

Léčba agonisty receptoru pro GLP1 a kontrola hmotnosti

Petr Žák, Jindřich Olšovský

Diabetologické centrum II. interní kliniky LF MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn

Prevalence obezity narůstá ve všech věkových skupinách ve většině zemí Evropské unie. Mnoho pacientů s obezitou má již v anamnéze několik úspěšných pokusů o redukci hmotnosti, ale velmi málo pacientů si je schopno následně pokles váhy udržet po delší časové období. Zahájení léčby agonisty receptoru pro GLP1 (GLP1 RA) během váhového poklesu snižuje zvýšenou hladinu solubilních leptinových receptorů, zvyšuje hladinu volného leptinu, a tímto mechanismem snižuje riziko následného vzestupu váhy. Oproti tomu zahájení inzulinové terapie u pacientů s diabetem 2. typu je často provázeno váhovým přírůstkem. Léčba GLP1 RA vede k redukci HbA_{1c} a současně k poklesu váhy, představuje proto nadějnou alternativu k léčbě bazálním inzulinem. Až budoucnost nám ukáže, zda nebudeme častěji indikovat GLP1 RA spíše jako antiobezitika než antidiabetika.

Klíčová slova: agonisté receptoru pro GLP1 – diabetes mellitus – obezita

Treatment of GLP1 receptor agonists and body mass control

Summary

The prevalence of obesity continues to be increasing in all age groups in most countries of the European Union (EU). Many obese people have a history of several successful weight losses, but very few are able to maintain the weight loss over a longer period of time. Initiation of the GLP1 RA administration during weight loss maintenance would inhibit weight loss-induced increases in soluble leptin receptor plasma concentrations resulting in higher level of free leptin thereby preventing weight regain. In contrast initiation of insulin treatment in type 2 diabetes patients is frequently accompanied with weight gain. The GLP1 administration results in HbA_{1c} decrease accompanied with weight loss, presents attractive alternative to basal insulin. The question remains to be answered in the future, if the GLP1 RA administration is generally more frequently started in antiobese than antidiabetes implication.

Key words: agonists of the GLP1 receptor – diabetes mellitus – obesity

Úvod

Prevalence obezity stoupá ve všech věkových skupinách ve většině zemí Evropské unie (EU). Obezita zvyšuje riziko vzniku diabetu 2. typu, kardiovaskulárních onemocnění, snižuje očekávanou délku života a komorbidit spojené s obezitou jsou v zemích EU zodpovědné za 5–10 % celkových nákladů na zdravotní péči [1]. Obezita je definována nadměrným uložením tuku v organismu, podíl tuku v organismu tvoří normálně u žen 25–30 % a u mužů 20–25 %. Již před více než 100 lety byl pro klasifikaci hmotnosti zaveden Queteletův index, který je dnes celosvětově označován jako body mass index (BMI = hmotnost v kg/m², tab. 1).

Nadváha je předstupěň obezity, zdravotní rizika stoupají již od BMI 25 kg/m² a riziko poté prudce stoupá od hodnoty BMI 27 kg/m² [2]. Dosažení a následné dlouhodobé udržení si normální hmotnosti je základem prevence vzniku onemocnění asociovaných s obezitou [3].

Mnoho pacientů s obezitou má již v anamnéze několik úspěšných pokusů o redukci hmotnosti, ale velmi málo pacientů si je schopno následně pokles váhy udržet po delší časové období. Po úspěšné váhové redukci je aktivováno několik fyziologických mechanismů: snížení

Tab. 1. Klasifikace tělesné hmotnosti podle body mass indexu (BMI)

klasifikace hmotnosti	BMI (kg/m ²)
podvýživa	≤ 18,5
normální hmotnost	18,5–25
nadváha	25–30
obezita st. I (mírná)	30–35
obezita st. II (střední)	35–40
obezita st. III (morbidní)	> 40

energetického výdeje, zvýšený hlad a snížení pocitu sytosti během jídla [4].

