

LIEČBA DIABETES MELLITUS 2. TYPU ZALOŽENÁ NA BÁZE INKRETÍNŮV

Zbynek Schroner¹, Vladimír Uličiansky²

¹ Schroner MED, s.r.o., interná a diabetologická ambulancia

² Via medica, s.r.o., Košice

Príjem potravy vyvolá za fyziologických podmienok sekréciu inkretínov v gastrointestinálnom trakte, z ktorých sú z hľadiska ovplyvňovania sekrécie inzulínu najdôležitejšie glukagónu podobný peptid 1 (GLP-1) a glukózodependentný inzulínotropný polypeptid (GIP). U diabetikov 2. typu je inkretínový efekt redukovaný. Biologický polčas natívneho GLP-1 je veľmi krátky (1 – 2 minúty). GLP-1 je rýchlo odbúraný enzýmom dipeptidyl peptidáza-4 (DPP-4). Využívajú sa dva prístupy, ako tento problém rýchlej degradácie GLP-1 odstrániť. Jednak sú to GLP-1 analógy (exenatid, liraglutid), jednak inhibítory DPP-4 (sitagliptín, vildagliptín, saxagliptín, alogliptín). GLP-1 analógy nie sú degradované enzýmom DPP-4, podávajú sa subkutánne. Okrem postprandiálnej stimulácie sekrécie inzulínu potláčajú tiež neprimerane zvýšenú sekréciu glukagónu, spomaľujú vyprázdňovanie žalúdka a potláčajú chuť do jedla. Okrem zlepšenia glykemického kompenzácie (zníženie glykovaného hemoglobínu HbA1c približne o 0,8 – 1 %) vedú GLP-1 analógy tiež k redukcii telesnej hmotnosti. Inhibítory DPP-4 sa podávajú perorálne, ich efekt na zníženie HbA1c je podobný ako pri GLP-1 analógoch, nevedú však k redukcii telesnej hmotnosti. Vzhľadom na glukózodependentnú stimuláciu sekrécie inzulínu GLP-1 analógy, ani inhibítory DPP-4 nevyvolávajú hypoglykémie. Liečba založená na báze inkretínov predstavuje úplne nový terapeutický prístup v liečbe DM 2. typu.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu, liečba na báze inkretínov, inhibítory DPP-4, GLP-1 analógy.

INCRETIN-BASED THERAPY IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Under physiological conditions food intake stimulates incretin secretion from the gastrointestinal tract. Glucagone-like peptid 1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) are the most important incretins. Incretin effect is reduced in patients with type 2 diabetes mellitus. Biological half time of native GLP-1 is very short (1 – 2 minutes). GLP-1 is promptly degraded by the enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). There are two approaches how to eliminate prompt degradation of GLP-1. GLP-1 analogs (exenatide, liraglutide) are not degraded by DPP-4, they are used subcutaneously. Besides the stimulation of postprandial insulin secretion these drugs suppress also inappropriate glucagon secretion, delay gastric emptying, and reduce food intake. In addition to increased glycemic control (HbA1c reduction approximately 0,8 – 1,0 %), GLP-1 analogs lead to reduction of body weight. DPP-4 inhibitors (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin) could be given orally. Their effect on glycemic control is similar to GLP-1 analogs, but no body weight reduction was observed. Regarding glucose-dependent stimulation of insulin secretion, GLP-1 analogs and also DPP-4 inhibitors do not cause hypoglycemia. Incretin-based therapy represent a new therapeutic approach in the treatment of type 2 diabetes mellitus.

Key words: type 2 diabetes mellitus, incretin-based therapy, DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogs.

Via pract., 2008, roč. 5 (7/8): 290–294

Úvod

Dôvodov, prečo je v súčasnosti diabetológia jedným z najfascinujúcejších odborov vnútorného lekárstva, je viac. Jedným je fakt, že v málokterom odbore bolo za posledné desaťročie vyvinutých toľko liekov, ktoré boli registrované na klinické použitie, alebo sú v záverečných fázach klinického testovania s reálnou perspektívou, že budú v dohľadnom čase dostupné v klinickej praxi práve, ako je to v diabetológii. V súčasnosti sa do klinickej praxe v Slovenskej republike postupne zavádza nová skupina farmák – **zosilňovače inkretínového účinku** (analógy glukagónu podobného peptidu-1 a inhibítory dipeptidyl peptidázy-4). Liečba založená na báze inkretínov predstavuje **úplne nový terapeutický prístup** v liečbe diabetes mellitus (DM) 2. typu.

