

Liraglutyd — analog glukagonopodobnego peptydu-1 w terapii cukrzycy typu 2

Liraglutide — glucagon like peptide-1 analogue in the treatment of type 2 diabetes

STRESZCZENIE

Liczba osób z cukrzycą typu 2 systematycznie wzrasta zarówno w Polsce, jak i na świecie. Pomimo postępu w zakresie rozpoznawania i leczenia zaburzeń metabolizmu glukozy nadal tylko niewielki odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2 osiąga cele terapeutyczne. Przyczyn tego zjawiska upatruje się w nieprzestrzeganiu przez pacjenta zaleceń terapeutycznych oraz niedoskonałości opieki zdrowotnej i dostępnych leków przeciwhiperglykemicznych.

Odkrycie efektu inkretynowego oraz wykazanie jego zaburzenia w cukrzycy typu 2 otworzyły nowe opcje terapeutyczne. Duże nadzieje wiąże się z agonistami receptora dla glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), z tak zwanymi GLP-1 mimetykami. Jednym z nich jest liraglutyd, któremu poświęcono artykuł. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, tom 1, nr 2, 83–91)

słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, glukagonopodobny peptyd-1, liraglutyd

ABSTRACT

The number of people with diabetes is still growing both in Poland and all over the world. Despite the progress in the diagnostic procedures and therapy of glucose metabolism disturbances small percentage of patients with type 2 diabetes achieve glycaemic targets. Among the many factors advocated to explain this phenomenon are low patients' compliance to the treatment, and limitations in the health system and anti-hyperglycaemic drugs. Discovery of 'incretin effect' and fact that in type 2 diabetes the incretin effect is reduced or even absent open new therapeutic strategies. We have high hopes of glucagons like peptide -1 (GLP-1) mimetics in the treatment of type 2 diabetes. Liraglutide is one of them. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, vol. 1, no 2, 83–91)

key words: type 2 diabetes, glucagon like peptide-1, liraglutide

**Aleksandra Uruska,
Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz**

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych
i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego
w Poznaniu

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med.
Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych
i Diabetologii UM w Poznaniu
Oddział Diabetologii i Chorób Wewnętrznych,
Szpital im. Fr. Raszei
ul. Mickiewicza 2, 60–834 Poznań
tel./faks: 618 474 579
e-mail: zozula@box43.pl

PROBLEMY KLINICZNE W LECZENIU CUKRZYCY TYPU 2

Cukrzyca, klasyfikowana jako typ 2, jest przewlekłą chorobą, której występowanie systematycznie wzrasta zarówno w Polsce, jak i na świecie [1]. To epidemiologiczne zjawisko wiąże się z narastającym problemem otyłości i insulinooporności. **Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się postępującą dysfunkcją komórek beta wysp trzustki i koniecznością modyfikacji leczenia przeciwhiperglykemicznego, uwzględniającą progresję choroby.** Hiperglykemia odgrywa kluczową rolę w rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycowych zarówno o charakterze mikro-, jak i makroangiopatii, a także pogłębia dysfunkcję komórek beta poprzez zjawisko glukotoksyczności. Zwalczanie hiperglykemii wymaga kompleksowych działań obejmujących edukację, leczenie behawioralne i farmakoterapię. W badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) wykazano, że ponad 50% osób z cukrzycą typu 2 wymaga terapii wielolekowej po 3 latach od rozpoznania zaburzeń metabolizmu glukozy. Ponadto po 9 latach u około 70% chorych konieczne było leczenie złożone z 2 leków doustnych przeciwhiperglykemicznych, z podawaną insuliną lub bez niej [2].

Pomimo postępu w rozpoznawaniu i leczeniu zaburzeń metabolizmu glukozy nadal tylko niewielki odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2 osiąga cele terapeutyczne [3]. Przyczyn tego zjawiska upatruje się w nieprzestrzeganiu zaleceń terapeutycznych przez pacjenta oraz niedoskonałości opieki zdrowotnej i dostępnych leków przeciwhiperglykemicznych.

Zasadniczym problemem u chorych na cukrzycę typu 2 jest nadmierna masa ciała. Większość leków przeciwhiperglykemicznych nie tylko nie obniża masy ciała, ale sprzyja jej przyrostowi u pacjentów niezdyscyplinowanych pod względem behawioralnym. Rozwiązanie ułatwiające redukcję

masy ciała u otyłych pacjentów stanowi niezwykle atrakcyjną opcję terapeutyczną.