Renesance úlohy leptinu v současné obezitologii

Proteinový hormon leptin, který byl identifikován již v roce 1994, zažívá v současné obezitologii určité období renesance. Leptin je hormon produkovaný tukovou tkání a má apetit redukující účinek. Váže se na leptinové receptory, které existují ve 2 různých formách (cirkulující solubilní a na membrány vázaná forma). Solubilní leptinové receptory představují hlavní leptin vázající aktivitu v lidské krvi. Zvýšená hladina solubilních leptinových receptorů představuje mechanismus, kterým je snížen apetit redukující účinek leptinu při snížení energetického příjmu [5]. Experimenty prokázaly, že suplementace leptinu po váhové redukci snižuje riziko a výši následného váhového přírůstku [6,7]. Obézní pacienti jsou leptin rezistentní s vysokou hladinou leptinu v plazmě, bez odpovídajícího apetitu redukujícího účinku, což ukazuje, že leptin je spíše než apetit inhibující hormon určitým antilačnicím signálem. Pokud tedy dojde ke ztrátě masy tukové tkáně, pokles v hladině volného leptinu je signálem pro změnu chování směřující k hledání jídla (food seeking behavior) [6].

Vztah mezi obezitou a diabetem 2. typu

Zvětšení obsahu tukové tkáně v organizmu podmiňuje nižší účinnost inzulínu, tedy rozvoj inzulínové rezistence, i když mechanismus těchto vztahů je složitější. Technikou hyperinzulinemického clampu bylo prokázáno, že účinnost inzulínu s narůstající hmotností tedy i s hmotnostním indexem BMI klesá. Vývoj mezi obezitou a diabetem postupuje od inzulínové rezistence přes dyslipidemii, arteriální hypertenzi a další složky metabolického syndromu. Tato cesta je jistě individuální a ne u každého musí vést až k diabetu. Diabetes 2. typu (DM2T) vzniká v okamžiku, kdy dochází i poruše sekrece inzulínu [8]. Farmakoterapie u DM2T využívá kombinace různých skupin antidiabetik, ale pozornost soudobé diabetologie se vedle gliflozinů upírá zejména ke skupině inkretinů.

Inkretinová antidiabetika

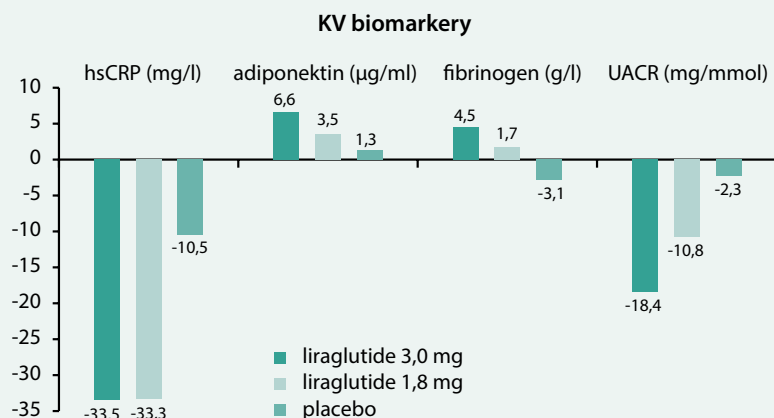
Inkretiny jsou hormony tenkého střeva, které stimulují sekreci inzulínu závisle na glukóze. Inkretinový efekt je zodpovědný za 50–70 % celkové inzulínové sekrece po perorálním příjmu glukózy a je definován jako rozdíl mezi sekrecí inzulínu po perorálním podání glukózy a jejím podáním i. v. Za fyziologických okolností jsou přítomny 2 inkretinové hormony: glukózodependentní inzulínotropní polypeptid (GIP) a glucagon like peptid 1 (GLP1). Oba dva mají krátký poločas v důsledku rychlého odbourávání dipeptidylpeptidázou 4 (DPP4). U diabetiků 2. typu bylo prokázáno snížení postprandiálního vzestupu GLP, dochází k porušení „inkretinového efektu“ [9].

Inkretinová antidiabetika zahrnují agonisty receptorů pro GLP1 (GLP1 RA) a inhibitory dipeptidylpepti-

