

Postavení nových antidiabetik v klinické praxi: SGLT2 vs DPP4 inhibitory

Jan Šoupal, Martin Prázný

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

Souhrn

SGLT2 a DPP4 inhibitory jsou nová účinná perorální antidiabetika s nízkým rizikem hypoglykemie a příznivým nebo neutrálním vlivem na tělesnou hmotnost. Těmito vlastnostmi se zásadně odlišují od častěji používaných derivátů sulfonylurey. Současná léčba diabetu 2. typu je poměrně komplikovaná a pozice těchto nových léků v léčebném schématu zatím není jednoznačně definována. Personalizovaná léčba diabetu na základě molekulárních markerů zatím není v praxi možná. Často až klinické zkušenosti určují postavení nových antidiabetik v léčbě pacientů s diabetem 2. typu. Tyto zkušenosti jsou pak postupně modifikovány novými klinickými studiemi. V současné době stojí lékař před otázkou, který z moderních léků volit. Při tomto rozhodnutí může být pomocí následující text.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu – DPP4 inhibitory – HbA_{1c} – SGLT2 inhibitory

The position of new antidiabetics in clinical practice: SGLT2 vs DPP4 inhibitors

Summary

SGLT2 and DPP4 inhibitors are new effective oral antidiabetic drugs with low risk of hypoglycemia and positive or neutral impact on body weight. These characteristics are substantially different from more widely used sulphonylureas. Current treatment of type 2 diabetes is rather complicated. Moreover, the position of new antidiabetics in the guidelines has not yet been clearly defined. Personalised treatment on the basis of molecular markers is still not possible. Therefore, the position of new antidiabetics in the treatment of type 2 diabetes is often determined by clinical experience and subsequently modified by new clinical studies. Currently, doctors are asking which of these modern antidiabetics to choose. The following text might help in this decision.

Key words: DPP4 inhibitors – HbA_{1c} – SGLT2 inhibitors – type 2 diabetes

Úvod

Prevalence diabetu 2. typu (DM2T) v celém světě stoupá. Podle dat ÚZIS se v ČR v roce 2012 léčilo s DM2T přibližně 770 000 osob, což představuje více než 7 % populace ČR [1]. Výsadní postavení ve farmakologické léčbě DM2T má metformin [2]. Na druhou stranu podávání metforminu v monoterapii nedokáže u významné části pacientů udržet dlouhodobě požadovanou kompenzaci diabetu a do kombinace je nutné přidat další antidiabetikum. Aktualizovaná doporučení ADA/EASD dovolují použít kterékoliv z dostupných antidiabetik, včetně nové skupiny SGLT2 inhibitorů (gliflozinů), které inhibují reabsorpci glukózy v ledvinách, a zvyšují tak její ztráty močí [2]. K moderním antidiabetikům patří také DPP4 inhibitory (gliptiny), které ovlivňují inkretinový systém. Obě skupiny moderních perorálních antidiabetik mají své nesporné výhody oproti běžně používaným derivátům sulfonylurey. Je to především nižší výskyt hypoglykemií

a také příznivý nebo v případě DPP4 inhibitorů neutrální vliv na tělesnou hmotnost. Ve srovnání se staršími preparáty je naopak jejich nevýhodou vyšší cena [2].

Vliv na HbA_{1c} a ostatní parametry kompenzace diabetu

SGLT2 inhibitory příznivě ovlivňují HbA_{1c}, glykemii nalačno i postprandiální glykemii. Účinnost gliflozinů byla prokázána v monoterapii, v kombinaci s metforminem i jinými perorálními antidiabetiky a injekčně podávaným inzulinem. Právě kombinace s inzulinem je velmi výhodná, protože může být spojena s výrazným zlepšením kompenzace, ale také až s 30% redukcí dávek inzulínu a poklesem hmotnosti [3]. Průměrné zlepšení HbA_{1c} při léčbě glifloziny se pohybuje od 0,5 do 1,0 % [4,5], což je také přibližně hodnota pozorovaná při léčbě DPP4 inhibitory [6]. Výsledky některých studií ukazují setrvalejší účinek SGLT2 i DPP4 inhibitorů v porovnání s deriváty sul-

