

# Vildagliptin: zkušenosti a perspektivy

## Vildagliptin: experience and prospects

Alena Šmahelová

III. interní gerontometabolická klinika LF UK v Hradci Králové a FN Hradec Králové

✉ doc. MUDr. Alena Šmahelová | smahelov@lfhk.cuni.cz | www.fnhk.cz

### Klíčové slova

bezpečnost  
efektivita  
klinické studie  
komplikace diabetu  
reálná klinická praxe  
vildagliptin

### Key words

actual clinical practice  
clinical studies  
complications of diabetes  
effectiveness  
safety  
vildagliptin

*Doručené do redakcie/*

*Received 17. 2. 2018*

*Prijaté po recenzii/*

*Accepted 5. 3. 2018*

### Abstrakt

Vildagliptin patří k moderním antidiabetikům inkretinové skupiny. Je to inhibitor enzymu dipeptidylpeptidázy 4 (DPP4i), jehož efektivita a bezpečnost (včetně kardiovaskulární) je prokázána řadou preklinických, randomizovaných klinických i rozsáhlých mezinárodních observačních studií v reálné klinické praxi. Tyto účinky jsou ověřeny i u starých diabetiků 2. typu a diabetiků 2. typu s postižením ledvinových funkcí. V současnosti je ověřován jeho efekt u pacientů v časně fázi diabetu, který je klíčový pro další průběh diabetu s rozvojem pozdních komplikací.

### Abstract

Vildagliptin is one of the modern antidiabetic drugs from the incretin group. It is a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4i) inhibitor, whose effectiveness and safety (including cardiovascular) have been proven in a number of preclinical, randomized clinical and large-scale international observation studies in clinical practice. These effects have also been verified in elderly patients with type 2 diabetes and in patients with type 2 diabetes a renal impairment. Currently its effect on patients in early stages of diabetes is being tested, which is essential for further course of diabetes with the development of late complications.

## Úvod

Uplynulo už 90 let od doby, kdy J. La Barre a E.U. Still poprvé popsali fyziologický efekt chemické substance, která byla později pojmenována jako inkretin, který následně umožnil vyvinout nová účinná a bezpečná antidiabetika inkretinové skupiny. Inkretinová antidiabetika ovlivňují relativně nově odhalené patofyziologické procesy účastníci se na rozvoji trvalé hyperglykemické poruchy – diabetu 2. typu (DM2T) a související s účinky hormonu glukagonu podoného peptidu 1/glucagon-like peptid 1 (GLP1).

Vildagliptin je první inhibitor enzymu DPP4 (gliptin), který během posledních 20 let prošel širokým spektrem různých fází testování a v posledním decenniu je úspěšně používán v široké klinické praxi. Je tedy lékem, který umožňuje fyziologičtější přístup k léčbě DM2T a dobře reflektuje nové paradigma léčby DM2T.

Enzym DPP4 je zodpovědný za degradaci mnoha peptidů, včetně inkretinových hormonů, uvolňovaných endokrinními buňkami v tenkém střevě v reakci na příjem

potravy. Inkretinové hormony (GLP1 a glucose-dependent insulinotropic peptide/GIP) zvyšují sekreci inzulínu z B-buněk v závislosti na jídle, snižují sekreci glukagonu z A-buněk a mají řadu dalších příznivých efektů na hmotnost, krevní tlak a dalších. Po vyloučení do oběhu jsou enzymem DPP4 rychle odbourávány a inhibitory DPP4 jejich účinek prodlužují.

Za poslední léta bylo publikováno mnoho výsledků klinických studií, které účinnost a bezpečnost gliptinů ověřily a prokázaly. Gliptiny se tak staly standardním antidiabetikem používaným často jako druhé antidiabetikum při intenzifikaci léčby, pokud ke kompenzaci diabetu samotný metformin nestačí (nebo jako první lék v případě intolerance metforminu). Lze je také kombinovat se všemi ostatními antidiabetiky, včetně inzulínu. V současné době je vildagliptin používán ve více než 130 zemích a celkový program výzkumu a sledování vildagliptinu zahrnuje jak dobu diagnózy diabetu, tak i nejpokročilejších stadií diabetu, a navíc i skupinu diabetiků v seniorském věku.

## Nové paradigma léčby DM2T a gliptiny

Gliptiny byly prvními antidiabetiky, u kterých požadovala FDA (Food and Drug Administration) i European Medicines Agency (EMA) průkaz kardiovaskulární (KV) bezpečnosti. Studie s vildagliptinem (přišel na trh jako první, před stanovením této podmínky) byly na rozdíl od ostatních gliptinů designovány tak, že umožnily systematickou metaanalýzu KV-bezpečnosti ještě před jeho uvedením na trh.

