

**Mariusz Jasik**

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób  
Przemiany Materii Warszawskiego Uniwersytetu  
Medycznego

## **Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) ze szczególnym uwzględnieniem sitagliptyny**

**Inhibitors of dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4)  
with a focus on sitagliptin**

### **STRESZCZENIE**

Inkretyny (insulinotropowe hormony jelitowe) pełnią ważną rolę w regulacji homeostazy glukozy. U osób zdrowych odpowiadają za 50–60% sekrecji insuliny. U chorych na cukrzycę typu 2 efekt inkretynowy jest znacznie upośledzony. Sekrecja polipeptydu insulinotropowego zależnego od glukozy (GIP) pozostaje w normie, natomiast wydzielanie glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) jest istotnie zmniejszone. Obiecujące są wyniki zastosowania agonistów GLP-1 i inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) — enzymu odpowiedzialnego za proteolizę inkretyn. Stosowanie leków inkretynowych przywraca prawidłowe funkcjonowanie osi jelitowo-trzustkowej, umożliwiając nową strategię terapii i poprawę jakości życia u chorych na cukrzycę typu 2. Celem artykułu jest przedstawienie inhibitorów DPP-4, ze szczególnym uwzględnieniem sitagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, tom 1, nr 4, 220–229)

**słowa kluczowe:** efekt inkretynowy, glukagonopodobny peptyd 1, inhibitory dipeptydylopeptydazy 4, cukrzyca typu 2

### **ABSTRACT**

Incretins (insulinotropic gut-derived hormones) play an important role in the regulation of glucose homeostasis. They are responsible for 50–60% of insulin secretion. In type 2 diabetes the effect of incretins action is considerably impaired. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) secretion remains in norm, glucagon-like peptide 1 (GLP-1) secretion is significantly decreased. GLP-1 mimetics and inhibitors of dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), the enzyme responsible for incretin proteolysis are promising drugs for use in type 2 diabetes.

The incretin drugs restores the proper function of the intestinal-pancreatic axis, creates new possibilities therapeutic strategies and improvement in quality of life in subjects with type 2

#### **Adres do korespondencji:**

dr hab. n. med. Mariusz Jasik  
Katedra i Klinika Gastroenterologii  
i Chorób Przemiany Materii WUM  
ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa  
tel.: (22) 599 28 37  
faks: (22) 599 18 38  
e-mail: mariusz.jasik@wum.edu.pl

Copyright © 2010 Via Medica  
ISSN 2081–2450

diabetes. The aim of article was to present dipeptidyl peptidase IV inhibitors, with a focus on sitagliptin in treatment of type 2 diabetes. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, vol. 1, no 4, 220–229)

**key words:** incretin effect, glucagon-like peptide 1, dipeptidyl peptidase IV inhibitors, type 2 diabetes

## ZABURZENIA EFEKTU INKRETYNOWEGO W CUKRZYCY TYPU 2

**Narastająca dysfunkcja czynności komórek beta trzustki to pierwszoplanowe zaburzenie u chorych na cukrzycę typu 2.** Proces ten jest intensyfikowany znacznego stopnia insulinoopornością tkanek obwodowych, najbardziej zaawansowaną u chorych z towarzyszącą nadwagą bądź otyłością. Pogarszające się wyrównanie metaboliczne cukrzycy typu 2 jest zatem efektem postępującego ograniczania zdolności komórek  $\beta$  trzustki do sekrecji odpowiednich ilości insuliny i narastającej insulinooporności. Szczegółowe poznanie patogenyzy cukrzycy typu 2 pozwoliło ustalić, że istotne znaczenie w przebiegu tego schorzenia mają zaburzenia efektu inkretynowego, co umożliwiło zastosowanie nowej grupy leków inkretynowych. Inkretyny są uwalniane przez komórki K i L błony śluzowej jelita krętego oraz okrężnicy i wykazują swój udział w regulacji uwalniania insuliny i glukagonu przez trzustkę w sposób zależny od wartości glikemii. Wzrost glikemii stymuluje nasilenie działania inkrety, a hipoglikemia prowadzi do zahamowania działania glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*), przeciwdziałając w ten sposób dalszemu obniżaniu glikemii. **U osób zdrowych wpływ GLP-1 odpowiada za 50–60% poposiłkowej sekrecji insuliny. W stanach przedcukrzycowych oraz w cukrzycy typu 2 sekrecja inkretyn jest zaburzona, co w efekcie prowadzi do ograniczenia aktywności GLP-1 i ma istotne znaczenie w patogenezie powstawania niedoboru insuliny w cukrzycy typu 2.** Następstwem pogarszającego się działania GLP-1 jest osłabiona i spowolniona reakcja

komórek  $\beta$  trzustki na zmiany glikemii, powodując, że w dalszych etapach choroby przebieg cukrzycy typu 2 staje się coraz bardziej niewyrównany. Przywrócenie działania inkretyn przez leki inkretynowe stwarza nowe możliwości nowoczesnej terapii wpływającej na poprawę wyrównania metabolicznego cukrzycy [1].

