

Miejsce inkretynomimetyków i inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 w leczeniu cukrzycy typu 2

Barbara Filipek

Katedra Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny UJ CM

Adres do korespondencji: Barbara Filipek, Katedra Farmakodynamiki UJ CM, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, e-mail: mffilipe@cyf-edu.pl

Wspólne stanowisko ADA i EASD w kwestii leczenia cukrzycy typu 2

Cukrzyca jest przewlekłą chorobą społeczną, której szybki wzrost częstości występowania budzi duży niepokój społeczeństw, zwłaszcza w krajach ekonomicznie rozwiniętych. Prognoza Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization – WHO*) przewiduje, że w latach 1995–2025 liczba chorych z cukrzycą w krajach gospodarczo i społecznie rozwiniętych zwiększy się o 43%, natomiast w krajach rozwijających (w tym w Europie Środkowej i Wschodniej, także w Polsce) aż o 170% i w 2025 roku osiągnie 300 mln, a do roku 2030 przekroczy 360 mln [1–3]. U podłoża choroby leżą dwa podstawowe mechanizmy – upośledzenie wydzielania insuliny w wyniku postępującej dysfunkcji komórek β wysp trzustkowych oraz insulinooporność, czyli spadek wrażliwości tkanek obwodowych na ten hormon [4]. Z reguły narastająca insulinooporność poprzedza o wiele lat wystąpienie jawnej cukrzycy.

W obrazie klinicznym cukrzycy typu 2 dominuje hiperglikemia i objawy bezpośrednio od niej zależne, tj. wzmożone pragnienie, wielomocz, zmiana masy ciała oraz następstwa metaboliczne (hiperlipidemia, dysfunkcja śródbłonka, zaburzenia krzepnięcia i fibrylizacji), przyczyniające się do rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych, ślepoty, amputacji kończyn, niewydolności nerek i przedwczesnej umieralności [5, 6]. Wczesne rozpoznanie cukrzycy i właściwe wyrównanie metaboliczne – normoglikemia, prawidłowe stężenie lipoprotein we krwi, prawidłowa wartość ciśnienia tętniczego – pozwala na zmniejszenie częstości występowania powikłań o typie mikroangiopatii (retinopatia, nefropatia) oraz neuropatii. Jednak ciągle nie ma jednoznacznych dowodów na to, że intensywne kontrole glikemii u chorych z cukrzycą typu 2 zmniejsza ryzyko powikłań o charakterze

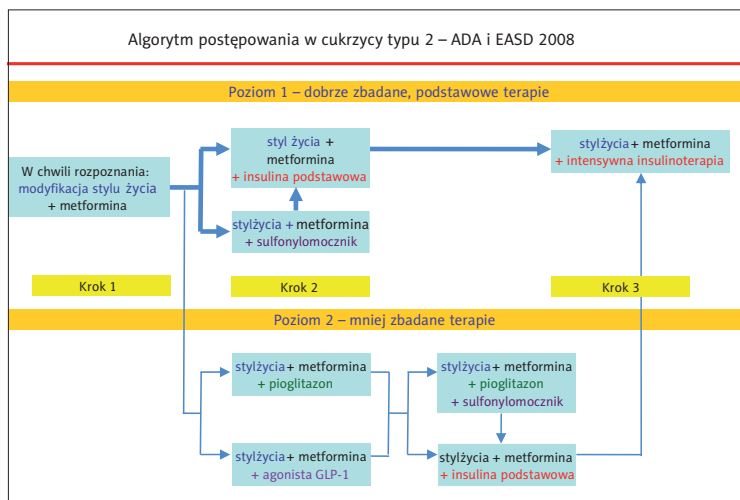
Place of incretin mimetics and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes · Type 2 diabetes is a progressive disease caused by a combination of insulin resistance and β -cell dysfunction of pancreas. Recent studies underline the role of the incretin hormones in β -cell function and development. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) stimulate the secretion of insulin and suppresses glucagon secretion, inhibits gastric emptying, and reduces appetite and food intake. Understanding of the role of GLP-1 in insulin and blood glucose regulation has resulted in the development of new groups of agents into the treatment of diabetes – incretin mimetic agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4). This review summarizes the place of GLP-1 agonists and DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes.

Keywords: type 2 diabetes, guidelines and treatment algorithm, incretin defect, glucagon-like-peptide-1 (GLP-1), GLP-1 agonists, DPP-4 inhibitors.

© Farm Pol, 2010, 66(1): 55-61

makroangiopatii i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych [7].

Wprowadzenie w ostatnim czasie do terapii cukrzycy typu 2 nowych klas leków hipoglikemizujących, takich jak glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1) i jego analogi, gliptyny (inhibitory DPP-4) oraz analogi amyliny, znacznie zwiększyło możliwości wyboru terapii, ale równocześnie zwiększyło niepewność dotyczącą tego, w jaki sposób najskuteczniej ją leczyć, zwłaszcza we wczesnych etapach jawnej cukrzycy [8–10]. Mimo iż w ostatnich latach opublikowano wiele artykułów przeglądowych dotyczących leczenia cukrzycy typu 2, to lekarzom praktykom często brakuje jednoznacznych wskazówek w kwestii postępowania u tych chorych. Wychodząc naprzeciw zapotrzebowaniu, w grudniu 2008 ukazało się wspólne stanowisko American Diabetes Association (ADA) i European Association for Study of Diabetes (EASD), dotyczące



Rycina 1. Algorytm leczenia farmakologicznego cukrzycy typu 2 – uzgodnione stanowisko American Diabetes Association i European Association for the Study of Diabetes [11]

uzgodnionego algorytmu leczenia farmakologicznego cukrzycy typu 2 [11]. Zalecenia oparto na dotychczas opublikowanych wynikach badań klinicznych oraz na subiektywnej ocenie ekspertów sporządzających dokument. Pod uwagę, oprócz dowodów medycznych, wzięto również korzyści wynikające ze zmniejszania odległych powikłań, profil bezpieczeństwa, tolerancję, łatwość stosowania i koszt terapii.

