

Inkretinová terapie a diabetická retinopatie

M. Kvapil

Interní klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Motol Praha, přednosta prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Souhrn: Terapie založená na inkretinech představuje novou skupinu léčivých látek určených pro intervenci u pacientů s diabetem 2. typu. Zahrnuje terapii účinnou, bezpečnou a efektivní. Předností je nízké riziko hypoglykémie a pozitivní účinek na tělesnou hmotnost. Doposud publikované analýzy svědčí konzistentně pro pozitivní ovlivnění kardiovaskulárních rizikových faktorů. První studie na animálních modelech prokazují příznivý vliv inkretinové terapie na patofyziologii diabetické retinopatie.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu – gliptiny – agonisté receptoru pro GLP-1 – diabetická retinopatie

Incretin therapy and diabetic retinopathy

Summary: Therapy based on incretins presents a new group of medicinal substances designated for an intervention in patients with type 2 diabetes. It includes a therapy that is efficient, safe and effective. Its advantage is a low risk of hypoglycaemia and a positive effect on body weight. The analyses that have been published so far consistently indicate a positive impact on cardiovascular risk factors. The first studies conducted on animal models prove a favourable influence of incretin therapy on the pathophysiology of diabetic retinopathy.

Key words: diabetes mellitus type 2 – gliptins – GLP-1 receptor agonists – diabetic retinopathy

Úvod

Prevalence diabetes mellitus se zvyšuje na celém světě. Podle údajů ÚZIS bylo k 31. 12. 2011 v České republice přes 825 000 pacientů s diabetem. Nejčastěji je zastoupen diabetes mellitus 2. typu. Diabetes mellitus 2. typu je chronické, progresivní onemocnění, které nelze současnou terapií vyléčit. Hyperglykémie způsobuje při delší expozici nevratné poškození tkání, jejímž společným jmenovatelem je vaskulopatie. Diabetická retinopatie je typickou pozdní komplikací diabetes mellitus, neléčena progreduje do závažných forem, které končí amaurózou. Základním preventivním i terapeutickým počinem je normalizace glykémie. Nicméně ideální situace by nastala v okamžiku, kdy by se prokázalo, že antidiabetické léky jsou schopny vedle snížení glykémie také preventivně ovlivnit vznik diabetické retinopatie.

Mezi nové skupiny antidiabetik řadíme tzv. inkretinovou terapii, která je odvozena od účinku hormonu GLP-1 (glukagon-like peptid-1).

Inkretiny

GLP-1 (glucagon-like peptide-1) je hormon, jenž je produkován v L buňkách tenkého střeva [1]. GLP-1 zpomaluje vyprazdňování žaludku, zvyšuje citlivost β -buněk k sekrečním podnětům, upravuje kvalitu sekrece inzulínu (obnovuje první fázi inzulínové sekrece), snižuje sekreci glukagonu, a proto snižuje výdej glukózy hepatocyty. Byl prokázán příznivý efekt na proliferaci β -buněk, současně bylo prokázáno omezení jejich apoptózy. GLP-1 také snižuje chuť k jídlu. Při kontinuální infuzi GLP-1 se zlepšuje kompenzace diabetu, je významně ovlivněna postprandiální glykémie i glykémie nalačno [1–3]. Účinek na sekreci inzulínu je tzv. glukózo-dependentní. To znamená, že se neprojevuje při normální nebo snížené glykémii, taktéž ustává při poklesu glykémie na normální hodnotu. Tato vlastnost vysvětluje minimální riziko hypoglykémie při léčbě inkretiny.

Gliptiny

Gliptiny obecně inhibují aktivitu dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4), enzymu,

který rozkládá hormon GLP-1. Z tohoto důvodu se také tato skupina antidiabetik nazývá inhibitory DPP-4. Při léčbě gliptiny se zvyšuje hladina endogenně produkovaného GLP-1 na 2–3násobek. Výsledkem je znovunastolení fyziologických poměrů v regulaci metabolismu u pacientů s diabetem 2. typu, u nichž byl prokázán defekt inkretinové osy.

Gliptiny snižují glykémii nalačno i postprandiálně. Průměrné snížení hladiny glykovaného hemoglobinu se pohybuje okolo 0,8 % proti placebu, a to jak v monoterapii, tak i v kombinaci s ostatními antidiabetiky [4–6]. Účinek je vyšší u pacientů s kratší dobou trvání diabetu (protože s prodlužujícím se průběhem nemoci klesá sekrece inzulínu, a to zejména postprandiálně). Zlepšení kompenzace vyjádřené v absolutní hodnotě poklesu glykovaného hemoglobinu je také významnější u hůře kompenzovaných pacientů, jinak vyjádřeno, pokles glykovaného hemoglobinu koreluje pozitivně s jeho vstupní hodnotou, což je ale obecná vlastnost většiny antidiabetik [7].

