

Zastosowanie leków inkretynowych w leczeniu cukrzycy typu 2 z powikłaniami sercowo-naczyniowymi

Incretins in the treatment of diabetes mellitus type 2
with cardiovascular complications

Piotr Barczyński

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Obecnie wzrasta zainteresowanie rozwojem leczenia cukrzycy typu 2 opartego na wykorzystaniu efektu inkretynowego. Inkretyny to hormony wydzielane w przewodzie pokarmowym w odpowiedzi na bodziec pokarmowy (głównie na glukozę i tłuszcze). Stymulują one wydzielanie insuliny w trzustce w sposób zależny od glikemii i odgrywają istotną rolę w lokalnej regulacji czynności przewodu pokarmowego. Cukrzyca, ze względu na postępujący charakter zaburzeń leżących u jej podłoża, często wymaga stosowania dwóch lub więcej leków o różnym mechanizmie działania, aby osiągnąć i długofalowo utrzymać pożądane wyrównanie metaboliczne. Jednocześnie terapia ta powinna zapewnić bezpieczeństwo w zakresie unikania hipoglikemii. Analogi glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1), podobnie jak inhibitory peptydazy dipeptydylowej 4 (DPP-4), są względnie nową klasą leków hipoglikemizujących i wydają się cechować dużą skutecznością i zadawalającym profilem bezpieczeństwa. Analogi GLP-1, takie jak eksestatid, eksestatid o przedłużonym uwalnianiu czy liraglutid, są podawane podskórnie w skojarzeniu z innymi lekami doustnymi lub z insuliną. Leki te zostały zaaprobowane przez właściwe agencje regulacyjne.

Leki inkretynowe wykazują korzystny profil działania; nie tylko obniżają glikemię ze skutecznością zbliżoną do innych leków doustnych, ale także powodują zmniejszenie masy ciała oraz obniżają ryzyko sercowo-naczyniowe. Ponadto charakteryzuje je niskie ryzyko hipoglikemii. Inhibitory DPP-4, podawane doustnie, są skuteczne w wyrównywaniu glikemii i nie powodują przyrostu masy ciała. Skuteczność i bezpieczeństwo leków inkretynowych stosowanych w monoterapii i w leczeniu skojarzonym badano w dużych grupach pacjentów, uzyskując dobry efekt. Stosowanie analogów GLP-1 było związane z objawami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego (nudności, rzadziej wymioty), natomiast inhibitory DPP-4 powodowały zwiększone ryzyko infekcji (zapalenie błony śluzowej nosa i gardła oraz układu moczowego) i bóle głowy. Niektóre raporty bezpieczeństwa, w których sugerowano zwiększone ryzyko zapalenia trzustki lub raka rdzeniastego tarczycy, wymagają dalszych badań w celu pełnej oceny tych zagrożeń.

Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (2), 78–83

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, leki inkretynowe, analogi receptora GLP-1, inhibitory DPP-4

Adres do korespondencji:

dr n. med. Piotr Barczyński
Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Krakowskie Przedmieście 26/28, 00–927 Warszawa
tel./faks: 22 826 21 16
e-mail: piotr.barczynski@wum.edu.pl

ABSTRACT

There is a growing interest in developing strategies for type 2 diabetes based on novel mechanisms of incretin action. Incretins are gut-derived hormones released in response to nutrient ingestion (mainly glucose and fat). They stimulate pancreatic insulin secretion in a glucose-dependent manner and play important role in local gastrointestinal physiology. Due to the progressive nature of diabetes mellitus, a combination(s) of two or more drugs acting on different pathophysiological process is often necessary to achieve early and sustained achievement of individualized glycemic targets. At the same time, choosing the safest option to avoid hypoglycemia is of paramount importance. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues as well as inhibitors of dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) are a relatively recent class of anti-diabetic drugs, and are highly effective with an acceptable safety profile. Glucagon like peptide-1 analogues like exenatide/long acting exenatide and liraglutide are co-administered subcutaneously with oral hypoglycaemic agents or with insulin, and are approved by regulatory agencies.