Základné princípy liečby diabetes mellitus 2. typu na báze inkretínov

Sekrécia inzulínu všeobecne

Sekrécia inzulínu je za fyziologických podmienok riadená predovšetkým koncentráciou glukózy

v krvi, ale uplatňujú sa aj ďalšie živiny, hormóny, aj nervové vplyvy. Celková denná produkcia inzulínu je u zdravého človeka asi 20 – 40 jednotiek, z toho asi polovica prípadne na bazálnu sekréciu a druhá polovica na stimulovanú sekréciu inzulínu. Význam **bazálnej sekrécie** inzulínu spočíva predovšetkým v blokade nadmernej tvorby glukózy v pečeni a v zabezpečení normálnej glykémie v podmienkach nalačno. **Stimulovanou (prandiálnou) sekréciou** sa uvoľňuje inzulín, ktorý sa vyplavuje pri príjme potravy a má kľúčový význam v regulácii postprandiálnej glykémie (1).

Priebeh prandiálnej sekrécie

Podľa stimulačných vplyvov rozdeľujeme prandiálnu (stimulovanú) sekréciu inzulínu **do troch období**, a to na:

- nervovú „cefalicú“ sekrečnú časť;
- gastroenterálnu časť (následok uvoľňovania enzýmov – inkretínov zo žalúdka a tenkého čreva pri trávení potravy);
- vlastnú nutričnú časť (stimulácia B-buniek Langerhansových ostrovcov glukózou, niektorými

aminokyselinami alebo masnými kyselinami) (2).

Charakteristika nervovej „cefalickej“ sekrečnej časti

Ide o sekréciu inzulínu sprostredkovanú autonómnym nervovým systémom. Senzorické vnemy spôsobené potravou (vôňa, chuť a snád' aj jej vzhľad) aktivujú parasympatickú časť autonómneho nervového systému, ktorý ako X. hlavový nerv inervuje tiež Langerhansove ostrovice pankreasu. Aj keď množstvo uvoľneného inzulínu pri cefalickej fáze sekrécie inzulínu tvorí len asi 1 – 3 % z celkovej sekrécie inzulínu po jedle, z funkčného hľadiska ide o dôležitú fázu postprandiálnej inzulínovej sekrécie.

Charakteristika gastroenterálnej časti

Akonáhle sa potrava dostane do žalúdka a čreva, svojim mechanickým a chemickým pôsobením vyvolá sekréciu gastrointestinálnych hormónov, z ktorých z hľadiska ovplyvňovania sekrécie inzulínu sú najdôležitejšie **glukagónu podobný peptid**

Tabuľka 1. Porovnanie základných vlastností a biologického pôsobenia oboch hlavných inkretínov – GLP-1 a GIP (8).

GIP	GLP-1
peptid s 42 aminokyselinami	peptid s 30/31 aminokyselinami
uvoľňovaný z dvanástnika	uvoľňovaný z distálneho ilea a trakčnika
inaktivovaný enzýmom DPP-4	inaktivovaný enzýmom DPP-4
má minimálny vplyv na vyprázdňovanie žalúdka	spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka
neovplyvňuje sekréciu glukagónu	inhibuje sekréciu glukagónu
neovplyvňuje pocit sýtosti	zvyšuje pocit sýtosti (znižuje príjem potravy)
zvýšenie B-bunkovej masy (potencionálne pôsobenie)	zvýšenie B-bunkovej masy (potencionálne pôsobenie)
sekrecia je u diabetikov normálna	sekrecia je u diabetikov znížená
stimuluje sekréciu inzulínu	stimuluje sekréciu inzulínu
odpoveď na pôsobenie je u diabetikov znížená	odpoveď na pôsobenie je u diabetikov zachovaná
Vyvetlivky: DPP-4 – dipeptidyl peptidáza-4	
Prvým inhibítorom DPP-4, registrovaným v SR, je sitagliptín (Januvia, MSD)	

1 (GLP-1) a glukózodependentný inzulínotropný polypeptid (GIP).

Je dokázané, že **po perorálne podanej glukóze je zvýšenie inzulínovej sekrecie oveľa výraznejšie než po podaní glukózy intravenózne**. Tento fenomén sa nazýva **inkretínový efekt** a zahŕňa je predovšetkým pôsobenie GLP-1 a GIP (3).

Definícia inkretínov a ich účinky

Inkretíny definujeme ako **endokrinné transmiery produkované gastrointestinálnym traktom, ktoré sú uvoľňované živinami (špeciálne glycidmi) a ktoré stimulujú sekréciu inzulínu za prítomnosti glukózy**.

