



Hormony inkretynowe w leczeniu cukrzycy typu 2. Część II. Inkretyny — nowe możliwości farmakoterapii cukrzycy typu 2

Incretin hormones in the treatment of type 2 diabetes.

Part II. Incretins — new possibilities for pharmacotherapy of type 2 diabetes

Beata Matuszek, Monika Lenart-Lipińska, Andrzej Nowakowski

Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny, Lublin

Streszczenie

W patogenezie cukrzycy typu 2 narastającej insulinooporności towarzyszy dysfunkcja komórek β wysp trzustkowych. Podejrzewa się, że u podłoża tej patologii leży defekt inkretynowy hormonów jelitowych, polegający na zmniejszonej sekrecji glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) z jednocześnie zachowanym efektem insulintropowym, podczas gdy wydzielanie polipeptydu insulintropowego zależnego od glukozy (GIP) pozostaje w granicach fizjologicznych, ale jego działanie ulega znacznemu upośledzeniu, przede wszystkim z powodu całkowitej utraty normalnej możliwości stymulacji drugiej fazy wydzielania insuliny. Możliwość naprawy farmakologicznej tego defektu stwarza szansę przyczynowego leczenia cukrzycy i podstawę dla rozwoju badań nad nową grupą leków hipoglikemizujących. Wobec tego obecnie przeprowadza się badania nad rozwojem analogów GLP-1 lub też aktywacją receptorów GLP-1 (agoniści GLP-1), jak również inhibitorów dipeptydylo-peptydazy IV (DPP-IV) — enzymu odpowiedzialnego za proteolizę inkretyn w leczeniu cukrzycy. Wielokierunkowe, glukoregulacyjne działanie tych leków, skierowane na patogenезę choroby, przywracając prawidłowe funkcjonowanie osi inkretynowo-trzustkowej, zapewnia pełne wyrównanie metaboliczne i poprawia jakość życia chorych na cukrzycę. (Endokrynol Pol 2008; 59 (4): 322–329)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, defekt inkretynowy, agoniści GLP-1, inhibitory DPP-IV

Abstract

In the pathogenesis of diabetes type 2, increasing insulin resistance is accompanied by dysfunction of pancreatic islet β cells. It is hypothesized that at the basis of this pathology lies an incretin defect of insulintropic gut-derived hormones, relying on decreased secretion of GLP-1 (glucagon-like peptide 1), with preserved insulintropic effect, whereas GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide) secretion remains within physiological limits, but its action is mostly impaired due to total loss of possibility for stimulation of the second phase insulin secretion.

Possibilities for pharmacological correction of incretin defect create an opportunity of causative treatment of diabetes and provide basis for development of research on a new group of drugs which promote hypoglycemia. In the presence of these findings there are many ongoing clinical studies with the use of GLP-1 analogues or GLP-1 receptors activators (GLP-1 agonists), as well as the inhibitors of dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV), the enzyme responsible for incretin proteolysis, in the treatment of type 2 diabetes.

Multidirectional, glucoregulative mechanism of action of these drugs, aiming at the pathogenesis of the disease, restores the proper function of the intestinal-pancreatic axis in subjects with type 2 diabetes and ensures good metabolic control and improvement in quality of life in this group of patients. (Pol J Endocrinol 2008; 59 (4): 322–329)

Key words: type 2 diabetes, incretin defect, GLP-1 agonists, DPP-IV inhibitors

Wstęp

Głównymi przyczynami, zarówno rozwoju, jak i postępu cukrzycy typu 2 są narastająca insulinooporność wraz z towarzyszącymi zaburzeniami funkcji wydzielniczej komórek β wysp trzustkowych. Dysfunkcję komórek β , polegającą na utracie zdolności wydzielania insuliny w odpowiedzi na zmiany glikemii, obserwuje

się już w stanie przedcukrzycowym. U tych pacjentów wykazano utratę pulsacyjnego charakteru, stymulowanej glukozą, sekrecji insuliny, z upośledzeniem jej I fazy, której początkowo towarzyszy wyrównawcza hiperinsulinemia. Natomiast w jawnej klinicznie cukrzycy typu 2 obserwuje się dalsze nasilenie defektu wydzielania insuliny, przejawiające się zarówno brakiem pierwszej, jak i upośledzeniem jej drugiej, przedłużonej fazy.



Dr med. Beata Matuszek, Katedra i Klinika Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 00-954 Lublin, tel./faks: 081 724 46 68/9, e-mail: bmm@2com.pl