These GLP-1R agonists have considerable potential as antidiabetic therapies as they not only lower glucose similarly as other noninsulin antihyperglycemic therapies, they do so in concert with weight loss, improvement in cardiovascular disease risk factors, and with low risk of hypoglycemia. Dipeptidil peptidase 4 inhibitors are administered orally. They are effective in improving glycaemia and are weight neutral in overall. The efficacy and safety of this combination has been studied in a wide population with promising outcomes. Glucagon like peptide-1 analogues were associated with gastrointestinal adverse effects (nauseas, less commonly vomiting), while DPP-4 inhibitors had a slightly increased risk of infection (nasopharyngitis and urinary tract infection) and headache. Some safety data regarding risk of pancreatitis or medullary thyroid cancer will require further studies to clarify the potential significance of these reports for human subjects.

Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (2), 78–83

Key words: *diabetes mellitus type 2, incretins, GLP-1 analogs, DPP-4 inhibitors*

WPROWADZENIE

Od dawna znana jest obserwacja, że wywołanie eksperymentalnej glukozurii wymaga podania doustnie większej dawki glukozy niż dożylnie. Zapisał to już Claude Bernard w swojej pracy z 1877 „Leçons sur le diabète” [1], choć wówczas próbował powiązać to zjawisko z rolą wątroby. W następnych latach, jeszcze przed odkryciem insuliny, w 1906 roku Moore i wsp. [2] zaproponowali teorię, zgodnie z którą jelito jest źródłem substancji pobudzającej część endokrynną trzustki. Po 20 latach La Barre [3] przeprowadził eksperyment ze skrzyżowaniem krążenia u psów, w którym wykazał, że podanie wyciągu z jelita, nazwanego później inkretyną (*incretine*), powodowało hipoglikemię w wyniku stymulacji części endokrynną trzustki. Dzięki wprowadzeniu radioimmunologicznej metody oznaczania insuliny dowiedziono, że po podaniu tej samej ilości glukozy doustnie następuje dużo wyższy przyrost stężenia insuliny niż po podaniu dożylnym [4]. W 1971 roku wyizolowano peptyd, składający się z 42 aminokwasów, który stymulował wydzielanie insuliny.

Nazwano go żołądkowym peptydem hamującym (GIP, *gastric inhibitory peptide*) [5]. W kolejnych latach badania nad proglukagonem doprowadziły do wyizolowania glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) [6].

Glukagonopodobny peptyd typu 1 podany dożylnie choremu na cukrzycę typu 2 powoduje zwiększenie wydzielania insuliny, hamuje wydzielanie glukagonu, opóźnia opróżnianie żołądka i prowadzi do zmniejszenia ilości przyjmowanego pokarmu. Jego działanie polega na aktywacji receptora GLP-1 na powierzchni komórek B wysp trzustkowych (receptory te znajdują się także w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, w sercu, naczyniach krwionośnych, przewodzie pokarmowym i nerkach). Dalsza stymulacja następuje poprzez szlak cykliczny adenozymonofosforan-kinaza białkowa A (cAMP-PKA, *cyclic AMP-protein kinase A*) oraz czynniki wymiany nukleotydów guaninowych (GNEF *guanine nucleotide exchange factor*). Dodatkowo następuje również aktywacja kinazy białkowej C (PKC, *protein*

kinase C) i kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K, *phosphoinositide 3-kinase*). Wspólnym efektem tego oddziaływania jest zmiana aktywności szeregu pomp jonowych, która w przypadku komórki B trzustki skutkuje zwiększeniem syntezy i uwalniania insuliny [7].

Chociaż GIP i GLP-1 cechuje wiele podobnych działań, to z punktu widzenia terapii istnieje między nimi ważna różnica: GIP nie wykazuje działania stymulującego insulinę w cukrzycy typu 2, z kolei GLP-1 zachowuje to działanie, jednak z powodu szybkiej inaktywacji przez enzym — peptydazę dipeptydylową 4 (DPP-4, *dipeptidyl peptidase 4*) — jego okres półtrwania we krwi wynosi zaledwie 1–2 minuty. To sprawia, że dla farmakoterapii możliwe są dwie drogi — opracowanie analogu odpornego na działanie enzymu DPP-4 lub uzyskanie inhibitora enzymu DPP-4, który spowoduje wydłużenie natywnego działania GLP-1.