Vildagliptin je vysoce selektivní DPP4 inhibitor s vysokou afinitou k lidské DPP4, přičemž inhibice je reverzibilní. Účinkuje dobře i při vystupňované inzulinové rezistenci, což může být významné při intenzifikaci léčby. Snižuje glykemickou variabilitu [1], významně snižuje i markery oxidačního stresu [2]. Ovlivnění markerů oxidačního stresu a aterosklerózy pravděpodobně souvisí s více vyrovnanou hladinou GLP1 a větší supresí glukagonu u vildagliptinu [3]. Vildagliptin v experimentu brání rozvoji dysfunkce mitochondrií v mozku, zvláště v hipokampu, a zlepšuje chování u krys s inzulinovou rezistencí. Snižuje oxidační stres, mírní poškození kognitivních funkcí a zlepšuje inzulinovou signalizaci v mozku [4]. Recentně byl v experimentu zjištěn jeho protektivní efekt proti kognitivnímu deficitu (redukci tau fosforylace a zvýšením exprese proteinu), který souvisí s plasticitou synapsí v hipokampu. To by mohl být klíčový mechanismus, kterým by se mohl vildagliptin uplatňovat v prevenci progresu Alzheimerovy demence [5] Vildagliptin podobně jako ostatní gliptiny neovlivňuje významněji hmotnost. Nedávná práce ale ukázala, že změna hmotnosti souvisí nepřímo s kompenzací diabetu (čím lepší glykovaný hemoglobin, tím větší pokles hmotnosti) [6]

## Vildagliptin v léčbě starších diabetiků 2. typu

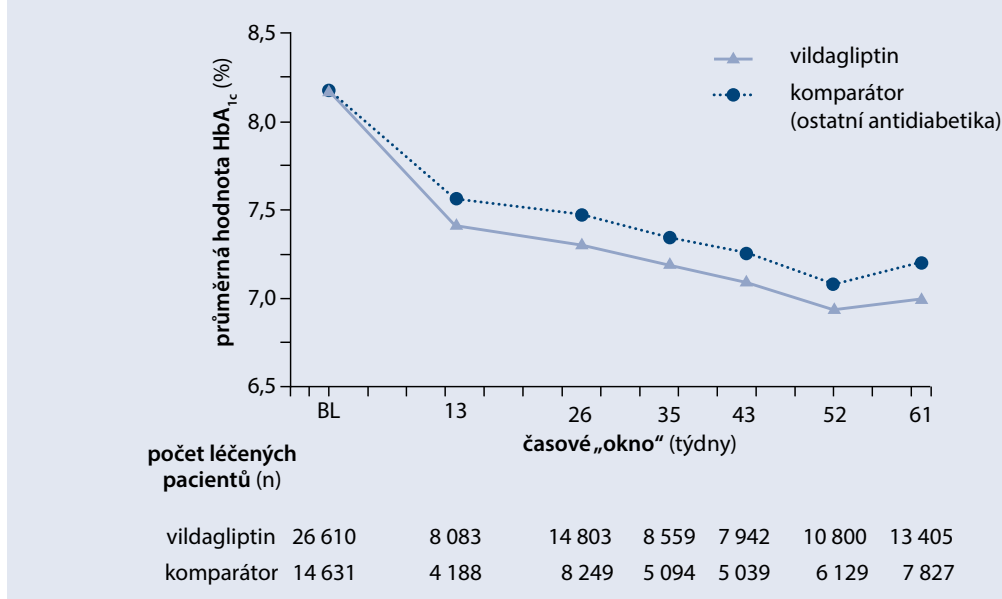
Více než třetina diabetiků ve světě je starších 65 let [7] a řada dalších uniká diagnóze diabetu. Velmi staří pacienti s vysokou prevalencí DM nejsou v těchto odhadech zahrnuti. Starší pacienti se zásadně liší od mladších v odpovědi na zevní i endokrinní stimuly. V dřívějších intervenčních klinických studiích nebyli starší pacienti zařazováni a nejsou zařazováni ani do klinických studií [8]

Studie INTERVAL (INdividualising Targets for Elderly patient using Vildagliptin as Add-on or Lone therapy) je nejrozsáhlejší studie s gliptiny u starších pacientů. Celý klinický program a jeho výsledky s vildagliptinem potvrzují účinnost a bezpečnost vildagliptinu od nově diagnostikovaného DM2T a v celém jeho dalším průběhu až do stáří. Ve studii INTERVAL byli zařazeni i staří pacienti (nejstaršímu bylo 97 let). Pacientům byl podle stupně jejich křehkosti stanoven cílový HbA<sub>1c</sub> individuálně. Výsledky jasně ukázaly více než 3krát větší efekt i bezpečnost vildagliptinu při dosažení individuální hodnoty HbA<sub>1c</sub> u starších pacientů ve srovnání s placebem bez významné souvislosti se stupněm křehkosti pacientů (graf 1) [9].