## GRUPA LEKÓW INKRETYNOWYCH

**Leki inkretynowe działają analogicznie jak inkretyny, zwiększając stężenie GLP-1, a w konsekwencji insuliny uwalnianej przez trzustkę w reakcji na spożywany posiłek, co umożliwia skuteczną kontrolę glikemii.** Pierwszą grupę leków stanowią agoniści receptora GLP-1 (eksenatyd i liraglutyd), którzy wpływają na poprawę efektu inkretynowego przez stymulację receptora GLP-1. Podobnie jak endogenne GLP-1, również agoniści receptora GLP-1 łączą się ze specyficznym receptorem GLP-1, którego stymulacja prowadzi do wzrostu stężenia wewnątrzkomórkowego cyklicznego adenylozomonofosforanu (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*) i aktywacji szlaków metabolicznych powodujących zależne od glikemii wydzielanie insuliny. Leki te powodują zwiększenie stężenia hormonów inkretynowych, w szczególności GLP-1, który wykazuje następujące działania: stymuluje wydzielanie insuliny i hamuje wydzielanie glukagonu przez komórki  $\alpha$  wysp trzustkowych, sprzyja poprawie wrażliwości na insulinę, opóźnia opróżnianie żołądka, zmniejsza zapotrzebowanie na pokarm, zwiększa masę komórek  $\beta$  trzustki oraz przedłuża ich funkcjonowanie.

▶▶ Dzięki zahamowaniu aktywności enzymu DPP-4 przez inhibitory DPP-4 stężenie krążących w surowicy krwi hormonów inkretynowych istotnie wzrasta, stymulując zależną od glikemii sekrecję insuliny ◀◀

Druga grupa leków o mechanizmie działania opartym na efekcie inkretynowym to inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4, *dipeptidyl peptidase-4*) (sitagliptyna, saksagliptyna, wildagliptyna), zwane gliptynami. Ich działanie polega na hamowaniu rozpadu endogennego GLP-1, co ma szczególne znaczenie z uwagi na fakt, że okres jego półtrwania w ustroju wynosi tylko 1–2 minuty. Spowolnienie rozpadu GLP-1 powoduje zwiększenie jego aktywności. Dzięki zahamowaniu aktywności enzymu DPP-4 przez inhibitory DPP-4 stężenie krążących w surowicy krwi hormonów inkretynowych istotnie wzrasta, stymulując zależną od glikemii sekrecję insuliny [1–7].

#### PORÓWNANIE AGONISTÓW RECEPTORA GLP-1 I INHIBITORÓW DPP-4

Agoniści receptora GLP-1 i inhibitory DPP-4 różnią się istotnie siłą aktywacji receptora GLP-1. Efekt działania agonistów receptora GLP-1 może być suprafizjologiczny i zależy od dawki. Inhibitory DPP-4 zwiększają stężenie endogennego GLP-1, jednak ograniczeniem ich działania jest zdolność organizmu do wytwarzania GLP-1. Porównanie agonistów receptora GLP-1 i inhibitorów DPP-4 przedstawiono w tabeli 1 [2].

#### MECHANIZM DZIAŁANIA INHIBITORÓW DPP-4

Inhibitory DPP-4 poprawiają:

- wrażliwość komórek  $\beta$  trzustki na glukozę, co skutkuje wydzielaniem większej ilości insuliny pod wpływem glukozy;
- wrażliwość komórek  $\alpha$  trzustki na glukozę, co prowadzi do wydzielania glukagonu w ilościach bardziej dostosowanych do stężenia glukozy;
- współczynnik insulina–glukagon w czasie hiperglikemii, co przekłada się na mniejsze wytwarzanie glukozy przez wątrobę na czczo i po posiłku, a w konsekwencji — na zmniejszenie glikemii [2].