Z inkretínov je v súčasnosti najväčšia pozornosť venovaná **GLP-1**. GLP-1 **sa produkuje v endokrinných L-bunkách tenkého a hrubého čreva** v rámci odpovede na perorálne prijatie potravy a stimuluje glukózou navodenú sekréciu inzulínu. **Inhibuje postprandiálnu sekréciu glukagónu** (pri DM 2. typu je strata fyziologickej supresie postprandiálnej sekrecie glukagónu s následnou zvýšenou glukoneogenezou v pečeni, ktorá ovplyvňuje bazálnu aj prandiálnu glykémiu) a tiež **spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka**. Reguluje príjem potravy **zvýšením pocitu sýtosti**. Experimenty na zvieratách ukázali, že GLP-1 **zvyšuje počet B-buniek**, a to znížením apoptózy, ale aj stimuláciou neoproliferácie B-buniek z buniek pankreatických ductov. Intenzívne študovaná je tiež **otázka kardiovaskulárnych efektov GLP-1**. Niektoré experimentálne štúdie, aj rozsahom menšie pozorovania u ľudí zistili po podaní GLP-1 zlepšenie prežívania myokardiálnych buniek počas ischémie a tiež zlepšenie funkcie ľavej komory u pacientov po prekonanom infarkte myokardu a úspešnej angioplastike (4, 5, 6).

Objav inkretínov priniesol nový pohľad na mechanizmy regulácie glukózovej homeostázy (7). Kvantitatívne u zdravých jedincov stupeň prínosu inkretínového vplyvu na postprandiálnu sekréciu inzulínu závisí na množstve podanej glukózy

a je v rozmedzí 30 – 70 % celkovej postprandiálnej inzulínovej odpovede. V tabuľke 1 je porovnanie základných vlastností a biologického pôsobenia oboch hlavných inkretínov GLP-1 a GIP (8).

Charakteristika vlastnej nutričnej časti

Ovplyvnenie sekrecie inzulínu nutričnými podnetmi prichádza až ako posledné v rade, má však najdlhšie trvanie, a to po celú dobu pôsobenia nutričného podnetu. Najdôležitejším fyziologickým stimátorom inzulínovej sekrecie je **glukóza**. K ďalším nutričným stimulom sekrecie inzulínu patria aj **niektoré aminokyseliny** (leucín, arginín, valín, izoleucín) a **mastné kyseliny** (9).

Odchýlky v sekrécii inzulínu

Pacienti majú už v prediabetickom štádiu odchýlky (abnormality) v sekrécii inzulínu. **Postprandiálna hyperglykémia** je najčastejším defektom a objavuje sa už **v prediabetických štádiách** (štádium poruchy tolerancie glukózy). **V čase diagnózy DM 2. typu** je prítomná už **výrazná porucha sekrecie inzulínu**, B-bunky Langerhansových ostrovcov pankreasu nie sú už schopné kompenzovať zvýšenú potrebu inzulínu vyvolanú inzulínovou rezistenciou (IR) (10). DM 2. typu je dynamický proces, ktorý sa vyznačuje progresívnym znižovaním sekrecie inzulínu (11).

Redukovaný inkretínový efekt u diabetikov 2. typu

Na rozdiel od zdravých jedincov sú **inkretíny u pacientov s DM 2. typu** zodpovedné len asi za 30 % postprandiálnej inzulínovej odpovede, čo je približne **polovičná účinnosť** v porovnaní s nediabetikmi. To je spôsobené **hlavne zníženou sekréciou GLP-1**. Sekrecia druhého významného inkretínu – **GIP** nie je u diabetikov 2. typu výraznejšie porušená, avšak jeho **účinnosť je podstatne znížená**.

Príčiny redukovaného inkretínového efektu u diabetikov 2. typu nie sú ešte objasnené. Uvažuje

sa o genetických faktoroch. V súčasnosti najväčší význam vo vzťahu k DM 2. typu sa pripisuje génu TCF7L2 (transkripčný faktor 7 podobný faktoru 2). TCF7L2 je nukleárny faktor pre CTNBN1 (predtým známy ako beta-katenín), ktorý sprostredkuje tzv. WNT signalizáciu, ktorá je okrem iného dôležitá aj pre normálny rozvoj pankreasu počas embryonálneho vývoja a tiež pre sekréciu GLP-1 L-bunkami tenkého čreva. Zo získaných faktorov, ktoré môžu viesť k zníženiu inkretínového efektu u diabetikov 2. typu sa najviac diskutuje o glukotoxícite (vplyve dlhodobej hyperglykémie), lipotoxícite (chronickom zvýšení koncentrácie voľných mastných kyselín) a zvýšenom oxidačnom strese (8, 12). Biologický polčas natívneho GLP-1 je veľmi krátky (1 – 2 minúty). GLP-1 je rýchlo odbúraný enzýmom dipeptidyl peptidáza-4 (DPP-4). Využívajú sa dva prístupy ako tento problém rýchlej degradácie GLP-1 odstrániť. Jednak sú to GLP-1 analógy – inkretínové mimetiká (exenatid, liraglutid) a jednak sú to inhibítory DPP-4 (sitagliptín, vildagliptín, saxagliptín, alogliptín) (8, 13, 14, 45).