EFEKT INKRETYNOWY

Zunz i La Barre już w 1929 roku stwierdzili, że w przewodzie pokarmowym są wydzielane czynniki, które stymulują sekrecję insuliny po posiłku [4]. Koncepcję tę potwierdzono dopiero w drugiej połowie XX wieku. Wykazano, że glukoza podana doustnie powoduje dużo większe wydzielanie insuliny niż ta sama dawka glukozy podana dożylnie. Tę różnicę w odpowiedzi wydzielania insuliny nazwano efektem inkretynowym, natomiast hormony przewodu pokarmowego stymulujące sekrecję insuliny — inkretynami [5]. Efekt inkretynowy jest odpowiedzialny za około 60% poposiłkowej sekrecji insuliny. Wszystkie czynniki metaboliczne, hormonalne i nerwowe, pochodzące z jelita cienkiego i wpływające na trzustkę, zdefiniowano jako oś entero-insulinarną [6].

Pierwszą inkretyną, odkrytą w 1971 roku, był glukozozależny peptyd insulinotropowy (GIP, *glucose-dependent insulinotropic peptide*), wcześniej również nazywany: hamujący peptyd żołądkowy [7]. W 1985 roku odkryto kolejną inkretynę — glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*). Glukagonopodobny peptyd-1 jest produktem genu proglukagonu. Stężenie GLP-1 w osoczu wzrasta 6–8-krotnie po posiłku węglowodanowym [8]. Sekrecja GIP i GLP-1 zależy od kaloryczności i kompozycji posiłku. Wykazano, że posiłek bogatotłuszczowy preferencyjnie stymuluje sekrecję GIP, a bogatowęglowodanowy — GLP-1 [9]. Glukozozależny peptyd insulinotropowy jest wydzielany przez komórki K zlokalizowane w dwunastnicy i jelicie czczym, a GLP-1 przez komórki L obecne w jelicie krętym i okrężnicy. **Zaburzenia sekrecji i działania hormonów inkretynowych odgrywają kluczową rolę w patogenezie zaburzeń metabolizmu glukozy wyindukowanych zjawiskiem**

►► Posiłek bogatotłuszczowy preferencyjnie stymuluje sekrecję GIP, a bogatowęglowodanowy — GLP-1 ◀◀

insulinooproności [6, 10]. U chorych na cukrzycę typu 2 stężenia w surowicy GIP są prawidłowe lub nieznacznie podwyższone przy równocześnie upośledzonym efekcie jego działania [11]. Inaczej dzieje się w przypadku GLP-1. Jego stężenie w surowicy jest obniżone, ale pozostaje zachowana odpowiedź komórek beta na działanie hormonu [12]. Właśnie te obserwacje przyczyniły się do podjęcia badań nad wykorzystaniem GLP-1 w terapii cukrzycy typu 2 [13].

BIOLOGICZNE DZIAŁANIE GLUKAGONOPODOBNEGO PEPTYDU-1

Glukagonopodobny peptyd-1 działa przez swoiste receptory, których obecność stwierdzono w trzustce, żołądku, sercu i podwzgórzu. Występują one także na komórkach śródbłonka. Działanie efektorowe w komórkach beta wysp trzustki polega na zależnej od stężenia glukozy stymulacji sekrecji insuliny, uwrażliwieniu komórek beta na bodziec glukozowy oraz zwiększeniu biosyntezy insuliny. Glukagonopodobny peptyd-1 przyspiesza dojrzewanie komórek prekursorowych oraz hamuje apoptozę komórek beta [13]. Ponadto GLP-1 hamuje poposiłkowe wydzielanie glukagonu przez komórki alfa wysp trzustki [14]. W cukrzycy typu 2 nadmierne wydzielanie glukagonu przyczynia się do porannej hiperglikemii, gdyż zwiększa on wątrobową produkcję glukozy [15]. Glukagonopodobny peptyd-1 zmniejsza łaknienie poprzez działanie na ośrodek sytości w podwzgórzu, spowolnienie opróżniania żołądka i spadek wydzielania soku żołądkowego [16].