#### EFEKTY WYKAZYWANE PRZEZ INHIBITORY DPP-4

Inhibitory DPP-4 wywierają wiele korzystnych wielokierunkowych efektów klinicznych u chorych na cukrzycę typu 2. Gliptyny silnie hamują działanie enzymu DPP-4 do zera, niwelując je w czasie 15–30 minut od podania, co objawia się ponad 2-krotnym wzrostem stężenia endogennego GLP-1 i podwyższeniem stężenia endogennego polipeptydu insulinotropowego zależnego od glukozy (GIP, *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*). Zahamowanie aktywności DPP-4 wydłuża okres półtrwania endogennego GLP-1, a w efekcie zwiększa stężenie GLP-1 i nasila jego działanie biologiczne. Leki hamujące aktywność enzymu DPP-4, dzięki przedłużeniu działania GLP-1, istotnie stymulują sekrecję insuliny zależnie od glikemii, zmniejszają patologicznie zwiększone wydzielanie glukagonu i obniżają glikemię, a także wykazują ochronny wpływ na komórki  $\beta$ . W przeciwieństwie do agonistów receptora GLP-1 nie wpływają na szybkość opróżniania żołądka oraz zmniejszenie masy ciała. Farmakokinetyka inhibitorów DPP-4 nie zależy od wieku, płci ani wskaźnika masy ciała [1, 2]. Sitagliptyna jest wydalana przede wszystkim przez nerki w niezmienionej formie, a niewydolność nerek zwiększa jej stężenie we krwi. Natomiast saksagliptyna jest metabolizowana w wątrobie do aktywnych metabolitów; zarówno saksagliptyna, jak i metabolity są wydalane przez nerki. Niewydolność wątroby nie zmienia właściwości farmakokinetycznych tych metabolitów. Wildagliptyna ulega hydrolizie i jej nieaktywne metabolity są wydalane z moczem, a tylko około 20% — w formie niezmienionej. Alogliptyna jest wydalana w 60–70% głównie przez nerki w postaci niezmienionej [8, 9].

#### ZNACZENIE KLINICZNE INHIBITORÓW DPP-4

Cukrzycę typu 2 charakteryzuje postępująca dysfunkcja komórek  $\beta$  trzustki i konieczność intensyfikacji leczenia. Ponad 50% osób z tą

**Tabela 1**

**Porównanie agonistów receptora GLP-1 i inhibitorów DPP-4 (źródło [2])**

	<b>Agoniści receptora GLP-1</b>	<b>Inhibitory DPP-4</b>
Leki zarejestrowane w Europie	Ekstenatyd, liraglutyd	Sitagliptyna, saksagliptyna, wildagliptyna
Droga podania	Podskórnie	Doustnie
Obniżenie odsetka HbA <sub>1c</sub> (%)	1,0–1,5	0,5–1,0
Funkcja komórek $\beta$ trzustki	Prawdopodobnie poprawa	Prawdopodobnie poprawa
Korzyści niezwiązane z obniżeniem glikemii	Obniżenie ciśnienia tętniczego Poprawa w zakresie parametrów gospodarki lipidowej Poprawa czynności lewej komory serca Rozszerzenie naczyń tętniczych	Poprawa parametrów gospodarki lipidowej
Ryzyko hipoglikemii	Bardzo niewielkie	Bardzo niewielkie
Wpływ na masę ciała	Zmniejszenie	Brak wpływu
Opróżnianie żołądka	Spowolnione	Brak wpływu
Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego	Częste, zależne od dawki, zmniejszające się z czasem	Rzadko
Inne działania niepożądane	Ostre zapalenie trzustki	Bóle głowy; infekcje nosa, gardła i górnych dróg oddechowych; wzrost aktywności enzymów wątrobowych

GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) — glukagonopodobny peptyd 1; DPP-4 (*dipeptidyl peptidase-4*) — dipeptydylopeptydaza 4; HbA<sub>1c</sub> — hemoglobina glikowana

chorobą wymaga terapii wielolekowej zwykle już po 3 latach od rozpoznania (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*). Po upływie 9 lat od rozpoznania cukrzycy typu 2 u około 70% pacjentów niezbędne jest zastosowanie terapii skojarzonej. W grupie chorych na cukrzycę typu 2 nadwagę lub otyłość ma 85–90% z nich, a większość leków przeciwhiperglykemicznych sprzyja dalszemu zwiększeniu masy ciała [10].

Inhibitory DPP-4 stanowią interesującą opcję terapeutyczną w cukrzycy typu 2, ponieważ leki tej grupy charakteryzują:

- dobra tolerancja;
- skuteczna kontrola glikemii, korzystna zwłaszcza w terapii skojarzonej z metforminą;
- niewywoływanie hipoglikemii przy możliwości obniżenia wartości hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) o 0,5–1,0%;

- brak wpływu na masę ciała;
- poprawa funkcji komórek  $\beta$  trzustki prowadząca do zwiększenia wydzielania insuliny [1, 11].

Zestawienie działań klinicznych wykazywanych przez inhibitory DPP-4 zawarto w tabeli 2 [12].