fonylurey [6,7]. V současnosti máme k dispozici také několik prací porovnávajících gliptiny s glifloziny. Výsledky srovnání sitagliptinu s glifloziny (porovnáván byl empagliflozin a přímo kanagliflozin) ukázaly podobné nebo mírně významnější snížení HbA_{1c} a větší pokles glykemie nalačno u pacientů léčených glifloziny [7,8]. Podobné výsledky přináší také porovnání saxagliptinu s dapagliflozinem po přidání k metforminu [9]. Výskyt hypoglykemií byl nízký při léčbě gliptiny i glifloziny. Většina prací srovnávajících gliptiny s glifloziny byla poměrně krátká (12–24 týdnů), proto je zatím obtížné s jistotou určit, zda má jedna ze skupin lepší dlouhodobou účinnost. V delší, 52 týdnů trvající studii srovnávající přímo sitagliptin s kanagliflozinem, oba po přidání k metforminu a derivátům sulfonylurey, byl po 12 týdnech vliv na HbA_{1c} v obou skupinách podobný, ale na konci studie byl HbA_{1c} nižší u pacientů léčených kanagliflozinem [4]. Podkladem setrvalějšího účinku gliflozinů může být odlišný mechanismus účinku, který je nezávislý na působení inzulínu.

Ostatní složky metabolického syndromu

Od doby, kdy se objevily léky působící na inkretinovým principu, jsou na nová antidiabetika kladeny větší nároky. Samotné snížení HbA_{1c} již nestačí. Od nových léků se očekává minimální riziko hypoglykemie a příznivý vliv na tělesnou hmotnost. DPP4 inhibitory jsou ve vztahu k tělesné hmotnosti neutrální, případně při jejich léčbě dochází k mírnému poklesu hmotnosti. Léčba SGLT2 inhibitory je provázána poklesem hmotnosti v průměru od 2 do 2,5 kg a navíc také mírným snížením systolického i diastolického krevního tlaku [4]. Při léčbě všemi SGLT2 inhibitory dochází také k poměrně výraznému snížení hladiny kyseliny močové, které se pohybuje přibližně mezi 5–17 % vstupních hodnot [10].

Nežádoucí účinky a bezpečnost léčby

Léčba staršími antidiabetiky, především deriváty sulfonylurey, zvyšuje riziko hypoglykemie. V porovnání s nimi je léčba DPP4 i SGLT2 inhibitory spojena s nízkým rizikem hypoglykemie, které se v monoterapii přibližuje placebu [5,6]. Při léčbě glifloziny je nutno počítat se zvýšeným rizikem genitálních infekcí, riziko infekcí močových cest je zvýšené pouze mírně [4,5]. Léčba glifloziny může také vzácně přinášet riziko objemové deplece, která se manifestuje např. závratěmi [4]. Výskyt nežádoucích účinků DPP4 inhibitorů je nízký [6]. Popsány byly např. bolesti hlavy, nevolnost, infekce horních cest dýchacích a vzácně také případy pankreatitidy, výskyt je však velmi nízký a kauzální souvislost sporná [11]. Důležitým tématem současné diabetologie je kardiovaskulární bezpečnost jednotlivých antidiabetik. Data z již provedených studií se saxagliptinem [12] a alogliptinem [13] ukazují na jejich kardiovaskulární bezpečnost při srovnání s placebem. Na výsledky podobných studií s SGLT2 inhibitory zatím čekáme.