W opublikowanym algorytmie zalecono, aby celem

leczenia cukrzycy typu 2 było osiągnięcie poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) poniżej 7%. Przy $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ zalecono intensyfikację leczenia cukrzycy, aż zostanie osiągnięty cel terapii, tj. $HbA_{1c} < 7,0\%$. Wskazano, że w terapii cukrzycy typu 2 bardzo skuteczną metodą jest redukcja masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej. W kontroli wyników leczenia zalecono, aby pomiary glukozy wykonywać na czczo i przed posiłkiem. Prawidłowe stężenie glukozy na czczo i przed posiłkiem powinno się mieścić w granicach 70 mg/dl i 130 mg/dl. Glikemię po posiłku należy badać dopiero wtedy, gdy mimo prawidłowych wskazań glukozy na czczo i po posiłku poziom HbA_{1c} jest wyższy. Według zaleceń glikemia poposiłkowa, mierzona pomiędzy 90 a 120 min po posiłku, powinna wynosić < 180 mg/dl.

Leczenie cukrzycy typu 2 najlepiej rozpocząć od zmiany stylu życia, tj. zwiększenia aktywności fizycznej i zmniejszenia masy ciała oraz przyjmowania metforminy (krok 1), o ile nie ma przeciwwskazań do jej stosowania.

Jeżeli stosowanie metforminy i zmiana stylu życia nie spowodują osiągnięcia celu leczenia w ciągu 2–3 miesięcy lub w dowolnym momencie dłuższej terapii, do leczenia należy wprowadzić drugi lek (krok 2). Włączenie drugiego leku jest konieczne wcześniej, jeżeli metformina jest przeciwwskazana lub źle tolerowana. W wytycznych zwrócono uwagę, że metformina jest starym, ale bezpiecznym i tanim lekiem, który nie powoduje wzrostu masy ciała. Poza tym leczenie wyłącznie samą metforminą nie wymaga stosowania samokontroli. Najistotniejszym przeciwwskazaniem do jej stosowania jest upośledzona czynność nerek, przy której może wystąpić kwasica mleczanowa oraz nadużywanie alkoholu. Drugim lekiem powinna być insulina lub pochodna sulfonilomocznika drugiej generacji (gliklazyd, glimepiryd i glipizyd), z powodu mniejszego ryzyka ciężkiej glikemii. Jeżeli leczenie skojarzone nie spowoduje osiągnięcia celu terapeutycznego, należy intensyfikować leczenie insuliną (krok 3), przy czym wspólny konsensus nie zaleca stosowania pochodnej sulfonilomocznika wraz z insuliną (**rycina 1**).

Równocześnie zaproponowano alternatywny algorytm postępowania z zastosowaniem nowych leków, jeżeli leczenie oparte na zmianie stylu życia i stosowaniu metforminy nie przyniesie oczekiwanego efektu. Wtedy należy rozważyć dodanie analogu inkretyny jelitowej GLP-1 (eksenatyd) lub pioglitazonu. Natomiast z powodu nadal otwartej dyskusji nad zwiększonym ryzykiem osteoporozy i zdarzeń sercowo-naczyniowych przy stosowaniu rozyglitazonu, w algorytmie nie zalecono jego stosowania w leczeniu cukrzycy typu 2. Jeżeli leczenie kombinacją metforminy i ekstenatydu nie będzie skuteczne, należy pozostawić w leczeniu tylko metforminę i dodać insulinę. Natomiast jeżeli leczenie metforminą z pioglitazonem nie przyniesie oczekiwanego efektu, można do nich dodać pochodną sulfonilomocznika lub pozostawić w leczeniu tylko metforminę i dodać insulinę [11].

Do podstawowego algorytmu leczenia nie włączono analogów amyliny, inhibitorów α -glukozydazy, glinidów i inhibitorów DPP-4. Wy tłumaczono to ich mniejszą skutecznością w obniżaniu glikemii, mniejszą liczbą badań klinicznych nad tymi lekami oraz ich relatywnie wysoką ceną. W algorytmie zaznaczono jednak, że dla niektórych chorych mogą być one właściwym wyborem, ale o tym musi zdecydować lekarz.

Na szczególną uwagę zasługuje zaproponowanie alternatywnego algorytmu leczenia cukrzycy typu 2 z wykorzystaniem ekstenatydu, najlepiej do tej pory przebadanego klinicznie agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1). Korzystne działanie ekstenatydu, szczególnie ze względu na zmniejszenie masy ciała, małe ryzyko hipoglikemii przy jego stosowaniu oraz hamowanie apoptozy komórek β może być, mimo większych kosztów, istotną alternatywą w intensyfikacji leczenia cukrzycy typu 2.

W grudniu 2008 ukazało się wspólne stanowisko American Diabetes Association (ADA) i European Association for Study of Diabetes (EASD), dotyczące uzgodnionego algorytmu leczenia farmakologicznego cukrzycy typu 2. W opublikowanym algorytmie zalecono, aby celem leczenia cukrzycy typu 2 było osiągnięcie poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) poniżej 7%. Przy $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ zalecono intensyfikację leczenia cukrzycy, aż zostanie osiągnięty cel terapii, tj. $HbA_{1c} < 7,0\%$. Wskazano, że w terapii cukrzycy typu 2 bardzo skuteczną metodą jest redukcja masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej.

Inkretynomimetyki – agoniści receptora GLP-1

Od wielu lat wiadomo, że doustne podanie glukozy prowadzi do zwiększenia wydzielania insuliny. Za efekt ten odpowiedzialne są hormony jelitowe, określane inkretynami, a ich działanie inkrecją lub efektem inkretynowym. Do naturalnie występujących w organizmie człowieka jelitowych hormonów inkretynowych należą: glukozależny polipeptyd insulinotropowy (GIP) oraz glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1). Zestawienie cech GLP-1 i GIP zebrano w tabeli 1.