Inhibítory dipeptidyl peptidázy-4

V októbri 2007 prišiel na slovenský farmaceutický trh prvý selektívny inhibítor **DPP-4-sitagliptín**. Uvedenie **vildagliptínu** do klinickej praxe v Slovenskej republike sa očakáva v októbri 2008. **Saxagliptín** a **alogliptín** sú vo fáze klinického skúšania. Inhibítory DPP – 4 sa podávajú perorálne.

Štúdie so sitagliptínom

V registračných a postregistračných štúdiách viedlo podávanie **sitagliptínu v monoterapii** k zníženiu glykovaného hemoglobínu (HbA1c) o 0,6 – 1,2 % v závislosti od bazálnych hodnôt HbA1c (najväčší pokles HbA1c bol u pacientov s bazálnou hladinou HbA1c nad 9 %) (15, 16). V klinických štúdiách viedlo **pridanie sitagliptínu k metformínu** (17), **pioglitazónu** (18), **glimepiridu** (19) k poklesu HbA1c o 0,7 % v porovnaní s placebom. V podskupine diabetikov 2. typu, kde bol **sitagliptín pridaný** k bazálnej kombinácii **metformín + glimepirid**, došlo k zníženiu HbA1c o 0,9 % v porovnaní s placebom (19). Klinicky zaujímavé sú aj štúdie, v ktorých ako komparátor k sitagliptínu nebolo použité placebo, ale nejaké iné orálne antidiabetikum. V štúdiu, ktorá porovnávala účinnosť **sitagliptínu** v dávke 100 mg denne **s glipizidom** titrovaného do dávky 20mg denne u pacientov, ktorí boli nedostatočne kompenzovaní metformínom, došlo v oboch skupinách pacientov k poklesu HbA1c o 0,7 % (20). V štúdiu, kde sa začala liečba DM 2. typu **sitagliptínom spoločne s metformínom**, sa preukázal pokles HbA1c o 2,07 % v porovnaní s placebom (v podskupine pacientov s bazálnou hladinou HbA1c 11,2 % bol pokles HbA1c 2,9%) (21). V tabuľke 2 je prehľad najdôležitejších klinických štúdií so sitagliptínom.

Tabuľka 2. Prehľad klinických štúdií so sitagliptínom (účinnosť sitagliptínu v dávke 100 mg 1-krát denne).

Štúdia	Raz et al. (15)	Aschner et al. (16)	Charbonnel et al. (17)	Rosenstock et al. (18)	Hermansen et al. (19)	Hermansen et al. (19)	Nauck et al. (19)
Počet pacientov	521	741	701	353	212	229	1172
Trvanie štúdie (v týždňoch)	24	24	24	24	24	24	52
Liečba na začiatku štúdie	–	–	metformín	pioglitazón	glimepirid	glimepirid + metformín	metformín
Komparátor	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo	glipizid
Priemerná bazálna hodnota HbA1c (%)	8,1	8,0	8,0	8,1	8,4	8,3	7,5
Priemerný pokles HbA1c oproti komparátorovi (%)	– 0,6	– 0,8	– 0,7	– 0,7	– 0,6	– 0,9	– 0,7

Štúdie s vildagliptínom

Metaanalýza viacerých štúdií s **vildagliptínom** ukázala, že efekt vildagliptínu na glykemickú kompenzáciu (priemerný pokles HbA1c oproti placebo bol 0,73 %) je veľmi podobný efektu sitagliptínu (22). Klinické štúdie zistili, že **vildagliptín** je účinný **ako monoterapia** u diabetikov 2. typu nedostatočne kompenzovaných diétou (pokles HbA1c priemerne o 0,5 – 0,9 %) (23, 24) **a tiež ako prídavná liečba** u diabetikov 2. typu nedostatočne kompenzovaných **metformínom** (pokles HbA1c o 0,7 % pri dávke 50 mg denne a 1,1 % pri dávke 100 mg denne v porovnaní s placebo) (25), **glimepiridom** (pokles HbA1c o 0,6 % pri dávke 50 mg denne a 0,7 % pri dávke 100mg denne v porovnaní s placebo) (26), **pioglitazónom** (pokles HbA1c o 0,8 % pri dávke 50 mg denne a 1,0 % pri dávke 100mg denne v porovnaní s placebo) (27). Klinická štúdia publikovaná v roku 2007 preukázala noninferioritu **monoterapie vildagliptínom** v porovnaní s **monoterapiou rosiglitazónom**. Podrobná analýza tejto štúdie ukázala, že rosiglitazón bol relatívne účinnejší u pacientov s vyšším indexom telesnej hmotnosti (BMI) a vildagliptín, naopak, u pacientov s nižším BMI (28).