## Vildagliptin a renální postižení u diabetiků 2. typu

Ve studii DEMAND (Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of renal and cardiovascular risk in Diabetes) se ukázalo, že každý druhý diabetik 2. typu má onemocnění ledvin [10]. U pacientů, dosud bez postižení ledvin, byla zjištěna vysoká prevalence normo-, mikro- a makroalbuminurie (51, 39, a 10 %). Víme, že prevalence

Graf 1 | Glykovaný hemoglobin u pacientů léčených vildagliptinem ve studii EDGE



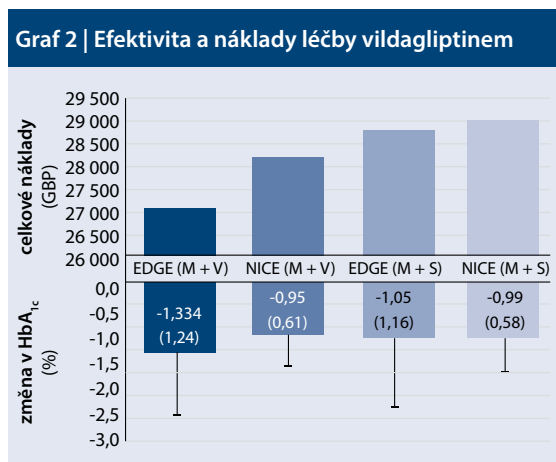
BL – výchozí hodnota/base line

mikroalbuminurie a snížení renálních funkcí jsou spojeny se zvýšeným KV-rizikem. Gliptiny jsou vhodnou alternativou pro pacienty, u nichž postižení ledvinných funkcí limituje výběr některých antidiabetik (metformin, sulfonyleurea, pioglitazon). Potvrdily to nejen farmakokinetické studie s vildagliptinem u poškození ledvinných funkcí v různých stádiích, včetně hemodialyzovaných pacientů [11], ale i klinické studie s vildagliptinem a ostatními gliptiny. Vildagliptin je dostatečně efektivní i bezpečný v jedné denní dávce 50 mg, redukce dávky je doporučena i u ostatních gliptinů s výjimkou linagliptinu (vyklučuje se játry). Podobně jako u ostatních gliptinů prokázala velká klinická randomizovaná studie příznivý vliv vildagliptinu oproti placebo na progresi poklesu glomerulární filtrace u pacientů s mírným ( $-1,62$  vs  $-1,80$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>) i závažným ( $-1,98$  vs  $-2,44$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>) postižením ledvin [12].

Metaanalýza s linagliptinem naznačila snížení mikroalbuminurie nezávisle na glykemii o 32 % [13] v důsledku přímého protizánětlivého účinku xantinového kruhu molekuly. Studie s vildagliptinem ukázala podobnou redukci (o 44 % během 8 týdnů). A podobně velké KV-studie s ostatními gliptiny ukázaly snížení mikroalbuminurie oproti placebo nezávisle na glykemii [14]. Mikroalbuminurie se snižuje pravděpodobně přímým ovlivněním GLP1 na renálních receptorech. Toto vysvětlení podporuje i výsledek klinické studie LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) s agonistou GLP1 liraglutidem [15,16].

## Gliptiny v reálné klinické praxi

Postupně se ukázalo, že závěry z randomizovaných klinických studií s gliptiny u přesně definované, početně omezené populace diabetiků je nutné ověřit v široké klinické praxi u konkrétních pacientů. Pacienti v randomizovaných studiích a jejich sledování neodpovídají vždy běžné praxi (včetně například pacientů starých, s různými dlouhým trváním diabetu, různými komorbiditami).