Opisywanym zaburzeniom kinetyki wydzielania insuliny towarzyszą jednocześnie zmiany jakościowe i ilościowe tego hormonu, wraz z dominującą hipoinsulinemią [1]. U osób ze świeżo rozpoznaną chorobą stwierdzono ponad 60-procentowe zmniejszenie masy komórek β w porównaniu z osobami zdrowymi. Mimo zastosowania doustnej terapii hipoglikemizującej czy leczenia insuliną, obserwuje się dalszą, postępującą niewydolność komórki β [2, 3]. Obserwacje wielu badaczy świadczą o tym, że zaburzona sekrecja insuliny prawdopodobnie stanowi konsekwencję, a nie pierwotną przyczynę cukrzycy typu 2 [2]. Poszukując wyjaśnienia podłoża tej patologii, przyjęto hipotezę upośledzonego efektu insulinotropowego hormonów jelitowych, zwanych też hormonami inkretynowymi. Inkretyny bowiem odgrywają ważną rolę w regulacji homeostazy glukozy u osób zdrowych i odpowiadają za 50–70% odpowiedzi insulinowej na posiłek. Głównymi mediatorami efektu inkretynowego są polipeptyd insulinotropowy zależny od glukozy (GIP, *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) oraz glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*). W szczególowej analizie defektu inkretynowego u chorych na cukrzycę typu 2 udowodniono, że wydzielanie GIP pozostaje w granicach fizjologicznych, podczas gdy sekrecja GLP-1 jest istotnie zmniejszona. Jednocześnie zachowany jest insulinotropowy efekt GLP-1, natomiast efekt GIP ulega znacznemu upośledzeniu [4]. Omówiony defekt inkretynowy u chorych na cukrzycę typu 2, według wyników badań Knopa i wsp., najprawdopodobniej jest zaburzeniem wtórnym, będącym konsekwencją zaburzeń metabolicznych prowadzących do cukrzycy, a nie pierwotnym zjawiskiem patogenetycznym [5]. Wobec tego, logicznym postępowaniem terapeutycznym wydaje się substytucyjne podawanie GLP-1 w celu zredukowania jego niedoboru, ponieważ pomimo fizjologicznie zachowanej, ilościowej odpowiedzi ze strony GIP często stwierdza się oporność na ten peptyd [6].

Dlatego niezwykle obiecujące są wyniki badań klinicznych z zastosowaniem analogów GLP-1, jak również inhibitorów dipeptydylo-peptydazy IV (DPP-IV, *inhibitors of dipeptidyl peptidase IV*), enzymu odpowiedzialnego za proteolizę inkretyn. Przywrócenie prawidłowego funkcjonowania osi jelitowo-trzustkowej u chorych na cukrzycę typu 2 stwarza nowe możliwości terapii hipoglikemizującej, celowanej w patogenezę choroby i poprawy jakości życia w tej grupie pacjentów.

Przeciwcukrzycowe działania GLP-1 i agonistów receptora dla GLP-1 (eksenatyd, liraglutyd)

Wykorzystując wielokierunkowe, przeciwcukrzycowe działanie GLP-1, zastosowano go u chorych na cukrzycę

typu 2. Nauck i wsp. wykazali, że ciągła infuzja dożylna GLP-1 u chorych z niewyrównaną cukrzycą typu 2 zwiększa sekrecję insuliny, czego efektem jest wyrównanie glikemii, zwłaszcza glikemii na czczo [7].

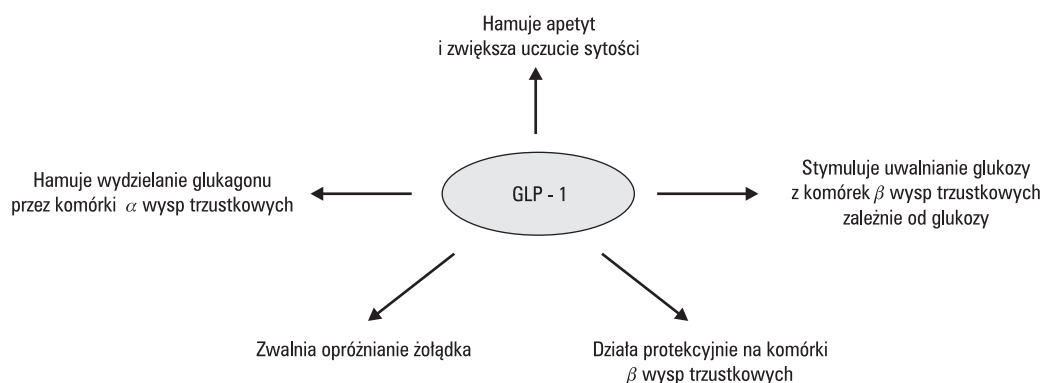
Skuteczność przeciwcukrzycową GLP-1, tym razem podawanego w ciągłej infuzji podskórnej, potwierdził Zander [8], wskazując na wyrównanie dobowe glikemii oraz obniżenie stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) w ciągu 6 tygodni leczenia. Jednakże ciągłe podawanie natywnego GLP-1 drogą dożylną czy podskórną, wynikające z bardzo krótkiego okresu półtrwania, nie jest wygodne dla pacjenta w długoterminowym leczeniu, wobec tego kolejnym krokiem było stworzenie długodziałających agonistów GLP-1, opornych na działanie DPP-IV lub też inhibitorów DPP-IV.

Eksenatyd jest syntetyczną postacią eksendyny 4, fizjologicznie występującego 39-aminokwasowego hormonu peptydowego, oryginalnie wyizolowanego z wydzieliny gruczołów ślinowych jaszczurki Gila Monster, który ma podobną (w ok. 50%) sekwencję aminokwasową do GLP-1 [9]. Wykazuje on wiele glukoregulacyjnych działań charakterystycznych dla tej endogennej inkretyny, dlatego też określa się go pojęciem analogu GLP-1 bądź agonisty dla receptora GLP-1. Zwiększa zależne od glukozy wydzielanie insuliny i przywraca jej szybką fazę, hamuje wydzielanie glukagonu i glukoneogenezę wątrobową, co przyczynia się w istotny sposób do normalizacji glikemii zarówno na czczo, jak i poposiłkowej. Ponadto zwalnia tempo opróżniania żołądka i ogranicza — w mechanizmie ośrodkowym, jak i obwodowym — przyjmowanie pokarmów, co skutkuje trwałą, postępującą redukcją masy ciała. Na szczególną uwagę zasługuje unikalne działanie troficzne GLP-1 na komórki β wysp trzustkowych [10] (ryc. 1).