**WSKAZANIA DO STOSOWANIA INHIBITORÓW DPP-4**

**Zgodnie z zaleceniami klinicznymi dotyczącymi postępowania u chorych na cukrzycę, (Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2010 r.) zaleca się (opcja 2b) dołączenie do metforminy leków z grupy inkretynowej (agonista receptora GLP-1 lub inhibitor DPP-4) albo glitazonu; na tym etapie możliwe jest dołączenie trzeciego leku (pochodnej sulfonylomocznika, glinidu, akarbozy z utrzymaniem zasady stosowania**

**Tabela 2**

**Zestawienie działań klinicznych wykazywanych przez inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (zmodyfikowano wg [12])**

Oceniany parametr	Działanie kliniczne
Obniżenie odsetka HbA <sub>1c</sub> (%)	-0,5 do -1,0
Obniżenie glikemii na czczo [mg/dl]	-10,8 do -20,0
Obniżenie glikemii poposiłkowej [mg/dl]	-21,6 do -54,0
Bezpieczeństwo i tolerancja	Ogólnie dobre bezpieczeństwo i tolerancja Działania niepożądane: bóle głowy, rzadko infekcje Brak incydentów hipoglikemii Brak działań niepożądanych w obrębie układu pokarmowego Ogólnie bezpieczne w niewydolności nerek (wymagana modyfikacja dawek leków)
Wpływ na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych	Brak wpływu na masę ciała Niewielki korzystny wpływ na parametry gospodarki lipidowej Potencjalne działanie kardioprotekcyjne

HbA<sub>1c</sub> — hemoglobina glikowana

leków o różnych mechanizmach działania) lub insuliny bazowej [13].

### SKUTECZNOŚĆ DZIAŁANIA INHIBITORÓW DPP-4

Inhibitory DPP-4 stosowane w monoterapii obniżają odsetek HbA<sub>1c</sub> średnio o 0,5–1,0%, a zmniejszenie glikemii na czczo wynosi zwykle 10–20 mg/dl. Szczególnie korzystne jest połączenie inhibitorów DPP-4 z metforminą, ponieważ stymulowanie wydzielania GLP-1 przez metforminę oraz jednoczesne hamowanie DPP-4 wykazuje działanie synergistyczne. Dołączenie inhibitorów DPP-4 do metforminy wiąże się ze zmniejszeniem wartości HbA<sub>1c</sub> nawet o 1,2%. Ahrén [14] przeprowadził analizę skuteczności poszczególnych inhibitorów DPP-4, która dowiodła, że w monoterapii uzyskano obniżenie odsetka HbA<sub>1c</sub> w zakresie 0,6–1,7%, a w przypadku stosowania różnych połączeń leków — obniżenie odsetka HbA<sub>1c</sub> w przedziale 0,6–1,1%. Wykazano także niewielki korzystny wpływ sitagliptyny i wildagliptyny na zachowanie wartości ciśnienia tętniczego i parametry gospodarki lipidowej, zwłaszcza pod-

czas terapii z użyciem metforminy. Stosowanie leków z tej grupy zaleca się zwłaszcza osobom z dobrze wyrównaną metabolicznie cukrzycą typu 2 stosującym dotychczas metforminę w monoterapii, ponieważ leki są dobrze tolerowane, nie powodują istotnych działań niepożądanych, przyrostu masy ciała ani hipoglikemii [1, 2, 12, 14].

### CHARAKTERYSTYKA POSZCZEGÓLNYCH LEKÓW Z GRUPY INHIBITORÓW DPP-4

#### Sitagliptyna

Sitagliptyna była pierwszym inhibitorem DPP-4, który zastosowano w leczeniu cukrzycy typu 2. Lek wykorzystuje się w terapii z użyciem metforminy, pochodnej sulfonilomocznika lub pochodnej tiazolidinedionu, a także w terapii trójlekowej w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika lub z metforminą i tiazolidinedionem. Sitagliptyna jest dostępna w postaci tabletek po 25 mg, 50 mg i 100 mg. Zalecana dawka leku wynosi 100 mg na dobę w czasie posiłków lub niezależnie od nich. Wykazano dobrą skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję sita-

▶▶ Inhibitory DPP-4 stosowane w monoterapii obniżają odsetek HbA<sub>1c</sub> średnio o 0,5–1,0%, a zmniejszenie glikemii na czczo wynosi zwykle 10–20 mg/dl. Szczególnie korzystne jest połączenie inhibitorów DPP-4 z metforminą ◀◀