Speciální pozornost byla věnována kombinaci gliptinů s metforminem, protože se ukázalo, že tato kombinace zlepšuje kompenzaci diabetu více, než představuje součet očekávaných efektů jednotlivých farmak [8,9]. Přitom v předchozích dobách byl obvyklým nálezem efekt kombinace spíše nižší než součet účinnosti obou farmak v monoterapii. První studie, která na tuto skutečnost upozornila, byla provedena se sitagliptinem, největšího efektu bylo dosaženo v kombinaci 100 mg sitagliptinu a 2 000 mg metforminu. Následně bylo prokázáno, že metformin sám o sobě napomáhá kombinované terapii tím, že také trochu zvyšuje sekreci GLP-1.

Gliptiny vedou ke snížení chuti k jídlu (GLP-1 je postprandiální hormon), což je příčinou tzv. hmotnostně neutrálního efektu. Ve většině klinických studií tedy terapie gliptiny, přestože vede ke zlepšení kompenzace a k poklesu glykemie, nevede ke zvýšení hmotnosti, naopak, v řadě případů pacienti o několik kilogramů svou tělesnou hmotnost sníží [4,7]. Tato tendence je zřetelná zejména v přímém porovnání s účinkem sulfonylurey.

Jak bylo výše uvedeno, účinek GLP-1 na sekreci inzulínu je glukózo-dependenční. V praxi to znamená, že v okamžiku, kdy se glykemie přibližuje normálnímu rozmezí, se snižuje vliv GLP-1 na sekreci inzulínu a současně se zvyšuje sekrece glukagonu. Klinickým korolátem tohoto fenoménu je zjištění, že terapie gliptiny je zatížena rizikem hypoglykemie shodným s podáváním placeba [5]. Výjimkou je kombinace s přímými sekretagogy, zejména se sulfonylureou.

Minimální riziko hypoglykemie při terapii gliptiny je z klinického pohledu významné až zásadní [4]. Hypoglykemie je limitujícím faktorem dosažení těsné kompenzace. Zvyšuje riziko akutní koronární příhody, zvyšuje mortalitu. Z pohledu pacienta je velice nepřijemnou příhodou, která oslabuje jeho ochotu udržet těsnou kompenzaci, snižuje tedy compliance, taktéž

vede ke kompenzačnímu dojíždění se, a tedy přispívá ke zvýšení hmotnosti.

V poslední době bylo uveřejněno několik metaanalýz, které potvrzují účinnost a bezpečnost gliptinů. V recentním zhodnocení bezpečnosti bylo analyzováno celkem 53 randomizovaných klinických studií, ve kterých bylo sledováno celkem 20 312 pacientů. Riziko velkých kardiálních příhod bylo sníženo statisticky významně o 31,1 % (OR 0,689; 0,532–0,899, $p = 0,006$) v porovnání s léčbou placebem či komparátorem. Současně nebylo nalezeno vyšší riziko pro vznik malignit či pankreatitidy [10]. Pozdější metaanalýza zahrnuje 67 randomizovaných klinických studií. Neproázala zvýšený počet nežádoucích účinků v porovnání s placebem. Riziko hypoglykemie bylo srovnatelné s placebem (RR 0,92; 0,74–1,15) a významně nižší ve srovnání se sulfonylureou (RR 0,20; 0,17–0,24). Nebylo také zjištěno zvýšené riziko infekcí (RR 0,98). Naopak, jako v jediné práci byl nalezen hraniční vliv na riziko kardiálních příhod v porovnání s placebem, podrobná analýza však ukázala, že tento výsledek ovlivnily pouze zahrnuté studie s linagliptinem [11].

Sitagliptin je k dispozici v České republice již 5 let. Nejen v naší zemi, ale na celém světě jsou s touto molekulou největší zkušenosti ze všech gliptinů. Koncem roku 2012 bylo registrováno celkem 5 000 000 preskripcí na celém světě. Při takto širokém používání nebyly hlášeny žádné neobvyklé či neočekávané nežádoucí účinky. Sitagliptin je možno proto považovat za gliptin, který má v současnosti nejvíce dat dokládajících jeho bezpečnost jak z klinických studií, tak i z běžné klinické praxe. V České republice jsou registrovány k užití také vildagliptin, saxagliptin a linagliptin. Ve vývoji je několik dalších molekul.

Gliptiny, inhibitory DPP-4, představují velmi perspektivní antidiabetika, která mají dobrou účinnost a velmi dobrou bezpečnost. První údaje nasvědčují i tomu, že léčba gliptiny snižuje rovněž kardiovaskulární riziko. Tyto

vlastnosti posouvají gliptiny postupně na místo druhé volby po metforminu při léčbě diabetu 2. typu.