W badaniach na gryzoniach oraz *in vitro* wykazano, że długotrwałe podawanie GLP-1 przyczyniało się do zwiększenia masy komórek beta w trzustce poprzez stymulację neogenezy z komórek prekursorowych oraz przez zahamowanie apoptozy komórek beta [17]. U ludzi nie można bezpośrednio oszacować wzrostu komórek beta bez ingerencji chirurgicznej. Jednakże izolowane ludzkie

komórki wysp trzustkowych inkubowane z GLP-1 charakteryzowały się znacząco lepszą sekrecją insuliny [18].

W badaniach z udziałem ludzi wykazano, że GLP-1 poprawia funkcję lewej komory u osób z zawałem serca po zabiegu rewaskularyzacji mięśnia sercowego [19]. Ponadto u chorych z niewydolnością serca dodanie GLP-1 do standardowej terapii poprawiało frakcję wyrzutową oraz wykorzystanie tlenu przez mięsień sercowy [20].

Glukagonopodobny peptyd-1 wydaje się również działać neuroprotekcyjnie. W badaniach na zwierzętach wykazano, że podanie GLP-1 poprawia funkcję zapamiętywania oraz modyfikuje przebieg procesów degeneracyjnych (redukuje odkładanie amyloidu i stres oksydacyjny) [21].

Substytucja GLP-1 ze względu na bardzo krótki czas półtrwania, który wynosi 1–2 minut, napotyka techniczne trudności. Natywny GLP-1 jest degradowany przez enzym dipeptydylopeptydazę IV (DPP-IV) i szybko wydalany przez nerki [22]. Aby uzyskać pożądaną efekt biologiczny GLP-1, wymagany jest ciągły dożylny wlew inkretyny w ponadfizjologicznych dawkach. Ominięcie tych objętych trudności stało się możliwe po odkryciu agonistów receptora dla GLP-1. W Polsce dostępne są eksenatyd i liraglutyd. Pierwszy stanowi syntetyczną formę białka obecnego w ślinie jaszczura Gila Monster o nazwie eksendyna-4. Eksenatyd cechuje się około 50-procentową analogią struktury aminokwasowej z ludzkim GLP-1. Eksenatyd działa jak GLP-1, ale jest odporne na wpływ DPP-IV. Natomiast **liraglutyd jest odpornym na rozkład enzymatyczny analogiem ludzkiego GLP-1.**

Wielokierunkowe działanie GLP-1, tak korzystne pod względem problemów klinicznych związanych z leczeniem cukrzycy typu 2 (tab. 1), sprawiło, że długodziałające analogi GLP-1 odporne na działanie DPP-IV stanowią ważną i atrakcyjną opcję terapeutyczną w tej grupie chorych.

▶▶ GLP-1 poprawia funkcję lewej komory u osób z zawałem serca po zabiegu rewaskularyzacji mięśnia sercowego ◀◀

Tabela 1

Charakterystyka agonistów receptora GLP-1

	Liraglutyd	Eksenatyd
Droga podania	Iniekcje podskórne	Iniekcje podskórne
Okres półtrwania	11–15 godz.	60–90 min
Sekrecja insuliny zależna od glukozy	↑	↑
Sekrecja glukagonu	↓	↓
Opróżnianie żołądka	Hamowane	Hamowane
Glikemia na czczo	↓	↓
Glikemia poposilkowa	↓	↓
HbA _{1c}	↓ ~1%	↓ ~1%
Poprawa funkcji i masy komórek β trzustki	TAK	TAK
Masa ciała	↓	↓
Działania niepożądane	Nudności, wymioty, biegunka	Nudności, wymioty, biegunka
Przeciwciała	4–13%	41–49%

**LIRAGLUTYD I JEGO ROLA
W TERAPII CUKRZYCY TYPU 2**

Liraglutyd [γ -L-glutamylo(N- α -hexadecanylo)-Lys²⁶,Arg³⁴-GLP-1(7–37)] jest acylowaną pochodną ludzkiego GLP-1, który w 97% jest homologiczny z natywnym peptydem. Jego budowa opiera się na sekwencji GLP-1(7–37). Modyfikacja cząsteczki polega na zamianie lizyny arginina w pozycji 34 oraz dołączeniu 16-węglowego kwasu tłuszczowego w pozycji 26 do glutaminy. Dzięki tym strukturalnym modyfikacjom liraglutyd, nie tracąc powinowactwa do receptora dla GLP-1, staje się odporny na inaktywację przez DPP-IV oraz w krwioobiegu łączy się odwracalnie z albuminami, co zapewnia długi czas działania [23]. Liraglutyd charakteryzuje się wolnym wchłanianiem z tkanki podskórnej (10–14 godz.) oraz długim czasem półtrwania (ok. 13 godz.). Te właściwości liraglutylu pozwalają na jednorazowe podanie w ciągu doby [24]. Ponadto nie wykryto w moczu cząstek liraglutylu, natomiast ilości jego metabolitów stwierdzane w moczu i w kale były bardzo małe. Świadczy to prawdopodobnie o tym, że liraglutyd jest rozkładany do krótkich peptydów, aminokwasów i fragmentów kwasów tłuszczowych, które

są następnie eliminowane przez wątrobę i nerki lub przetwarzane w nowe białka i tłuszcze [25].