Léčba DM2T u seniorů

Prevalence DM2T roste s věkem. Léčba u této skupiny pacientů musí zohlednit přítomnost komorbidit, životní

prognózu i vysoký výskyt polypragmatie. Důraz je, ještě více než u mladších pacientů, kladen na individualizaci terapie s cílem minimalizovat riziko hypoglykemie. U novějších léků je často problém s hodnocením bezpečnosti a účinnosti léčby, protože většina pacientů zařazovaných do klinického hodnocení je mladších 65 let. V případě DPP4 inhibitorů máme u této skupiny pacientů již dostatek dat z klinických studií i dostatek vlastních zkušeností. Léčba gliptiny je u těchto pacientů bezpečná a srovnatelně účinná jako u mladších pacientů [14]. V případě SGLT2 inhibitorů jsou zatím data ze studií u seniorů i dosavadní klinické zkušenosti omezené. Při léčbě dapagliflozinem i kanagliflozinem docházelo ve všech věkových skupinách k podobnému snížení HbA_{1c} [15,16]. Navíc, přidání dapagliflozinu ke standardní léčbě u seniorů s DM2T, arteriální hypertenzí a kardiovaskulárním onemocněním nemělo v průběhu 24 týdnů léčby negativní dopad na kardiovaskulární bezpečnost [15]. Jedním z častějších nežádoucích účinků léčby glifloziny u seniorů byly případy spojené s objemovou deplecí [17,18]. Podle dostupných studií je ale celkový bezpečnostní profil i účinnost gliflozinů u seniorů srovnatelná s mladšími pacienty. Přesto pro nedostatek zkušeností a krátké trvání těchto studií je nutno léčbu u pacientů starších 75 let dobře uvážit. Zahájení léčby dapagliflozinem u seniorů starších 75 let není výrobcem doporučeno [17]. V případě empagliflozinu nedoporučuje výrobce zahájit léčbu u pacientů starších 85 let [18].

Kostní metabolismus

Riziko vzniku zlomenin je u pacientů s DM2T zvýšené [19]. Příčiny, které k tomuto stavu vedou, jsou multifaktoriální, nemalý podíl mohou mít i některá antidiabetika jako např. tiazolidindiony [20]. Proto je důležité zhodnotit vliv nových antidiabetik na kostní metabolismus. Léčba kanagliflozinem byla ve srovnání s placebem spojena se zvýšením laboratorních ukazatelů kostní resorpce (β-CTx) a mírným snížením kostní novotvorby (PINP), což je nález pozorovaný také při léčbě dapagliflozinem. Zvýšení β-CTx doprovází i léčbu pioglitazonem, ale na rozdíl od něj při léčbě SGLT2 inhibitory vykazovala kostní denzitometrie pouze minimální změny a výskyt fraktur byl srovnatelný s placebem [15,20]. DPP4 inhibitory nezvyšují riziko zlomenin kostí [19]. Dokonce existuje práce, ve které podání vildagliptinu vedlo ke snížení rizika fraktur ve srovnání s pacienty léčenými metforminem, deriváty sulfonylurey nebo TZD [21].

Gliptiny, glifloziny a ledviny

Prevalence chronického onemocnění ledvin dosahuje u pacientů s DM2T až 40 % [22]. Vztah ledvin s gliptiny a glifloziny je důležitý z několika důvodů. Ledviny hrají důležitou úlohu ve farmakokinetice a farmakodynamice uvedených léků, navíc se v minulých letech objevilo několik prací poukazujících na možný renoprotektivní vliv především DPP4 inhibitorů [23] a nově i empagliflozinu, který snižoval mikroalbuminurii [24]. Glifloziny zabra-

ňují v ledvinách zpětnému vstřebávání glukózy, jejich účinek je tedy závislý na adekvátní funkci ledvin. Léčba glifloziny je u pacientů s chronickou renální insuficiencí sice bezpečná, ale její účinnost klesá s klesající glomerulární filtrací [24]. DPP4 inhibitory jsou vylučovány ledvinami, proto je při chronické renální insuficienci nutné redukovat jejich dávku. Jedinou výjimkou je linagliptin, v jehož vylučování hrají ledviny minimální úlohu, a může být tedy bez úpravy dávky podáván ve všech stadiích chronické renální insuficience [23].