Eksenatyd jest oporny na proteolityczne działanie DPP-IV, co zdecydowanie wydłuża jego czas działania w porównaniu z GLP-1. Okres półtrwania tego analogu waha się w granicach 60–90 min, natomiast jego efektywne stężenie we krwi utrzymuje się przez 4–6 godzin po iniekcji podskórnej [11].

Skuteczność kliniczną eksenatydu u chorych na cukrzycę typu 2 potwierdzono w wielu badaniach klinicznych, w których brali udział także autorzy niniejszej pracy.

Oceniano wyrównanie metaboliczne u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych dotychczas nieskutecznie jedynie metforminą, pochodną sulfonilomocznika, bądź łącznie — terapią skojarzoną. Trzydziestotygodniowe leczenie eksenatydem — w dawce początkowej 5 μ g, a następnie 10 μ g, dwa razy dziennie przed śniadaniem i kolacją — spowodowało obniżenie stężenia HbA_{1c} w granicach od $0,86 \pm 0,11\%$ do $0,77 \pm 0,23\%$ w porównaniu ze wzrostem o $0,1–0,2\%$ w grupie otrzymującej placebo. Ponadto obserwowano postępującą



Rycina 1. Działanie biologiczne GLP-1

Figure 1. Biological action of GLP-1

redukcję masy ciała, adekwatnie do zwiększanej dawki leku. W 30. tygodniu badania masa ciała zmniejszyła się w granicach $2,8 \pm 0,5$ kg do $1,6 \pm 0,3$ kg u pacjentów otrzymujących eksenatyd w dawce $10 \mu\text{g}$ w porównaniu z grupą kontrolną [12–14]. Po wydłużeniu czasu trwania badania do 82 tygodni stwierdzono utrzymywanie się tendencji redukującej w zakresie HbA_{1c} ($1,1 \pm 0,4\%$) i masy ciała ($4,4 \pm 0,8$ kg), a u 48% pacjentów osiągnięto stężenie HbA_{1c} mniejsze lub równe 7% [15].

W kolejnym badaniu oceniano, czy eksenatyd może stanowić alternatywną terapię dla długodziałającego analogu insuliny ludzkiej, glarginy u otyłych chorych na cukrzycę typu 2, którzy nie osiągnęli wyrównania metabolicznego przy zastosowaniu dotychczasowej terapii hipoglikemizującej. Oba badane leki zdecydowanie obniżały stężenie HbA_{1c} (średnio o 1,1%), jednakże pacjenci leczeni eksenatydem osiągnęli redukcję masy ciała (średnio o 2,3 kg), natomiast ci otrzymujący insulinę jej przyrost powyżej 1 kg [16].

Wiele leków doustnych stosowanych w leczeniu cukrzycy (pochodne sulfonilomocznika, tiazolidynediony), jak i preparaty insuliny ludzkiej, powodują trwałą przyrost masy ciała, co wpływa niekorzystnie na profil wyrównania metabolicznego, w tym ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, często mimo redukcji HbA_{1c} . Na tym tle efekty działania eksenatydu są wyjątkowo korzystne i motywują pacjentów do leczenia.

Najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym w badaniach klinicznych były objawy żołądkowo-jelitowe, zwłaszcza nudności, o różnym stopniu nasilenia i częstości występowania (39–48% pacjentów, w zależności od stosowanej dawki eksenatydu; odpowiednio: $5 \mu\text{g}$ i $10 \mu\text{g}$). Objawy te zwykle pojawiały się na początku leczenia, krótko po posiłku poprzedzonym podaniem leku i ustępowały u większości chorych w miarę trwania terapii, po 4–8 tygodniach. Natomiast hipoglikemie, zwykle łagodne lub umiarkowane, występowały z większą częstością jedynie w przypadku

skojarzenia leku z pochodnymi sulfonilomocznika (u 15% i 25% pacjentów, odpowiednio dla dawki eksenatydu $5 \mu\text{g}$ i $10 \mu\text{g}$), natomiast pojawiały się rzadko przy jednoczesnej terapii metforminą [17]. Jest to kolejne, ciekawe spostrzeżenie wynikające z mechanizmu działania tego leku, bowiem jego insulinotropowy efekt ma charakter glukozozależny w przeciwieństwie do pochodnych sulfonilomocznika, które zwiększają wydzielanie insuliny, niezależnie od aktualnej glikemii, wywierając przez to niekorzystne konsekwencje metaboliczne, w tym niedocukrzenia [18]. Wobec tego w przypadku łączenia analogów GLP-1 i pochodnych sulfonilomocznika, po uzyskaniu normoglikemii, należy wziąć pod uwagę ewentualną redukcję dawki sulfonilomocznika lub nawet jego odstawienie. Autorzy niniejszej pracy uważają, że łączenie analogów GLP-1 z pochodnymi sulfonilomocznika jest niekorzystne, mimo istnienia takiej rejestracji, ze względu na podobny mechanizm działania obu leków.

