

Sitagliptin

Ondřej Krystyník

II. interní klinika, FN a LF UP Olomouc

Sitagliptin je perorální antidiabetikum, využívající účinky inkretinových hormonů. Jedná se o specifický inhibitor enzymu DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4), který ovlivňuje degradaci a aktivitu inkretinových hormonů, GLP-1 (glucagon-like peptide – 1) a GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide). Sitagliptin je charakterizován velmi malým rizikem hypoglykemií v průběhu léčby, redukuje HbA1C, neovlivňuje tělesnou hmotnost a je velmi dobře snášen. Nejvíce je využíván v kombinační léčbě s metforminem a glitazony. V experimentálních studiích inhibuje apoptózu a stimuluje proliferaci β -buněk pankreatu, což vede k nárůstu jejich množství.

Klíčová slova: sitagliptin, inhibitory DPP-4, inkretiny, GLP-1, GIP, diabetes mellitus 2. typu.

Sitagliptin

Sitagliptin is an oral antidiabetic incretin-based drug. It is a specific inhibitor of DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4), which regulates the degradation and the bioactivity of native GLP-1 (glucagon-like peptide – 1) and GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide). Sitagliptin is characterized by low incidence of hypoglycemia during the therapy. Sitagliptin reduces mean HbA1c and has a neutral impact on body weight. Sitagliptin is generally well tolerated, with no significant side effects. Sitagliptin is being used in combination with metformin and thiazolidinediones. In experimental studies sitagliptin inhibits apoptosis of islets β -cells and stimulates their proliferation, which results in increasing of β -cell mass.

Key words: Sitagliptin, DPP-4 inhibitors, incretin hormones, GLP-1, GIP, type 2 diabetes mellitus.

Klin Farmakol Farm 2009; 23(4): 194–197

Úvod

Ve snaze o těsnou metabolickou kompenzaci u osob s diabetem 2. typu již několik let využíváme i léčby založené na účinku inkretinových hormonů. V současnosti nachází největší uplatnění v kombinačních schématech s doposud užívanými perorálními preparáty. Tato léčba posiluje přirozené působení bioaktivních látek, zvaných inkretinové hormony. Jedná se o polypeptidické látky, produkované specifickými enteroendokrinními buňkami střevní sliznice. Podnětem pro sekreci inkretinových hormonů jsou procesy spojené s příjmem potravy, trávením a vstřebáváním základních živin, a to především glukózy. V preprandiálním období jsou plazmatické hladiny těchto hormonů nízké (3, 4).

V současné době jsou mezi inkretinové hormony řazeny především GLP-1 (glucagon-like peptide-1) a GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide). Po uvolnění do krevního řečiště se obě látky váží na své specifické receptory. Na regulaci glykémie se podílejí zejména stimulací sekrece inzulínu β -buňkami pankreatu. Tato stimulace je na glukóze závislá, tzn., že stimulační aktivita obou hormonů výrazně klesá při postupném snižování glykémie po jídle, aby vymizela při normoglykemických hodnotách (3, 4). Tuto vlastnost v klinické praxi dokumentuje minimální riziko hypoglykemických epizod v průběhu léčby. Dalším účinkem inkretinových hormonů, spolupodílejícím se na regulaci glykémie, je tlumení produkce glukagonu po příjmu

potravy, ovlivněním α -buňek Langerhansových ostrůvků pankreatu. GLP-1 rovněž ovlivňuje evakuaci žaludku a navozuje pocit sytosti působením na centrální nervový systém. Specifické receptory inkretinových hormonů jsou exprimovány v mnoha rozličných systémech organismu (3, 4). Objasnění dalšího fyziologického působení inkretinů, mimo jejich vliv na metabolismus glukózy, je nyní předmětem výzkumu.

U zdravých osob je po jídle v důsledku sekrece a působení inkretinových hormonů pozorován tzv. inkretinový efekt. Ten byl popsán již v 60. letech minulého století, kdy ještě GLP-1 ani GIP nebyly známy. Je charakterizován významně vyšší odpovědí v inzulínové sekreci β -buňkami pankreatu po perorálním příjmu glukózy, ve srovnání s podáním glukózy intravenózně, které vyústí ve srovnatelnou hladinu glykémie (5). U osob s diabetem 2. typu je tento efekt výrazně redukován, až téměř úplně chybí (13). Dříve popisovaný defekt v postprandiální sekreci GLP-1 u osob s diabetem 2. typu je v současné době spíše zpochybňován. Rozdílné výsledky studií sledujících postprandiální sekreci GLP-1 u těchto osob mohou totiž pouze odrážet fyziologickou variabilitu této sekrece (14). Inzulínotropní aktivita GLP-1, na rozdíl od GIP, je u osob s diabetem 2. typu zachována (3). Proto bylo zkoumáno léčebné využití GLP-1. Širšímu uplatnění GLP-1 jako léčivé látky však brání velmi rychlá degradace. Je totiž podobně jako endogenní inkretinové hormony (GLP-1, GIP) odbourávána enzymem dipeptidylpeptidázou 4 (DPP-4) (3, 4).

