

Inkretinová analoga

Inkretinová analoga jsou léčivé látky používané k terapii diabetes mellitus 2. typu. Jsou to synteticky připravené inkretiny. V terapii se používají látky podobné glukagon-like peptidu 1 (GLP-1) neboli agonisté GLP-1.

Efekt

Pankreatický efekt

Efekt inkretinů na pankreas je zvýšení sekrece inzulinu a naopak snížení sekrece glukagonu. Dále dochází k syntéze inzulinu de novo, expresi GLUT 2 a protekci beta buněk pankreatu, které zpomalují progresi DM (jako jediná antidiabetika).

Shrnutí pankreatického efektu

Díky **inkretinovému efektu** dochází k poklesu postprandiální glykemie.

Princip inkretinového efektu

Nejprve podáváme glukózu **per os** (p. o.). Střevní stěna zareaguje **produkcí inkretinů**, které působí na pankreas přes inkretinové receptory. To má za následek **pankreatický efekt**, který je popsán výše.

Podání glukózy **p. o.** způsobuje vyšší produkci inzulinu než kdyby byla podána intravenózně.

Extrapankreatický efekt

Účinky můžeme pozorovat i mimo pankreas, a to v oblasti GIT nebo kardiovaskulárního systému.

Kardiovaskulární systém

Účinky na kardiovaskulární systém jsou zatím ve fázi studií, předpokládá se **antiaterogenní efekt**.

GIT

Vliv na GIT se projevuje ve **zpomalení vyprazdňování žaludku**. Tento efekt může být jak **negativní** (viz nežádoucí účinky níže), tak má i své **výhody**. Benefitem je **redukce hmotnosti pacientů**.

Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky se projevují především v GITu, a to typu dyspepsie jako je například bolest břicha, nauzea a další. Vyskytují se na začátku léčby a v horizontu dnů až týdnů odeznívají.

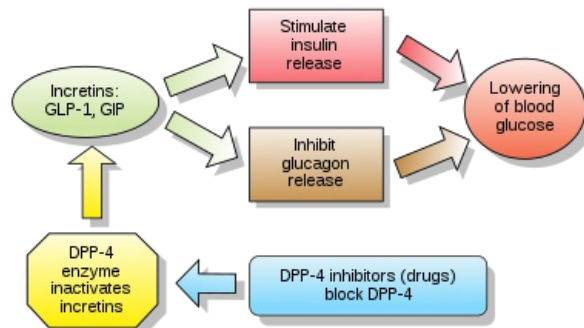
Historie inkretinových analog

V roce **1964–1967** několik výzkumných skupin nezávisle na sobě popsalo inkretinový efekt. Poté byl v roce **1971** popsán gastrický inhibiční peptid (GIP), který má inhibiční účinky na sekreci HCl v žaludku. Alternativním názvem je označován jako glukózodependentní inzulinotropní peptid právě díky svým inzulinotropním účinkům. Rok **1985** sebou přinesl popis štěpného produktu glukagonu GLP-1 (glukon-like peptid).

Než se GIP a GLP-1 či jejich analoga mohly použít do praxe, musel se vyřešit problém s jejich časnou enzymatickou degradací enzymem **dipeptidylpeptidázou IV** (DPP-IV). Hledalo se ideální analogum inkretinů, které nebude podléhat časně enzymatické degradaci a paralelně se také vyvíjely inhibitory DPP-IV neboli **gliptiny**. První k terapii schválený byl v roce 2006 **sitagliptin**.

V roce **1992** se ze slin korovce jedovatého izoloval **exendin 4**, který se váže na lidské receptory pro GLP-1 podobným způsobem jako GLP-1, je však rezistentní vůči DPP-IV. Objev exendinu 4 byl přelom pro pozdější léčbu analogy inkretinů.

Současnost



Pankreatický efekt inkretinů a role enzymu **DPP-IV** (viz. historie analog)



Ze slin **korovce jedovatého** se izoloval **exendin 4**, inkretin, který znamenal přelom pro léčbu analogy

V současnosti byla vyvinuta tři inkretinová analoga, a to **EXENATID** (2005), **LIRAGLUTID** (2009) a **LIXISENATID** (2013). Všechny je třeba aplikovat subkutánně (**s.c.**). Při **p.o.** podání by je rozložily GIT proteázy.

Exenatid

Exenatid byl 1. terapeuticky využívaným inkretinovým analogem. Vyšel pod názvem **Byetta**. V ČR je dostupný od roku **2009**. Jedná se o synteticky připravený **exendin 4**, který je **odolný** vůči **DPPIV**. Aplikuje se **2x denně**.