Na początku korzystne efekty działania liraglutylu na komórki beta oraz jego związek z hamowaniem apetytu oraz spadkiem masy ciała odnotowano w badaniach z użyciem różnych modeli zwierzęcych [26]. W badaniach kolejnej fazy stwierdzono, że liraglutyd stosowany u pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z doustnymi lekami przeciwhiperqlikemicznymi skutecznie obniża glikemię i jest dobrze tolerowany [27, 28]. W celu oceny przydatności klinicznej liraglutylu przeprowadzono 6 randomizowanych badań pod wspólną nazwą *Liraglutide Effect and Action Diabetes (LEAD)*. Program ten został zakończony w 2007 roku i dotyczył 6500 chorych na cukrzycę typu 2 w 41 krajach (4445 osób otrzymywało liraglutyl). Ocena efektywności i bezpieczeństwa liraglutylu w monoterapii i w kombinacji z dotychczas stosowanymi lekami przeciwhiperqlikemicznymi ukazuje zastosowanie liraglutylu w terapii cukrzycy typu 2 na różnych etapach jej historii naturalnej [29].

▶▶ Liraglutyd charakteryzuje się wolnym wchłanianiem z tkanki podskórnej (10–14 godz.) oraz długim czasem półtrwania (ok. 13 godz.). Te właściwości liraglutylu pozwalają na jednorazowe podanie w ciągu doby ◀◀

WPŁYW LIRAGLUTYDU NA PARAMETRY KONTROLI METABOLICZNEJ

Zjawisko insulinooporności i zaburzona funkcja komórek beta wysp trzustki u osób z otyłością brzuszną są przyczyną zaburzeń metabolizmu węglowodanów, tłuszczów i białek oraz czynnikiem sprawczym nadciśnienia tętniczego. Oceniając wpływ liraglutynu na stopień wyrównania metabolicznego, zwraca się zatem uwagę nie tylko na wartości glikemii, ale także na pozostałe czynniki zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego.

KONTROLA GLIKEMII

W badaniach klinicznych wykazano, że liraglutyd u osób z cukrzycą typu 2 skutecznie obniża glikemię na czczo i glikemię poposiłkową oraz hemoglobinę glikowaną (HbA_{1c}) [30]. W trwającym 12 tygodni badaniu Madsbad i wsp. [27] wykazali, że w porównaniu z placebo liraglutyd zastosowany raz dziennie u pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 istotnie obniżył zarówno średnią wartość glikemii na czczo, jak i HbA_{1c}. Zastosowana dawka 0,75 mg liraglutynu wiązała się z redukcją HbA_{1c} o 0,75% (p < 0,0001) oraz redukcją glikemii na czczo o 1,8 mmol/l (p = 0,0003).

We wszystkich badaniach programu LEAD redukcja HbA_{1c} przekraczała 1% dla dawki 1,2 i 1,8 mg liraglutynu. Efektywność liraglutynu w tym zakresie była szczególnie wysoka w grupie chorych z wyjściowymi wartościami HbA_{1c} powyżej 9%. U tych osób wartość HbA_{1c} została obniżona o ponad 2% [31].