V klinické praxi je proto léčba založená na účinku inkretinových hormonů a realizována ve dvou formách. Jednou z nich jsou analoga GLP-1, která působí agonisticky na jeho specifické receptory. Druhou formou je prodloužení účinku endogenních inkretinových hormonů inhibicí DPP-4. Sitagliptin je doposud nejdéle v praxi využívaným inhibitorem DPP-4 (7). Velmi nadějnou vlastností inkretinových hormonů, a tedy i léčby založené na jejich působení, se zdá být jejich stimulační vliv na proliferaci a inhibiční vliv na apoptózu β -buněk pankreatu. Tyto vlastnosti jsou popisovány v experimentálních studiích na zvířecích modelech, ve kterých byl pozorován nárůst masy kolonií β -buněk a zlepšení jejich funkce (11).

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku sitagliptinu je založen na specifické, reverzibilní a kompetitivní inhibici dipeptidylpeptidázy 4, která se podílí na degradaci celé řady biologicky aktivních peptidů. Substráty pro DPP-4 musí obsahovat na předposlední pozici N-terminálního konce polypeptidového řetězce aminokyselinu alanin nebo prolin. GLP-1 i GIP obsahují na této pozici alanin. DPP-4 odštěpuje při degradaci z tohoto N-terminálního konce dipeptid. Takto strukturálně změněné peptidy jsou přístupné k další degradaci méně specifickým peptidázám. DPP-4 se vyskytuje ve dvou formách:

1. vázaná na buněčný povrch,
2. volně cirkulující v krevní plazmě (8, 16).

DPP-4 je zodpovědná za velmi krátký biologický poločas obou endogenně produkovaných inkretinových hormonů (GLP-1, GIP), mimo jiné i proto, že téměř 50 % degradačních procesů probíhá již na úrovni stěvních kapilár, tedy velmi záhy po uvolnění obou hormonů do krevního řečiště (16). Aktivní formy GLP-1 (GLP-1₍₇₋₃₇₎ a GLP-1₍₇₋₃₆₎ amid) jsou za normálních okolností degradovány do 2–3 minut po svém uvolnění v neaktivní variantu GLP-1₍₉₋₃₆₎ amid. Obdobně je aktivní forma GIP₍₁₋₄₂₎ degradována v neaktivní formu GIP₍₃₋₄₂₎, a to během 5–7 minut. Inhibicí DPP-4 tedy sitagliptin brání degradaci GLP-1 a GIP, a tím nepřímo zvyšuje jejich koncentrace v krevní plazmě, a to přibližně dvojnásobně. Nezbytnou podmínkou účinku inhibitorů DPP-4 je však zachovaná adekvátní endogenní sekrece inkretinů (3, 4). Inhibice DPP-4 zvyšuje nejenom postprandiální hladinu aktivní formy GLP-1, ale také hladiny GLP-1 v období nalačno. Je však nadále předmětem diskuzí a výzkumu, zda výsledný klinický efekt inhibitorů DPP-4 je zajištěn působením inkretinových hormonů, nebo zde mají podíl i další bioaktivní peptidy, které jsou rovněž za fyziologických okolností DPP-4 degradovány. Pozornost se obrací k peptidům, které fungují jako neurotransmitery na nervových zakončeních v oblasti ostrůvkových buněk pankreatu (1).

Dávkování a farmakokinetika

Sitagliptin je v klinické praxi určen k perorálnímu podání. Je vyráběn ve formě potahovaných tablet. Doporučuje se podávání 100 mg v jedné denní dávce. Absorpce není ovlivněna potravou. Redukce dávky se doporučuje u středně těžké a těžké poruchy funkce jater a ledvin. Sitagliptin dále není pro dostatek adekvátních informací doporučován v léčbě osob mladších 18 a starších 75 let (17).