U prawie połowy pacjentów (40–50%) otrzymujących w leczeniu eksenatydu dochodzi do powstawania przeciwciał, jednak w mianie, które nie upośledza jego biologicznego działania [12].

Eksenatyd (Byetta, firma Lilly) zarejestrowano w Stanach Zjednoczonych w 2005 roku, natomiast w krajach Unii Europejskiej w listopadzie 2006 roku, jako lek dla chorych na cukrzycę typu 2 skojarzoną z otyłością, w monoterapii lub terapii skojarzonej z metforminą i/lub pochodną sulfonilomocznika bądź tiazolidynedionem.

Leku nie powinno się stosować u chorych na cukrzycę typu 1, ponieważ nie znajduje on patogenetycznego uzasadnienia w leczeniu tych pacjentów, chociaż biorąc pod uwagę jego właściwości troficzne na komórki β wydaje się, że potencjalnie mógłby znaleźć swoje miejsce i w tej terapii. Dodatkowo w wielu badaniach doświadczalnych udowodniono, że GLP-1, może hamować apoptozę komórek β , ponieważ utrzymuje je w równowadze między apoptozą a proliferacją [19, 20].

Spostrzeżenie to ma duże znaczenie, bowiem świadczy o tym, że GLP-1, a potencjalnie także jego analogi, mogą być użyteczne w zahamowaniu nasilonej apoptozy komórek β , chociaż dotychczas nie ustalono jeszcze w jakim stopniu proces ten występuje u ludzi.

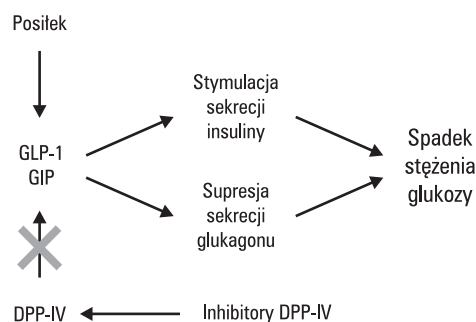
Leku nie powinno się stosować u pacjentów z niewydolnością nerek, kiedy klirens kreatyniny jest poniżej 30 ml/min [21]. Ponadto nie wymaga on modyfikacji dawki leczniczej w przypadku kojarzenia ze statynami, digoksyną, inhibitorami enzymu konwertującego czy antykoagulantami. Jednakże, zmniejszając wchłanianie, może obniżać terapeutyczne stężenie we krwi leków, takich jak: antybiotyki czy leki antykoncepcyjne [22].

Zastosowanie eksenatydu poza wymienionymi już korzyściami poprawia także komfort życia pacjentów, ponieważ nie wymaga dostosowywania dawek leku do aktualnej glikemii, co ułatwia codzienne leczenie. Komfort ten może zdecydowanie poprawić preparat eksenatydu o powolnym uwalnianiu, podawany podskórnie raz w tygodniu (Exenatyd LAR). Kim i wsp. wykazali korzystne efekty tej formy eksenatydu podawanego w dawkach 0,8 mg i 2 mg u chorych na cukrzycę typu 2, których dotychczas leczono nieskutecznie, modyfikując styl życia i/lub podając metforminę. W grupie pacjentów otrzymujących 2 mg leku w jednej iniekcji na tydzień przez 16 tygodni uzyskano redukcję wartości HbA_{1c} o 1,7%, natomiast aż u 86% badanych stwierdzono HbA_{1c} poniżej 7%. Chorzy otrzymujący mniejszą dawkę leku (0,8 mg) także obniżyli średnią wartość HbA_{1c} o 1,4%, chociaż tylko u 36% badanych zanotowano HbA_{1c} mniejsze niż 7% [23]. Wydaje się więc, że ta forma leku będzie miała szersze zastosowanie i większą akceptację pacjentów.

Liraglutyd jest długodziałającym analogiem GLP-1, częściowo opornym na proteolityczne działanie DPP-IV. Ze względu na długi okres półtrwania, w zakresie 10–14 godzin po podskórnym podaniu, może być podawany tylko raz na dobę. Stosowany przez tydzień u chorych na cukrzycę typu 2 istotnie poprawiał 24-godzinną kontrolę glikemii [24]. Nauck i wsp. w swoich badaniach wykazali nie tylko zmniejszenie glikemii na czczo, poposiłkowej, redukcję HbA_{1c} nawet o 1,75%, ale także redukcję masy ciała u chorych na cukrzycę typu 2 otrzymujących liraglutyd raz dziennie [25]. Nie stwierdzono obecności przeciwciał powstających podczas stosowania liraglutytu [11].