AGONIŚCI RECEPTORA GLP-1

Pierwszym lekiem inkretynowym zaaprobowanym przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) był eksenatid — syntetyczna odmiana peptydu eksendyny 4 odkrytego w jądzie jaszczurki *Heloderma suspectum*, zamieszkującej południowo-wschodnie tereny Stanów Zjednoczonych. Eksenatid ma wspólną w około 50% sekwencję aminokwasów z ludzkim GLP-1 i zachowuje jego właściwości stymulacji wydzielania insuliny, natomiast wykazuje oporność na degradujące działanie DPP-4. Dzięki temu jego okres półtrwania wynosi 60–90 minut. Eksenatid występuje w postaci roztworu do wstrzyknięć podskórnych 5 i 10 μg . Podaje się go 2 razy/dobę przed posiłkami. Wchłania się szybko; maksymalne stężenie osiąga po około 2 godzinach. Jest wydalany głównie przez nerki.

Dostępny jest również preparat w postaci zawiesiny do wstrzyknięć podskórnych przeznaczony do podawania raz w tygodniu.

Stosowanie eksenatidu jest wskazane u pacjentów, u których nie uzyskuje się zadawalającej kontroli glikemii za pomocą innych leków przeciw cukrzycowych stosowanych w maksymalnych dawkach. Może być stosowany z: metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika, tiazolidinedionami, a także w potrójnej terapii z metforminą i preparatem sulfonilomocznika. Eksenatid można także podawać pacjentom przyjmującym insulinę o przedłużonym działaniu, również z dodatkiem metforminy lub pioglitazonu.

W badaniu klinicznym w grupie około 300 pacjentów z cukrzycą typu 2 otrzymujących metforminę 30 tygodni po włączeniu eksenatidu odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) obniżył się w stosunku do wartości wyjściowych średnio o 0,78%. U 46% pacjentów uzyskano jej wartości poniżej 7%, a w grupie przyjmującej placebo odsetek ten wynosił 13% [8]. W innym badaniu, w grupie około 700 pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika, po włączeniu analogu GLP-1 uzyskano obniżenie wartości HbA_{1c} średnio o 0,8%, zaś u 34% badanych wartości tego parametru były niższe od 7%. Ponadto w grupach leczonych eksenatidem stwierdzono zmniejszenie masy ciała średnio o 1,6 kg [9]. Objawy niepożądane w obu badaniach miały charakter łagodny do umiarkowanego i obejmowały głównie nudności i wymioty. Ponadto zaobserwowano łagodne epizody hipoglikemii, odpowiednio, u 28% w grupie leczonej oraz u 13% w grupie przyjmującej placebo.

Drugim lekiem z tej grupy jest liraglutid, który zawiera podstawione aminokwasy (arginina zamiast lizyny w pozycji 34 i dodatkowo kwas glutaminowy ze skoniugowanym kwasem tłuszczowym), czego efektem jest zwiększenie oporności na działanie DPP-4. Po wstrzyknięciu liraglutid wiąże się z albuminami i w rezultacie tylko 1–2% analogu pozostaje w stanie wolnym. Lek ten podaje się w dawkach 0,6 mg, 1,2 mg i 1,8 mg raz/dobę; maksymalne stężenie osiąga po około 8 godzinach, a jego okres półtrwania wynosi 10–15 godzin. Metabolizowany jest podobnie, jak inne białka osocza. Zaleca się go w leczeniu cukrzycy typu 2 w połączeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika oraz w połączeniu z metforminą i jedną z pochodnych sulfonilomocznika lub tiazolidinedionem.