Po perorálním podání je sitagliptin dobře vstřebáván; biologická dostupnost je 87 %, vrcholových plazmatických koncentrací je dosaženo za 1–4 hodiny po podání. Vazba na plazmatický albumin je 38 %, distribuční objem dosahuje 198 litrů. Metabolizováno je asi 16 % podané dávky, zejména na CYP3A4, méně na CYP2C8, metabolity jsou zřejmě neaktivní. Většina látky se však vylučuje nezměněná aktivní tubulární sekrecí do moči s biologickým poločasem eliminace 12,4 hod.

Nežádoucí účinky

Sitagliptin je v klinické praxi velmi dobře snášen. Z metaanalýzy, hodnotící bezpečnost a účinnost sitagliptinu v klinických studiích, vy-

plyvá pouze 1,2x vyšší relativní riziko vzniku nazofaryngitid, 1,5x vyšší riziko infekcí močového systému, 1,4x vyšší riziko bolestí hlavy ve srovnání s placebem (2). V postregistračních studiích byl zaznamenán ojedinělý výskyt kožních reakcí, v nejzávažnějších případech charakteru Stevens-Johnsonova syndromu (6). Vzhledem ke stimulaci inzulinové sekrece GLP-1, která je závislá na hladině glukózy v krevní plazmě, má sitagliptin velmi malé riziko vzniku hypoglykemických epizod v průběhu léčby. Toto riziko roste při kombinaci léčby sitagliptinu s dalšími hypoglykemizujícími preparáty, především deriváty sulfonylurey (2). V průběhu léčby sitagliptinem nebylo, na rozdíl od doposud užívaných perorálních hypoglykemizujících léků, zaznamenáno signifikantní ovlivnění tělesné hmotnosti. Jeho účinek na hmotnost je proto hodnocen jako neutrální (2). K posouzení eventuální role DPP-4 v procesu kancerogeneze některých nádorových onemocnění, stejně jako k posouzení rizika vzniku nádorového onemocnění u osob léčených inhibitory DPP-4, jsou nutné další klinické studie, především dlouhodobého charakteru.

Indikace a klinické zkušenosti

Sitagliptin byl v Evropské unii jako vůbec první lék ze skupiny inhibitorů DPP-4 zaregistrován v březnu 2007. Ve stejném roce byl schválen ke klinickému užívání i v ČR. Hlavní indikací sitagliptinu v léčbě diabetu 2. typu je nedostatečná metabolická kompenzace u osob léčených metforminem nebo v kombinaci terapii metforminem a deriváty sulfonylurey nebo thiazolidindiony ve spojení s režimovými opatřeními.

Dobrá účinnost sitagliptinu byla již dříve potvrzena v registračních i postregistračních randomizovaných klinických studiích (2, 6, 16). Účinnost a bezpečnost sitagliptinu v nich byla sledována jak v monoterapii, tak i v kombinacích schématech s metforminem, a dále i thiazolidindiony a deriváty sulfonylurey. Sitagliptin redukoval hodnoty HbA1c přibližně o 0,74 % ve srovnání s placebem, a to jak v monoterapii, tak v kombinacích schématech. Při porovnání sitagliptinu a běžně užívaných perorálních antidiabetik (především derivátů sulfonylurey) vykazoval sitagliptin lehce nižší účinnost (0,21 %; 95 % CI, 0,02–0,39 %) (2). Výsledky studií prokazují také nízké riziko hypoglykemických epizod v průběhu léčby sitagliptinem. Jak již bylo uvedeno, toto riziko roste při kombinaci léčby sitagliptinu, především v kombinaci s deriváty sulfonylurey. Sitagliptin je proto v klinické praxi nejvíce využíván jako lék druhé volby při nedostatečné kompenzaci při režimových opatřeních a léčbě

metforminem, ev. thiazolidindiony. Vzhledem ke srovnatelné, resp. lehce horší, účinnosti nemůže zlepšit kompenzaci výměnou za deriváty sulfonylurey u osob léčených těmito preparáty (9). Indikací této záměny se zdá být pouze negativní vliv hypoglykemických epizod na compliance pacienta.