W badaniu LEAD-1, trwającym 26 tygodni, porównano wpływ połączenia liraglutynu (0,6, 1,2 lub 1,8 mg/d.) lub rosiglitazonu (4 mg/d.) lub placebo z glimepirydem (2–4 mg/d.) u pacjentów z cukrzycą typu 2. Liraglutyd w dawce 1,2 mg lub 1,8 mg dodany do glimepirydu istotnie bardziej obniżył glikemię na czczo i poposiłkową w porównaniu z placebo i rosiglitazonem. Ponadto liraglutyd

wpłynął na większą redukcję wartości HbA_{1c} w porównaniu z rosiglitazonem i placebo (–1,1% dla liraglutynu, +0,2% dla placebo i –0,4% dla rosiglitazonu, p < 0,0001) [32]. Z kolei w badaniu LEAD-2 porównano efektywność i bezpieczeństwo liraglutynu dodanego do metforminy i placebo lub glimepirydu dodanych do metforminy. Po 26 tygodniach wykazano, że leczenie liraglutynem dawało lepszą kontrolę glikemii w porównaniu z placebo i nie mniejsze obniżenie glikemii, jak w grupie leczonej glimepirydem [33]. W kolejnym badaniu LEAD-3 porównano monoterapię liraglutynem z glimepirydem. Miarą skuteczności terapii był odsetek osób, które po 52 tygodniach osiągnęły wartość HbA_{1c} poniżej 7%, i był on istotnie wyższy w grupie leczonej liraglutynem [34]. Podobne wyniki odnotowano w badaniu LEAD-4, w którym liraglutyd dodano do metforminy i rosiglitazonu. W porównaniu z placebo liraglutyd w dawce 1,2 mg i 1,8 mg obniżył HbA_{1c} średnio o 0,9% (p < 0,0001) [31]. Ponadto w badaniu LEAD-5 wykazano istotną poprawę kontroli glikemii po dodaniu liraglutynu do terapii metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu z placebo lub długodziałającym analogiem insuliny (glarginą) [35]. W LEAD-6 porównano liraglutyd z eksenatydem w terapii skojarzonej z metforminą i/lub pochodną sulfonilomocznika. Zaobserwowano istotnie lepszą kontrolę glikemii w grupie liraglutynu w porównaniu z eksenatydem dawkowanym 2 razy dziennie (obniżenie HbA_{1c} o 1,12% w grupie liraglutynu i 0,7% w grupie eksenatydu) [36].

LIPIDOGRAFI

Typowe dla cukrzycy typu 2 zaburzenia metabolizmu lipidów określa się mianem aterogennej dyslipidemii i charakteryzuje się ona podwyższonym stężeniem w surowicy triglicerydów, obniżonym stężeniem cholesterolu frakcji HDL oraz zwiększoną ilością małych, gęstych cząstek cholesterolu

frakcji LDL i HDL. Tym zmianom ilościowym towarzyszą w warunkach hiperglikemii zmiany jakościowe polegające na tworzeniu form oksydowanych i glikowanych lipoprotein. Niestety, w opublikowanych wynikach badań programu LEAD brakuje informacji o wpływie liraglutynu na parametry lipidogramu.

CIŚNIENIE TĘTNICZE KRWI

Skuteczne zwalczanie nadciśnienia tętniczego stanowi istotny element kompleksowej terapii cukrzycy typu 2. **W badaniach programu LEAD zaobserwowano zmniejszenie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego podczas stosowania liraglutynu.** Mechanizm tego zjawiska nie jest w pełni poznany, ale wydaje się niezależny od redukcji masy ciała [31, 33–35].

MASA CIAŁA

Kluczowym celem leczenia cukrzycy typu 2 jest zwalczanie otyłości i nadmiaru tłuszczu trzewnego. **Większość leków przeciwhiperglikemicznych zamiast ułatwiać redukcję masy ciała, wręcz sprzyja jej wzrostowi. Korzystny efekt liraglutynu w tym zakresie czyni go wyjątkowym i atrakcyjnym lekiem w zestawie preparatów zwalczających hiperglikemię.**

We wszystkich badaniach programu LEAD, z wyjątkiem LEAD-1, odnotowano istotną redukcję masy ciała [31–36]. Maksymalną utratę masy ciała, –3,24 kg, zaobserwowano w badaniu LEAD-6, w którym porównywano liraglutyn z eksenatydem [36]. Interesujące jest to, że spadek masy ciała był tym większy, im wyższy był wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) w momencie rozpoczęcia terapii. Na uwagę zasługuje też to, że maksymalny spadek masy ciała stwierdzano w pierwszych 16 tygodniach stosowania liraglutynu. Szczególnie cenną obserwacją jest wykazanie spadku tłuszczowej masy ciała i redukcji tłuszczu trzewnego u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych liraglutynem [33–35].