dázy 4 (DPP4 inhibitory). **GLP1 RA** jako skupina mají příznivý efekt na lačnou i postprandiální glykemii (PPG) a současně vedou k signifikantnímu poklesu váhy. Příčin poklesu váhy při léčbě GLP1 RA je více, již od počátku léčby GLP1 RA je znám jejich apetit redukující efekt. Na zvířecích modelech bylo prokázáno, že krysy s vyřazeným leptinovým receptorem neodpovídají na léčbu GLP1 RA v dávkách, při kterých divoce žijící krysy již vykazují prokazatelný anorektický účinek. Podávání malého množství leptinu vedlo k obnovení anorektického účinku GLP1, což ukazuje na leptin dependentní efekt léčby GLP1 [10]. I další práce ukázala, že léčba GLP1 receptorovými agonisty vede na zvířecím modelu obezity k obnovení fyziologické odpovědi na leptin [11]. Na základě uvedených skutečností Lepsen et al iniciovali studii k ověření pracovní hypotézy: zahájení léčby agonisty receptoru pro GLP1 (GLP1 RA) během váhového poklesu snižuje zvýšenou hladinu solubilních leptinových receptorů, zvyšuje hladinu volného leptinu a tímto mechanismem snižuje riziko následného vzestupu váhy. Dlouze působící GLP1 RA liraglutid v tomto 52týdenním sledování inhiboval vzestup solubilních leptinových receptorů o 59 % v porovnání s kontrolní skupinou. Hladiny volného leptinu byly signifikantně vyšší u skupiny léčené GLP1 RA liraglutidem, a také byl prokázán signifikantně větší váhový úbytek ($p < 0,005$) během periody zaměřené na následné udržení poklesu váhy. Statistické zhodnocení ukázalo, že variace v hladině volného leptinu je zodpovědná až za 48 % efektu udržení získaného poklesu váhy [12]. Efekt léčby GLP1 RA na redukci váhy v proběhlých studiích u DM2T je natolik výrazný, že tato skupina původně vyvinutá na kontrolu glykemie je nyní podrobena klinickému zkoušení jako antiobezitikum s velmi příznivými výsledky. Na EASD 2014 ve Vídni byly prezentovány prof. Rouxem výsledky studie SCALE zaměřené na redukci váhy při léčbě liraglutidem u pacientů s obezitou st. II, rozdíl v dosažené redukci váhy u skupiny léčené liraglutidem vs placebo představoval 5,4 % ($p < 0,0001$), léčba liraglutidem měla i velmi dobrý bezpečnostní profil, nejčastější nežádoucí účinek pozorovaný ve studii byla nauzea přechodného charakteru [13]. Na uvedené sdělení navázal dr. Bode, který prezentoval další data ze studie SCALE: srovnání efektu léčby liraglutidem v dávce 1,8 mg vs 3 mg na redukci váhy a kardiometabolické parametry. Po 56 týdnech léčby byl průměrný pokles váhy 5,9; 4,6 % pro liraglutid 3,0 mg; 1,8 mg ($p < 0,0001$). Léčba liraglutidem vedla v závislosti na dávce k signifikantnímu poklesu váhy a příznivému ovlivnění kardiometabolických rizikových faktorů. Souhrnný efekt léčby liraglutidem na parametry zánětu a endokrinní aktivitu tukové tkáně ve studii SCALE ukazuje graf [14].

Benefity léčby GLP1 ve srovnání s léčbou bazálním inzulínem

Léčba bazálním inzulínem představuje efektivní možnost zahájení léčby inzulínem u DM2T a je prováděna

Graf. Studie SCALE – efekt léčby liraglutidem v dávce 1,8 mg a 3 mg na kardiovaskulární biomarkery
(EASD 2014 Vídeň)**Tab. 2. Přehled vybraných klinických studií, ve kterých byla sledována změna HbA_{1c}, váhový přírůstek a riziko hypoglykemie po iniciaci prandiálního inzulínu k zavedené léčbě inzulínem bazálním**

název studie	délka sledování	skupiny	populace	změna HbA _{1c}	cílová hodnota HbA _{1c} mmol/mol (%)	subjekty dosahující cílových hodnot HbA _{1c} (%)	riziko hypoglykemie pacient/rok (%)	váhová změna (kg)
OPAL study	24 týdnů	inzulin glargin + PAD + inzulín glulisin v době snídane	162	-0,36	≤ 48 (≤ 6,5)	27,8	0,01 ± 0,15	+1,0
		inzulin glargin + PAD + inzulín glulisin v době hlavního jídla	154	-0,31	≤ 48 (≤ 6,5)	33,8	0,04 ± 0,30	+0,9
Proof of Concept' Study	12 týdnů	inzulin glargin + PAD	51	-0,11	< 53 (< 7)	8,8	0,2 ± 1,1	-0,4
		inzulin glargine + PAD + glulisin v době hlavního jídla	45	-0,37	< 53 (< 7)	22,4	0,0 ± 0,0	+0,7
STEPWise	3krát 12 týdnů	inzulin detemir + PAD + přidání inzulínu aspart před hlavním jídlem, dle preprandiální glykemie: Simple STEP	150	-1,1 ± 1,1	< 53 (< 7)	31	0,04	+2,7 ± 3,9
		inzulin detemir + PAD + přidání inzulínu aspart před jídlem s největším prandiálním vzestupem: Extra STEP	146	-1,3 ± 1,2	< 53 (< 7)	27	0,01	+2,0 ± 3,8