Inhibitory DPP-IV (sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna)

Nową grupą leków zarejestrowaną do leczenia cukrzycy typu 2 są gliptyny, syntetyczne inhibitory DPP-IV. Zahamowanie aktywności DPP-IV, nieswoistego pro-



Rycina 2. Mechanizm działania inhibitorów DPP IV

Figure 2. Mechanism of action of DPP-IV inhibitors

teolitycznego enzymu, należącego do grupy proteaz serynowych, dla którego substratami są naturalne hormony inkretynowe, dało nowe możliwości terapeutyczne w cukrzycy typu 2 [26]. Fizjologicznie inkretyny uwolnione pod wpływem stymulacji za pomocą bodźca, jakim jest posiłek, mają bardzo krótki okres półtrwania w surowicy i niemalże natychmiast ulegają biodegradacji przez DPP-IV. Obserwacja ta przyczyniła się do rozpoczęcia badań dotyczących poszukiwań selektywnych inhibitorów tego kluczowego enzymu, aby poprawić funkcjonowanie osi jelitowo-trzustkowej u chorych na cukrzycę. Zablockowanie aktywności DPP-IV pozwala naturalnym inkretynom dłużej wywierać antydiabetogenne działanie — stymulować sekrecję insuliny oraz hamować uwalnianie glukagonu, doprowadzając do obniżenia glikemii i supresji wątrobowej glukoneogenezy (ryc. 2).

W badaniach eksperymentalnych, przeprowadzonych na zwierzętach pozbawionych aktywności DPP-IV, zaobserwowano w surowicy niższe stężenia glukozy po obciążeniu wraz z podwyższonymi stężeniami GLP-1 i insuliny [27, 28]. Niezwykle interesujące okazały się również obserwacje, że zwierzęta te nie przybierały na wadze oraz zachowywały insulinowrażliwość, mimo stosowania diety bogatotłuszczowej [29]. Popsilik i wsp., w swoich badaniach przeprowadzonych na szczurach, wykazali, że leczenie inhibitorami DPP-IV hamuje apoptozę komórek β oraz przyczynia się do ich neogenezy, najprawdopodobniej w mechanizmie zależnym od działania inkretyn [30].

Dotychczas najlepiej poznano 3 gliptyny, będące wysoce selektywnymi, odwracalnymi inhibitorami DPP-IV: sitagliptyna (MK-431, Merck), wildagliptyna (LAF237, Novartis) oraz saksagliptyna (BMS-477118, Bristol-Myers Squibb). Zsyntetyzowano również nowe preparaty z tej grupy terapeutycznej, które poddaje się badaniom doświadczalnym i klinicznym [31, 32]. Trwają nadal badania kliniczne III fazy nad wildagliptyną (Galvus) i saksagliptyną, natomiast sitagliptyna (Januvia) została zarejestrowana pod koniec 2006 roku przez Amery-

kańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do leczenia cukrzycy typu 2 w monoterapii lub terapii skojarzonej z metforminą czy agonistami receptora PPAR γ [33] i znalazła swoje miejsce w najnowszych wytycznych dotyczących farmakoterapii cukrzycy [34]. Od niedawna dostępny na rynku jest również preparat złożony z sitagliptyny w połączeniu z metforminą (Janumet), dostępny w dawkach 50/500 mg oraz 50/1000 mg odpowiednio sitagliptyny i metforminy, stosowany dwa razy na dobę wraz z posiłkiem. We wrześniu 2007 roku Komisja Europejska przyznała firmie Novartis Europharm Limited pozwolenie na wprowadzenie preparatu Galvus do leczenia cukrzycy typu 2, ważne na terytorium całej Unii Europejskiej.

Gliptyny można łączyć z pochodnymi sulfonilomocznika, zwłaszcza u pacjentów nietolerujących metforminy bądź z przeciwwskazaniami do jej stosowania. Zaobserwowano znaczącą poprawę kontroli glikemii po włączeniu wildagliptyny w dawce 50 mg lub 100 mg na dobę u pacjentów nieskutecznie leczonych glimepirydem, zwłaszcza w grupie powyżej 65. roku życia [35]. Należy jednak pamiętać, że taka kombinacja leków może zwiększać istotnie ryzyko hipoglikemii.

Niewątpliwą zaletą tych leków jest forma doustna, stosowana niezależnie od posiłków, zwykle 1–2 razy w ciągu doby oraz niewielka, jak dotąd, porównywalna z placebo, liczba działań niepożądanych [36]. W swoim działaniu biologicznym gliptyny prawdopodobnie są słabsze niż inkretynomimetyki, co szczegółowo przedstawiono w tabeli I.

Wykazano brak wpływu posiłku na biodostępność i farmakokinetykę tych leków. Metabolizowane są one głównie przez nerki i w niewielkim stopniu przez przewód pokarmowy, wobec tego łagodne i umiarkowane uszkodzenia wątroby nie stanowią przeciwwskazania do stosowania tych leków. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek zaleca się redukcję dawki w zależności od wielkości przesączania kłębuszkowego. Nie wykazano, aby sitagliptyna wpływała na farmakokinetykę metforminy, glibenklamidu, simwastatyny, rosiglitazonu, doustnych środków antykoncepcyjnych czy warfaryny, natomiast w niewielkim stopniu zwiększa stężenie digoksyny we krwi [37]. W badaniach klinicznych, w których stosowano sitagliptynę zarówno w mono-, jak i w politerapii, całkowita częstość działań niepożądanych była zbliżona do placebo, zaś najczęściej występowały bóle i zawroty głowy oraz dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego [38]. Aschner i wsp. opublikowali wyniki randomizowanego badania kontrolowanego placebo z podwójnie ślełą próbą, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sitagliptyny w monoterapii u pacjentów z niewyrównaną metabolicznie cukrzycą [39]. Wykazali, że sitagliptyna stosowana w monoterapii poprawia 24-godziną kontrolę