Astrup i wsp. [37], oceniając zastosowanie liraglutynu u osób otyłych bez cukrzycy, wykazali istotną redukcję masy ciała związaną z zastosowaniem liraglutynu przez 20 tygodni w porównaniu z placebo. W badaniu tym odnotowano średni spadek masy ciała o 4,8 kg, 5,5 kg, 6,3 kg i 7,2 kg w grupach liraglutynu w dawkach odpowiednio 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg i 3,0 mg w porównaniu z utratą 2,8 kg w grupie placebo. Mimo że w wielu badaniach wykazano korzystny wpływ liraglutynu na spadek masy ciała, dotychczas nie zarejestrowano tego leku do leczenia otyłości.

WPLYW LIRAGLUTYDU NA FUNKCJĘ KOMÓREK BETA

Obserwowany w badaniach na zwierzętach korzystny wpływ liraglutynu na komórki beta (zwiększenie masy komórek beta i poprawa ich funkcji) pośrednio potwierdzono w badaniach klinicznych. U chorych na cukrzycę leczonych liraglutynem wykazano poprawę funkcji komórek beta wyrażoną wzrostem wskaźnika HOMA-B, sekrecji peptydu C i spadkiem ilorazu proinsuliny do insuliny [31–33].

BEZPIECZEŃSTWO I TOLERANCJA LIRAGLUTYDU

Głównymi, zgłaszanymi przez pewien odsetek pacjentów działaniami niepożądanymi leczenia liraglutynem są dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego pod postacią nudności i wymiotów oraz zaburzeń wypróżniania. W badaniach klinicznych z liraglutynem występowanie nudności odnotowano u 10–40% badanych, podczas gdy w grupie placebo zaledwie u 2–9%. Dolegliwości żołądkowo-jelitowe pojawiały się na początku terapii, natomiast z czasem jej stosowania częstość i ciężkość nudności u większości pacjentów zmniejszały się po około 4 tygodniach. Podobnie biegunka, wymioty, dyspepsja i zaparcia miały zazwyczaj mierne nasilenie i mijały w ciągu kilku dni do kilku tygodni kontynuacji terapii. Odsetek pa-

►► We wszystkich badaniach programu LEAD, z wyjątkiem LEAD-1, spadek masy ciała był tym większy, im wyższy był wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) w momencie rozpoczęcia terapii ◀◀

cientów, którzy zostali wycofani z badania z powodu niepożądanych działań ze strony przewodu pokarmowego, wynosił 2–11% [31–34]. Ponieważ działania niepożądane związane z objawami żołądkowo-jelitowymi są przemijające i zależą od dawki liraglutynu, zaleca się, aby dawka początkowa wynosiła 0,6 mg/d. i była zwiększona po tygodniu do dawki 1,2 mg/d., a w razie potrzeby po kolejnym tygodniu do dawki maksymalnej 1,8 mg/d.

Niepokojącym zjawiskiem stwierdzanym w trakcie terapii mimetykami GLP-1 były zdarzenia ostrego zapalenia trzustki. W badaniach klinicznych z zastosowaniem liraglutynu odnotowano 3 przypadki zapalenia trzustki (1 pacjent w badaniu LEAD-1 i 2 pacjentów w badaniu LEAD-3). Nie można jednak definitywnie stwierdzić, że było to bezpośrednim następstwem stosowania liraglutynu, gdyż jak wiadomo, sam fakt chorowania na cukrzycę typu 2 zwiększa 3-krotnie ryzyko ostrego zapalenia trzustki [38].

Typowym działaniem niepożądanym leczenia przeciwhiperqlikemicznego jest zjawisko hipoglikemii. W trakcie terapii liraglutynem odnotowano jedynie epizody lekkiej hipoglikemii. Ich występowanie i częstość w badaniach LEAD wiązały się z modelem terapii skojarzonej [31–36]. Odsetek hipoglikemii w monoterapii liraglutynem był porównywalny z placebo (3%) i o 17% niższy niż w grupie leczonej pochodną sulfonylomocznika [33]. Ryzyko hipoglikemii podczas stosowania liraglutynu z metforminą i rosiglitazonem było niewielkie (< 0,5 przypadków hipoglikemii/pacjenta/rok) i istotnie mniejsze w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika (1,96 przypadków/pacjenta/rok dla glimepirydu) [34]. W badaniu porównującym liraglutyd z długodziałającym analogiem insuliny — glarginą — w terapii skojarzonej z metforminą i glimepirydem występowanie hipoglikemii było podobne (odpowiednio 27% dla liraglutynu i 29% dla glarginy) [35]. W badaniach klinicz-

nych stwierdza się jednoznacznie, że zwiększone ryzyko hipoglikemii istnieje wówczas, gdy analog GLP-1 zostaje skojarzony z innym lekiem hipoglikemizującym (pochodną sulfonylomocznika, insulina).