nižším rizikem hypoglykemie a váhového přírůstku než léčba premixovanými inzulíny v konvenčním režimu. Progresivní charakter DM2T a neschopnost bazálního inzulínu korigovat postprandiální glykémii (PPG) vede k nutnosti přidání prandiálního inzulínu před jídlem s největším vzestupem PPG, tento režim je v literatuře nazýván stepwise intensification. Intenzifikace léčby bazálním inzulínem přidáním prandiálního inzulínu je ale často provázena váhovým přírůstkem. Kvantifikaci váhového přírůstku u různých kombinací bazálních a prandiálních inzulínů ukazuje [tab. 2 \[15\]](#).

Pokud výsledky klinických studií ukazují na dobrou efektivitu zahájení léčby inzulínem na snížení hodnoty

HbA_{1c} a zároveň je dané snížení HbA_{1c} často provázeno různě závažným váhovým přírůstkem, nabízí se otázka srovnání efektivity zahájení léčby bazálním inzulínem oproti léčbě GLP1 RA. Na kongresu EASD v roce 2014 byly prezentovány výsledky studie AWARD-2 [16], v této studii bylo srovnáváno přidání bazálního inzulínu glargine vs přidání rekombinantního GLP1 fúzního proteinu dulaglutidu aplikovaného 1krát týdně k zavedené léčbě u 807 pacientů s DM2T neuspokojivě kompenzovaným na PAD (metformin a glimepirid). Po 52 týdnech léčby byla léčba dulaglutidem v dávce 1,5 mg noninferiorní ke glarginu na snížení hodnoty HbA_{1c} při současném váhovém poklesu o 3,4 kg v 78. týdnu léčby.

Pozoruhodná byla nízká frekvence těžkých hypoglykemií, během 78 týdnů studie byly zaznamenány pouze 2 epizody těžké hypoglykemie u skupiny léčené glarginem při průměrné dávce 31,4 IU glarginu, ale i u skupiny léčené dulaglutidem proběhly 2 epizody těžké hypoglykemie. V rámci prezentace poté prof. Giorgino upozornil na poměrně vysokou dávku glimepiridu v pozadí u obou skupin, která zřejmě vysvětlovala přítomnost epizod těžké hypoglykemie u skupiny léčené GLP1 RA dulaglutidem.

Léčba bazálním inzulinem primárně snižuje hladinu lačné glykemie, nabízí se tedy velice výhodná kombinace bazálního inzulínu s krátkce působícím GLP1 RA. Léčba uvedenou kombinací bazálního inzulínu a GLP1 RA je provázena nižší spotřebou inzulínu, menším rizikem hypoglykemie a v neposlední řadě i menším váhovým přírůstkem [17]. Velice zajímavé srovnání ukázala práce Raccach et al, retrospektivní analýza dat z 5 randomizovaných klinických studií, v níž bylo prokázáno, že kombinace bazálního inzulínu a krátkce působícího GLP1 RA lixisenatidu vs kombinace bazálního inzulínu a krátkce působícího inzulínového analoga vedla více než 2krát častěji k dosažení cílové hodnoty $HbA_{1c} < 7\%$ (DCCT), a to bez současného váhového přírůstku u skupiny léčené GLP1 RA – odds ratio (OD) 2,68. Tato kombinace byla také jednoznačně provázena nižším rizikem rozvoje závažné hypoglykemie – OD 1,97 [18].