W trwającym 14 tygodni badaniu w grupie około 150 pacjentów liraglutid stosowany w monoterapii spowodował obniżenie glikemii na czczo i po posiłku oraz HbA_{1c} o 1,75% [10]. W badaniu LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*), w którym wzięło udział ponad 1000 pacjentów, porównano grupy leczone liraglutidem lub glimepiridem (kontrolna grupa przyjmująca placebo) w skojarzeniu z metforminą. We wszystkich grupach otrzymujących analog GLP-1 uzyskano obniżenie HbA_{1c} o 1% oraz zmniejszenie masy ciała średnio do 2,8 kg w przeciwieństwie do przyrostu masy ciała w grupie leczonej glimepiridem. Częstość hipoglikemii w badanej grupie wyniosła 3% w porównaniu z 17% w grupie leczonej pochodną sulfonilomocznika [11]. W kolejnym badaniu LEAD-4 w grupie 500 pacjentów efekt leczenia

liraglutidem porównano z efektem skojarzonego leczenia metforminą i rosiglitazonem (stosowanie rosiglitazonu na terenie Unii Europejskiej zawieszono w 2010 r. zgodnie z decyzją Europejskiej Agencji ds. Leków [EMA, *European Medicines Agency*]). Uzyskano obniżenie HbA_{1c} średnio o 1,5% oraz glikemii na czczo i po posiłku średnio o około 40 mg/dl. Interesującą obserwacją było obniżenie wartości ciśnienia tętniczego średnio o około 6 mm Hg [12].

W badaniach z zastosowaniem analogów GLP-1 zazwyczaj w początkowym okresie terapii obserwowano nudności i wymioty (wg różnych autorów u 40–50% pacjentów), bóle głowy, biegunkę. W późniejszym okresie objawy te ulegały złagodzeniu i większość pacjentów kontynuowała terapię [13]. Ponieważ wymienione objawy są powiązane z opóźnieniem opróżniania żołądka, należy pamiętać o możliwych interakcjach z innymi lekami (np. zaburzenia wchłaniania antybiotyków). Analogi GLP-1 stosowane w monoterapii stosunkowo rzadko są przyczyną hipoglikemii, natomiast gdy je stosowano w połączeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, zaobserwowano zwiększone ryzyko takich epizodów. Wiąże się z tym sugestia zmniejszania dawki eksenatidu u pacjentów z niewydolnością nerek z uwagi na jego nerkową drogę eliminacji. U chorych z kliresem kreatyniny poniżej 30 ml/min lek ten nie powinien być stosowany. Ostatnie przeglądy piśmiennictwa oraz raporty FDA wskazują na możliwy związek tej terapii z przypadkami ostrego zapalenia trzustki [14]. Choć liczba przypadków *pancreatitis* stanowi niewielki odsetek leczonych osób, to — ze względu na niekiedy ciężki przebieg tych powikłań (postać krwotoczna i martwicza) — informacja ta musiała zostać włączona do charakterystyki profilu bezpieczeństwa tych leków. Ponadto w modelu zwierzęcym zaobserwowano hiperplazję komórek trzustki. W kolejnych doniesieniach, na podstawie badań na zwierzętach, opisano przypadki rozwoju raka rdzeniastego tarczycy (stymulacja kalcytoniny i hiperplazja komórek C) u gryzoni leczonych liraglutidem (nie potwierdzono tego faktu u małp) [15]. To spowodowało umieszczenie w informacji dotyczącej leku ostrzeżenia przed stosowaniem go u pacjentów z wywiadami lub historią rodzinną raka rdzeniastego albo zespołu gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (MEN-2, *multiple endocrine neoplasia type 2*).

INHIBITORY DPP-4

Peptydaza dipeptydylova 4 to rodzaj proteazy serynowej, która występuje w komórkach śródbłonna, limfocytach. Jej działanie unieczynnijające enzym pole-

ga na usuwaniu dwóch aminokwasów z N-końcowego łańcucha peptydowego. Leki z grupy inhibitorów DPP-4 charakteryzuje dobre wchłanianie z jelit po podaniu doustnym (biodostępność 85%), w krwioobiegu występują w postaci wolnej, a następnie ulegają wydaleniu w postaci niezmienionej przez nerki. Z tego względu zaleca się zmniejszenie dawki u chorych z niewydolnością nerek.

Pierwszy lek z tej grupy zarejestrowany w 2006 roku to sitagliptyna. Niedostateczna kontrola cukrzycy podczas leczenia dietą jest wskazaniem do jej stosowania w monoterapii, lub w skojarzeniu z metforminą, lub tiazolidinedionami albo z pochodnymi sulfonilomocznika.