Kolejnym działaniem niepożądanym mogącym budzić obawy przed stosowaniem leku peptydowego jest wpływ terapii na układ immunologiczny. Terapia liraglutynem może wywołać odpowiedź immunologiczną prowadzącą do pojawienia się przeciwciał przeciwko liraglutynowi. W badaniach klinicznych przeciwciała tego typu zostały wykryte u 4–13% pacjentów leczonych liraglutynem [31, 32, 34]. Jednakże nie zaobserwowano, by przeciwciała zaburzały działanie liraglutynu u tych pacjentów i wpływały na ogólny stan zdrowia. Ponadto występowanie przeciwciał jest istotnie niższe w porównaniu z eksenatydem (41–49%), co prawdopodobnie wynika z wysokiej homologii liraglutynu z ludzkim GLP-1 [39].

Konieczność wykonywania iniekcji w trakcie terapii liraglutynem może stanowić dla wielu chorych barierę psychiczną. Nie potwierdzają tej obawy badania kliniczne i doświadczenia własne. Dla wielu pacjentów pozytywne następstwa terapii w postaci redukcji masy ciała i poprawy glikemii stanowią podstawę satysfakcji z leczenia. W polskich warunkach obiektywną barierą, zawężającą grupę chorych na cukrzycę typu 2 leczoną GLP-1 mimetykami, jest wysoka cena leku.

PODSUMOWANIE

Idealny lek przeciwhiperqlikemiczny dla osób z cukrzycą typu 2 powinien charakteryzować się: długotrwałą skutecznością, niskim ryzykiem hipoglikemii, korzystnym wpływem na metabolizm lipidów i układ sercowo-naczyniowy. Ponadto powinien ułatwiać redukcję masy ciała, być bezpieczny i dobrze tolerowany oraz mieć przystępną cenę dla pacjenta. Jak dotychczas żaden z dostępnych leków przeciwhiperqlikemicz-

►► Dla wielu pacjentów pozytywne następstwa terapii w postaci redukcji masy ciała i poprawy glikemii stanowią podstawę satysfakcji z leczenia ◀◀

nych dla osób chorych na cukrzycę typu 2 nie spełnia wszystkich tych kryteriów. Natomiast GLP-1 mimetyki otwierają nowe możliwości terapeutyczne. Dotychczasowe doświadczenia kliniczne budzą duży entuzjazm. Znajduje to odzwierciedlenie w rekomendacjach towarzystw diabetologicznych [40, 41]. Stosowanie GLP-1 mimetyków w terapii chorych na cukrzycę typu 2 ma uzasadnienie patofizjologiczne. Jednakże powstaje wiele pytań o to nowe rozwiązanie terapeutyczne — między innymi dlaczego stężenie leku, aby wywołać efekt farmakologiczny, musi być 6–8-krotnie wyższe od fizjologicznych stężeń GLP-1 i czy będzie to miało znaczenie kliniczne po latach terapii. Odpowiedzi na te i inne pytania mogą dać badania przeprowadzone w przyszłości.