Oba hormony odgrywają istotną rolę w homeostazie gospodarki węglowodanowej. Są wytwarzane i wydzielane w jelicie cienkim w odpowiedzi na doustne podanie glukozy; efekt ten nie jest obserwowany po podaniu dożylnym. U osób zdrowych pobudzenie wydzielania GLP-1 poprzez posiłek następuje stosunkowo szybko, w ciągu 5–10 min, powodując 3–5-krotne zwiększenie jego stężenia w stosunku do stężenia przed posiłkiem; stężenie na czczo wynosi od 5–10 pmol/l, a po spożyciu pokarmu sięga 15–50 pmol/l.

GIP, 42-aminokwasowy polipeptyd, wydzielany jest głównie w proksymalnych odcinkach jelita cienkiego, w komórkach K dwunastnicy. Glukagonopodobny peptyd wytwarzany jest w komórkach L, zlokalizowanych głównie w dystalnej części jelita krętego i okrężnicy.

GLP-1 w ustroju występuje w dwóch formach, jako 31-aminokwasowy peptyd (7-39 GLP-1) oraz 30-aminokwasowy peptyd z resztą amidową (7-36 GLP-1). Forma amidowa jest postacią dominującą w krwiobiegu. Stężenie GLP-1 i GIP wzrasta gwałtownie podczas posiłku, po czym są one szybko usuwane z krążenia w wyniku degradacji przez dipeptydylopeptydazę 4 (DPP-4). Oba opisywane hormony inkretynowe (GIP i GLP-1) mają w 2. pozycji łańcucha od strony N-końca alaninę, co czyni je bardzo podatnymi na działanie DPP-4, która odszczepia dwuaminokwasową resztę w ciągu kilku minut; okres półtrwania nie przekracza 2 minut, a dla 9-36-amidu-GLP-1 wynosi zaledwie 4–5 minut. Krótsze o 2 aminokwasy peptydy pozbawione są biologicznej aktywności, a nieaktywne 9-36 amid GLP-1 jest nawet kompetycyjnym antagonistą receptora GLP-1 (rycina 2), [12–14].

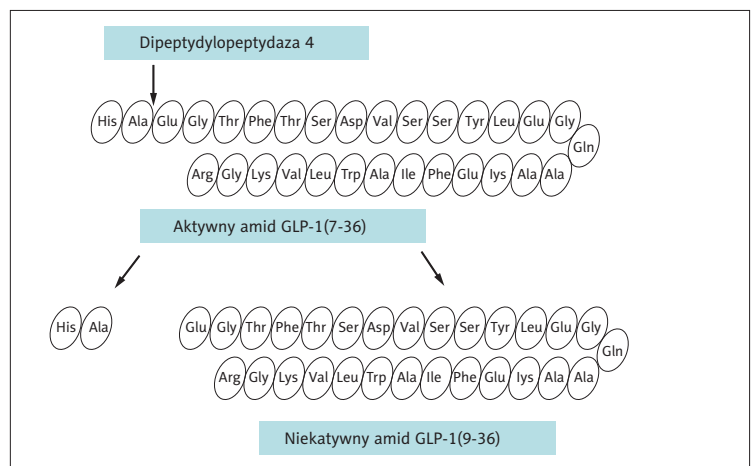
Zarówno GIP, jak i GLP-1 wywierają działanie poprzez połączenie się z receptorem błonowym związanym z białkiem G. Receptor dla GLP-1 (GLP-1R) występuje na komórkach α i β trzustki oraz w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, nerkach, sercu, płucach oraz przewodzie pokarmowym [15]. Glukagonopodobny peptyd 1 z jelita przedostaje się drogą krążenia wrotnego do komórek β trzustki, gdzie przyłącza się do swojego receptora na powierzchni tych komórek. Pobudzenie receptorów dla GLP-1 na komórkach β trzustki prowadzi do zwiększenia stężenia cAMP, a następnie wapnia wewnątrzkomórkowego, co w rezultacie, w sposób zależny od glukozy, prowadzi

Tabela 1. Zestawienie cech glukozależnego polipeptydu insulinotropowego (GIP) oraz glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1)

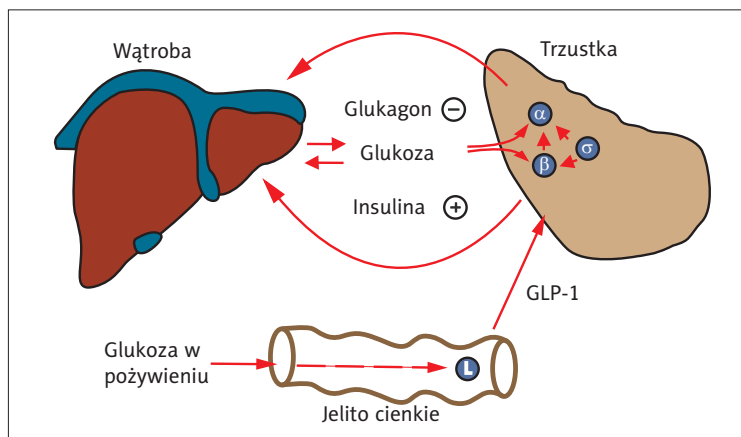
Hormony inkretynowe	
GIP	GLP-1
Wydzielany głównie przez komórki K dwunastnicy, 42-aminokwasowy polipeptyd. Poza osiã jelitowo-trzustkową występuje w OUN	Występuje w ustroju w dwóch formach, jako 31-aminokwasowy peptyd (7-37 GLP-1) oraz 30-aminokwasowy peptyd z resztã amidowã (7-36 amid); forma amidowa stanowi wiêkszość krãżãcego hormonu. Poza osiã jelitowo-trzustkowã występuje w OUN
Stymuluje w sposób zależny od glukozy wydzielanie insuliny	Stymuluje w sposób zależny od glukozy wydzielanie insuliny
Stymuluje sekrecję glukagonu	Zmniejsza wãtrobowã produkcję glukozy poprzez opóŝdzenie sekrecji glukagonu w sposób zależny od glukozy
Potencjalnie zwiêksza proliferacjê i przeżywalnoœć komórek β trzustki	Zwiêksza proliferacjê i przeżywalnoœć komórek β trzustki
Hamuje wydzielanie kwasu solnego (początkowo nazwany polipeptydem hamujãcym żołądek – ang. <i>gastric inhibitory polypeptide</i>)	Hamuje wydzielanie kwasu solnego
Minimalny wpływ na opróżnianie żołądka, bez widocznego wpływu na uczucie sytoœci i masê ciãła	Hamuje opróżnianie żołądka, hamuje apetyt i zwiêksza uczucie sytoœci, zmniejsza przyjmowanie pokarmów oraz masê ciãła
Ulega szybko degradacji przez dipeptydylopeptydazê 4 (DPP-4) oraz neutralnã endopeptydazê (NEP)	Ulega szybko degradacji przez dipeptydylopeptydazê 4 (DPP-4) oraz neutralnã endopeptydazê (NEP); okres półtrwania 2–5 min
Agonista swoistego błonowego receptora zwiãzanego z białkiem G (GLP-1R)	Agonista swoistego błonowego receptora zwiãzanego z białkiem G (GLP-1R)