Tabela I. Porównanie mechanizmu działania oraz efektów leczniczych analogów GLP-1 i inhibitorów DPP-IV

Table I. Comparison of mechanisms of action and therapeutic effects of GLP-1 analogs and DPP-IV inhibitors

	GLP-1	DPP-IV
Glukozależne wydzielanie insuliny	↑↑	↑
Wpływ na sekrecję glukagonu	↓↓	↓
Insulinowrażliwość	↑↑	↑
Opróżnianie żołądka	↓↓	↓
Łaknienie	↓↓	↓
Masa ciała	↓↓ lub ↓	↔ lub ↓
Dostosowywanie dawki leku według glikemii	nie	nie

Działania niepożądane:

Hipoglikemia	↔ lub ↑	↔
Nudności, wymioty	↑↑	↔
Biegunka	↔ lub ↑	↔
Bóle brzucha	↔ lub ↑	↔
Zaparcia	↔ lub ↑	↔
Dyspepsja	↔ lub ↑	↔
Apetyt	↔ lub i	↔

DPP-IV (*inhibitors of dipeptidyl peptidase IV*) — inhibitory dipeptydylopeptydazy IV; GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) — glukagonopodobny peptyd-1

↑↑/↓↓ — silny wpływ

↓/↑ — niewielki wpływ

↔ — brak wpływu

glikemii, ponieważ w grupie leczonej sitagliptyną (w dawce 100 lub 200 mg) zaobserwowano znaczącą statystycznie redukcję HbA $_{1c}$ (odpowiednio o 0,79% i 0,94%) oraz obniżenie porannej glikemii (odpowiednio o 17,1 mg/dl i 21,3 mg/dl). Odsetek HbA $_{1c}$ poniżej 7,0% osiągnęło 41% pacjentów leczonych sitagliptyną w dawce 100 mg, 45% pacjentów leczonych sitagliptyną w dawce 200 mg oraz 17% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Równie obiecująco wyglądają wyniki badań w terapii skojarzonej sitagliptyny z metforminą, gdzie Charbonnel i wsp. zaobserwowali znaczącą redukcję glikemii porannej i odsetka HbA $_{1c}$ [40]. Poza tym, istnieją dowody, że sitagliptyna w terapii skojarzonej z metforminą jest równie skuteczna jak połączenie metforminy z glipizydem, a jej przewaga polega na tym, że nie wywołuje ona epizodów hipoglikemii i nie powoduje przyrostów masy ciała [41]. W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo i podwójnie ślełą próbą, porównującym monoterapię wildagliptyną i akarbozą, stwierdzono podobną skuteczność obu leków w zakresie obniżenia odsetka HbA $_{1c}$ (odpowiednio $-1,4 \pm 0,1\%$ i $-1,3 \pm 0,1\%$), ale przy znacznie lepszej tolerancji gliptyny [42]. Fonseca i wsp. wykazali, że zastosowanie wildagliptyny w leczeniu skojarzonym

z insuliną pozwala uniknąć wielu epizodów hipoglikemii, zapewniając jednocześnie poprawę kontroli glikemii [43, 44].

Istotne znaczenie ma fakt, że gliptyny nie powodują hipoglikemii, co wydaje się logiczne, ponieważ działanie inkretyn jest glukozależne, wobec tego przy niskim stężeniu glukozy nie wywierają one swojego działania [45]. Duże nadzieje wiązano z obniżeniem masy ciała u pacjentów leczonych gliptynami, analogicznie jak podczas terapii inkretynomimetykami, jednakże masa ciała nie obniżała się istotnie, ale nie obserwowano także jej przyrostów. Z pewnością ma to związek z nieosiągnięciem tak wyraźnego efektu inkretynowego, jaki obserwuje się przy zastosowaniu analogów GLP-1. Interesujący wydaje się wpływ hipotensyjny sitagliptyny u pacjentów bez cukrzycy, z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Zauważono niewielkie, ale statystycznie istotne obniżenie wartości ciśnienia tętniczego po 24 godzinach i w 5. dniu przyjmowania sitagliptyny, dodanej do stosowanej terapii hipotensyjnej, przy dobrej tolerancji i braku działań niepożądanych [46].

Ponadto, mając na uwadze fakt, że enzymy należące do rodziny dipeptydylopeptydaz metabolizują, oprócz inkretyn, również wiele innych hormonów, cytokin i peptydów regulacyjnych, pojawia się pytanie o skutki długotrwałego zahamowania katalitycznej aktywności tej grupy proteaz. W wyniku zablokowania funkcji enzymów metabolizujących dochodzi do wzrostu stężenia ich substratów w surowicy, co wiąże się z istotnymi zaburzeniami funkcji wielu narządów i układów. Opisano sporo poważnych działań niepożądanych po nieselektywnym zablokowaniu aktywności innych dipeptydylopeptydaz [47, 48]. W badaniach doświadczalnych Lankas i wsp. stwierdzili ciężkie następstwa zablokowania DPP-VIII i DPP-IX u szczurów pod postacią łysienia, trombocytopenii, hipersplenizmu, zaburzeń immunologicznych i wielu innych zmian narządowych, w tym również zwiększonej śmiertelności [49]. Dlatego też blokery DPP stosowane w terapii cukrzycy, muszą charakteryzować się wysoką selektywnością w stosunku do DPP-IV, aby wyeliminować ingerencję tych leków w metabolizm innych hormonów i neurotransmiterów. Dotychczas nie przeprowadzono również badań oceniających wpływ gliptyn, a zwłaszcza zarejestrowanej sitagliptyny, na przeżywalność pacjentów i inne twarde punkty końcowe. Wydaje się, że mimo udowodnionej skuteczności selektywnych inhibitorów DPP-IV w zakresie kontroli glikemii, przy znikomej liczbie działań niepożądanych i preferowanej przez pacjentów doustnej formie podawania, ciągle wymagają one dalszych, skrupulatnych badań oceniających bezpieczeństwo ich długotrwałego stosowania.