Kombinace SGLT2 a DPP4 inhibitorů

Příznivý efekt gliptinů na metabolismus glukózy je spojený se zvýšením produkce inzulínu a snížením sekrece glukagonu [6]. Zajímavým zjištěním bylo, že léčba SGLT2 inhibitory je naopak provázána zvýšením hladiny glukagonu [9]. Nabízí se tedy možnost pokusit se zvýšenou hladinou glukagonu ovlivnit léky působícími na inkretinovém principu. Před koncem roku 2014 byla publikována studie, ve které byla hodnocena účinnost a bezpečnost duální léčby saxagliptinem a dapagliflozinem po přidání k metforminu. Výsledky byly hodnoceny ve 24. týdnu, kdy kombinace dapagliflozinu se saxagliptinem vedla k většímu poklesu HbA_{1c} ve srovnání s pacienty, kterým byl k metforminu přidán pouze saxagliptin nebo dapagliflozin [9]. Podobné závěry přinesly také předběžné výsledky studie, ve které byl k metforminu přidán linagliptin a empagliflozin [25].

Závěr a doporučení pro klinickou praxi

Gliptiny a glifloziny jsou nová účinná perorální antidiabetika. Za předpokladu adekvátní funkce ledvin je možné glifloziny podat prakticky ve všech stadiích diabetu. Velmi výhodné je jejich použití u pacientů léčených vysokými dávkami inzulínu. Díky příznivému vlivu na tělesnou hmotnost, arteriální hypertenzi a hyperurikemii mohou z jejich užívání profitovat pacienti s metabolickým syndromem. V porovnání s gliptiny snižují glifloziny výrazněji glykémii nalačno. DPP4 inhibitory mohou být obecně výhodnější u starších nebo polymorbidních pacientů, pacientů užívajících kličková diuretika a u pacientů s chronickou renální insuficiencí. Linagliptin je pak možné beze změny dávkování podávat také u pacientů se závažnou jaterní insuficiencí. Gliptiny i glifloziny jsou účinné v monoterapii. Jejich použití je tedy možné i v případech, v nichž nelze podávat metformin. V praxi je nečastějším důvodem kontraindikace metforminu renální insuficience, proto pravděpodobnější scénář v této situaci bude podání DPP4 inhibitoru. Zajímavou možností bude léčba kombinací gliptinu s gliflozinem.

Současná léčba diabetu 2. typu je poměrně komplikovaná. K dispozici máme řadu nových léků, ale jejich místo v léčebném schématu zatím není jednoznačně definováno. V dohledné době očekáváme výsledky řady kardiiovaskulárních studií s novými antidiabetiky, které mohou od základů změnit současná doporučení včetně postavení DPP4 a SGLT2 inhibitorů v léčbě diabetu 2. typu.

Podpořeno výzkumným projektem Univerzity Karlovy v Praze (PRVOUK 25).

