

Marta Wróbel¹, Aleksandra Szymborska-Kajane¹, Dominika Rokicka¹,
Magdalena Girek-Bączewska², Anna Bożek¹, Krzysztof Strojek¹

¹Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Schorzeń Kardiometabolicznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrze, Śląskie Centrum Chorób Serca

²Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Bezpieczeństwo doustnych leków inkretynowych

Safety of oral incretin treatment

STRESZCZENIE

Od kilku lat terapia inkretynowa jest wykorzystywana w leczeniu cukrzycy typu 2 zgodnie z aktualnymi wytycznymi. W wielu dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych potwierdzono skuteczność tej grupy leków. Od momentu wprowadzenia leków inkretynowych na rynek pojawiają się obawy dotyczące bezpieczeństwa ich stosowania. Prezentowany artykuł stanowi przegląd danych na temat bezpieczeństwa doustnych leków inkretynowych w szczególnych grupach chorych: osoby w wieku podeszłym, ze skłonnością do hipoglikemii, z upośledzoną funkcją nerek. W pracy poruszono również kwestie dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego, występowania ostrego zapalenia trzustki oraz raka trzustki. (Diabet. Klin. 2014; 3, 1: 31–37)

Słowa kluczowe: cukrzyca, terapia inkretynowa, inhibitory DPP-4, bezpieczeństwo

ABSTRACT

Incretin therapy has been used in line with current guidance in treatment of type 2 diabetes for a few

years. The efficacy of incretin mimetics and incretin enhancers has been proved in many clinical studies so far. Since this therapy is available on market there are concerns regarding its safety. This article is an review of current data about safety of DPP-4 inhibitors in special groups of patients: elderly, prone to hypoglycemia, or with deterioration of kidney function. It concerns also on issues associated with cardiovascular risk, pancreatitis and pancreatic cancer. (Diabet. Klin. 2014; 3, 1: 31–37)

Key words: diabetes, incretin therapy, DPP-4 inhibitors, safety

Wstęp

Liczba chorych na cukrzycę na świecie stale rośnie. Skuteczne leczenie tej przewlekłej choroby ma na celu osiągnięcie i utrzymanie właściwego wyrównania glikemii w perspektywie wielu lat. Tylko w ten sposób można uchronić chorych przed rozwojem bądź progresją późnych powikłań cukrzycy. Ostatnia dekada przyczyniła się istotnie do poszerzenia wachlarza możliwości terapeutycznych w leczeniu cukrzycy typu 2. Mamy obecnie do dyspozycji coraz to nowsze preparaty z grupy leków inkretynowych, zarówno inkretynomimetyki, jak i inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4, *dipeptidyl peptidase-4 inhibitors*) oraz inhibitory zwrotnego wychwyty glukozy. W świetle ostatnich badań wartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), do której należy dążyć, powinna być określana indywidualnie [1, 2]. Wiemy obecnie, że nie u każdego chorego HbA_{1c} < 6,5–7% jest pożądaną wartością. Chory z wieloletnią cukrzycą, z powikłaniami sercowo-naczyniowymi lub z tendencją

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marta Wróbel

Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych,
Diabetologii i Schorzeń Kardiometabolicznych
SUM, Śląskie Centrum Chorób Serca

ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 41–800 Zabrze

Tel.: 606 873 060, faks: +48 (32) 373 37 86

e-mail: mwrobel@sum.edu.pl

Diabetologia Kliniczna 2014, tom 3, nr 1, 31–37

Copyright © 2014 Via Medica

Nadesłano: 13.12.2013

Przyjęto do druku: 27.01.2014

do hipoglikemii wymaga bardziej liberalnego podejścia — $HbA_{1c} < 8\%$ [3]. Idealny lek stosowany w cukrzycy powinien skutecznie wyrównywać glikemie na czczo, glikemie popożyłkowe, prowadząc tym samym do oczekiwanej wartości HbA_{1c} , i wiązać się z minimalnym ryzykiem hipoglikemii. Powinien również sprzyjać utracie masy ciała, a przynajmniej jej nie zwiększać, nie powodować objawów niepożądanych, zmniejszać ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i jednocześnie być dostępnym cenowo dla chorego. W porównaniu z lekami hipoglikemizującymi starszej generacji leki inkretynowe mogą być zatem skuteczną opcją terapeutyczną u części chorych na cukrzycę. Stosując preparat z grupy inkretyn, działa się nie tylko objawowo, ale również wpływa korzystnie na dwie składowe w patogeniezie cukrzycy typu 2 przedstawionej przez DeFronzo jako „złowieszczy oktet” [4]. Glukagonopodobny peptyd typu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) pobudza bowiem sekrecję insuliny (regenerację komórek beta trzustki obserwowano tylko w badaniach u gryzoni) oraz hamuje sekrecję glukagonu przez komórki alfa. Receptory dla GLP-1 obecne są nie tylko w trzustce, ale w wielu różnych tkankach, m.in. w centralnym i obwodowym układzie nerwowym, nerkach, sercu, płucach oraz przewodzie pokarmowym [5]. Przedmiotem dyskusji, szczególnie w ostatnim czasie, pozostaje ocena wpływu leków inkretynowych na układ sercowo-naczyniowy oraz bezpieczeństwa ich stosowania.