Podsumowanie

Analizując patogenezę cukrzycy typu 2, przyjęto hipotezę, że postępująca niewydolność komórek β ma charakter wtórny, związany z defektem działania insulinotropowych hormonów jelitowych. Inkretyny bowiem odgrywają ważną rolę w regulacji homeostazy glukozy u osób zdrowych i odpowiadają za 50–70% odpowiedzi insulinowej na posiłek. Natomiast u chorych na cukrzycę typu 2 stwierdzono defekt inkretynowy polegający na tym, że o ile wydzielanie GIP pozostaje w granicach fizjologicznych, to sekrecja GLP-1 jest istotnie zmniejszona. Jednocześnie zachowany jest insulinotropowy efekt GLP-1, natomiast działanie GIP ulega znacznemu upośledzeniu. Wobec tego zainteresowania badaczy z ostatnich lat koncentrują się wokół możliwości farmakologicznego zastosowania inkretyn, co odtworzy prawidłowo funkcjonującą oś jelitowo-trzustkową i zapewni stymulację wydzielania insuliny w odpowiedzi na bodziec glikemiczny. Inkretynomimetyki, czyli analogi GLP-1, lub agoniści dla receptora GLP-1 wykazują wiele glukoregulacyjnych działań charakterystycznych dla GLP-1. Zwiększają bowiem, zależnie od glukozy, wydzielanie insuliny i przywracają jej szybką fazę, hamują wydzielanie glukagonu i glukoneogenezę wątrobową, co przyczynia się w istotny sposób do normalizacji glikemii na czczo, jak również poposiłkowej. Ponadto zwalniają tempo opróżniania żołądka i ograniczają — zarówno w mechanizmie ośrodkowym, jak i obwodowym — przyjmowanie pokarmów, co skutkuje trwałą, postępującą redukcją masy ciała i jest szczególnie ważne dla otyłych chorych. Preparaty te są odporne na proteolityczne działanie DPP-IV, co zdecydowanie wydłuża ich czas działania w porównaniu z natywnymi inkretynami i pozwala na 2-krotne dawkowanie w ciągu doby, a w przypadku form o powolnym uwalnianiu nawet raz na dobę bądź raz na tydzień. Taki schemat podawania leku, przy jednoczesnym braku konieczności dopasowywania jego dawki do aktualnej glikemii, zdecydowanie poprawia komfort życia pacjentów i współpracę z lekarzem. Kolejną, nową opcją terapeutyczną dla chorych na cukrzycę typu 2 są także gliptyny, czyli inhibitory DPP-IV, które hamując rozkład enzymatyczny inkretyn zwiększają ich aktywność i przez to wywierają podobne efekty glukoregulacyjne jak agoniści GLP-1. Uwzględniając ten mechanizm działania inhibitorów DPP-IV, wydaje się, że leki te znajdą największe zastosowanie w leczeniu wczesnych i średniozaawansowanych postaci cukrzycy typu 2, natomiast mogą okazać się mniej skuteczne u pacjentów z wieloletnim przebiegiem choroby, u których doszło do wyczerpania zdolności sekrecyjnej wysp trzustkowych. Za pomocą terapii DPP-IV nie uda się bowiem osiągnąć tak wysokich stężeń GLP-1 i efektów

wywieranych przez tę inkretynę jak podczas terapii, opornymi na rozkład enzymatyczny, analogami GLP-1. Stosowane zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej gliptyny są lekami wygodnymi i bezpiecznymi. Mogą stanowić atrakcyjną alternatywną metodę leczenia cukrzycy typu 2, będącą nie tylko postępowaniem objawowym, ale wpływającą także na patogenetyczne mechanizmy choroby.

Mając na uwadze wielokierunkowe, glukoregulacyjne — i co istotne — skierowane na patogenezę choroby działanie inkretynomimetyków i gliptyn, które przywraca prawidłowe funkcjonowanie osi jelitowo-trzustkowej, wydaje się, że ta grupa leków stanowi nową i atrakcyjną możliwość terapii u chorych na cukrzycę typu 2.