Dostupnosť a schválené indikácie v SR

V Slovenskej republike (SR) bol sitagliptín schválený na klinické použitie **v indikácii prídavnej liečby u diabetikov 2. typu**, ktorí sú nedostatočne kompenzovaní metformínom (29)). Nedávno bolo v SR schválené aj **podávanie sitagliptínu v rámci trojkombinácie orálnych antidiabetík (OAD) s metformínom a derivátom sulfonylurey (SU)**. Odporúčané dávkovanie sitagliptínu je 100 mg jedenkrát denne, u pacientov s redukovanými renálnymi funkciami je nutné znížiť dávku na 50 mg, event. 25 mg denne (30). V kombinácii s SU derivátom sa odporúča tiež zníženie dávky na 50 mg denne. Odporúčané dávkovanie vildagliptínu je 50 mg dvakrát denne.

Perspektíva inhibítorov DPP-4

Plnohodnotný účinok inhibítorov DPP-4 je viazaný na prítomnosť dostatočnej sekrécie vlastného GLP-1, preto bude liečba týmito preparátmi pravdepodobne účinnejšia vo včasných fázach rozvoja DM 2. typu (29). Veľmi perspektívna sa preto ukazuje iniciálna dvojkombinácia inhibítora DPP-4 s metformínom hneď od začiatku liečby DM 2. typu (6). V blízkej budúcnosti sa aj v SR očakáva uvedenie do klinickej praxe kombinovaných prípravkov s fixnou kombináciou metformínu a vildagliptínu, resp. metformínu a sitagliptínu.

Nežiaduce účinky inhibítorov DPP-4

Nežiaduce účinky inhibítorov DPP-4 sú zriedkavé, medzi najčastejšie nežiaduce účinky patria nazofaryngeálne a močové infekcie a bolesti hlavy. Majú minimálny výskyt gastrointestinálnych (GIT) nežiaducich účinkov, vzhľadom na glukózodependentnú stimuláciu sekrécie inzulínu inhibitory DPP-4 nevyvolávajú hypoglykémie, nevedú k príberaniu na hmotnosti. Intenzívne sa študuje otázka katabolizácie širokého spektra peptidov enzýmom DPP-4 (napr. neuropeptidu Y, GH-RH, vazoaktívneho intestinálneho polypeptidu), ktorá môže viesť k potenciálnemu ovplyvneniu iných regulačných systémov. Enzým DPP-4 má tiež významnú úlohu v aktivácii T – lymfocytov a inhibícia DPP-4 môže byť teda teoreticky spojená s negatívnym vplyvom na imunitný systém (7, 29), avšak doterajšie klinické skúsenosti s týmito preparátmi tieto obavy nepotvrdzujú.

Analógy glukagónu podobného peptidu 1

GLP-1 analógy (inkretínové mimitiká, agonisti GLP-1 receptorov) nie sú degradované enzýmom DPP-4, viažu sa na receptory GLP-1. Určené sú na subkutánnu aplikáciu. Ako prvý analóg GLP –1, ktorý už bol zavedený do klinickej praxe, najprv v USA a potom postupne v iných, aj európskych krajinách, je **exena-**

tid. Exenatid je syntetickou verziou exendinu-4, ktorý bol izolovaný zo slín kômatca jedovatého (*Heloderma suspectum*) (8). Exenatid má niektoré glukoregulačné účinky rovnaké ako ľudský GLP-1. Exenatid podobne ako GLP-1 **zvyšuje glukózodependentným spôsobom sekréciu inzulínu, potláča** neprimerane **zvýšenú hladinu glukagónu, spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka, zníženou chuťou do jedla** redukuje tiež príjem potravy. Obnovuje včasnú fázu prandiálnej sekrécie inzulínu. Experimenty na zvieratách tiež ukázali, že exenatid **zvyšuje počet B-buniek**, a to znížením apoptózy, ale aj stimuláciou neoproliferácie B – buniek z buniek pankreatických dutkov (31, 32).