Skuteczność leków inkretynowych

Skuteczność leków inkretynowych, zarówno w monoterapii, jak i jako element leczenia skojarzonego, wielokrotnie potwierdzono w badaniach klinicznych [6]. Początkowo leki te zalecane były w leczeniu skojarzonym z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika. Obecnie niektóre z nich (linagliptyna, wildagliptyna i sitagliptyna) mogą być stosowane w monoterapii lub w połączeniu z insuliną. W przypadku nieuzyskania zadowalającego wyrównania cukrzycy przy stosowaniu metforminy lub pochodnej sulfonilomocznika bądź obu leków w skojarzeniu można dołączyć preparat poprawiający efekt inkretynowy, zanim zastosuje się insulinoterapię. Podanie leku z grupy inkretyn, przy zachowanych rezerwach trzustkowych, pozwala uzyskać obniżenie HbA_{1c} o 0,5–0,8% w przypadku inhibitorów DPP-4 i o 0,5–1% w przypadku agonistów receptora GLP-1 [3]. U chorych otyłych, z dużym ryzykiem powikłań wynikających z wystąpienia hipoglikemii (chorzy z powikłaniami sercowo-naczyniowymi) lub zaburzeniami funkcji nerek, u których niemożliwe jest leczenie metforminą, można zastosować lek z grupy inhibitorów DPP-4 (zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi poszczególnych leków) już na I etapie leczenia cukrzycy typu 2 [3]. Poprawa glikemii

to nie tylko osiągnięcie idealnej dla danego chorego wartości HbA_{1c} . Niekorzystne działanie wahań glikemii zaobserwowano w wielu badaniach klinicznych. Wykazano, że wahania glikemii są silniejszym predyktorem zgonu niż średnie wartości glikemii [7]. Występowanie wahań glikemii skutkuje gorszym rokowaniem u chorych przebywających na oddziale intensywnej opieki medycznej niż sama hipoglikemia [8, 9]. Wykazano, że leki inkretynowe zmniejszają istotnie wahania, nie bez znaczenia jest tu fakt, że nie generują one hipoglikemii [10].

Ryzyko hipoglikemii przy terapii lekami inkretynowymi

Hipoglikemia to poważne powikłanie terapii hipoglikemizującej, które dotyczy nie tylko chorych na cukrzycę typu 1 leczonych insuliną, ale również chorych na cukrzycę typu 2 stosujących leki doustne [11]. Hipoglikemia może doprowadzić do wielu zaburzeń. Jest ona czynnikiem prozakrzepowym i arytmogennym (wydłużenie odstępu QT). Stymuluje również ekspresję markerów reakcji zapalnej związanych z uszkodzeniem śródbłonna i rozwojem miażdżycy. Ponadto wyrzut adrenaliny w hipoglikemii skutkuje skurczem naczyń. Wszystko to może sprzyjać wystąpieniu niedokrwienia tkanek [12, 13]. Podczas hipoglikemii dochodzi również do zmian aktywności elektrycznej serca, m.in. wydłuża się odstęp QT [14, 15]. Analiza danych z badania *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)* pokazała, że objawowa, ciężka hipoglikemia związana była z większym ryzykiem zgonu zarówno w grupie, w której celem było osiągnięcie $HbA_{1c} < 6,5\%$, jak i w grupie leczonej standardowo (HbA_{1c} 7–7,9%) [16]. Wykazano również, że hipoglikemie, przede wszystkim nieświadomione u pacjentów z cukrzycą powikłaną neuropatią układu autonomicznego, szczególnie zwiększają ryzyko nagłego zgonu [17]. Groźne jest nie tylko samo wystąpienie hipoglikemii, ale czas jej trwania, co przy doustnych lekach hipoglikemizujących podawanych raz dziennie i działających całą dobę nabiera szczególnego znaczenia. Pochodne sulfonilomocznika cechuje istotnie większe ryzyko wystąpienia hipoglikemii w porównaniu zarówno z agonistami receptora GLP-1, jak i inhibitorami DPP-4. Pobudzenie receptora GLP-1 na komórce beta trzustki przez agonistę lub naturalny GLP-1, który występuje w większej ilości w wyniku zadziałania inhibitora DPP-4, prowadzi do efektywnej sekrecji insuliny, ale tylko w obecności bodźca glikemicznego (spożycie pokarmu). Taki mechanizm działania hipoglikemizującego leków inkretynowych stanowi ich główną zaletę. Wobec faktu, że działanie hormonów kontregulacyjnych słabnie wraz z wiekiem, szczególnie ostrożnie należy dokonywać wyboru terapii hipoglikemizującej u osób w wieku podeszłym.

Ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych

Choroba sercowo-naczyniowa jest bardzo częstym powikłaniem cukrzycy i główną przyczyną zgonu w populacji chorych na cukrzycę. Idealnym rozwiązaniem byłoby, gdyby leki przeciwhiperglykemiczne działały dodatkowo korzystnie na układ sercowo-naczyniowy. Obecnie takie wielokierunkowe działanie przypisuje się jedynie metforminie. Wobec faktu, że receptory dla GLP-1 występują poza trzustką, w tym na komórkach mięśnia sercowego i śródbłonka, oczekuje się, że preparaty poprawiające efekt inkretynowy będą miały również korzystny wpływ na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Taki wpływ sugerują dane pochodzące z badań przeprowadzonych na zwierzętach i z metaanaliz badań klinicznych. Od 2008 r. Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) wymaga, aby każdy nowy lek stosowany w terapii cukrzycy typu 2 był podany ocenie, czy nie zwiększa ryzyka sercowo-naczyniowego. Szczególnie, że w ostatnich latach byliśmy świadkami wycofania z rynku kilku leków właśnie z powodu ich szkodliwego działania na układ sercowo-naczyniowy. Aby otrzymać odpowiednią liczbę zdarzeń końcowych, do tego rodzaju badań kwalifikuje się chorych z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub z grupy zwiększonego ryzyka choroby sercowo-naczyniowej. Od kilku lat trwają wielośrodkowe badania, których wyniki pozwolą odpowiedzieć na pytanie, czy poszczególne leki inkretynowe mają wpływ występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji chorych na cukrzycę typu 2.

Niedawno opublikowane wyniki badania SAVOR-TIMI, do którego zakwalifikowano ponad 16 tysięcy chorych, wykazały, że dołączenie saksagliptyny do dotychczas stosowanej terapii hipoglikemizującej (leki doustne w monoterapii lub w skojarzeniu i/lub insulina) przez okres 2 lat ma neutralny wpływ na występowanie incydentów niedokrwiennych [ryzyko względne (HR, *hazard ratio*) 1, 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,89–1,12], przy czym stwierdzono większą częstość hospitalizacji z powodu niewydolności krążenia w porównaniu z placebo (3,5% vs. 2,8%; HR 1,27, 95% CI 1,07–1,51; $p = 0,007$) [18]. Badanie EXAMINE, do którego kwalifikowano chorych ($n = 5380$), którzy przebyli ostry zespół wieńcowy wymagający hospitalizacji 15–90 dni wcześniej, miało na celu ocenę, czy zastosowanie alogliptyny zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe. Nie obserwowano różnic w występowaniu niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych pomiędzy grupą stosującą alogliptynę a placebo (11,3% vs. 11,8%), przy czym dołączenie alogliptyny do dotychczasowej terapii hipoglikemizującej wiązało się z obniżeniem odsetka HbA_{1c} o 0,35% [19]. Wyniki powyższych badań wykazują zatem

neutralny wpływ inhibitorów DPP-4 na układ sercowo-naczyniowy. Metaanaliza 8 badań III fazy (trwających 18–52 tygodni), w których 5239 chorych na cukrzycę typu 2 otrzymywało linagliptynę, placebo lub inny lek hipoglikemizujący (glimepiryd, voglibose — inhibitor alfa-glukozydazy), wykazała istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych przy stosowaniu linagliptyny (HR 0,34, 95% CI 0,16–0,70) [20]. Ograniczeniem cytowanej metaanalizy jest jednak krótki czas trwania objętych nią badań klinicznych oraz nieszczególnie obciążona kardiologicznie populacja zakwalifikowanych chorych (10% — rozpoznana choroba wieńcowa). Odpowiedzi na pytanie, czy linagliptyna ma korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, dostarczą wyniki badania CAROLINA (vs. glimepiryd) oraz CARMELINA (vs. placebo). W przyszłości można się spodziewać również wyników obecnie trwających wielośrodkowych, długoterminowych badań oceniających bezpieczeństwo w zakresie powikłań sercowo-naczyniowych (w populacjach chorych obciążonych chorobą sercowo-naczyniową bądź będących w grupie wysokiego ryzyka jej wystąpienia) przy stosowaniu sitagliptyny — TECOS oraz liraglutylu — LEADER etc.