Piśmiennictwo

- Weyer C, Bogardus C, Mott DM i wsp. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104: 787–94.
- Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S i wsp. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 102–10.
- Meier JJ, Bhushan A, Butler AE i wsp. Sustained beta cell apoptosis in patients with long-standing type 1 diabetes: indirect evidence for islet regeneration? *Diabetologia* 2005; 48: 2221–2228.
- Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E199–E206.
- Knop FK, Vilsbøll T, Højberg PV i wsp. Reduced incretin effect in type 2 diabetes: cause or consequence of the diabetic state? *Diabetes* 2007; 56: 1951–1959.
- Meier JJ, Hucking K, Holst JJ i wsp. Reduced insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2001; 50: 2497–2504.
- Nauck MA, Sauerwald A, Ritzel R i wsp. Influence of glucagon-like peptide 1 on fasting glycemia in type 2 diabetic patients treated with insulin after sulfonylurea secondary failure. *Diabetes Care* 1998; 21: 1925–1931.
- Zander M, Madsbad S, Madsen JL i wsp. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002; 359: 824–830.
- Nielsen LL, Young AA, Parkes DG. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. *Regul Pept* 2004; 117: 77–88.
- Parkes DG, Pittner R, Jodka C i wsp. Insulinotropic actions of exendin-4 and glucagon-like peptide-1 in vivo and in vitro. *Metabolism* 2001; 50: 583–589.
- Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696–1705.
- Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J i wsp. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005; 28: 1083–1091.
- Buse JB, Henry RR, Han J i wsp. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2628–2635.
- DeFronzo RA, Ratner RE, Han J i wsp. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1092–1100.
- Blonde L, Klein EJ, Han J i wsp. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 436–447.
- Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D i wsp. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 559–569.
- Cvetković RS, Plosker GL. Exenatide: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus (as an adjunct to metformin and/or a sulfonylurea). *Drugs* 2007; 67: 935–954.
- Iltz JL, Baker DE, Setter SM i wsp. Exenatide: an incretin mimetic for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2006; 28: 652–665.
- Li Y, Hansotia T, Yusta B i wsp. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J Biol Chem* 2003; 278: 471–478.
- Bonner-Weir S. Life and death of the pancreatic beta cells. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 375–378.
- Linnebjerg H, Kothare PA, Park S i wsp. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 317–327.
- Hinnen D, Nielsen LL, Waninger A i wsp. Incretin mimetics and DPP-IV inhibitors: new paradigms for the treatment of type 2 diabetes. *J Am Board Fam Med* 2006; 19: 612–620.
- Kim D, MacConell L, Zhuang D i wsp. 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.
- Degn KB, Juhl CB, Sturis J i wsp. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1187–1194.
- Nauck MA, Hompesch M, Filipczak R i wsp. Five weeks of treatment with the GLP-1 analogue liraglutide improves glycaemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 417–423.
- Drucker DJ. Therapeutic potential of dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12: 87–100.
- Marguet D, Baggio L, Kobayashi T i wsp. Enhanced insulin secretion and improved glucose tolerance in mice lacking CD26. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6874–6879.
- Nagakura T, Yasuda N, Yamazaki K i wsp. Improved glucose tolerance via enhanced glucose-dependent insulin secretion in dipeptidyl peptidase IV-deficient Fischer rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 284: 501–506.
- Conarello SL, Li Z, Ronan J i wsp. Mice lacking dipeptidyl peptidase IV are protected against obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 6825–6830.
- Pospisilik JA, Martin J, Doty T i wsp. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 2003; 52: 741–750.
- Garcia-Soria G, Gonzalez-Galvez G, Argoud GM i wsp. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor PHX1149 improves blood glucose control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 293–300.
- Thomas L, Eckhardt M, Langkopf E i wsp. (R)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (BI 1356), a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, has a superior potency and longer duration of action compared with other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 325: 175–182.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves New Treatment for Diabetes. *Januvia*. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/0219951bl.pdf>.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB i wsp. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 173–175.
- Garber AJ, Foley JE, Banerji MA i wsp. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulfonylurea. *Diabetes Obes Metab* 2008; 18: 422–426.
- Bergman AJ, Stevens C, Zhou Y i wsp. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in healthy male volunteers. *Clin Ther* 2006; 28: 55–72.
- Pham DQ, Nogid A, Plakogiannis R. Sitagliptin: a novel agent for the management of type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 521–531.
- Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D i wsp. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 132–138.
- Aschner P, Kipnes MS, Luncford JK i wsp. Effect of the 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 i wsp. 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.
- Nauck MA, Meininger G, Sheng D i wsp. 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: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 194–205.
- Pan C, Yang W, Barona JP i wsp. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with Type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabet Med* 2008; 25: 435–441.

43. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D i wsp. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 1148–1155.
44. Fonseca V, Baron M, Shao Q i wsp. Sustained Efficacy and Reduced Hypoglycemia during One Year of Treatment with Vildagliptin Added to Insulin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Horm Metab Res* 2008; 40: 427–430.
45. Ahrén B, Landin-Olsson M, Jansson PA i wsp. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2078–2084.
46. Mistry G, Maes AL, Lasseter KC i wsp. Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on blood pressure in nondiabetic patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 592–598.
47. Mentlein R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26) — role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul Pept* 1999; 85: 9–24.
48. Yan S, Marguet D, Dobers J i wsp. Deficiency of CD26 results in a change of cytokine and immunoglobulin secretion after stimulation by pokeweed mitogen. *Eur J Immunol* 2003; 33: 1519–1527.
49. Lankas GR, Leiting B, Roy RS i wsp. Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. *Diabetes* 2005; 54: 2988–2994.