Do léčby založené na účinku inkretinů se vkládají velké naděje vzhledem k možnému ovlivnění progresu dysfunkce β -buněk pankreatu. V recentní metaanalýze se autoři zaměřili na vyhodnocení vlivu léčby sitagliptinem na posouzení funkce β -buněk pankreatu. Hodnoceno bylo 12 randomizovaných studií s celkovým počtem 3 039 osob a minimální dobou léčby sitagliptinem 12 týdnů. K porovnání bylo v hodnocených studiích použito placebo nebo aktivní komparátor. K hodnocení funkce, resp. dysfunkce β -buněk pankreatu, bylo použito indexu HOMA- β (homeostasis model assessment of β -cell), resp. poměru proinsulin/insulin (PI/IR ratio). Z výsledků je patrné, že ve srovnání osob léčených sitagliptinem a placebo došlo k signifikantnímu zlepšení HOMA- β indexu (12 %, CI 95 %, -0,04–0,06). Dále došlo k signifikantnímu poklesu PI/IR (-0,06 %, CI 95 %, -0,08–0,04), opět při srovnání s placebem. Ve studiích, kde byly spolu se sitagliptinem hodnoceny perorální antidiabetické preparáty (deriváty sulfonylurey, thiazolidindiony), nebyl nalezen signifikantní rozdíl v poměru PI/IR. Při hodnocení HOMA- β však byl nalezen signifikantní rozdíl, favorizující aktivní kontrolu (5,6 %, CI 95 %, 0,38–10,90). Autory metaanalýzy je však relativizována adekvátnost indexu HOMA- β , jako nezávislého faktoru pro hodnocení dlouhodobé funkce β -buněk k účinku léčby sitagliptinem. HOMA index zohledňuje především posílení inzulinové sekrece. Účinek sitagliptinu na podporu funkce β -buněk však bude nejspíše souviset i s faktory na inzulinové sekreci nezávislými. V preklinických studiích byl totiž prokázán příznivý vliv dlouhodobého podávání sitagliptinu na zvýšení množství β -buněk pankreatu a úpravu distribuce α a β buněk pankreatu. Posouzení vlivu sitagliptinu na funkci a obnovu populace β -buněk pankreatu nejspíše přinesou až dlouhodobé prospektivní studie (15).

Závěr

Sitagliptin se zařadil mezi spolehlivá a účinná perorální antidiabetika. I když jeho účinek není signifikantně vyšší ve srovnání s doposud užívanými antidiabetiky, přispívá k dobré compliance pacientů k léčbě, především díky nízkému riziku hypoglykemií a neutrálnímu vztahu k tělesné

hmotnosti. Doposud nejsou objasněny přesné mechanismy a faktory ovlivňující účinek inhibitorů DPP-4, předpokládá se však významný vliv inkretinových hormonů, které ovlivňují základní patofyziologické odchylky v progresi diabetu 2. typu. To činí z léčby založené na inkretinových hormonech perspektivní nástroj k ovlivnění časných metabolických změn diabetu. Doposud neznámý zůstává vliv in vivo podávaných inhibitorů DPP-4 na zpomalení či zastavení progresivního selhávání funkce β -buněk pankreatu.

Literatura

1. Ahrén B. What mediates the benefits associated with dipeptidyl peptidase-IV inhibition? *Diabetologia* 2008; 48: 605–607.
2. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. *The Journal of the American Medical Association* 2007; 298(2): 194–206.
3. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metabolism* 2006; 3: 153–165.
4. Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis. *The Journal of Clinical Investigation* 2007; 117: 24–32.
5. Elrick H. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1964; 24: 1076–1082.
6. Gilbert MP, Pratley RE. Efficacy and Safety of Incretin-Based Therapies in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *European Journal of Internal Medicine* 2009; 20: S309–S318.
7. Kendall DM, Cuddihy RM, Bergenstal RM. Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use. *The American Journal of Medicine* 2009; 122: S37–S50.
8. Kotačková L, Balážiová E, Šedo A. Expression Pattern of Dipeptidyl Peptidase IV Activity and/or Structure Homologues in Cancer. *Folia Biologica* 2009; 55: 77–84.
9. Kvapil M. Sitagliptin. *Remedia* 2008; 18: S4–S10.
10. Lovshin JA, Drucker DJ. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology* 2009; 5: 262–269.
11. Mu J, Woods J, Zhou Y, et al. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with sitagliptin analog preserves pancreatic b-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 1695–1704.
12. Nauck MA, Heimesaat MM, Rørskov C, et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7–36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Investigation* 1993; 91: 301–307.
13. Nauck MA, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29: 46–52.
14. Nauck MA. Unraveling the Science of Incretin Biology. *European Journal of Internal Medicine* 2009; 20: S303–S308.
15. Riche DM, East HE, Dale KM. Impact of Sitagliptin on markers of β -cell function: a meta-analysis. *The American Journal of the Medical Sciences* 2009; 337: 1–8.
16. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Vascular Health and Risk Management* 2008; 4: 753–768.
17. Souhrn údajů o přípravku Januvia (2008).

MUDr. Ondřej Krystyník

*II. interní klinika FN a LF UP
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
ondrej.krystynik@fnol.cz*