Leki inkretynowe u osób w wieku podeszłym

Chorzy na cukrzycę w wieku podeszłym (> 65. roku życia) to największa grupa pacjentów, którzy przyjmują leki [21]. Niemniej grupa ta nie jest w pełni reprezentowana w badaniach klinicznych, co więcej chorzy powyżej 75. roku życia zazwyczaj nie są w ogóle do badań kwalifikowani [22]. Leczenie pacjentów w starszym wieku jest wyzwaniem ze względu na liczbę chorób współistniejących, konieczność stosowania wielu leków, które mogą wchodzić ze sobą w interakcje. Lecząc cukrzycę w tej grupie chorych, powinno się przede wszystkim mieć na względzie bezpieczeństwo terapii, czyli narażenie chorych w jak najmniejszym stopniu na hipoglikemię. Hipoglikemia u osób w starszym wieku może mieć znacznie poważniejsze konsekwencje niż u młodszych chorych. Stąd też zalecenia dotyczące kwestii wyrównania glikemii dają obecnie pewną dowolność w określaniu docelowej wartości HbA_{1c}. W Polsce u osób starszych, które wymagają stosowania leku stymulującego sekrecję insuliny, zwykle zaleca się leki z grupy pochodnych sulfonilomocznika, ze względu na względy ekonomiczne. Znaczna część chorych w wieku podeszłym ma obniżony wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*), co samo z siebie zwiększa ryzyko hipoglikemii, w szczególności, gdy chorzy są leczeni pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną [23]. Poza tym nieregularne spożywanie posiłków, niezaplanowana aktywność fizyczna narażają chorych na

wystąpienie hipoglikemii. Zdarza się, że osoby w wieku podeszłym mają ograniczone funkcje poznawcze, omijają posiłki, a lek hipoglikemizujący przyjęty raz dziennie działa przeciwieństwo co najmniej jedną dobę [24]. Spośród dostępnych leków przeciwhiperqlikemicznych inhibitory DPP-4 wydają się dobrą opcją terapeutyczną u osób starszych, ponieważ są dobrze tolerowane przez chorych i niosą z sobą niewielkie ryzyko hipoglikemii [25]. Przy współistnieniu niewydolności nerek korzystne może być zastosowanie linagliptyny. Jej skuteczność i bezpieczeństwo wykazano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu przeprowadzonym u chorych na cukrzycę po 70. roku życia z ponad 10-letnim przebiegiem choroby aż u 55% badanych (średnia wieku 74 lata, HbA_{1c} wyjściowo 7,8%). Dodanie linagliptyny w dawce 5 mg do dotychczasowej terapii przeciwhiperqlikemicznej (leki doustne w monoterapii lub skojarzeniu, insulina bazalna) u chorych na okres 24 tygodni wiązało się ze zmniejszeniem HbA_{1c} o 0,6% (vs. 0,01% w grupie placebo). Najczęstszym raportowanym objawem niepożądanym była hipoglikemia, przy czym częstość jej występowania nie różniła się istotnie względem placebo [26]. W badaniu tym 87% uczestników było wyjściowo obciążonych powikłaniami sercowo-naczyniowymi, a u 79% stwierdzano różnego stopnia upośledzenie funkcji nerek. Linagliptyna była dobrze tolerowana i miała neutralny wpływ na masę ciała, podobnie jak w badaniach przeprowadzonych w młodszej populacji [27]. Trwające obecnie, wspomniane powyżej, badanie CAROLINA dostarczy również informacji o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania linagliptyny u osób w wieku podeszłym, ponieważ do badania kwalifikowano chorych do 80. roku życia.

Mimo dobrej prasy, istotnym ograniczeniem w powszechnym stosowaniu inhibitorów DPP-4 u osób powyżej 65. roku życia, czyli emerytów i rencistów, jest ich cena.

Stosowanie leków inkretynowych z innymi lekami

Inhibitory DPP4, poza saksagliptyną, nie są substratami dla cytochromu P450. Ma to szczególne znaczenie dla osób w wieku podeszłym, które ze względu na liczbę chorób towarzyszących wymagają stosowania wielu leków. Saksagliptyna, jeśli podaje się ją jednocześnie z lekami silnie pobudzającymi lub hamującymi izoformy CYP3A4/A5, wymaga dopasowania dawki [27].