gliptyny zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej. Lek podawany w dawce 100 mg raz na dobę spowodował obniżenie odsetka HbA<sub>1c</sub> średnio o 0,7–0,8%, niezależnie od płci, wieku i wskaźnika masy ciała. W innych badaniach po 12 tygodniach monoterapii u osób z wyjściową wartością HbA<sub>1c</sub> 7,5% sitagliptyna w dawce 100 mg raz na dobę wpłynęła na obniżenie odsetka HbA<sub>1c</sub> o 1,05%, a 58% chorych osiągnęło wartości HbA<sub>1c</sub> poniżej 7%. W badaniu, w którym oceniano skuteczność sitagliptyny w dawkach 100 mg i 200 mg stosowanych przez 24 tygodnie, stwierdzono, że preparat ten wpłynął na zmniejszenie odsetka HbA<sub>1c</sub> odpowiednio o 0,6% i 0,48%. Wykazano, że sitagliptyna w dawce 100 mg poprawiła wskaźnik proinsulina/insulina na czczo. Zastosowanie sitagliptyny z metforminą wpłynęło na obniżenie wartości HbA<sub>1c</sub> w zakresie 0,6–0,9% [12, 14]. W przebiegu terapii skojarzonej (metformina i pochodna sulfonilomocznika) skuteczność inhibitorów DPP-4 jest mniejsza, co wynika z pogorszenia czynności wydzielniczej komórek  $\beta$  i sugeruje rozważenie zastosowania tej grupy leków na wcześniejszym etapie terapii. Dotychczasowe obserwacje wskazują, że inhibitory DPP-4 mogą przedłużać czynność komórek  $\beta$  i wydłużać okres leczenia doustnego. Sitagliptynę cechuje brak wpływu na masę ciała, a dołączenie do niej metforminy może wpłynąć na zmniejszenie masy ciała o około 1,5 kg w czasie 6 miesięcy. Ponadto lek ten przyczynia się do niewielkiej poprawy parametrów gospodarki lipidowej. Sitagliptynę można stosować u pacjentów z klirensiem kreatyniny większym lub równym 50 ml/min bez modyfikacji dawki leku, a także podawać osobom z chorobami wątroby o łagodnym nasileniu. Potwierdzono, że lek jest dobrze tolerowany przez osoby w podeszłym wieku — nie wymaga zmniejszenia dawek, stanowiąc alternatywę dla insulinoterapii w tej populacji chorych. Sitagliptyny nie zaleca się natomiast u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia [1, 2, 11, 14–22].

Zestawienie wyników badań klinicznych dotyczących sitagliptyny stosowanej w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym przedstawiono w tabeli 3 [23].

### Wildagliptyna

Wildagliptynę w terapii cukrzycy typu 2 można dołączyć do metforminy, pochodnej sulfonilomocznika lub tiazolidinedionu. Lek występuje w postaci tabletek 50 mg. Zalecana dawka dobową wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą lub tiazolidinedionem wynosi 50 mg 2 razy na dobę, a w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika — 50 mg na dobę rano podczas posiłku lub niezależnie od niego. Wildagliptyna u chorych na cukrzycę typu 2 istotnie obniżała wartość HbA<sub>1c</sub> i glikemię poposiłkową. U chorych z nieprawidłową tolerancją glukozy zastosowanie 50 mg wildagliptyny w okresie 12 tygodni spowodowało zmniejszenie glikemii poposiłkowej o ponad 30%. W innym badaniu wykazano, że dodanie wildagliptyny w dawce 50 mg raz na dobę do metforminy umożliwiło po 3 miesiącach terapii obniżenie odsetka HbA<sub>1c</sub> o 0,8%. Wildagliptyna w terapii trójlekowej nie została dotychczas szczegółowo oceniona, dlatego jej stosowanie jest możliwe jedynie w skojarzeniu z jednym lekiem doustnym [1, 2, 11, 18, 24].

### Saksagliptyna

Saksagliptyna jest wskazana w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą, tiazolidinedionem lub pochodną sulfonilomocznika. Zalecana dawka leku wynosi 5 mg raz na dobę, niezależnie od posiłku. Saksagliptyna powoduje zmniejszenie wartości HbA<sub>1c</sub> o 0,62–0,73% oraz obniżenie glikemii na czczo o 15–23 mg/dl. Dawki tego leku nie wymagają modyfikacji u osób z upośledzoną czynnością wątroby [1, 2].