Závěr

Léčba inkretiny u pacientů s DM2T se právem dostává do středu pozornosti odborné veřejnosti a dvojnásobně to můžeme říci o skupině GLP1 RA. V GLP1 RA máme nyní k dispozici skupinu s vynikajícím efektem na hladinu HbA_{1c} při současné možnosti váhové redukce. Právě váhová redukce je hlavním benefitem GLP1 RA oproti léčbě bazálním inzulinem. Inzulínová terapie nachází svůj prostor u jiné podskupiny nemocných v rámci individualizované léčby DM2T, např. tam, kde problém s obezitou není a je inzulínovou léčbou možno řešit jiné problémy nemocného či cíle léčby. Jako zvláště výhodná se jeví kombinace krátkce působícího GLP1 RA, umožňujícího těsnou kontrolu PPG, s bazálním inzulínem snižujícím lačnou glykemii u pacientů, u kterých je potřeba dosáhnout redukce hmotnosti.

Do budoucna se nabízí možnost využití léčby GLP1 RA i u prediabetu s problémem obezity a u obezity jako takové.

Literatura

1. Astrup A. Healthy lifestyles in Europe: prevention of obesity and type II diabetes by diet and physical activity. *Public Health Nutr* 2001; 4(2B): 499–515.
2. Svačina Š (ed). *Klinická dietologie*. Grada: Praha 2008. 978–80–247–2256–6.
3. Bantle JP, Wylie-Rosett, Albright A et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008; 31(Suppl 1): S61–S68.
4. Wadden TA. Treatment of obesity by moderate and severe caloric restriction. Results of clinical research trials. *Ann Intern Medicine* 1999; 119 (7 Pt 2): 688–693.
5. Owecki M, Nikisch E, Miczke E et al. Free leptin index as a marker for leptin action in diabetes and obesity: leptin and soluble leptin receptors relationship with HbA_{1c} . *Neuro Endocrinol Lett* 2010; 31(5): 679–683.
6. Rosenbaum M, Pavlovich K, Leibel RL et al. Leptin reverses weight induced loss induced changes in regional neural activity responses to visual food stimuli. *J Clin Invest* 2008; 118(7): 2583–2591.
7. Rosenbaum M, Leibel RL. Adaptive thermogenesis in humans. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34(Suppl 1): S47–S55.
8. Škrha J (ed). *Diabetologie*. Galén: Praha 2009. ISBN 978–80–7262–607–6.
9. Alan J Garber. Long-Acting Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists A review of their efficacy and tolerability. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 2): S279–S284.
10. Williams DL, Baskin DG, Schwartz MW. Leptin regulation of the anorexic response to glucagon like peptide-1 receptor stimulation. *Diabetes* 2006; 55(12): 3387–3393.
11. Clemmensen C, Chabenne J, Finan B et al. GLP-1-glucagon coagonism restores leptin responsiveness in obese mice chronically maintained on an obesogenic diet. *Diabetes* 2014; 63(4): 1422–1427.
12. Iepsen EW, Lundgren J, Dirksen C et al. Treatment with a GLP-1 receptor agonist diminishes the decrease in free plasma leptin during maintenance of weight loss. *Int J Obes (Lond)* 2014. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2014.177>>.
13. le Roux C, Lau DCW, Astrup A. Safety and tolerability of liraglutide 3.0 mg in overweight and obese adults: the SCALE obesity and prediabetes randomised trial. Abstract n. 833. EASD 2014 Vienna.
14. Bode B, De Fronzo R, Bergensta R. Effect of liraglutide 3.0 mg and 1.8 mg on body weight and cardiometabolic risk factors in overweight/obese adults with T2D: SCALE Diabetes randomised double blind 56 week trial. Presented oral EASD 2014 and abstract n.181.
15. Owens DR Stepwise intensification of insulin therapy in Type 2 diabetes management – exploring the concept of the basal-plus approach in clinical practice. *Diabet Med* 2013; 30(3): 276–288.
16. Giorgino F. Efficacy and safety of once weekly dulaglutide vs insulin glargine in combination with metformin and glimepiride in type 2 diabetes patients (AWARD2). Oral presentation (38) EASD 2014 Vienna.
17. Vora J. Combining Incretin Based Therapies With Insulin Realizing the potential in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(Suppl 2): S226–S232. Erratum in *Diabetes Care* 2013; 36(12): 4172.
18. Raccach D, Lin J, Wang E et al. Once-daily prandial lixisenatide versus once-daily rapid acting insulin in patients with type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled with basal insulin: analysis data from five randomized, controlled trials. *J Diabetes Complications* 2014; 28(1): 40–44.

MUDr. Petr Žák

✉ petr.zak@fnusa.cz

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno

www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 17. 2. 2015

Přijato po recenzi 13. 3. 2015