibitory reninu: nová léková skupina antihypertenziv. Farmakoterapie 2008; 8: 569–571.
8. Rizzo M, Rizvi AA, Spinaz GA et al. Glucose lowering and anti-atherogenic effects of incretin-based therapies: GLP-1 analogues and DPP-4-inhibitors. Expert Opin Investig Drugs 2009; 18: 1495–1503.
9. Mistry GC, Maes AL, Lasseter KC et al. Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on blood pressure in non-diabetic patients with mild to moderate hypertension. J Clin Pharmacol 2008; 48: 592–598.
10. Bhushan R, Elkind-Hirsch KE, Bhushan M et al. Exenatide use in the management of metabolic syndrome: a retrospective database study. Endocr Pract 2008; 14: 993–999.
11. Moretto TJ, Milton DR, Ridge TD et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Clin Ther 2008; 30: 1448–1460.
12. Gill A, Hoogwerf BJ, Burger J et al. Effect of exenatide on heart rate and blood pressure in subjects with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, placebo-controlled, randomized pilot study. Cardiovasc Diabetol 2010; 9: 632.
13. Patel A. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 829–840.
14. Svačina Š. Léčba obézního diabetika. Vnitř Lék 2010; 56: 1078–1081.
15. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. Curr Med Res Opin 2008; 24: 275–286.



16. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L et al. NN8022-1807 Study Group. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009; 374: 1606–1616.

17. Grieve DJ, Cassidy RS, Green BD. Emerging cardiovascular actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1: potential therapeutic benefits beyond glycaemic control? *Br J Pharmacol* 2009; 157: 1340–1351.

18. Chilton R et al. Weight loss, glycemic control, and changes in cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabe-

tes receiving incretin therapies or insulin in a large cohort database. *Diabetes Care* 2010; 33: 1759–1765.

19. Juntti-Berggren L, Pigeon J, Karpe F et al. The antidiabetogenic effect of GLP-1 is maintained during a 7-day treatment period and improves diabetic dyslipoproteinemia in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 1200–1206.

20. Horton ES et al. Weight loss, glycaemic control, and changes in cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes receiving incretin therapies or insulin

in a large cohort database. *Am J Med* 2011; 124 (1 Suppl): S35–S53.

21. Bosi E, et al. Presented at ADA Annual Meeting, June 22–26, 2007; Chicago, IL. Abstract 521-P

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

www.lf1.cuni.cz

e-mail: svacinass@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 13. 2. 2011

www.praktickagyneekologie.cz