Leki inkretynowe u chorych z niewydolnością nerek

Cukrzyca jest jedną z głównych przyczyn niewydolności nerek. Chorzy na cukrzycę, szczególnie typu 2, obarczeni są chorobami współistniejącymi, które

również mogą prowadzić do pogorszenia funkcji nerek — m.in. nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, otyłość, dna moczanowa. Obniżenie GFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² u chorego na cukrzycę od razu budzi czujność, czy dotychczas stosowany doustny lek hipoglikemizujący, mimo że korzystnie wyrównuje glikemię, może być choremu nadal przepisywany. Obniżenie GFR poniżej 30 ml/min/1,73 m² istotnie zmniejsza pulę doustnych leków przeciwhiperqlikemicznych, które mogą być stosowane. Mając na względzie fakt, że rozpoczęcie insulinoterapii znacznie pogarsza komfort życia, dobrym rozwiązaniem jest zastosowanie leku, który nie wymaga redukcji dawki w przebiegu niewydolności nerek. Spośród leków inkretynowych dostępnych na rynku tylko linagliptyna nie podlega eliminacji drogą nerek (jedynie w 5%), zatem nie wymaga ani zmiany dawki ani odstawienia u chorych z obniżonym GFR [29]. Saksagliptyna, sitagliptyna i wildagliptyna bez konieczności zmniejszenia dawki mogą być stosowane u chorych z klirensiem kreatyniny przekraczającym 50 ml/min. Przy klirensie kreatyniny 50–30 ml/min można podawać oprócz linagliptyny w niezmięnionej dawce saksagliptynę i sitagliptynę w dawce zredukowanej o połowę (odpowiednio 2,5 mg i 50 mg) [30]. Agoniści receptora GLP-1 mogą być stosowani do GFR powyżej 50 ml/min/1,73 m². Bezpieczeństwo podawania linagliptyny potwierdzono w randomizowanym podwójnie zaślepionym badaniu przeprowadzonym u 133 chorych z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30), niepoddawanych dializoterapii. Dodanie linagliptyny do dotychczasowej terapii hipoglikemizującej (insulina, pochodne sulfonilomocznika, glinid, pioglitazon, inhibitor alfa-glukozydazy) wiązało się z redukcją HbA_{1c} o 0,7% (vs. 0,15% w grupie placebo) w 52. tygodniu badania oraz z mniejszym spadkiem GFR w porównaniu z placebo (–0,8 ml/min/1,73 m² z wartości wyjściowej 22 ml/min/1,73 m² vs. –2,2 ml/min/1,73 m² z wartości wyjściowej 25 ml/min/1,73 m²) [31]. Wydaje się zatem, że linagliptyna może wykazywać ochronny wpływ na funkcję nerek. W metaanalizie 13 randomizowanych badań trwających co najmniej 12 tygodni, w których stosowano linagliptynę lub placebo (łącznie 5466 chorych), ocenie poddano wystąpienie złożonego punktu końcowego: mikroalbuminurii, makroalbuminurii lub przewlekłej choroby nerek *de novo* (def. stężenie kreatyniny > 250 umol/l), pogorszenia funkcji nerek (redukcja GFR o > 50% w stosunku do wartości wyjściowej), ostrej niewydolności nerek oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Wykazano, że u chorych przyjmujących linagliptynę ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego było mniejsze (HR 0,84; 95% CI 0,72–0,97, p < 0,05), w tym ryzyko mikroalbuminurii — HR 0,82 (95% CI 0,64–0,92), makroalbuminurii — HR

0,86 (95% CI 0,61–1,2), przewlekłej choroby nerek *de novo* — HR 0,32 (95% CI 0,1–1,01). Zdaniem autorów wyniki te sugerują istnienie korzystnego, bezpośredniego wpływu linagliptyny na wystąpienie i progresję choroby nerek u chorych na cukrzycę typu 2 [32]. Obecnie trwają duże, kilkuletnie wielośrodkowe badania mające na celu ocenę poszczególnych leków inkretynowych w aspekcie występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Niemniej dostarczą one informacji na temat ewentualnego wpływu tych leków na funkcję nerek, ponieważ wśród zakwalifikowanych pacjentów są również osoby z różnego stopnia upośledzeniem funkcji nerek. Do badania CAROLINA, w którym oceniano podlega linagliptyna vs. placebo, zakwalifikowano pacjentów z powikłaniami mikroangiopatycznymi, tj. przewlekłą chorobą nerek i/lub mikroalbuminurią.

Pancreatitis i rak trzustki

Od momentu wprowadzenia leków inkretynowych jako opcji terapeutycznej w leczeniu cukrzycy typu 2 pojawia się temat zwiększonego ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia i nowotworów trzustki. Niemniej chorzy na cukrzycę typu 2 to zazwyczaj osoby otyłe, nierzadko ze współistniejącą hipertriglicydemią lub kamica żółciową, zatem ryzyko zapalenia trzustki jest u nich *a priori* zwiększone. Istnieją dane, że cukrzyca sama w sobie zwiększa ryzyko wystąpienia pewnych nowotworów, w tym raka trzustki. W niedawno przeprowadzonym, prospektywnym badaniu wykazano 40% większe ryzyko wystąpienia gruczolakoraka trzustki u chorych na cukrzycę [iloraz szans (OR, *odds ratio*) 1,40, 95% CI 1,07–1,84], przy czym było ono najwyższe w grupie pacjentów z czasem trwania cukrzycy 2–8 lat (OR = 1,79; 95% CI 1,25–2,55) [33].