Literatura

1. Péče o nemocné cukrovkou 2012. ÚZIS ČR: Praha 2013. ISBN 978–80–7472–082–6.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(1): 140–149.
3. Svačina Š. Jak se mění možnosti léčby obězních diabetiků 2. typu. *Vnitř Lék* 2014; 60(10): 902–907.
4. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1(2): 140–151.
5. Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D et al. SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; 6: 453–467.
6. Scheen AJ. A review of gliptins in 2011. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13(1): 81–99.
7. Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care* 2013; 36(9):2508–2515. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-2491>>.
8. Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(12):1154–1160. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12185>>.
9. Rosenstock J, Hansen L, Zee P et al. Dual Add-on Therapy in Type 2 Diabetes Poorly Controlled With Metformin Monotherapy: A Randomized Double-Blind Trial of Saxagliptin Plus Dapagliflozin Addition Versus Single Addition of Saxagliptin or Dapagliflozin to Metformin. *Diabetes Care* 2015; 38(3):376–383.
10. Hardy E, Rohwedder K, Hrubá V et al. Dapagliflozin, an SGLT2 Inhibitor, reduces Serum Levels of Uric Acid in patients with Type 2 Diabetes. Presented at 71st American Diabetes Association Scientific Sessions; June 24–28, 2011; San Diego, CA, USA.
11. Meier JJ, Nauck MA. Risk of pancreatitis in patients treated with incretin-based therapies. *Diabetologia* 2014; 57(7): 1320–1324.
12. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1317–1326.
13. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1327–1335.
14. Pratley RE. Linagliptin use in older individuals with type 2 diabetes. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 1109–1114.
15. Cefalu W, Leiter L, de Bruin T et al. Dapagliflozin Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus patients with Comorbid Cardiovascular Disease and Hypertension. Presented at 72nd American Diabetes Association Scientific Sessions; June 8–12, 2012; Philadelphia, PA, USA.
16. Bode B, Stenlof K, Sullivan D et al. Efficacy and safety of canagliflozin (CAN), a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2), in older subjects with type 2 diabetes mellitus. Presented at 48th EASD Annual Meeting; October 1–5, 2012; Berlin, Germany.
17. SPC – Souhrn údajů o přípravku Forxiga (dapagliflozin). 2014. Dostupné z WWW: <http://www.astrazeneca.cz/kardiologie/Forxiga_10mg_SPC.pdf>.
18. SPC – Souhrn údajů o přípravku Jardiance (empagliflozin). 2014. Dostupné z WWW: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128562/anx_128562_cs.pdf>.
19. Palička V, Lesná J, Pavlíková L. Změny kostního metabolismu u diabetiků. *Vnitř Lék* 2014; 60(9): 742–745.
20. Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR. PRO-active investigators. Safety and tolerability of pioglitazone in high risk

patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf* 2009; 32(3): 187–202.

21. Bunck MC, Poelma M, Eekhoff EM et al. Effects of vildagliptin on postprandial markers of bone resorption and calcium homeostasis in recently diagnosed, well-controlled type 2 diabetes patients. *J Diabetes* 2012; 4(2): 181–185.

22. Avogaro A, Schernthaner G. Achieving glycemic control in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Acta Diabetol* 2013; 50(3): 283–291.

23. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V et al. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care* 2013; 36(11): 3460–3468.

24. Gilbert RE. SGLT-2 inhibition in patients with kidney disease. *Diabetes Metab* 2014; 40(6 Suppl 1): S23–S27.

25. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S et al. Fixed-dose combinations of empagliflozin/linagliptin for 24 weeks as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (T2DM) (Abstract). *Diabetes* 2014; 63(Suppl 1A): LB33.

MUDr. Jan Šoupal

✉ jan.soupal@vfn.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 24. 2. 2015

Přijato po recenzi 13. 3. 2015

Vážení čtenáři,

u článku D. Baláž, A. Komorníková, P. Sabaka, L. Gašpar, A. Dukát. Význam transkutánného monitorování tkániového kyslíka u pacienta s diabetes mellitus s jeho komplikacemi v čísle Vnitř Lék 2015; 61(2) došlo v obsahu na s. 91 nedopatřením k chybě v anglickém překladu článku, který měl správnou podobu **The importance of transcutaneous oxygen tension monitoring in diabetic patient with complications**. Za tuto chybu se Vám i autorům článku omlouváme.

Autoři článku I. Hoffmanová, D. Sánchez. Neceliakální glutenová senzitivita v čísle Vnitř Lék 2015; 61(2) nás požádali o opravu údajů o řediteli pracoviště na s. 219. Správná podoba údajů o pracovišti je **Laboratoř buněčné a molekulární imunologie Mikrobiologického ústavu AV ČR, v.v.i., Praha, ředitel RNDr. Martin Bilej, DrSc.**

Redakce časopisu