do egzocytozy ziarnistoœci z insulinã. U osób zdrowych wpływ GLP-1 odpowiada za 50–60% poposiłkowej sekrecji insuliny. Wykazano równieŝ, że aktywacja obu receptorów inkretynowych wiãże się ze zwiêkszeniem transkrypcji genu insuliny i biosyntezy hormonu oraz zwiêkszeniem proliferacji i różnicowania się komórek β , a takŝe wzrostem ich opornoœci na apoptozê, co dodatkowo przyczynia się do zwiêkszenia masy tych komórek i poprawy ich funkcji wewnãtrzwydzielniczej [16].

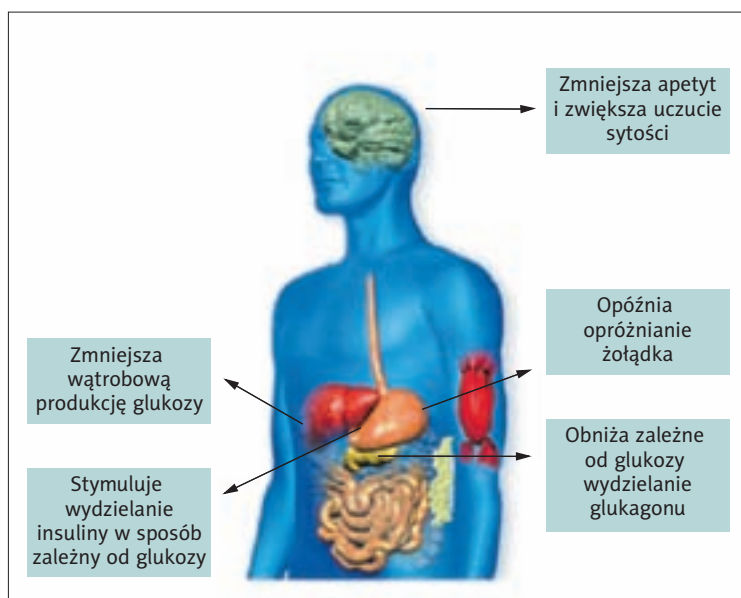
Niezależnie od stymulacji sekrecji insuliny, GLP-1 hamuje równieŝ w sposób glukozależny wydzielanie glukagonu przez komórki α wysp trzustkowych, co zmniejsza wãtrobowã produkcję glukozy (rycina 3).



Rycina 2. Metabolizm hormonów inkretynowych w ustroju



Rycina 3. Wpływ popożytkowego wydzielania GLP-1 na sekrecję insuliny i glukagonu (rys. Dawid Cebo)



Rycina 4. Działanie GLP-1 i eksenatydu (zmodyfikowano wg [14], Dawid Cebo)

Od wielu lat wiadomo, że doustne podanie glukozy prowadzi do zwiększenia wydzielania insuliny. Za efekt ten odpowiedzialne są hormony jelitowe, określane inkretynami, a ich działanie – inkrecją lub efektem inkretynowym. Do naturalnie występujących w organizmie człowieka jelitowych hormonów inkretynowych należą: glukozależny polipeptyd insulinotropowy (GIP) oraz glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1).

Natomiast w przewodzie pokarmowym GLP-1 zwalnia opróżnianie żołądka i motorykę jelit oraz zmniejsza wydzielanie soku żołądkowego, hamując w ten sposób wchłanianie glukozy przez opóźnianie pasażu pokarmu do jelita cienkiego [17]. Poza tym GLP-1 syntetyzowany na obwodzie może przechodzić przez barierę krew-mózg i pobudzać receptory umiejscowione w tych obszarach mózgu, które odpowiadają za regulację apetytu oraz utrzymanie homeostazy energetycznej. Dzięki aktywowaniu ośrodka sytości oraz awersji smakowych w podwzgórzu zmniejsza apetyt oraz zwiększa uczucie sytości, co prowadzi do utraty masy ciała (**rycina 4**), [17].