### Alogliptyna

Alogliptyna jest przeznaczona do stosowania w terapii skojarzonej z metforminą, po-

►► Dotychczasowe obserwacje wskazują, że inhibitory DPP-4 mogą przedłużać czynność komórek  $\beta$  i wydłużać okres leczenia doustnego ◀◀

**Tabela 3**

Zestawienie wyników badań klinicznych dotyczących sitagliptyny stosowanej w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w dawce 100 mg raz na dobę (źródło [23])

Badanie	Wyjściowy odsetek: HbA <sub>1c</sub> (%) Masa ciała [kg] BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Czas trwania cukrzycy (lata)	Zmiana odsetka HbA <sub>1c</sub> w stosunku do wartości wyjściowych (%)	Odsetek osób, które osiągnęły cel terapii HbA <sub>1c</sub> ≤ 7%	Zmiana glikemii na czczo w stosunku do wyjściowej [mg/dl]	Zmiana masy ciała w stosunku do wyjściowej [kg]
Scott i wsp.*	7,8 b.d. 30,4	4,2	-0,54	b.d.	-18,2	Bez zmian
Nonaka i wsp.	7,5 b.d. 25,2	4,0	-0,65	58%	-22,5	Bez zmian
Raz i wsp.	8,0 89,7 31,8	4,5	-0,48	36%	-12,6	Bez zmian
Aschner i wsp.	8,0 85 30,3	4,3	-0,61	41%	-12,6	Bez zmian
Charbonnel i wsp.	8,0 86,7 30,9	6,0	-0,67	47%	-16,2	Bez zmian
Rosenstock i wsp.	8,1 90,9 32	6,1	-0,85	45%	-16,7	+1,8
Nauck i wsp.	7,5 89, 31,2	6,5	-0,67	63%	-10,1	-1,5

\*Stosowano sitagliptynę 2 × 50 mg/d.; HbA<sub>1c</sub> — hemoglobina glikowana; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; b.d. — brak danych

chodną sulfonilomocznika lub tiazolidinedionem. Monoterapia alogliptyną w dawce 12,5–25 mg powoduje obniżenie odsetka HbA<sub>1c</sub> o około 0,6%, natomiast leczenie insuliną lub insuliną i metforminą spowodowało zmniejszenie stężenia HbA<sub>1c</sub> o 0,6–0,7%. Wykazano, że u osób z łagodnym uszkodzeniem nerek [współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) 50–80 ml/min] nie ma potrzeby zmniejszania dawki, u chorych z GFR 30–50 ml/min powinna być ona zmniejszona o połowę, a w przypadku GFR poniżej 30 ml/min dawkę należy ograniczyć do 25%. Wskazuje się na celowość stosowania alogliptyny w początkowym leczeniu skojarzonym cukrzycy typu 2 [1, 25].

#### INNE INHIBITORY DPP-4

W terapii cukrzycy typu 2 w trakcie różnych faz badań klinicznych pozostaje wiele silnych, selektywnych inhibitorów DPP-4, wśród nich: SR-0403, LC15-0444, ART-2243, BI-1356. W badaniach doświadczalnych na zwierzętach wykazano, że ART-2243 ogranicza przyrost glikemii o 80% i obniża odsetek HbA<sub>1c</sub> o 2,2%. Leki na zaawansowanym etapie wdrożenia to dutogliptyna i linagliptyna [1, 25].

#### PREPARATY ZŁOŻONE

Szczególnie korzystne okazało się kojarzenie inhibitorów DPP-4 z metforminą, których jednoczesne stosowanie wpływa na uzupełnienie mechanizmów działania i poprawę skuteczności obu leków. Gotowe leki zawierają

rają, na przykład, 50 mg sitagliptyny i 850 mg lub 1000 mg metforminy, 50 mg wildagliptyny i 850 mg lub 1000 mg metforminy [2].

### **POŁĄCZENIA INHIBITORÓW DPP-4 Z INNYMI LEKAMI STOSOWANYMI W TERAPII CUKRZYCY TYPU 2**

Europejskie, Amerykańskie oraz Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zalecają stosowanie inhibitorów DPP-4 jako opcji farmakoterapii po okresie nieskutecznego leczenia metforminą. Inhibitory DPP-4 zaleca się do stosowania w terapii skojarzonej z metforminą, pochodną sulfonilomocznika lub tiazolidinedionem. W przypadkach złej kontroli metabolicznej cukrzycy typu 2 rozważa się również połączenie z metforminą i pochodną sulfonilomocznika lub metforminą i tiazolidinedionem [1]. Leczenie skojarzone sitagliptyną i metforminą chorych na cukrzycę typu 2 z niedostateczną kontrolą glikemii podczas terapii za pomocą diety i wysiłku fizycznego spowodowało znaczne zmniejszenie glikemii. Obniżenie wartości HbA<sub>1c</sub> wynosiło odpowiednio: -2,07% (sitagliptyna 100 mg/metformina 2000 mg), -1,57% (sitagliptyna 100 mg/metformina 1000 mg), -1,3% (metformina 2000 mg), -0,99% (metformina 1000 mg) i -0,83% (sitagliptyna 100 mg) ( $p < 0,001$ ). Częstość występowania niepożądanych działań żołądkowo-jelitowych była porównywalna u osób poddanych leczeniu skojarzonemu i stosujących metforminę w monoterapii [26].