M – metformin S – sulfonyleurea EDGE – Effectiveness of Diabetes control with vildaGliptin and vildagliptin/mEtformin study NICE – National Institute for Health and Care Excellence

První nejrozsáhlejší studie z reálné praxe s vildagliptinem studie EDGE (Effectiveness of Diabetes control with vildaGliptin and vildagliptin/mEtformin study) zahrnuje více než 45 000 pacientů ze 17 zemí [17]. Všichni pacienti užívali metformin a potřebovali intenzifikovat léčbu, aby dosáhli cílového glykovaného hemoglobinu stanoveného individuálně na základě klinické rozvahy lékaře. Byli srovnáváni pacienti užívající sulfonyleureu nebo pioglitazon a pacienti užívající vildagliptin (případně fixní kombinaci metforminu a vildagliptinu). Pacienti s vildagliptinem měli po roce o 1,19 % nižší HbA<sub>1c</sub> a superiorita vildagliptinu byla potvrzena na konci i v průběhu sledování. Možným vysvětlením tohoto rozdílu od randomizovaných klinických studií je v praxi pomalejší titrace sulfonyleurey a nonadherence pacientů k léčbě z obavy před hypoglykemií. Studie zahrnuje data z různých regionů (Evropa, Centrální a Latinská Amerika, Asie, Střední Východ), a tak výsledek dokazuje účinnost i bezpečnost vildagliptinu v široké reálné klinické praxi i z hlediska odlišností pacientů v různých regionech světa (graf 2).

## Perspektiva gliptinů a jejich pozice v moderní antidiabetické léčbě

VERIFY (Vildagliptin Efficacy in combination with metformin For early treatment of T2DM) je pětiletá studie s očekávaným ukončením v roce 2019. Do studie je zařazeno více než 2 000 pacientů s nově diagnostikovaným nebo krátce trvajícím (do 24 měsíců od diagnózy) DM2T a mírnou hyperglykemií (HbA<sub>1c</sub> 6,5 až 7,5 % DCCT), u nichž se porovnáva efekt časně léčby kombinace metforminu a vildagliptinu nebo metforminu a placebo [18]. Tato studie je velmi důležitá, protože dnes je naprosto jasné, že včasná a bezpečná léčba diabetu je základem prevence pozdních diabetických komplikací. Ty jsou stále přetrvávajícím základním problémem diabetu. Mikrovasikulární komplikace (například diabetická retinopatie), postihuje 75 % diabetiků 2. typu s trváním DM déle než 20 let [19]. Každý druhý diabetik s DM2T umírá na kardiovaskulární komplikace [20].

Značná část diabetiků 2. typu nedosahuje stále žádoucích cílových hodnot HbA<sub>1c</sub>, krevního tlaku a lipidového spektra. Evropské studie CODE-2 (1998–1999) a PANORAMA (2009) odhalily, že 61 % diabetiků 2. typu nedosáhlo HbA<sub>1c</sub> < 6,5 % dle DCCT a podíl diabetiků s HbA<sub>1c</sub> < 7 % DCCT nedosahovalo ani celých 40 % [21,22]. Tento nepříznivý stav dosud přetrvává [23, 24].

Adherenci k léčbě, kvalitu života a optimální kompenzaci diabetu významně komplikují hypoglykemie. Jsou závažnou příčinou špatné kompenzace diabetu a vyšší morbidity a mortality diabetiků [25,26] a vedou ke zvyšování hmotnosti v průběhu antidiabetické léčby. Přitom již relativně malé snížení hmotnosti (0,5 až 4,0 kg) je spojeno se snížením mortality [27].

Vildagliptin jako zástupce skupiny inhibitorů DPP4 je lék efektivní, který v široké klinické praxi významně snižuje HbA<sub>1c</sub>, nevystavuje pacienta riziku hypoglykemie a neovlivňuje jeho hmotnost. Je tedy i bezpečný.

## Závěr

Inhibitory DPP4 (gliptiny) se během posledního desetiletí staly samozřejmou součástí léčby během celého průběhu DM2T. Jejich důležité místo je zejména v časném stadiu DM2T. Rozšíření gliptinů do běžné klinické praxe umožnilo spolu s dalšími novými antidiabetiky změnu glukocentrického přístupu k léčbě DM2T. Nový přístup zohledňuje složité patofyziologické vazby u DM2T. Preklinické, mezinárodní klinické randomizované i observační rozsáhlé studie přímo v reálné klinické praxi potvrdily efektivitu a bezpečnost (včetně kardiovaskulární) gliptinů [28].

Gliptiny umožňují i snadnější realizaci dnes tak žádané individualizace léčebných cílů, včetně bezpečné a účinné léčby pacientů starších i velmi starých, jejichž počet celosvětově roste, i pacientů s renálním či kardiovaskulárním postižením. Jejich průkopníkem byl vildagliptin, s nímž jsou tak nejdelší klinické zkušenosti v reálné klinické praxi i u pacientů s postižením ledvin a u pacientů starých.