Sitagliptyna stosowana w monoterapii w dawce 200 mg znamienne obniżała wartość HbA_{1c} o 0,76% po 24 tygodniach leczenia oraz o 0,36% po 18 tygodniach [16, 17]. W następnych latach wprowadzano kolejne leki z tej grupy — saksagliptynę, wildagliptynę oraz linagliptynę w 2011 roku. W przypadku saksagliptyny, częściowo metabolizowanej w wątrobie, wskazane jest zmniejszenie dawki przy łącznym stosowaniu z inhibitorami CYP 3A4/5 (cytochrom P450 3A4/5), na przykład ketokonazolem, kłarytromycyną, ritonawirem.

W badaniu z zastosowaniem saksagliptyny uzyskano obniżenie odsetka HbA_{1c} o 0,7–0,9% zależnie od podanej dawki [18]. Odpowiadający wynik dla wildagliptyny stosowanej w monoterapii przez 52 tygodnie wynosił 1% i był porównywalny z uzyskanym dla metforminy (dawki obu leków odpowiednio 50 mg i 1000 mg 2 razy/d.) [19].

Ostatnim wprowadzonym na rynek lekiem z tej grupy jest linagliptyna. Charakteryzuje ją inna budowa chemiczna (jest pochodną ksantyny) oraz silne i długotrwałe zahamowanie DPP-4 ($t_{1/2} \sim 100$ h). Kolejną różnicę stanowi metabolizowanie w wątrobie i wydalanie z żółcią, dzięki czemu można ją stosować u pacjentów z niewydolnością nerek [20, 21]. Jest stosowana w monoterapii oraz w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika.

Odnosnie do wpływu na masę ciała uważa się, że inhibitory DPP-4 są neutralne (w niektórych badaniach obserwowano nieznaczne zmniejszenie masy ciała, w innych — szczególnie w skojarzeniu z tiazolidinedionami — lekki przyrost) [22].

Spośród opisywanych działań niepożądanych wymienia się: infekcje górnych dróg oddechowych, infekcje dróg moczowych, bóle głowy, nudności, wymioty, obrzęki kończyn dolnych (stosowanie w skojarzeniu z tiazolidinedionami). Raportowano również przypadki łagodnej lub umiarkowanej hipoglikemii, głównie w czasie terapii

skojarzonej z innymi lekami stymulującymi wydzielanie insuliny. W odniesieniu do sitagliptyny znane są raporty bezpieczeństwa na temat przypadków ostrego zapalenia trzustki oraz ostrych reakcji alergicznych (EMA, FDA).

WPLYW NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY

Receptory GLP-1 są obecne w kardiomiocytach i komórkach endotelium. Na podstawie badań przedklinicznych stwierdzono, że ich pobudzenie ma charakter kardioprotekcyjny oraz ogranicza strefę zawału mięśnia sercowego [23, 24]. Ponadto zarówno eksenatid, jak i liraglutid obniżają wartości ciśnienia tętniczego oraz zmniejszają masę ciała i stężenia cholesterolu i triglicerydów [25]. Dotychczas uważano, że efekt obniżenia ciśnienia tętniczego jest związany z redukcją masy ciała. Jednak w modelach zwierzęcych (*salt-sensitive rodent model*) stwierdzono, że podawanie GLP-1 działało kardioprotekcyjnie, a obniżenie ciśnienia tętniczego wiązało się z efektem natriuretycznym. Wpływ GLP-1 na śródbłonek oraz mięśnie gładkie naczyń prowadził do rozkurczu i obniżenia ciśnienia tętniczego [26]. W badaniu AMIGO (*AC2993: Diabetes management for improving glucose outcomes*) leczenie z zastosowaniem eksenatidu powodowało obniżenie zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego średnio o, odpowiednio, 3,5 oraz 3,3 mm Hg. Korzystny wpływ na parametry lipidowe obserwowano w wyniku leczenia eksenatidem w skojarzeniu z jedną z pochodnych sulfonylomocznika lub metforminą. Stwierdzono: obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego o 5%, obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) o 6%, obniżenie stężenia triglicerydów o 12% oraz wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) o 24% [27]. Największą poprawę lipidogramu obserwowano u pacjentów z istotną redukcją masy ciała.