W badaniach wykazano, że u chorych z długotrwałą, źle kontrolowaną cukrzycą typu 2, wydzielanie GLP-1 jest zmniejszone, jak również mniejsza jest też odpowiedź insulinowa na ten hormon [18]. Udowodniono, że dożylnie lub podskórnie podanie GLP-1 stymuluje wydzielanie insuliny i obniża glikemię na czczo, jak i popożytkową, a równocześnie zmniejsza wydzielanie glukagonu, zwalnia opróżnianie żołądkowe i motorykę jelit, co spowalnia wchłanianie substancji pokarmowych, powoduje uczucie sytości, a w konsekwencji prowadzi do utraty masy ciała oraz poprawy insulinowrażliwości. Wykazano natomiast, że u chorych na cukrzycę typu 2 występują cechy oporności na GIP, dlatego skupiono się jedynie na próbie poprawienia efektu inkretynowego w tej grupie chorych poprzez wykorzystanie agonistów receptora dla GLP-1 opornych na DPP-4, o znacznie dłuższym okresie półtrwania niż GLP-1 [12–14, 19–21].

Jednym z pierwszych i najlepiej poznanych agonistów receptora GLP-1 jest **eksenatyd**. Jest to syntetyczna wersja naturalnie występującego 39-aminokwasowego hormonu białkowego – eksendyny 4, która po raz pierwszy została wyizolowana z gruczołów ślinowych amerykańskiej jaszczurki *Gila monster*. Dzięki substytucji alaniny w 2. pozycji łańcucha od strony N-końca glicyną jest oporna na rozkład enzymatyczny przez DPP-4 i w porównaniu z GLP-1 charakteryzuje się dłuższym okresem biologicznego półtrwania. Czas biologicznego rozpadu wynosi około 2,4 godz., przy czym efekt kliniczny trwa około 10 godz. [21]. Eksenatyd (preparat *Byetta*) jako pierwszy inkretynomimetyk został zarejestrowany przez FDA (*Food and Drug Administration*) w roku 2005 w USA, a w 2007 r. w Europie do leczenia cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą i/lub pochodnymi sulfonylomocznika [13, 14, 19–21].

Eksenatyd jest zaledwie w 53% homologiczny z GLP-1 ssaków, ale nieomal 10-krotnie silniej pobudza na komórkach α i β trzustki, receptory dla GLP-1 i zwiększa wydzielanie insuliny w sposób zależny od stężenia glukozy, zmniejsza popożytkowe wydzielanie glukagonu i wątrobową produkcję glukozy, spowalnia opróżnianie żołądka, co warunkuje wolniejsze narastanie stężenia glukozy w krwi po posiłku oraz zmniejsza apetyt i sprzyja ubytkowi masy ciała; w przybliżeniu 50% pacjentów leczonych eksenatydem traci 5% początkowej masy ciała. Po 3 latach stosowania eksenatydu dochodzi do zmniejszenia masy ciała przeciętnie o 5,3 kg. Zmniejszenie masy ciała powoduje zmniejszenie ciśnienia skurczowego, całkowitego stężenia cholesterolu i cholesterolu LDL oraz stężenia triglicerydów, co może spowodować zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych [22–24]. Godny podkreślenia jest fakt, że eksenatyd, podobnie jak GLP-1, stymuluje wydzielanie insuliny jedynie w warunkach hiperglikemii. Po osiągnięciu stanu zbliżonego do normoglikemii stężenie insuliny jest zbliżone do

poziomu podstawowego, a zatem nie ma niebezpieczeństwa hipoglikemii. Schemat obrazujący działanie GLP-1 i eksenatydu przedstawiono na **rycynie 4**.

Jak wykazano w badaniach klinicznych, u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych nieskutecznie metforminą oraz pochodnymi sulfonilomocznika dodanie eksenatydu, w dawce 10 µg 2 razy na dobę w formie podskórnych iniekcji, obniża poziom HbA_{1c} w stopniu porównywalnym do dodania bezszczytowego analogu insuliny – glarginy, natomiast wywiera odwrotny wpływ na masę ciała: eksenatyd zmniejsza masę ciała, a glargina powoduje jego przyrost. Eksenatyd średnio obniża poziom hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) o 0,5–1,0%. Można go kojarzyć z różnymi grupami doustnych leków przeciwcukrzycowych – metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika, tiazolidinodionami oraz akarbozą. Jest dostępny we wstrzykiwaczach zawierających dawkę 5 µg lub 10 µg eksenatydu. Jego bezpieczeństwo stosowania potwierdzono w wielu badaniach klinicznych [25]. U 40–50% pacjentów stosujących eksenatyd dochodzi do powstania przeciwciał o zazwyczaj niskim mianie, niemającym wpływu na osłabienie działania leku [19]. Do najczęściej występujących objawów niepożądanych w trakcie stosowania eksenatydu należą: nudności o łagodnym bądź umiarkowanym nasileniu, rzadziej wymioty, ustępujące z czasem i biegunka. Częstość występowania objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego zależy od dawki. Dlatego w celu zmniejszenia ich częstotliwości i nasilenia zaleca się rozpoczynać leczenie dawką 5 µg, wstrzykiwaną podskórnie 2 razy na dobę przez 4 tyg. na 60 min przed posiłkiem porannym i wieczornym lub przed głównymi posiłkami w ciągu dnia z minimum 6-godzinną przerwą, a następnie jej zwiększenie do 10 µg 2 razy dziennie. Przy skojarzeniu eksenatydu z metforminą lub z pochodną sulfonilomocznika może wystąpić lekka lub umiarkowana hipoglikemia, która częściej występuje przy skojarzeniu eksenatydu z pochodną sulfonilomocznika niż z metforminą, zatem w przypadku takiego łączenia konieczne jest właściwe dopasowanie dawki pochodnej sulfonilomocznika [13, 21].

Eksenatydu nie powinno się stosować w przypadku nadwrażliwości na lek, w insulinoterapii, ciężkich zaburzeniach opróżniania żołądka i trawienia pokarmów, niewydolności nerek oraz u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia, kobiet w ciąży.

W badaniach klinicznych III fazy znajduje się preparat eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu do podawania raz, maksymalnie dwa razy na tydzień (LAR – *long-acting release*). Zapewnia on lepszą kontrolę glikemii w ciągu całej doby, a konieczność wstrzyknięcia jeden raz w tygodniu istotnie poprawia komfort życia chorych [26].