Indikácia exenatidu a jeho aplikácia

Exenatid je **indikovaný ako prídavná liečba** pre tých diabetikov 2. typu, u ktorých **pri liečbe maximálne tolerovanými dávkami metformínu alebo SU derivátmi sa nedosiahla adekvátna glykemická kontrola**. Aplikuje sa subkutánne v základnej dávke od 5 do 10 ug 2-krát denne počas 60 minút pred hlavným jedlom (raňajky, večera). Nesmie sa podávať po jedle. Aplikuje sa pomocou predplneného injekčného pera. Každé pero je naplnené 60 dávkami sterilného konzervovaného roztoku, pričom jedna dávka obsahuje 5 alebo 10 ug exenatidu. Vhodné je začať s dávkou exenatidu 5 ug 2-krát denne po dobu minimálne jedného mesiaca. Úvodná nižšia dávka umožňuje lepšiu toleranciu preparátu. Potom môže byť dávka v závislosti od glykemickej odozvy zvýšená na 10 ug 2-krát denne. Vyššie dávky ako 20 ug denne sa neodporúčajú. Na rozdiel od inzulínu pri podávaní exenatidu nie je nutné upravovať veľkosť dávky podľa množstva jedla, intenzity fyzickej záťaže, nie je tiež nutné intenzívne monitorovanie glykémii. Ak sa exenatid prídáva k predchádzajúcej monoterapii metformínom, nie je potrebná zmena dávky metformínu. Ak sa však exenatid použije ako prídavná liečba k monoterapii SU derivátom, vhodné je vtedy zväziť zníženie dávky SU derivátu. U pacientov s hepatálnym poškodením a s miernym, poškodením obličiek (klírens kreatinínu 50 – 80ml/min.) nie je nutné dávku exenatidu upravovať (30, 33).

Štúdie s exenatidom

Efekt **exenatidu** na zníženie HbA1c v jednotlivých placebo kontrolovaných štúdiách bol v rozmedzí 0,8 – 1,0 %. V publikovaných štúdiách bolo podávanie exenatidu spojené s redukciami telesnej hmotnosti, čo je veľmi pozitívny efekt vzhľadom na to, že 80 – 90 % diabetikov 2. typu má nadváhu alebo je obezných. Rôzne štúdie tiež dokázali, že riziko hypoglykémii je pri liečbe exenatidom nízke. Riziko rozvoja hypoglykémie je len vtedy, ak sa exenatid podáva s SU derivátom. Najčastejším, relatívne

Tabuľka 3. Prehľad klinických štúdií s exenatidom (účinnok exenatidu v dávke 10 ug 2-krát denne).

Štúdia	Buse a spol. (34)	De Fronzo a spol. (35)	Kendall a spol. (36)	Zinman a spol. (34)	Heine a spol. (34)	Nauck a spol. (34)
Počet pacientov	377	336	733	233	551	501
Trvanie štúdie (v týždňoch)	30	30	30	16	26	52
Liečba na začiatku štúdie	SU derivát	metformín	SU derivát a metformín	tiazolidín-dión (s/alebo bez metformínu)	SU derivát a metformín	SU derivát a metformín
Komparátor	placebo	placebo	placebo	placebo	inzulín glargín	bifázický inzulín aspart
Priemerná bazálna hodnota HbA1c (%)	8,6	8,2	8,5	7,9	8,2	8,6
Priemerný pokles HbA1c oproti bazálnej hodnote (%)	- 0,9	- 0,8	- 0,8	- 0,8	- 1,1	- 1,0
Priemerný pokles HbA1c oproti komparátorovi (%)	- 1,0	- 0,9	- 1,0	- 0,9	0,0	0,0
Priemerná bazálna telesná hmotnosť (kg)	95	101	98	97	88	84
Zmena telesnej hmotnosti oproti bazálnej hodnote (kg)	- 1,6	- 2,8	- 1,6	- 1,5	- 2,3	- 2,5
Zmena telesnej hmotnosti oproti komparátorovi (kg)	- 1,0	- 2,5	- 0,7	- 1,3	- 4,1	- 5,4

častým nežiadúcim účinkom po podaní exenatidu je mierna až stredne závažná nauzea. Býva väčšinou prechodná na začiatku liečby, titrácia dávky zlepšuje tolerabilitu (34, 35, 36, 37). V porovnaní s inzulínovými prípravkami (inzulín glargín, bifázický inzulín aspart) exenatid v klinických štúdiách zabezpečil podobné zlepšenie HbA1c, avšak s výhodami lepšej kontroly postprandiálnych glykémii a redukcie telesnej hmotnosti (38, 39). V tabuľke 3 je prehľad najdôležitejších klinických štúdií s exenatidom.