Agonisté receptoru pro GLP-1

Mechanismem účinku agonistů receptoru pro GLP-1 je přímá stimulace receptoru, který je zejména odolný proti degradaci prostřednictvím DPP-4 [4,12,13]. Látky mají charakter polypeptidů, proto je nutno je aplikovat subkutánně.

Prvním, do terapie diabetes mellitus 2. typu (DM2) zavedeným agonistou receptoru pro GLP-1, byl exenatid. Jeliť se jedná o látku přirozeně se vyskytující ve slinách ještěřky *Gila monster*, je také často nazýván inkretinové mimetikum. Další molekuly jsou však uměle vytvořené variace na GLP-1.

Liraglutid je analog humánního GLP-1. Jeho molekula je shodná v 97 % s lidským GLP-1. Má vysokou afinitu k receptoru pro GLP-1, který dovede aktivovat (má tedy i vysokou vnitřní aktivitu). Po aktivaci receptoru pro GLP-1 na β -buňce se zvýší sekrece inzulínu v závislosti na glykemii. Podobnou cestou – ovlivněním β -buněk – liraglutid snižuje inadekvátní sekreci glukagonu. Při poklesu glykemie pod normální hodnoty liraglutid sekreci glukagonu neovlivňuje a současně nezvyšuje sekreci inzulínu [13], což je vysvětlením jednoho aspektu bezpečnosti.

Po aplikaci liraglutidu se zpomaluje evakuace žaludku, snižuje se chuť k jídlu, dochází také ke snížení příjmu energie. Výsledkem je snížení tělesné hmotnosti. Liraglutid neovlivňuje energetický výdej.

Liraglutid účinně snižuje glykemii postprandiálně i glykemii nalačno, a to v závislosti na dávce. Výsledkem je významné snížení glykovaného hemoglobinu ve srovnání s placebem, a tudíž celkové zlepšení metabolické kompenzace u pacientů s diabetem 2. typu (DM2). Liraglutid aplikovaný jednou denně (s.c., aplikace je možná v kteroukoliv denní dobu, vždy však ve stejnou) zajistí relativně vyrovnané hladiny během celých 24 hod.

Exenatid je syntetickou, biotechnologicky vyrobenou obdobou molekuly, která se v přírodě nalézá ve slinách ještěra, a nazývá se exendin-4 [14]. Více než 50 % molekuly exenatidu se shoduje s lidským GLP-1. Exenatid vykazuje shodnou afinitu k receptoru pro GLP-1, současně však není inaktivován enzymem DPP-4. Byl úspěšně zaveden do terapie diabetes mellitus 2. typu. Relativní nevýhodou je krátký biologický poločas (4 hod), v jehož důsledku je nutno aplikovat exenatid 2krát denně. Proto byla vyvinuta forma exenatid QW, v níž je molekula exenatidu zabudována do PLC [poly-(D,L-lactide-co-glycolide)] mikrosfér [15].

Exenatid QW musí být aplikován subkutánně. Po aplikaci do podkoží dochází k postupné hydrataci mikrosféry. Exenatid se postupně uvolňuje a difunduje do okolí, odkud je dále vstřebáván do krevního oběhu a dostává se k receptorům pro GLP-1. Při aplikaci 1krát týdně (QW) je dosaženo terapeutické koncentrace po 3 aplikacích, ustáleného stavu obvykle po 6–7 týdnech [16].

Klinická účinnost exenatidu QW byla zhodnocena v sérii klinických studií s názvem DURATION (Diabetes Therapy Utilization: Researching Changes in A1C, Weight, and Other Factors Through Intervention With Exenatide Once Weekly). V přímém porovnání je účinnost ve smyslu snížení glykovaného hemoglobinu při léčbě exenatidem QW mírně větší ve srovnání s exenatidem aplikovaným 2krát denně (rozdíl 0,4–0,7 % glykovaného hemoglobinu). V přímém porovnání s komparátory (inzulin glargin, pioglitazon, sitagliptin) bylo dosaženo většího poklesu glykovaného hemoglobinu při terapii exenatidem QW (rozdíl o 0,2–0,6 % výsledné změny glykovaného hemoglobinu, citace [17]).

Agonisté receptoru pro GLP-1 jsou účinné léky, které razantně snižují glykovaný hemoglobin, u významné části nemocných snižují hmotnost a nezatežují terapii rizikem hypoglykemie. Pří-

datným efektem je pozitivní ovlivnění hypertenze a hyperlipidemie. Proto jsou již řazeny k standardnímu armamentariu léčby diabetu 2. typu.

Inkretiny a diabetická retinopatie

Studie, které hodnotí přímý vliv inkretinové terapie, jsou nečetné, týkají se přitom pouze animálních modelů. Přesto se výsledky jeví být nadějně.