Kolejnym agonistą receptora dla GLP-1, dopuszczonym przez Europejską Agencję ds. Produktów Lekniczych w kwietniu 2009 roku do stosowania

u chorych z cukrzycą typu 2 na terenie Unii Europejskiej, jest **liraglutyd (Victoza)**. Liraglutyd jest długo działającym analogiem GLP-1, w 97% homologiczny z natywnym GLP-1, z tym, że zawiera on kwas tłuszczowy o łańcuchu złożonym z 16 atomów węgla, maskujący miejsce rozpoznawane przez DPP-4. Modyfikacja ta wraz z wydłużonym wiązaniem z albuminami powoduje zwolnienie filtracji w kłębuszkach nerkowych, wydłużając tym samym okres półtrwania po podskórnym podaniu do około 10–14 godz., dzięki czemu może być podawany raz dziennie. Podobnie jak eksenatyd, stymuluje w sposób zależny od glukozy sekrecję insuliny, poprawia wydolność komórek β u osób z cukrzycą typu 2, opóźnia opróżnianie żołądka oraz zmniejsza apetyt, co korzystnie wpływa na masę ciała. W przeprowadzonym 12 tygodniowym badaniu, w którym stosowano liraglutyd, zaobserwowano redukcję masy ciała o 1,8 kg, zaś w badaniu 14-tygodniowym o 3,0 kg [27]. Badania kliniczne wskazują na jego większą skuteczność w porównaniu z eksenatydem w obniżaniu glikemii i HbA_{1c} (o 1,0–1,5%). W badaniach nie wykazano obecności przeciwciał w odpowiedzi na stosowanie liraglutynu, a nudności o niewielkim nasileniu występowały u ok. 10–15% chorych. Zarówno w monoterapii, jak i leczeniu skojarzonym z metforminą lub tiazolidynodionami liraglutyd nie wywołuje hipoglikemii [13, 14, 19–21].

W badaniach klinicznych III fazy znajdują się kolejni agonści receptora dla GLP-1 o długim okresie działania, tj. **albiglutyd (Syncria)** i **taspoglutyd (R-1583)**. Ich okres półtrwania jest nieporównywalnie dłuższy od liraglutynu i wynosi powyżej 7 dni.

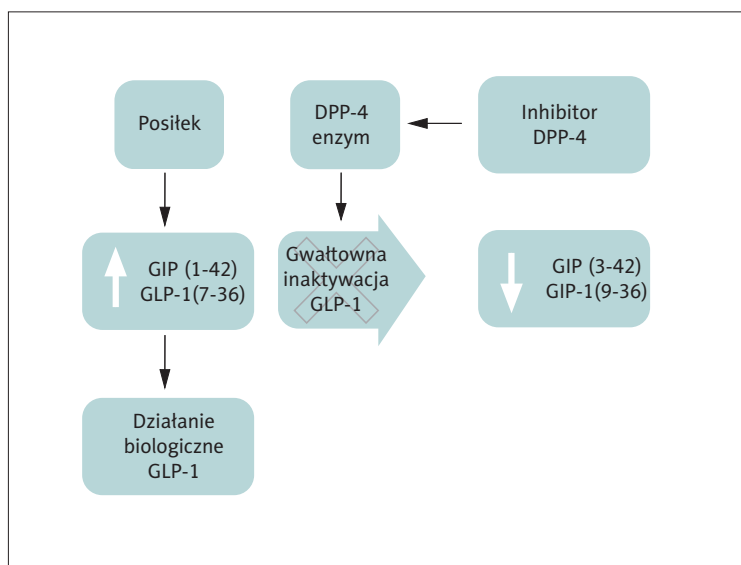
Wprowadzenie do lecznictwa inkretynomimetyków stanowi duży postęp w leczeniu cukrzycy typu 2, ponieważ aktywacja receptorów dla GLP-1 w komórkach β poprawia ich funkcję i żywotność oraz spowalnia przebieg choroby.

Podstawową wadą syntetycznych agonistów receptora GLP-1 są wysokie koszty produkcji oraz konieczność ich podawania w postaci iniekcji podskórnych. Fakt ten był niewątpliwie bodźcem do rozwoju drugiego kierunku badawczego, którego celem było otrzymanie selektywnego inhibitora DPP-4 i zahamowanie degradacji endogenego GLP-1.

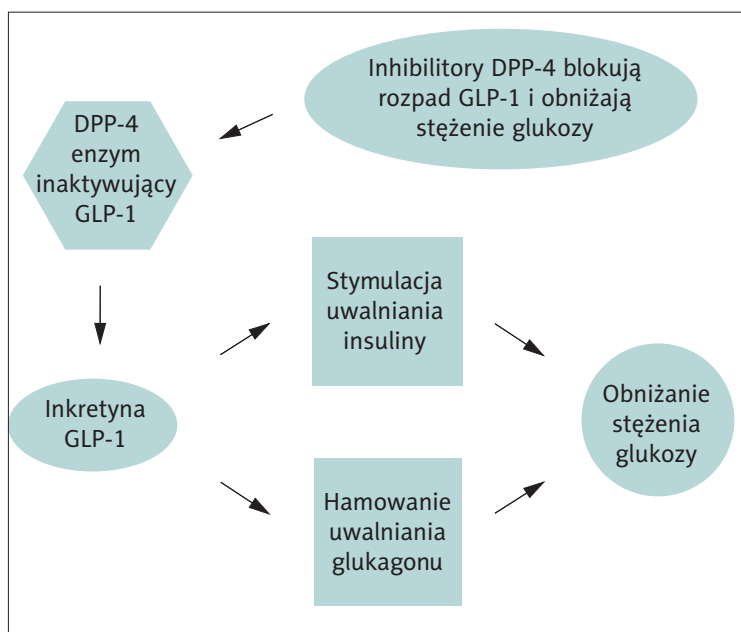
Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4)

Gliptyny, czyli syntetyczne inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), są najnowszą grupą leków

W badaniach wykazano, że u chorych z długotrwałą, źle kontrolowaną cukrzycą typu 2, wydzielanie GLP-1 jest zmniejszone, jak również mniejsza jest też odpowiedź insulinowa na ten hormon. Udowodniono, że dożylnie lub podskórne podanie GLP-1 stymuluje wydzielanie insuliny i obniża glikemię na czczo, jak i poposiłkową, a równocześnie zmniejsza wydzielanie glukagonu, zwalnia opróżnianie żołądkowe i motorykę jelit, co spowalnia wchłanianie substancji pokarmowych, powoduje uczucie sytości, a w konsekwencji prowadzi do utraty masy ciała oraz poprawy insulinowrażliwości.