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.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
- Ford E.S., Li C., Little R.R., Mokdad A.H. Trends in A1C concentrations among U.S. adults with diagnosed diabetes from 1999 to 2004. *Diabetes Care* 2008; 31: 102–104.
- Gallwitz B. New therapeutic strategies for the treatment of type 2 diabetes mellitus based on incretins. *Rev. Diabetic Stud.* 2005; 2: 61–69.
- Nauck M.A., Homberger E., Siegel E.G. i wsp. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986; 63: 492–498.
- Creutzfeldt W. Entero-insular axis and diabetes mellitus. *Horm. Metab. Res. Suppl.* 1992; 26: 13–18.
- Brown J.C., Dryburgh J.R. A gastric inhibitory polypeptide. II. The complete amino-acid sequence. *Can. J. Biochem.* 1971; 49: 867–872.
- Kreyman B., Williams G., Ghatei M.A., Bloom S.R. Glucagon-like peptide-1 7–36: a physiological incretin in man. *Lancet* 1987; 2: 1300–1304.
- Brubaker P.L. Minireview: Update on incretin biology: focus on Glucagon-Like Peptide-1. *Endocrinology* 2010; 151: 1984–1989.
- Nauck M., Stöckmann F., Ebert R., Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29: 46–52.
- Nauck M.A., Heimesaat M.M., Orskov C. i wsp. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7–36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 301–307.
- Gutniak M., Orskov C., Holst J.J., Ahrén B., Efendic S. Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7–36) amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1316–1322.
- Nauck M.A., Kleine N., Orskov C. i wsp. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7–36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 741–744.
- Komatsu R., Matsuyama T., Namba M. i wsp. Glucagonostatic and insulinotropic action of glucagonlike peptide I-(7–36)-amide. *Diabetes* 1989; 38: 902–905.
- DeFronzo R.A. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; 37: 667–687.
- Turton M.D., O’Shea D., Gunn I. i wsp. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996; 379: 69–72.
- Brubaker P.L., Drucker D.J. Minireview: Glucagon-like peptides regulate cell proliferation and apoptosis in the pancreas, gut, and central nervous system. *Endocrinology* 2004; 145: 2653–2659.
- Farilla L., Bulotta A., Hirshberg B. i wsp. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* 2003; 144: 5149–5158.
- Nikolaidis L.A., Mankad S., Sokos G.G. i wsp. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004; 109: 962–965.
- Sokos G.G., Nikolaidis L.A., Mankad S., Elahi D., Shannon R.P. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J. Card. Fail.* 2006; 12: 694–699.
- Holst J.J., Vilsbøll T., Deacon C.F. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2009; 297: 127–136.
- Rossi M.C., Nicolucci A. Liraglutide in type 2 diabetes: from pharmacological development to clinical practice. *Acta Biomed.* 2009; 80: 93–101.
- Knudsen L.B., Nielsen P.F., Huusfeldt P.O. i wsp. Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration. *J. Med. Chem.* 2000; 43: 1664–1669.
- Elbrønd B., Jakobsen G., Larsen S. i wsp. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of a single-dose of NN2211, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, in healthy male subjects. *Diabetes Care* 2002; 25: 1398–1404.

25. Jacobsen L.V., Hindsberger C., Robson R., Zdravkovic M. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP-1 analogue liraglutide. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 68: 898–905.
26. Perfetti R., Zhou J., Doyle M.E., Egan J.M. Glucagon-like peptide-1 induces cell proliferation and pancreatic-duodenum homeobox-1 expression and increases endocrine cell mass in the pancreas of old, glucose-intolerant rats. *Endocrinology* 2000; 141: 4600–4605.
27. Madsbad S., Schmitz O., Ranstam J., Jakobsen G., Matthews D.R.; NN2211–1310 International Study Group. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2004; 27: 1335–1342.
28. Vilsbøll T., Zdravkovic M., Le-Thi T. i wsp. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1608–1610.
29. Madsbad S. Liraglutide effect and action in Diabetes (LEAD) trial. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2009; 4: 119–129.
30. Seino Y., Rasmussen M.F., Zdravkovic M., Kaku K. Dose-dependent improvement in glycemia with once-daily liraglutide without hypoglycemia or weight gain: a double-blind, randomized, controlled trial in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008; 81: 161–168.
31. Zinman B., Gerich J., Buse J.B. i wsp.; LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009; 32: 1224–1230.
32. Marre M., Shaw J., Brändle M. i wsp.; LEAD-1 SU study group. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet. Med.* 2009; 26: 268–278.
33. Nauck M., Frid A., Hermansen K. i wsp.; LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009; 32: 84–90.
34. Garber A., Henry R., Ratner R. i wsp.; LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009; 373: 473–481.
35. Russell-Jones D., Vaag A., Schmitz O. i wsp.; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52: 2046–2055.
36. Buse J.B., Rosenstock J., Sesti G. i wsp.; LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374: 39–47.
37. Astrup A., Rössner S., Van Gaal L. i wsp.; NN8022–1807 Study Group. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009; 374: 1606–1616.
38. Noel R.A., Braun D.K., Patterson R.E., Bloomgren G.L. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2009; 32: 834–838.
39. Stephens J.W., Bain S.C. Safety and adverse effects associated with GLP-1 analogues. *Expert Opin. Drug Saf.* 2007; 6: 417–422.
40. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. i wsp.; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. 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* 2009; 32: 193–203.
41. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. *Diabetologia Doświad. Klin.* 2010; 10 (supl. A): A14.