Velmi zajímavá práce studovala vliv GLP-1 na přežívání gangliových buněk sítnice při experimentálním poškození. GLP-1 byl produkován geneticky modifikovanými buňkami, které byly implantovány intravitreálně. Zvýšená lokální produkce GLP-1 byla spojena se zlepšeným přežíváním retinálních gangliových buněk po experimentálně navozeném poškození optického nervu [18].

Účinek intravitreální aplikace exendinu-4 (exenatid) byl studován pomocí elektroretinografu u animálního modelu diabetické retinopatie. Bylo zjištěno, že intravitreálně aplikovaný exendin-4 chrání retinu morfologicky i funkčně [19]. Tento výsledek byl podpořen další studií, která hodnotila efekt subkutánně podaného exendinu-4, a to opět v animálním modelu. Došlo ke zvýšení exprese receptorů pro GLP-1, normalizaci krevního průtoku retinou, snížení tloušťky retiny a pozitivnímu ovlivnění elektroretinogramu [20].

Konečně poslední publikovaná studie hodnotila účinek sitagliptinu v prevenci poškození retiny v animálním modelu diabetické retinopatie. Sitagliptin pozitivně ovlivnil subcelulární distribuci TJ proteinů indukovaných hyperglykemií, snížil apoptózu a aktivitu zánětu v retině, jakož měl i pozitivní vliv na integritu kapilaroretinální bariéry [21].

Závěr

Terapie založená na inkretinech představuje novou skupinou léčivých látek určených pro intervenci u pacientů s diabetem 2. typu. Zahrnuje terapii účinnou, bezpečnou a efektivní. Před-

ností je nízké riziko hypoglykemie a pozitivní účinek na tělesnou hmotnost. Doposud publikované údaje svědčí konzistentně o zlepšení kardiovaskulárních rizikových faktorů. Pokud budou tyto údaje potvrzeny výsledky dlouhodobých prospektivních studií, stane se inkretinová terapie spolu s metforminem základní léčbou pro diabetes 2. typu. Navíc, první studie na animálních modelech prokazují příznivý vliv inkretinové terapie na patofyziologii diabetické retinopatie.

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 (FN MOTOL).

Literatura

1. Ahrén B. Gut peptides and Type 2 diabetes mellitus treatment. *Curr Diab Rep* 2003; 3: 365–372.
2. D'Alessio DA, Vahl TP. Glucagon-like peptide 1: evolution of an incretin into a treatment for diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286: E882–E890.
3. De Meester I et al. Natural substrate of dipeptidyl peptidase IV. *Adv Exp Med Biol* 2000; 477: 67–87.
4. Nauck MA 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. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 194–205.
5. Amori RE et al. Efficacy and Safety of Incretin Therapy in Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 194–206.
6. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 7–18.
7. Fakhoury WK, Lereun C, Wright D. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes. *Pharmacology* 2010; 86: 44–57.
8. Topp GP et al. Differences in Reported Efficacy between Oral Anti-Hyperglycemic Agents Largely Reflect Differences in Baseline A1C. *Diabetes* 2008; 1: (suppl. 1): A436–A437.
9. Migoya EM et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors administered in combination with metformin result in an additive increase in the plasma concentration of active GLP-1. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88: 801–808.
10. Goldstein BJ 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.
11. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2

diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 909–917.

12. Pratley RE. Overview of glucagon-like peptide-1 analogs and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes. *Medscape J Med* 2008; 28: 171.

13. Vilsbøll T et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, improves pancreatic B-cell function and arginine-stimulated insulin secretion during hyperglycaemia in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2008; 25: 152–156.

14. Fineman M, Flanagan S, Taylor K et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of exenatide extended-release after single and multiple dosing. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50: 65–74.

15. DeYoung MB, MacConell L, Sarin V et al. Encapsulation of exenatide in poly-(D,L-lactide-co-

-glycolide) microspheres produced an investigational long-acting once-weekly formulation for type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 1145–1154.

16. Murphy CE. Review of the safety and efficacy of exenatide once weekly for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2012; 46: 812–821.

17. Scott LJ. Exenatide extended-release: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2012; 72: 1679–1707.

18. Zhang R, Zhang H, Xu L et al. Neuroprotective effect of intravitreal cell-based glucagon-like peptide-1 production in the optic nerve crush model. *Acta Ophthalmol* 2011; 89: e320–e326.

19. Zhang Y, Zhang J, Wang Q et al. Intravitreal injection of exendin-4 analogue protects retinal

cells in early diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 278–285.

20. Zhang Y, Wang Q, Zhang J et al. Protection of exendin-4 analogue in early experimental diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247: 699–706.

21. Gonçalves A, Leal E, Paiva A et al. Protective effects of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor sitagliptin in the blood-retinal barrier in a type 2 diabetes animal model. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 454–463.

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
www.fnmotol.cz
e-mail: Interna@fnmotol.cz

Doručeno do redakce: 18. 1. 2013

www.klinickaonkologie.cz