Exenatid LAR

Exenatid LAR (long acting release) je dostupný od roku 2012 pod názvem **Bydureon**. V ČR ho můžeme nalézt od roku **2014**. Jedná se o **retardovanou formu exenatidu**, který se aplikuje **1x týdně**.

Liraglutid

Liraglutid je 2. terapeuticky využívané inkretinové analogum, které můžeme nalézt pod názvem **Victoza**. V ČR se vyskytuje od roku **2010**. Aplikuje se **1x denně**.

Lixisenatid

Dalším druhem je *Lixisenatid* dostupný pod názvem **Lyxumia** (v ČR od roku **2014**). Strukturálně je odvozen od **exendinu 4**, kde ale na rozdíl od exendinu 4 **chybí prolin** a na **C - konec peptidu** je navázáno **šest lysinů**. Aplikuje se **1x denně**.

Indikace

V České republice jsou inkretinová analoga (agonisté GLP-1) indikována pouze na **terapii diabetes mellitus 2. typu**. Používají se jako preparáty druhé či třetí volby, nejčastěji tedy v kombinaci s metforminem či deriváty sulfonylurey. Klinicky je oblíbená kombinace inkretinového analoga a bazálního inzulínu. Jakékoli další indikace jsou v ČR tzv. **off-label** (např. terapie obezity pomocí analog inkretinů).

Srovnání inkretinových analog

Byly provedeny studie, které srovnávají účinky exenatidu, liraglutidu a lixisenatidu.

Exenatid vs. liraglutid

Studie byla provedena na pacientech s užitím *metforminu* či *glymepiridu* v kombinaci s jedním z těchto dvou analog inkretinů.

Výsledky ukázaly, že při použití *exenatidu* byl pozorován významnější **pokles postprandiální glykemie**, ale **vyšší frekvence nežádoucích účinků**.

Exenatid i liraglutid způsobovaly **srovnatelný pokles hmotnosti**.

U *liraglutidu* došlo k významnějšímu **poklesu glykovaného Hb** a také k významnějšímu **poklesu glykemie** na lačno. Použití liraglutidu doprovázela **menší frekvence nežádoucích účinků** oproti exenatidu.

Exenatid vs. lixisenatid

Během této studie byl použit *metformin* v kombinaci s jedním z těchto dvou typů analog.

Exenatid způsoboval větší **pokles glykovaného Hb**, větší **pokles hmotnosti** a měl **více nežádoucích účinků** než *lixisenatid*.

Budoucnost

Budoucnost inkretinových analog je spojena s vývojem nových GLP-1 agonistů, vývojem fixních kombinací s bazálním inzulínem nebo využitím inkretinových analog pro jiné indikace než DM2.

Vývoj nových GLP-1 agonistů

V roce **2010** byl pozastaven vývoj léku **taspoglutid** kvůli četným alergickým reakcím a nežádoucím účinkům. V roce **2014** poprvé vyšel **albiglutid** pod názvem **Eperzan**, který v ČR zatím není dostupný. Aplikuje se 1x týdně.

Vývoj fixních kombinací s bazálním inzulínem

V roce 2015 byl zpřístupněn **IDegLira** pod názvem **Xultophy**, který je vůbec **první fixní kombinací** na trhu. Skládá se z **bazálního inzulínu** nazývaného *degludek* a GLP-1 liraglutidu nazývaného *IDegLira*.

Využití inkretinových analog pro jiné indikace než DM2

Inkretinová analoga můžeme použít k **terapii obezity** či **terapii diabetes mellitus 1. typu**. V prvním případě se uplatňuje schopnost inkretinových analog **redukovat hmotnost** pomocí zpomalení vyprazdňování žaludku. V roce **2015** byl za tímto účelem zpřístupněn liraglutid pod názvem **Saxenda**, který v ČR ještě je dostupný. Aplikuje se **jednou denně**. V současné době je k dispozici i semaglutid pod komerčním názvem Ozempic, výhodou je jeho aplikace a to jednou týdně.

V druhém případě se uplatňuje **protektivní funkce beta buněk pankreatu**, kdy dochází hlavně k ochraně proti progresi nemoci. U DM1 je poměrná část beta buněk stále zachována (20–30 %).

Odkazy

Související články

- Diabetes mellitus 2. typu (endokrinologie)
- Perorální antidiabetika
- Inkretiny

Zdroj

1. Postgraduální medicína. *Inkretinová analoga v terapii diabetes mellitus*. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/inkretinova-analoga-v-terapii-diabetes-mellitus-481153>
2. Časopis Remedia online. *Liraglutid*. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Aktuality/Liraglutid/6-E-B3.magarticle.aspx>
3. Diabetes.co.uk. *Byetta (exenatide)*. Dostupné z: <https://www.diabetes.co.uk/diabetes-medication/diabetes-and-byetta.html>