

Inkretinová mimetika (agonisté receptorů GLP-1 a GIP, inhibitory DPP-IV)

Glukagonu podobný peptid (GLP) a glukózo-dependentní inzulotropní polypeptid (GIP) jsou inkretiny, hormony, které se uvolňují ve střevě po přísunu glukózy. GLP-1 je peptid obsahující 36 aminokyselin vylučovaný L-buňkami střeva, GIP je peptid obsahující 24 aminokyselin, který je secernován především ve specifických K-buňkách lokalizovaných v duodenu a v proximální části jejunu. Podstatou jejich antidiabetického účinku je zvýšení sekrece inzulínu. Oba hormony jsou degradovány s pomocí dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4). Plazmatický poločas obou hormonů není delší než několik minut, což je zásadní problém pro jejich přímé využití v léčbě (72, 73).

Nicméně jsou využity v léčbě nepřímo, a to v případech GLP-1 jako: 1) jeho analog; 2) blokátory enzymu DPP-4. V případě GIP pak jako jeho analog.

Inhibitory dipeptidylpeptidázy-4

Enzym DPP-4 je důležitým negativním modulátorem inkretinového systému. Inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4i) jeho blokádou zvyšují koncentrace GLP-1 a zvyšují tak uvolňování inzulínu. Výsledkem jsou řadou studií potvrzené efekty na snížení hladiny HbA_{1c}, redukcii zánětu a velikosti adipocytů. Další výhodou je to, že jsou hmotnostně neutrální a nesou nízké riziko hypoglykemie (74). Obavy z jejich vztahu k akutní pankreatitidě a karcinomu pankreatu se nepotvrdily (75).

Ve studii SAVOR saxagliptin zvyšoval riziko hospitalizací pro srdeční selhání, obdobné, ale nesignifikantní výsledky byly prokázány i ve studii EXAMINE s alogliptinem. Ačkoli příčina není v současné době známa, FDA saxagliptin ani alogliptin u pacientů se srdečním selháním nedoporučuje (76, 77, 78).

DPP-4i může také snižovat renální mikroalbuminurii, což ukázala studie SAVOR-TIMI53 testující saxagliptin v rozvoji a progresi mikroalbuminurie u pacientů s DM (76, 79), stejně tak jako linagliptin (80).

Aktuální postavení v léčbě: ve srovnání s ostatními základními léky (inzulín, metformin, GLP-1 A, SGLT2i) mají DPP-4i nejslabší účinek na snížení HbA_{1c}. Pacienti s DM2T a středním kardiovaskulárním rizikem profitují více z nasazení GLP-1 A či SGLT2i než DPP-4. SGLT2i více snižují riziko hospitalizace pro srdeční selhání u pacientů u více rizikových pacientů než DPP-4 (81). Ty nejsou doporučovány do kombinace s GLP-1 A či duálními analogy receptorů pro GLP-1 A/GIP pro minimální adjuvantní účinek na HbA_{1c} (2). Schematicky je tento postup zobrazen na obrázku 1.

Analoga GLP-1

Užívaná analoga mají prodloužený poločas a podle typu se podávají 2x denně, jednou denně či jednou týdně.

Krátkodobě působící GLP-1 analoga snižují HbA_{1c} v průměru o 0,8–1,2 % (DCCT), dlouhodobě působící až o 1,0–1,8 %. Léčba je spojena i s poklesem hmotnosti 4–6 kg u semaglutidu a 2–4 kg, ostatních preparátů, která je vysvětlována komplexním působením (vlivem na snížení chuti k jídlu, zpomaleným vyprazdňováním žaludku). Všechna analoga snižují systolický tlak přibližně o 2–5 mm Hg, ale mají méně konzistentní vliv na diastolický krevní tlak, mírně snižují koncentraci LDL cholesterolu a triglyceridů. Dochází také ke zvýšení tepové frekvence v průměru o 2–5

tepů za min. Toto zvýšení tepové frekvence nemá vliv na kardiovaskulární aparát, a to ani u pacientů, kde je zvýšení výrazné (82, 83).

GLP-1 analoga mají také pozitivní dopad na kardiovaskulární a renální systém. S ohledem na kardiovaskulární dopady studie REWIND s dulaglutidem vs. placebo ukázala, že u pacientů DM2T, kteří již v minulosti prodělali ischemickou kardiovaskulární příhodu nebo kteří pro ni vykazují rizikové faktory, je riziko kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody a cévní mozkové příhody obecně významně nižší u pacientů ve větvi s účinnou látkou (84). GLP-1 Analoga mají i pozitivní vliv na kardiovaskulární aparát. Studie LEADER s použitím liraglutidu oproti placebo prokázala, že u pacientů s DM2T dochází ke snížení rizika nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody, a rizika smrti ze všech příčin (85). Studie SUSTAIN-6, v níž byl použit s. c. semaglutid oproti placebo, prokázala, že u pacientů s DM2T s vysokým rizikem kardiovaskulárních onemocnění dochází ke snížení rizika smrti z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody i cévní mozkové příhody obecně (86). Pacienti s DM2T měli riziko kardiovaskulárního úmrtí a úmrtí ze všech příčin nižší u skupiny léčené p. o. semaglutidem oproti placebo ve studii PIONEER 6 (87). Nejnověji pozitivní vliv na KV i renální rizika u pacientů s CKD a DM2T prokázala studie FLOW, ve které proti placebo užití semaglutidu jednou týdně s. c. vedlo k o 24 % nižší incidenci renálního selhání a o 29 % nižší incidenci fatálních kardiovaskulárních příhod u pacientů s DM2T s chronickým onemocněním ledvin a hodnotou HbA_{1c} < 86 mmol/mol; průměrná doba sledování byla 3,4 roku (88).

Pozitivní renální vliv stran end-stage renálního selhání byl prokázán u pacientů léčených liraglutidem, semaglutidem nebo dulaglutidem (84, 86, 89).

Analýza výsledků studie REWIND ukazuje, že dlouhodobé užívání dulaglutidu je u jedinců s DM2T spojeno s pozitivním ovlivněním renálních parametrů, nejvýznamnější účinek se týká nově zjištěné makroalbuminurie, která se vyskytuje méně u pacientů v terapeutické skupině ve srovnání s placebem (84).

Mezi časté nežádoucí účinky analog GLP-1 patří nevolnost, zvracení, průjem, čemuž se předchází zahájením léčby nižší dávkou a jejím postupným zvyšováním. Ve vzácných případech jsou agonisté receptorů GLP-1 spojovány s rakovinou slinivky břišní a štítné žlázy, ale celkové riziko je nízké (82).

Aktuální postavení v léčbě: U GLP-1 A studie prokázaly jejich účinek na snížení rizika MACE, úmrtí z KV příčiny i ze všech příčin, IM, SS a renálních end-pointů u pacientů s DM2T s KVO či jejich rizikovými faktory. Jedna „renální“ studie ukázala pozitivní vliv na zpomalení poklesu eGFR a snížení rizika úmrtí z KV příčiny při použití GLP-1 A u pacientů s DM2T a KVO. GLP-1 A jsou doporučovány jako léky první volby u pacientů, u nichž bylo zjištěno nebo u nichž je vysoké riziko AS-KVO. Bez ohledu na to, zda dosáhli cílových hodnot HbA_{1c} nebo jsou léčeni metforminem. Schematicky je tento postup zobrazen na obrázku 1.

GLP-1 analoga a bazální inzulín kombinované v jednom přípravku

Snaha o dosahování cílové kompenzace DM2T vedla u části pacientů podávat inzulínu i GLP-1 analoga současně v jednom léčebném