## Literatura

1. Marfella R, Barbieri M, Grella R et al. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. *J Diabetes Complications* 2010; 24(2): 79–83. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2009.01.004>>.
2. Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R et al. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. *Diabetes Care* 2012; 35(10): 2076–2082. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0199>>. Erratum in *Diabetes Care* 2014; 37(2): 587.
3. Barbieri M, Rizzo MR, Marfella R et al. Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors. *Atherosclerosis* 2013; 227(2): 349–354. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.12.018>>.
4. Alagiakrishnan K, Sankaralingam S, Ghosh M et al. Antidiabetic drugs and their potential role in treating mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Discov Med* 2013; 16(90): 277–286.
5. Ma QH, Jiang LF, Mao JL et al. Vildagliptin prevents cognitive deficits and neuronal apoptosis in a rat model of Alzheimer's disease. *Mol Med Rep* 2018; 17(3): 4113–4119. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2017.8289>>.
6. Blüher M, Schweizer A, Bader G et al. Changes in body weight after 24 weeks of vildagliptin therapy as a function of fasting glucose levels in patients with type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2014; 10: 661–664. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.573608>>.
7. International Diabetes Federation. Managing Older People with Type 2 Diabetes: Global Guideline. International Diabetes Federation: 2013. ISBN 2–930229–86–1. Dostupné z WWW: <[www.ifa-ifu.org/wp-content/uploads/2014/02/IDF-Guideline-for-Older-People.pdf](http://www.ifa-ifu.org/wp-content/uploads/2014/02/IDF-Guideline-for-Older-People.pdf)>.
8. Konrat C, Boutron I, Trinquart L et al. Underrepresentation of elderly people in randomised controlled trials. The example of trials of 4 widely prescribed drugs. *PLoS One* 2012; 7:e33559. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0033559>>.
9. Strain WD, Agarwal AS, Paldanius PM. Individualizing treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes: factors influencing clinical decision making in the 24-week, randomized INTERVAL study. *Aging (Albany NY)* 2017; 9(3): 769–777. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.18632/aging.101188>>.
10. Parving HH, Lewis JB, Ravid M et al. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: A global perspective. *Kidney Int* 2006; 69(11): 2057–2063. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000377>>.

11. He YL, Kulmatycki K, Zhang Y et al. Pharmacokinetics of vildagliptin in patients with varying degrees of renal impairment. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013; 51(9):693–703. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5414/CP201885>>.
12. Kothny W, Shao Q, Groop PH et al. One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(11): 1032–1039. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01634.x>>.
13. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V et al. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care* 2013; 36(11): 3460–3468. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc13-0323>>.
14. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1317–1326. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>>.
15. Monami M, Ahren B, Dicembrini I et al. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(2): 112–120. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12000>>.
16. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>>.
17. Mathieu C, Barnett AH, Brath H et al. Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin vs. other oral agents in type 2 diabetes: a real-life worldwide observational study (EDGE). *Int J Clin Pract* 2013; 67(10): 947–956. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.12252>>.
18. VERIFY: A study to compare combination regimen with vildagliptin & metformin versus metformin in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01528254. Dostupné z WWW: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01528254>>.
19. [World Health Organization (WHO)]. Prevention of Blindness from Diabetes Mellitus 2017. WHO: 2017. ISBN 9789241547123. Dostupné z WWW: <<http://www.who.int/blindness/en/>>.
20. [World Health Organization (WHO)]. Diabetes Fact Sheet. 2018. Dostupné z WWW: <<http://www.who.int/mediacentre>>.
21. Liebl A, Mata M, Eschwège E. [ODE-2 Advisory Board]. Evaluation of risk factors for development of complications in Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002; 45(7 Suppl 1): S23–28.
22. de Pablos-Velasco P, Bradley P, Eschwège E et al. The PANORAMA pan-European survey: glycaemic control and treatment patterns in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010; 53(Suppl 1): Abstract 1012.
23. Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB et al. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999–2010. *N Engl J Med* 2013; 368(17): 1613–1624. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1056/NEJMsa1213829>>. Erratum in *N Engl J Med*. 2013; 369(6): 587.
24. de Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Bradley C et al. Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80(1): 47–56. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cen.12119>>.
25. Viberti G, Kahn SE, Greene DA et al. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT): An international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(10): 1737–1743.
26. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. [The ADVANCE Collaborative Group]. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560–2572. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>>.
27. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M et al. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(10): 1499–1504.
28. Ten Years of Vildagliptin. *European Endocrinology* 2017; 13(2): 54–72.