Prídavná liečba exenatidom k liečbe metformínom a/alebo derivátom SU v dĺžke ≥ 3 roky u diabetikov 2. typu viedla v otvorenej klinickej štúdií k pretrvávajúcemu zlepšeniu glykemickej kontroly, kardiovaskulárnych rizikových faktorov a hepatál-

nych biomarkerov a bola spojená s progresívnou redukciami telesnej hmotnosti (40).

V štádiu klinických štúdií je aj **forma exenatidu, ktorá má dlhodobé uvoľňovanie (long acting release-LAR)**, a stačí ju teda podávať subkutánne len raz týždenne. Prvé výsledky ukázali, že podávanie exenatidu LAR v dávke 2 mg raz týždenne viedlo k poklesu HbA1c až o 1,7 % a tiež k poklesu telesnej hmotnosti v priemere o 3,8 kg, pričom výskyt nežiadúcich GIT účinkov bol významne nižší v porovnaní s krátko účinnou formou exenatidu (42).

Klinické skúšky s liraglutidom

V štádiu klinického testovania je iný dlhúčinný GLP-1 analóg – **liraglutid**. V 14-týždňovej

klinickej štúdií pri najvyššom dávkovaní liraglutidu (0,9mg/24 hod) došlo k poklesu HbA1c o 1,74 % v porovnaní s placebo. Súčasne došlo aj k priemernému poklesu telesnej hmotnosti o 1,2 kg v porovnaní s placebo skupinou (42). Aj v inej štúdií došlo k poklesu telesnej hmotnosti u diabetikov 2. typu liečených liraglutidom (43). V 12 – týždňovej randomizovanej klinickej štúdií boli porovnávané účinky rôznych dávok liraglutidu v súbore diabetikov 2. typu ktorí boli predtým nedostatočne liečení rôznymi OAD. V skupine s najvyššou dávkou liraglutidu (0,75 mg/24 hod) došlo k priemernému poklesu HbA1c o 0,75 % (44). Odporúčané dávkovanie liraglutidu je 1-krát denne subkutánne pred spaním. K najčastejším nežiadúcim účinkom liraglutidu patria hnačky (vyskytli sa hlavne pri najvyšších dávkach liraglutidu), k menej častým nauzea. Riziko hypoglykémie je porovnateľné s placebo.

Záver

- Liečba založená na báze inkretínov predstavuje úplne novú stratégiu, ktorá rozširuje možnosti liečby takého závažného ochorenia akým nesporné je DM 2. typu.
- Táto liečba má pozitívny vplyv aj na také etiopatogenetické činitele vzniku a rozvoja DM 2. typu (redukovaný inkretínový efekt, zvýšená sekrecia glukagónu), ktoré sa nám doterajšími liečebnými možnosťami nepodarilo ovplyvniť.
- Výsledky klinických štúdií, ale aj poznatky z bežnej klinickej praxe u prípravkov na báze inkretínov, ktoré sú už dostupné na slovenskom trhu ukazujú, že táto terapia je nielen účinná, ale aj bezpečná a dobre tolerovaná.



MUDr. Zbynek Schroner, PhD.

Schroner MED s.r.o., interná a diabetologická ambulancia
Pod horou 53, Košice 040 16
e mail: zbynek.schroner@pobox.sk

Literatúra

- Schroner Z, Pella J. Diabetes mellitus v skratke. Oriens 2002; 72 s.
- Kvapil M, Perušičová J. Postprandiálna glykémia. Triton 2006; 226 s.
- Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non – insulin-dependent) diabetes. Diabetologia 1986; 29: 46–52.
- Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. Circulation 2004; 10: 955–961.
- Nikolaidis LA, Mankad S, et al. Effects of glucagon-like peptide – in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. Circulation 2004; 109: 962–965.
- Martinka E. Nové smerovania v liečbe diabetes mellitus 2. typu ovplyvnením hladiny inkretínov – sitagliptín – účinnosť a bezpečnosť. Diabetes a obezita 2008; 15 (8): 49–59.
- Drucker DJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes. Preclinical biology and mechanisms of action. Diabetes Care 2007; 30: 1335–1343.
- Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. Diabetes Care 2003; 26 (10): 2929–2940.
- Trnka J, Anděl M. Přehled fyziologie sekrece inzulínu z β -buněk pankreasu. DMEV 2001; 4, 34: 257–264.