Receptory dla GLP-1 występują zarówno w trzustce, jak i w lokalizacjach pozatrzustkowych, zatem stymulowanie ich poprzez leki działające agonistycznie może mieć wielokierunkowy charakter, a to rodzi pytanie, czy każdy kierunek będzie pożądanym. Myśląc o bezpieczeństwie stosowania inhibitorów DPP-4, trzeba pamiętać, że enzym dipeptydylopeptydaza-4 występuje w wielu komórkach, w tym w limfocytach T. Substratami dla niego, oprócz wielu hormonów żołądkowo-jelitowych (GIP i GLP-1), są neuropeptydy, chemokiny i cytokiny. Dipeptydylopeptydaza 4 jest zatem czynnikiem immunomodulującym, a zmiany w jej stężeniu mogą mieć związek m.in. z występowaniem chorób autoimmunologicznych, infekcji czy nowotworów [34, 35]. Od czasu publikacji Elashoff i wsp. temat bezpieczeństwa terapii inkretynowej budzi coraz większe zainteresowanie. Badacze poddali analizie dane pochodzące z bazy FDA (gdzie raportowane są zdarzenia niepożądane) dotyczące częstości występowania zapalenia trzustki oraz

raka trzustki przy stosowaniu sitagliptyny i eksenatydu — dwóch najwcześniej dostępnych na rynku leków inkretynowych. Okazało się, że ich stosowanie zwiększało 6-krotnie ryzyko *pancreatitis*, ponadto rak trzustki występował częściej w grupie chorych przyjmujących te leki [36]. Pojawienie się pracy Buttler i wsp. w marcu 2013 r. wywołało dalsze dyskusje. W pracy tej poddano analizie trzustki uzyskane pośmiertnie od 8 chorych stosujących leki inkretynowe przez co najmniej rok (7 osób — sitagliptynę i 1 osoba — eksenatyd) oraz trzustki chorych na cukrzycę typu 2 stosujących leki nieinkretynowe (n = 12) i osób bez cukrzycy (n = 14). Wyniki badania potwierdziły, że u chorych na cukrzycę w porównaniu z osobami zdrowymi masa komórek beta trzustki była zmniejszona, przy niezmięnionej masie komórek alfa. Przy czym w grupie chorych stosujących terapię inkretynową zaobserwowano: zwiększenie masy trzustki o około 40%, proliferację komórek części egzokrynnej, obecność dysplazji (PanIN, *pancreatic intraepithelial lesions*, $p < 0,01$), hiperplazję komórek alfa oraz 6-krotne zwiększenie masy komórek beta, głównie poprzez zwiększenie ich liczby, ale również wielkości (3%). Stwierdzono również 1 przypadek guza neuroendokrynnego i 3 przypadki mikrogruczolaków produkujących glukagon [37]. Wobec faktu, że zmiany stwierdzone w trzustce są podobne przy stosowaniu obu leków inkretynowych, autorzy podejrzewają bezpośredni wpływ GLP-1 na ich powstawanie. Odnotowane zwiększenie masy trzustki potwierdza dane uzyskane z badań przeprowadzonych u gryzoni, w których wykazano pobudzający wpływ GLP-1 na proliferację w obrębie egzokrynnej części trzustki [38]. Glukagonopodobny peptyd typu 1, podobnie jak insulina, jest czynnikiem wzrostowym, zatem przy współistnieniu zmian o typie dysplazji (PanIN), będących stanem przedrakowym, nie można wykluczyć ich progresji w kierunku raka przy jego zwiększonym stężeniu. Szczególnie, że obecność receptorów dla GLP-1 wykazano również na zmianach typu PanIN i komórkach raka trzustki [39]. Niepokojącym odkryciem w badaniu Buttler i wsp. była obecność hiperplazji komórek alfa, w tym gruczolaków produkujących glukagon. Być może supresja sekrecji glukagonu będąca jednym z mechanizmów działania leków inkretynowych prowadzi właśnie do stymulacji proliferacji komórek alfa, które mogą zawęzić światło przewodów trzustkowych, utrudniając odpływ enzymów, co może sprzyjać powstaniu zapalenia trzustki [37, 40]. Po publikacji Butler i wsp. rozpoczęła się dyskusja na łamach czasopism naukowych na temat budzących niepokój wyników [41, 42]. Pojawiły się zarzuty dotyczące kwestii metodologicznych oraz braku homogenności porównywanych grup w zakresie m.in. wieku, rozkładu płci, czasu trwania cukrzycy. Konieczna