Rycina 5. Wpływ hamowania aktywności DPP-4 na posiłkowe wydzielanie insuliny (rys. Dawid Cebo)



Rycina 6. Mechanizm działania inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (rys. Dawid Cebo)

wprowadzonych do leczenia cukrzycy typu 2. Leki te zwiększają stężenie endogenego glukagonopodobnego peptydu 1 poprzez hamowanie enzymatycznej degradacji glukagonopodobnego peptydu (GLP-1), [28].

Dipeptydylopeptydaza 4 jest enzymem należącym do grupy proteaz serynowych, które pośredniczą w reakcji odłączania N-końcowego dipeptydu z peptydów, takich jak GLP-1 i GIP, w których przedostatnim aminokwasem jest prolina lub alanina. Szybkie odszczepienie dipeptydowego fragmentu prowadzi do powstania nieaktywnych biologicznie metabolitów lub metabolitów działających jako antagoniści

receptora dla GLP-1 (9-36 amid GLP-1), [12, 15, 28]. Hamowanie aktywności DPP-4 zapobiega inaktywacji glukagonopodobnego peptydu 1, co wzmacnia i wydłuża działanie biologiczne uwalnianego endogennie hormonu inkretynowego w odpowiedzi na posiłek (**rycina 5**).

Zablokowanie aktywności DPP-4 pozwala naturalnym inkretynom (GIP, GLP-1) dłużej stymulować sekrecję insuliny oraz hamować wydzielanie glukagonu, doprowadzając do obniżenia glikemii i supresji wątrobowej glukoneogeny, jak również wywierać działanie protekcyjne w odniesieniu do komórek β wysp trzustkowych (**rycina 6**). Redukcja HbA_{1c} pod wpływem ich stosowania wynosi 0,5–1%. W porównaniu z agonistami receptora dla GLP-1 wydają się mieć jednak marginalny wpływ na spowolnienie opróżniania żołądka i brak wpływu na uczucie sytości czy utratę masy ciała.

Dotychczas z grupy inhibitorów DPP-4 najlepiej poznano: sitagliptynę (*Januvia*), dopuszczoną przez FDA i zarejestrowaną w Unii Europejskiej w marcu 2007 r., jako pierwszy lek z tej grupy, wildagliptynę (*Galvus*) zarejestrowaną we wrześniu 2007 r. do leczenia niedostatecznie wyrównanej cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z innym lekiem doustnym oraz zapobiegającą przez FDA w lipcu 2009 – saksagliptynę (*Onglyza*) [14, 20, 21]. W III fazie badań klinicznych pozostaje alogliptyna [21].

Inhibitory DPP-4 są zarejestrowane do stosowania w monoterapii oraz w skojarzeniu z metforminą, tiazolidynodionami i pochodnymi sulfonilomocznika. Główną zaletą inhibitorów DPP-4 jest ich forma doustna, stosowana niezależnie od posiłków, zwykle 1–2 razy na dobę, brak wpływu na masę ciała oraz niewielka, porównywalna z placebo, liczba działań niepożądanych [21, 28]. Leczenie inhibitorami DPP-4 nie wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych, natomiast może prowadzić do wystąpienia zapalenia błony śluzowej nosa i gardła (częściej w przypadku sitagliptyny), zakażeń układu moczowego czy bóli głowy (częściej w przypadku wildagliptyny). Wzrost ryzyka infekcji jest najprawdopodobniej wynikiem niedoboru DPP-4 koniecznej do kontroli układu immunologicznego. Ryzyko hipoglikemii związane ze stosowaniem inhibitorów DPP-4 jest niewielkie i wynika raczej z leczenia skojarzonego, zwłaszcza z pochodnymi sulfonilomocznika [29]. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii, należy zmniejszyć dawkę przyjmowanego jednocześnie sulfonilomocznika.

Sitagliptyna (*Januvia*)

Stosowana jest u chorych na cukrzycę typu 2 w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi oraz w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami hipoglikemizującymi. Zwykle podawana jest w dawce 100 mg raz na dobę, podczas posiłku lub niezależnie od posiłku.

Wildagliptyna (*Galvus*)

Stosowana jest w leczeniu cukrzycy typu 2 u chorych niedostatecznie wyrównanych przy terapii dwoma lekami doustnymi. Może być stosowana w skojarzeniu z metforminą, tiazolidynodionem lub pochodną sulfonilomocznika, jakkolwiek w połączeniu z sulfonilomocznikiem zaleca się ją stosować tylko u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować metforminy. Zalecane dawkowanie – 50 mg dwa razy dziennie, rano i wieczorem.

Saksagliptyna (*Onglyza*)

Stosowana u pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 w raz dziennie dawce 2,5 mg lub 5 albo 10 mg. Jest dobrze tolerowana, nie powoduje przyrostu masy ciała, nie wymaga zmiany dawki w zależności od wieku, płci, a także w przypadkach różnego stopnia uszkodzenia funkcji wątroby [30].