### **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE PODCZAS TERAPII INHIBITORAMI DPP-4**

**Inhibitory DPP-4 stosowane w monoterapii lub w połączeniu z metforminą czy tiazolidinedionami nie zwiększają ryzyka hipoglikemii.** Hipoglikemię obserwowano u chorych przyjmujących inhibitory DPP-4 w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika. Inhibitory DPP-4 są dobrze tolerowane. Ich stosowanie w odróżnieniu od agonistów receptora GLP-1 nie wiąże się z występowaniem

działań niepożądanych pod postacią nudności i wymiotów bądź powstawaniem przeciwciał. Inhibitory DPP-4 wydają się bezpieczne u osób z niewydolnością nerek poddawanych dializoterapii. U osób poddanych terapii lekami z tej grupy obserwowano zwiększoną częstość zapalenia nosa i gardła, częstość infekcji ogółem i reakcje uczuleniowe. U chorych przyjmujących wildagliptynę odnotowano ciężkie skórne odczyny alergiczne i zwiększenie aktywności transaminaz [2, 18].

### **MIEJSCE INHIBITORÓW DPP-4 W TERAPII CUKRZYCY TYPU 2**

Dotychczasowe badania kliniczne potwierdzają dużą przydatność preparatów działających na oś inkretynową. Należy przypuszczać, że będzie kontynuowany rozwój w zakresie grupy leków inkretynowych, w tym inhibitorów DPP-4, które normalizują bądź ograniczają niedomogę efektu inkretynowego stwierdzanego u chorych na cukrzycę typu 2. Inhibitory DPP-4 wykazują korzystne działanie w przebiegu krótkotrwałej cukrzycy typu 2, dlatego sugeruje się, że mogą wykazywać pożyteczny wpływ w zapobieganiu cukrzycy typu 2. Ich ochronny wpływ na komórki  $\beta$  wykazano w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach [18]. **Obecnie na rynku polskim dostępne są trzy inhibitory DPP-4. Nad agonistami receptora GLP-1 wykazują przewagę polegającą na możliwości stosowania w terapii doustnej. Ich podawanie wiąże się ze znacznym ograniczeniem ryzyka rozwoju hipoglikemii oraz zwiększenia masy ciała.** Leki te nie powodują istotnych działań niepożądanych, nie wykazują jednak zauważalnego efektu zmniejszenia masy ciała, jak agoniści receptora GLP-1. Ponieważ są stosowane od kilku lat, ich bezpieczeństwo w dłuższej perspektywie czasowej nie zostało jeszcze szczegółowo ocenione. Ważnym elementem obserwacji będzie ustalenie odległych nieswoistych działań inhibitorów DPP-4, między innymi na inne peptydy, takie jak bradykinina, interleukina

►► Inhibitory DPP-4 zaleca się do stosowania w terapii skojarzonej z metforminą, pochodną sulfonilomocznika lub tiazolidinedionem ◀◀



itp. Dipeptydylopeptydaza 4 występuje w wielu komórkach, w tym w limfocytach T. Weryfikacji wymagają doniesienia o zwiększonej częstości występowania zakażeń górnych dróg oddechowych, co może być związane z zaburzeniem mechanizmów odpornościowych. Niezbędna jest analiza końcowych wyników badań dotyczących wpływu inhibitorów DPP-4 na występowanie sercowo-naczyniowych punktów końcowych. Wysokie koszty terapii cukrzycy typu 2 związane z zastosowaniem leków inkretynowych powodują, że przewiduje się ich podawanie łącznie z metforminą i w kolejnych etapach leczenia. Szczególnie efektywne okazało się kojarzenie inhibitorów DPP-4 z metforminą [1, 18].

### PODSUMOWANIE

**Obecny stan wiedzy potwierdza, że inhibitory DPP-4 to wartościowa opcja terapeutyczna w leczeniu cukrzycy typu 2.** Leki należące do grupy wysoce selektywnych inhibitorów DPP-4, działając na fizjologiczny układ inkretynowy, są wolne od wielu działań niepożądanych, nie powodują zwiększenia masy ciała, można je stosować w terapii skojarzonej i reprezentują wygodną formę leczenia. Ich wielokierunkowe, skierowane na patogenezę choroby działanie umożliwia wyrównanie metaboliczne i poprawię jakości życia chorych na cukrzycę [11, 22].