W retrospektywnej analizie danych pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym 39 275 leczonych eksenatidem w porównaniu z 381 218 pacjentami leczonymi za pomocą innych środków przeciwcukrzycowych, stwierdzono znamienne ograniczenie liczby powikłań sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka 0,81; 95-proc. przedział ufności 0,68–0,95) oraz niższe ryzyko hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych [28].

W metaanalizie, która objęła 8 badań klinicznych z zastosowaniem linagliptyny (grupa 5239 pacjentów), stwierdzono znamienne obniżenie ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych (pierwotny punkt końcowy stanowił zestawienie liczby epizodów sercowo-naczyniowych: zgonu, udaru mózgu, zawału serca, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej); współczynnik ryzyka 0,34 (95-proc. przedział ufności 0,16–0,70) [29].

Trwają prospektywne badania kliniczne, których celem jest ocena wpływu leków inkretynowych na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych: LEADER (*The Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*; liraglutid, planowana grupa 8754 pacjentów, zakończenie w styczniu 2016 r.), EXSCEL (*The Exenatide Study of Cardiovascular Event-Lowering Trial*; eksenatid, planowana liczba pacjentów 9500, zakończenie w marcu 2017 r.), SAVOR-TIMI53 (*Does Saxagliptin Reduce the Risk of Cardiovascular Events When Used Alone or Added to Other Diabetes Medications*; saksagliptyna, 12 000 pacjentów, zakończenie w czerwcu 2015 r.), TECOS (*The Sitagliptin Cardiovascular Outcome Study*; sitagliptyna, 14 000 pacjentów, zakończenie w grudniu 2014 r.).

PODSUMOWANIE

Zastosowanie leków inkretynowych umożliwia intensyfikację leczenia cukrzycy z zachowaniem niskiego

Tabela 1. Leki inkretynowe zarejestrowane w Unii Europejskiej

Typ leku	Nazwa	Postać leku	Dawkowanie
Agonista receptora GLP-1	Eksenatid	5 lub 10 µg, iniekcje s.c.	2 × 5 µg, po miesiącu można zwiększyć do 2 × 10 µg
	Eksenatid	2 mg, iniekcje s.c. o przedłużonym działaniu	2 mg raz/tydzień
	Liraglutid	6 mg/ml, iniekcje s.c.	Początkowo 0,6 mg, następnie po tygodniu 1,2 mg, maksymalna dawka 1,8 mg
Inhibitor DPP-4	Sitagliptyna	25 mg, 50 mg i 100 mg, tabletki doustne	100 mg/d.
	Saksagliptyna	2,5 mg i 5 mg, tabletki doustne	5 mg/d.
	Wildagliptyna	50 mg, tabletki doustne	50 mg 2×/d.
	Linagliptyna	5 mg, tabletki doustne	5 mg/d.

GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) — glukagonopodobny peptyd typu 1; s.c. (*subcutaneous*) — podskórnie; DPP-4 (*dipeptidyl peptidase 4*) — peptydaza dipeptydylowa 4

ryzka wystąpienia epizodów hipoglikemii oraz kontroli masy ciała. Oba typy leków, zarówno agonści receptora GLP-1, jak i inhibitory DPP-4, poza odmiennym mechanizmem działania wykazują wiele innych różnic. Pierwsza grupa wymaga podawania podskórnego, co może być negatywnie oceniane przez część pacjentów. Druga istotna różnica polega na odmiennym wpływie na masę ciała — w przypadku analogów wykazano redukcję, zaś w odniesieniu do inhibitorów nie stwierdzono istotnych zmian. W przypadku cukrzycy typu 2 skojarzonej z otyłością dotychczasowe doświadczenie wydaje się wskazywać na przewagę agonistów receptora GLP-1. Trzecia kategoria różnic dotyczy działań niepożądanych — w pierwszej grupie dominują objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty), natomiast w przypadku inhibitorów DPP-4 jest to raczej zwiększona częstość infekcji górnych dróg oddechowych. Kolejną cechą, którą należy rozważyć, jest nieco silniej wyrażone działanie agonistów GLP-1 (obniżenie odsetka HbA_{1c} oraz glikemii poposiłkowej) wobec inhibitorów DPP-4, co prawdopodobnie wiąże się z wyższymi stężeniami agonistów w stosunku do fizjologicznych stężeń endogennego GLP-1. Z doniesień dotyczących oceny bezpieczeństwa leków inkretynowych wynika, że przypadki ostrego zapalenia trzustki, ryzyko przewlekłego zapalenia trzustki i raka oraz ryzyko raka rdzeniastego tarczycy wymagają dalszych badań i obserwacji.