jest zatem ocena większej liczby trzustek pozyskanych od dawców, którzy byli leczeni lekami inkretynowymi. Stanowisko ADA i *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) z czerwca 2013 r. głosi, że „obecnie, nie ma wystarczających informacji, aby zmodyfikować zalecenia terapeutyczne dla chorych na cukrzycę”. Towarzystwa te zwracają uwagę, by chorzy stosujący leki inkretynowe lub u których tego rodzaju terapia jest rozważana, byli informowani na temat potencjalnego ryzyka i zalet terapii inkretynowej, aby móc podjąć właściwą decyzję dotyczącą leczenia w porozumieniu z lekarzem prowadzącym. Informacja o leku dla pacjenta powinna być uaktualniona o kwestie dotyczące ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia trzustki i postępowania chorego w takim przypadku (wszystkie dostępne w Polsce inhibitory DPP-4 zawierają stosowną informację w opisie leku dołączonym do opakowania) [43].

Zakończone badania SAVOR i EXAMINE stanowią istotny głos w dyskusji dotyczącej ryzyka ostrych zapaleń trzustki przy stosowaniu terapii inkretynowej. Podczas 2-letniej obserwacji wykazano bowiem podobną częstość występowania ostrych zapaleń trzustki zarówno w grupie leczonej badanymi inhibitorami DPP-4, jak i w grupach przyjmujących placebo [18, 19].

Podsumowanie

Preparaty inkretynowe od kilku lat zajmują stałe miejsce w standardach leczenia chorych na cukrzycę typu 2. Ich skuteczność w obniżaniu glikemii została wielokrotnie potwierdzona w badaniach klinicznych zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym. Inhibitory DPP-4 ze względu na doustną drogę podania oraz swój korzystny profil bezpieczeństwa są dobrą alternatywą dla osób w wieku podeszłym, u których na pierwszym miejscu stawia się bezpieczeństwo terapii hipoglikemizującej. Pacjentów w wieku podeszłym, którzy stanowią znaczącą część populacji chorych na cukrzycę, cechuje oprócz podwyższonego ryzyka wystąpienia hipoglikemii współistnienie licznych chorób towarzyszących, w tym choroby sercowo-naczyniowej. Idealnym rozwiązaniem jest zatem zastosowanie u tych chorych leku, który oprócz działania normalizującego glikemię ma korzystny lub neutralny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. U osób z upośledzeniem funkcji nerek, u których nie można kontynuować terapii pochodną sulfonylomocznika, bo lek jest przeciwwskazany lub generuje hipoglikemie, rozwiązaniem może być właśnie zastosowanie leku z grupy inhibitorów DPP-4 w odpowiednio zredukowanej dawce. Inhibitorem, który nie wymaga redukcji dawki przy obniżonym GFR i może być stosowany w pełnej dawce, jest linagliptyna. Otwarta pozostaje kwestia bezpieczeństwa terapii inkretynowej jeśli chodzi o ryzyko występowania

raka trzustki. Stanowisko Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) głosi że, obecnie trwają duże badania, które poszerzą wiedzę na temat bezpieczeństwa terapii inkretynowej [43].

PIŚMIENNICTWO

- Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2545–2559.
- Turnbull F.M., Abraira C., Anderson R.J. i wsp. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288–2298.
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania z chorym na cukrzycę 2011. *Diabetologia Kliniczna* 2013; 2 (supl. A): A1–A70.
- De Fronzo R. From Trumvirate to the Ominous Octet. A New paradigm for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes* 2009; 58: 773–795.
- Yabe D., Seino Y. Incretin actions beyond the pancreas: lessons from knockout mice. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2013; 13: 946–953.
- Bosi E., Lucotti P., Setola E. i wsp. Incretin-based therapies in type 2 diabetes: a review of clinical results. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008; 82 (supl. 2): S102–S107.
- Hermanides J., Vriesendorp T.M., Bosman R.J. i wsp. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit. Care Med.* 2010; 38: 838–842.
- Krinsley J.S. Glycemic variability and mortality in critically ill patients: the impact of diabetes. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2009; 3: 1292–1301.
- Bagshaw S.M., Bellomo R., Jacka M.J. i wsp. ANZICS CORE Management Committee. The impact of early hypoglycemia and blood glucose variability on outcome in critical illness. *Crit. Care* 2009; 13: R91.
- Scott R., Herman H., Zao P. i wsp. Twelve week efficacy and tolerability of MK-0431, a dipeptyl peptidase IV inhibitor, in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48 (supl. 1): A287–A288.
- Frier B.M. Hypoglycaemic valleys: an under-recognised problem in type 2 diabetes? *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2002; 129: 12–19.
- Hermanides J., Bosman R.J., Vriesendorp T.M. i wsp. Hypoglycemia is associated with intensive care unit mortality. *Crit. Care Med.* 2010; 38: 1430–1434.
- Johnston S.S., Conner C., Aagren M., Smith D.M., Bouchard J., Brett J. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1164–1170.
- Sieradzki J. (red.). *Cukrzyca*. Via Media, Gdańsk 2006.
- Frier B.M., Scherthaner G., Heller S.R. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 2011; 34: S132–S137.
- Bonds D.E., Miller M.E., Bergenstal R.M. i wsp. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340: b4909.
- Pop-Busui R., Evans G.W., Gerstein H.C. i wsp. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 1578–1584.
- Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. i wsp. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1317–1326.
- White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. i wsp. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1327–1335.