### PIŚMIENNICTWO

1. Czech A. Miejsce inkretynomimetyków i leków zwiększających stężenie inkretyn w leczeniu cukrzycy typu 2. *Przew. Lek.* 2009; 2: 48–53.
2. Stefański A. Leki stosowane w leczeniu cukrzycy. W: Moczulski D. (red.). *Diabetologia. Medical Tribune polska*, Warszawa 2010; 64–83.
3. Holst J.J., Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004; 287: 199–206.
4. Holst J.J. Glukagonopodobny peptyd 1: właściwości fizjologiczne i możliwości terapeutyczne. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes* 2005 PL; 4: 14–19.
5. Vilsboll T., Holst J.J. Incretin, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2004; 47: 357–366.
6. Ahrén B., Pacini G., Foley J.E., Schweizer A. Improved meal-related beta-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year. *Diabetes Care* 2005; 28: 1936–1940.
7. Drucker D.J. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes Care* 2007; 30: 1335–1343.
8. Szelachowska M. Co nowego w leczeniu cukrzycy typu 2? *Cukrzyca a Zdrowie* 2010; 2: 6–8.
9. Andukuri R., Drincic A., Rendell M. Alogliptin: a new addition to the class of DPP-4 inhibitors. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2009; 2: 117–126.
10. Uruska A., Zozulińska-Ziółkiewicz D. Liraglutyd — analog glukagonopodobnego peptydu 1 w terapii cukrzycy typu 2. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010; 1: 83–91.
11. Grzeszczak W., Sieradzki J., Karnafel W. i wsp. Poprawa kontroli cukrzycy typu 2 — rola innowacji terapeutycznych na przykładzie inhibitorów DPP-IV. *Diabetol. Prakt.* 2009; 10: 7–21.
12. D'Alessio D. (red.). DPP-4 inhibitors: strategies for PPG control. Clinical use of incretin-based therapies to treat type 2 diabetes. 2010; 2: 1–20.
13. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. *Diabetol. Prakt.* 2010; 11 (supl. A): A12–A13.
14. Ahrén B. Use of DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: focus on sitagliptin. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2010; 3: 31–41.
15. Hermansen K., Kipnes M., Luo E.I. i wsp. Sitagliptin Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes, Obes. Metab.* 2007; 9: 733–745.
16. Rosenstock J., Brazg R., Andryuk P.J. i wsp. Sitagliptin Study 019 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin. Ther.* 2006; 28: 1556–1568.
17. Stafford S., Dou Meneilly G. The effect of the new DPP-IV inhibitor, sitagliptin, in elderly people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2008, Abstract book, 68<sup>th</sup> Scientific Sessions ADA; A-163: 550P.
18. Wróbel M., Szymborska-Kajane A., Psurek A. i wsp. Zastosowanie preparatów poprawiających efekt inkretynowy w leczeniu cukrzycy typu 2. *Przew. Lek.* 2007; 3: 24–31.
19. Nonaka K., Kakikawa T., Sato A. i wsp. Twelve-week efficacy and tolerability of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV (DPP-4) inhibitor in Japa-

- nese patients with T2DM. Program and abstracts of the ADA 66<sup>th</sup> Scientific Sessions, Washington 2006 [abstrakt 537P].
20. Raz I., Hanefeld M., Xu L. i wsp. Sitagliptin monotherapy improved glycemic control and beta-cell function after 18 weeks in patients with type 2 diabetes. Program and abstracts of the ADA 66<sup>th</sup> Scientific Sessions, Washington 2006 [abstrakt 1996PO].
  21. Karasik A., Charbonnel B., Liu J. i wsp. Sitagliptin added to ongoing metformin therapy enhanced glycemic control and beta-cell function in patients with type 2 diabetes. Program and abstracts of the ADA 66<sup>th</sup> Scientific Sessions, Washington 2006 [abstrakt 501P].
  22. Matuszek B., Lenart-Lipińska B., Nowakowski A. Hormony inkretynowe w leczeniu cukrzycy typu 2. Część II. Inkretyny — nowe możliwości farmakoterapii cukrzycy typu 2. *Endokrynol. Pol.* 2008; 59: 322–329.
  23. Davidson J.A., Parente E.B., Gross J.L. Incretin mimetics and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: innovative treatment therapies for type 2 diabetes. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2008; 52: 1039–1049.
  24. Rosenstock J., Foley J.E., Rendell M. i wsp. Effects of the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin on incretin hormones, islet function, and postprandial glycemia in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2008; 31: 30–35.
  25. Cobble M. DPP-4 Inhibitors: a new therapeutic class for the treatment of type 2 diabetes. *J. Fam. Pract.* 2009; 58: 10.
  26. Goldstein B.J., Feinglos M.N., Lunceford J.K., Johnson J., Williams-Herman D.E. Wpływ wstępnego zastosowania skojarzonego leczenia sitagliptyną, inhibitorem dipeptydylowej peptydazy 4, i metforminą na kontrolę glikemii u chorych na cukrzycę typu 2. *Diabetes Care PL* 2007; 4: 138–148.