Leki inkretynowe zarejestrowane w Unii Europejskiej podano w tabeli 1.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Bernard C. Leçons sur le diabète. J.B. Baillière, Paris 1877.
- Moore B., Edie E.S., Abram J.H. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane. *Biochem. J.* 1906; 1: 28–38.
- La Barre J., Still E.U. Studies on the physiology of secretin. III Further studies on the effects of secretin on the blood sugar. *Am. J. Physiol.* 1930; 91: 649–653.
- Perley M.J., Kipnis D.M. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J. Clin. Invest.* 1967; 46: 1954–1962.
- Brown J.C. A gastric inhibitory polypeptide. I. The amino acid composition and the tryptic peptides. *Can. J. Biochem.* 1971; 49: 255–261.
- Lund P.K. The discovery of glucagon-like peptide 1. *Regul. Pept.* 2005; 128: 93–96.
- Baggio L.L., Drucker D.J., Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132: 2131–2157.
- DeFronzo R.A., Ratner R.E., 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.
- Kendall D.M., Riddle M.C., Rosenstock J. 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.
- Vilsboll 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.
- Nauck M., Frid A., Hermansen K. i wsp. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 84–90.
- Zinman B., Gerich J., Buse J. i wsp. 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.
- 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.
- Butler P.C., Dry S., Elashoff R. GLP-1-based therapy for diabetes: what you do not know can hurt you. *Diabetes Care* 2010; 33: 453–455.
- Parks M., Rosebraugh C. Weighing risks and benefits of liraglutide — the FDA's review of a new antidiabetic therapy. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 774–777.
- Gilbert M.P., Pratley R.E. Efficacy and safety of incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur. J. Intern. Med.* 2009; 20 (supl. 2): S309–S318.
- White J. Efficacy and safety of incretin based therapies: clinical trial data. *J. Am. Pharm. Assoc.* 2009; 49 (supl. 1): S30–S40.
- Drab S.R. Incretin-based therapies for type 2 diabetes: current status and future prospects. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 609–624.
- Schweizer A., Couturier A., Foley J.E., Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA (1c) over 1 year in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2007; 24: 955–961.
- Rauch T., Graefe-Mody U., Deacon C. i wsp. Linagliptin increases incretin levels, lowers glucagon, and improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther.* 2012; 3: 10.
- Forst T., Uhlig-Laske B., Ring A. i wsp. The oral DPP-4 inhibitor linagliptin significantly lowers HbA1c after 4 weeks of treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13: 542–550.
- Goldstein B.J., Feinglos M.N., Lunceford J.K. i wsp. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1979–1987.
- Timmers L., Henriques J.P., de Kleijn D.P. i wsp. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 501–510.
- Noyan-Ashraf M.H., Momen M.A., Ban K. i wsp. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes* 2009; 58: 975–983.
- 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.
- Hirata K., Kume S., Araki S. i wsp. Exendin-4 has an anti-hypertensive effect in salt-sensitive mice model. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; 380: 44–49.
- Klonoff D.C., Buse J.B., Nielsen L.L. i wsp. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24: 275–286.
- Best J., Hoogwerf B., Herman W. i wsp. Risk of cardiovascular disease events in patients with type 2 Diabetes prescribed the Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) receptor agonist Exenatide twice daily or other glucose-lowering therapies. *Diabetes Care* 2011; 34: 90–95.
- Johansen O.E., Neubacher D., von Eynatten M., Patal S., Woerle H.J. Cardiovascular safety with Linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc. Diabetol.* 2012; 11: 3.