Terapia cukrzycy typu 2 oparta na inhibitorach DPP-4 stanowi nowość i podlega bacznej obserwacji oraz ocenie pod kątem działań niepożądanych, poza tym jest kosztowna i dlatego zapewne nie znalazła się w alternatywnym algorytmie leczenia farmakologicznego cukrzycy typu 2 zaproponowanym przez ADA i EASD [11]. Biorąc jednak pod uwagę, że gliptyny, podobnie jak inkretynomimetyki, przywracają prawidłowe funkcjonowanie osi jelitowo-trzustkowej, wydaje się, że ta grupa leków w przyszłości będzie stanowiła nową i atrakcyjną możliwość terapii u chorych na cukrzycę typu 2.

Otrzymano: 2009.08.17 · Zaakceptowano: 2009.09.30

Piśmiennictwo

- King H., Aubert R. E., Herman W. H.: Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998, 21: 1414–1431.
- Wild S., Roglic G., Green A., et al: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004, 27: 1047–1053.
- Czech A.: Rola lekarza rodzinnego w opiece diabetologicznej. *Przew. Lek.* 2009, 12(2): 20–21.
- Kahn C. R.: Banting Lecture. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. *Diabetes* 1994, 43: 1066–1084.
- Luźniak P., Marek J., Kowrach M., Wojciechowska-Luźniak A.: Zmiany w standardach farmakoterapii cukrzycy typu 2 – specjalne znaczenie metforminy. *Przew. Lek.* 2009, 12(2): 34–40.
- Filipek B.: Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego. *Farm. Pol.* 2009, 65(6): 425–438
- Skyler J. S., Bergenstal R., Bonow R. O. et al.: American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE and VADT diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009, 32: 187–192.
- Nathan D. M.: Finding new treatments for diabetes – how many, how fast ...how good? *N. Engl. Med.* 2007, 356: 437–440.
- Srinivasan B. T., Jarvis J., Khunti K., Davies M. J.: Recent advances in the management of type 2 diabetes: a review. *Postgrad. Med. J.* 2008, 84: 524–531.
- Want L. L., Ratner R. E.: Pramlintide: a new tool in diabetes management. *Current Diabetes Reports* 2006, 6: 344–349.
- Nathan D. M., Buse J., Davidson M. B., et al: Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008, 31: 1–11.
- Kluz J., Adamiec R.: Nowe perspektywy terapii chorych na cukrzycę typu 2 oparte na glukagonopodobnym peptydzie 1 (GLP-1) i żołądkowym peptydzie hamującym (GIP). *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2006, 60, 15–23.
- Wróbel M., Szymborska-Kajane A., Grzeszczak W., Strojek K.: Miejsce eksenatydu w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2. *Przegląd Kardi-diabetologiczny* 2007, 2(4): 234–240.
- Wróbel M., Szymborska-Kajane A., Psurek A., et al.: Zastosowanie preparatów poprawiających efekt inkretynowy w leczeniu cukrzycy typu 2. *Przew. Lek.* 2008, 3: 24–31.
- Drucker D. J., Nauck M. A.: The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006, 368: 1696–1705.
- Li Y., Hansiota T., Yusta B.: Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J. Biol. Chem.* 2003, 278: 471–478.
- Nauck M. A., Baller B., Meier J. J.: Gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes* 2004, 53(Suppl.3): S190–S196.
- VilSBoll T., Holst J. J.: Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2004, 47: 357–366.
- Witek P.: Leki działające na układ inkretynowy stosowane w leczeniu cukrzycy. *Terapia* 2007, 15(5): 53–61.
- Matuszek B., Lenart-Lipińska M., Nowakowski A.: Hormony inkretynowe w leczeniu cukrzycy typu 2. Część II. Inkretyny – nowe możliwości farmakoterapii cukrzycy typu 2. *Endokrynol. Pol.* 2008, 59(4): 322–329.
- Czech A.: Miejsce inkretynomimetyków i leków zwiększających stężenie inkretyn w leczeniu cukrzycy typu 2. *Przew. Lek.* 2009, 12(2): 48–53.
- Schnabel C., Wintle M., Kolterman O.: Metabolic effects of the incretin mimetic exenatide in the treatment of type 2 diabetes. *Vasc. Health Risk Manag.* 2006, 2(1): 69–76.
- Mafong D. D., Henry R. R.: Exenatide as a treatment for diabetes and obesity: implications for cardiovascular risk reduction. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2008, 10: 55–60.
- Sulisto M., Carothers C., Mangat M., et al.: Leczenie analogami GLP-1: nowa klasa leków przeciw cukrzycowych o potencjalnym działaniu kardioprotekcyjnym. *Kardiologia po Dyplomie* 2009, 8(7): 71–78.
- Amori R. E., Lau J., Pittas A. G.: Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007, 298: 194–206.
- Kim D., MacConnell L., Zhuang D., et al.: Effects of once-weekly dosing of a long acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007, 30: 1487–1493.
- Visbril T., Zdravkovic M., Le-Thi T., et al.: Liraglutide, a long-acting human GLP-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007, 30: 1608–1610.
- Richter B., Bandera-Echtler E., Bergerhoff K., Lerch Ch.: Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Vasc. Health Risk Manag.* 2008, 4(4): 753–768.
- Amori R. E., Lau J., Pittas A. G.: Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systemic review and meta-analysis. *JAMA* 2007, 11, 1940206.
- Patel Ch., Castaneda L., Frevert U., et al.: Single-dose pharmacokinetics and safety of saxagliptin in subjects with hepatic impairment compared with healthy subjects. *Diabetes*, 2008, Abstract book, 68th Scientific Sessions ADA, A-154, Abstr. 517-P.

Inhibitory DPP-4 są zarejestrowane do stosowania w monoterapii oraz w skojarzeniu z metforminą, tiazolidynodionami i pochodnymi sulfonilomocznika. Główną zaletą inhibitorów DPP-4 jest ich forma doustna, stosowana niezależnie od posiłków, zwykle 1–2 razy na dobę, brak wpływu na masę ciała oraz niewielka, porównywalna z placebo, liczba działań niepożądanych.