- Schroner Z. Dôležitosť prandiálnej kontroly glykémii pri liečbe diabetes mellitus 2. typu. Interná med. 2006; 4: 221–227.
- Škrha J. Diferenciácie pankreatických buniek – perspektíva liečby diabetu. In: Svačina Š. Trendy soubodé diabetologie. Svazek 10. Galen 2005; 13–30.
- Smith U. TCF7L2 and type 2 diabetes – we WNT to know. Diabetologia 2007; 50: 5–7.
- Tkáč I. Zosilnenie inkretínového účinku ako nový terapeutický prístup v liečbe diabetes mellitus 2. typu. Interná med 2006; 12: 668–671.
- Vrbíková J, Vondra K. Inkretíny. Vnitř Lék 2006; 52: 919–925.
- Raz I, Hanefeld M, Xu L, et al. Efficacy nad safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2006; 49: 2564–2571.
- Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK et al, for the Sitagliptin Study 021 Group. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2006; 29: 2632–2637.
- Charbonnel B, Karasik A, Liu J et al, for the Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes Care 2006; 29: 2638–2643.
- Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ et al, for the Sitagliptin Study 019 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in pa-

tients with type 2 diabetes: A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Therap* 2006; 28: 1556–1568.

19. Hermansen K, Kipnes M, Luo E et al. For the Sitagliptin Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 1–13.

20. Nauck MA, meiningerg, Sheng D, et al. For the sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin, compared with the sulfonylurea glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 194–205.

21. Goldstein BJ et al. Effect of the 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.

22. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2007; 298: 194–206.

23. Dejager S, Razac S, Foley JE et al. Vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Horm Metab Res* 2007; 39: 218–223.

24. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D et al. Efficacy and safety of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 132–138.

25. Bosí E, Camisasca RP, Collober C et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007; 30: 890–895.

26. Rosenstock J, Fitchet M. Vildagliptin: clinical trials programme in monotherapy and combination therapy for type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 15–23.

27. Garber AJ, Schweizer A, Baron MA et al. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 166–174.

28. Rosenstock J, Baron MA, Dejager S et al. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double blind, randomized trial. *Diabetes Care* 2007; 30: 217–223.

29. Tkáč I. Inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 (gliptíny) – nový patogenetický prístup v liečbe orálnymi antidiabetikami. *Interná med* 2007; 7/8: 407–412.

30. Uličiansky V, Mokáň M, Némethyová Z et al. Odporúčania Slovenskej diabetologickej spoločnosti pre diagnostiku a liečbu diabetes mellitus 2. typu (2007). *SDS* 2007; 87 s.

31. Fehse, F, Trautmann, M., Holst, JJ et al. Exenatide augments first – and second phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin. Endocrinol Metab* 2005; 90: 5991–5997.

32. Iltz JL, Baker ED, Setter SM et al. Exenatide: an incretin mimetic for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Therap* 2006; 28: 652–665.

33. Schroner Z, Uličiansky V. Liečba diabetes mellitus 2. typu z pohľadu medicíny založenej na dôkazoch. *Diabetes a obezita* 2008; 15 (8): 43–48.

34. Buse JB, Henry RH, Han J, et al. Effects of exenatide (exenidin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2628–2635.

35. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J et al. Effects of exenatide (exenidin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1092–1100.

36. Kendall MD, Riddle MC, Rosenstock J et al: Effects of exenatide (exenidin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005; 28: 1083–1091.

37. Zinman B, Hoogwerf BJ, Garcia SD et al. The effects of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2007; 146: 477–485.

38. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2005; 143: 559–569.

39. Nauck MA, Duran S, Kim D, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007; 50: 259–267.

40. 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 at least 3 years. *Curr Med Res* 2008; 24: 276–286.

41. Maggs D, MacConnel L, Zhuang D et al. Safety and effects of once-weekly, long acting release formulation of exenatide over 15 weeks in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49 (S1): 3.

42. Visboll T, Zdravkovic M, Le-Thi TU et al. Liraglutide, a long acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (6): 1608–1610.

43. Nauck MA, Hompesch M, Filipczak R et al. Five weeks treatment with the GLP-1 analogue liraglutide improves glycemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 417–423.

44. Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J et al. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211). *Diabetes Care* 2004; 27: 1335–1342.

45. Uličiansky V. Nové trendy v manažmente diabetes mellitus 2. typu. *Interná Med*. 2008; 3: 147–153.



SLOVMEDICA

10. VÝSTAVA ZDRAVOTNÍCTVA



NON-HANDICAP

6. VÝSTAVA PRE ZDRAVOTNE POSTIHNUTÝCH ĽUDÍ



7. - 9. 10. 2008

INCHEBA, a.s., Viedenská cesta 3-7, 851 01 Bratislava
T+421-2-6727 2218 • F+421-2-6224 7101 • E ivesely@incheba.sk
www.incheba.sk