20. Johansen O.E., Neubacher D., von Eynatten M. i wsp. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc. Diabetol.* 2012; 11: 3.
21. Cerreta F., Eichler H.G., Rasi G. Drug policy for an aging population — the European Medicines Agency's geriatric medicines strategy. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1972–1974.
22. Lakey W.C., Barnard K., Batch B.C. Are current clinical trials in diabetes addressing important issues in diabetes care? *Diabetologia* 2013; 56: 1226–1235.
23. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. i wsp. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55: 1577–1596.
24. Yaffe K., Falvey C.M., Hamilton N. i wsp. Health ABC Study. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern. Med.* 2013; 173: 1300–1306.
25. Karagiannis T., Paschos P., Paletas K. i wsp. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344: e1369.
26. Barnett A.H., Huisman H., Jones R. i wsp. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013. doi:pil: S0140-6736(13)61500-7.
27. Gallwitz B., Rosenstock J., Rauch H.J. i wsp. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380: 475–483.
28. Ali S., Fonseca V. Saxagliptin overview: special focus on safety and adverse effects. *Expert. Opin. Drug Saf.* 2013; 12: 103–109. doi: 10.1517/14740338.2013.741584. Epub 2012 Nov 9.
29. Blech S., Ludwig-Schwelling E. The metabolism and disposition of the oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, in humans. *Drug Metab. Dispos.* 2010; 38: 667–678.
30. Deacon C.F. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13: 7–18.
31. McGill J.B., Sloan L., Newman J. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013; 36: 237–244.
32. Eynatten M., Cooper M., Perkovic V. i wsp. Renal Safety and outcomes with linagliptin: meta-analysis of individual data from 5466 patients with type 2 diabetes. A-13-1087-EASD 2013.
33. Elena J.W., Steplowski E., Yu K. i wsp. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Causes Control.* 2013; 24: 13–25.
34. Lambeir A.M., Durinx C., Scharpe S. Dipeptidylpeptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions and clinical aspects of the enzyme DPP IV. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2003; 40: 209–294.
35. Mentlein R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD 26) role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul. Pept.* 1999; 85: 9–24.
36. Elashoff M., Matveyenko A.V., Gier B. i wsp. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011; 141: 150–156.
37. Butler A.E., Campbell-Thompson M., Gurlo T. i wsp. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes* 2013; 62: 2595–2604.
38. Matveyenko A.V., Dry S., Cox H.I. i wsp. Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide transgenic rat model of type 2 diabetes: interactions with metformin. *Diabetes* 2009; 58: 1604–1615.
39. Gier B., Matveyenko A.V., Kirakossian D. i wsp. Chronic GLP-1 receptor activation by exendin-4 induces expansion of pancreatic duct glands in rats and accelerates formation of dysplastic lesions and chronic pancreatitis in the Kras(G12D) mouse model. *Diabetes* 2012; 61: 1250–1262.
40. Nauck M.A. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: The benefits by far outweigh the potential risks. *Diabetes Care* 2013; 36: 2126–2132.
41. Engel S.S., Golm G.T., Lauring B. Diabetes. Comment on: Butler et al. Marked Expansion of Exocrine and Endocrine Pancreas With Incretin Therapy in Humans With Increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the Potential for Glucagon-Producing Neuroendocrine Tumors. *Diabetes* 2013; 62: 2595–2604.
42. Heine R.J., Fu H., Kendall D.M. i wsp. Comment on: Butler et al. Marked Expansion of Exocrine and Endocrine Pancreas With Incretin Therapy in Humans With Increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the Potential for Glucagon-Producing Neuroendocrine Tumors. *Diabetes* 2013; 62: 2595–2604. *Diabetes* 2013; 62: e16–e17.
43. Cohen D. European drugs agency clashes with scientists over safety of GLP-1 drugs. *BMJ* 2013; 347: f4838.