

Leki inkretynowe – nowe horyzonty w terapii cukrzycy typu 2

Incretin-based therapies – new horizons in diabetes type 2 therapeutics

Michał Matyjaszczyk, Justyna Gawryś, Izabela Banaś,
Joanna Jaczewska-Matyjaszczyk

Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Optymalne leczenie cukrzycy typu 2 powinno nie tylko zapewniać wyrównanie parametrów gospodarki węglowodanowej, lecz także wpływać na postęp choroby i jej powikłania. Leki inkretynowe bez wątpienia zasługują na uwagę z powodu swej skuteczności, pleiotropowych efektów działania oraz potencjalnego wpływu na przebieg choroby. Ich miejsce w cukrzycy typu 2 wciąż jest przedmiotem dyskusji. *Geriatrics 2010; 4: 209-213.*

Słowa kluczowe: inkretyny, analogi GLP-1, inhibitory DPP-4, eksenatyd, sitagliptyna

Summary

Optimal treatment of type 2 diabetes should not only provide tight glycemic control but also influence progression of the disease and its complications. Undoubtedly incretin-based therapies deserve attention due to their efficacy, pleiotropic effects and potentially disease-modifying properties. Their position in diabetes type 2 therapeutics still requires to be established. *Geriatrics 2010; 4: 209-213.*

Keywords: incretins, GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors, exenatide, sitagliptin

Aktualnie leczenie cukrzycy typu 2 cechuje dążenie do normalizacji wartości dotyczących gospodarki węglowodanowej, lipidowej i ciśnienia tętniczego. Głównym zadaniem pozostaje obniżenie poziomu glikemii na czczo i glikemii poposiłkowej oraz HbA_{1c} do wartości przyjętych jako kryteria wyrównania. Jednak nadrzędnym celem terapii powinna być walka z postępem choroby i rozwijającymi się powikłaniami. Optymalna kontrola cukrzycy powinna uwzględniać wpływ na przebieg choroby – postępującą utratę funkcji komórek wysp trzustkowych i insulinooporność.

Nową bronią do walki z cukrzycą typu 2 są leki inkretynowe. Już w latach sześćdziesiątych XX wieku stwierdzono, że doustna podaż glukozy silniej stymuluje sekrecję insuliny niż wlew dożylny [1-3]. Dalsze badania wykazały, że u podłoża tego leży działanie hormonów wydzielanych przez komórki błony śluzowej jelit – inkretyn a zjawisko nazwano efektem

inkretynowym. Związkami o największym znaczeniu są glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1) i glukozozależny polipeptyd insulinotropowy (GIP), wydzielane przez jelitowe komórki endokryne L i K. Stymulują one wydzielanie insuliny w odpowiedzi na obecność węglowodanów, białek i tłuszczów w przewodzie pokarmowym. Receptory dla GLP-1 i GIP znajdują się w wielu narządach, między innymi trzustce, żołądka, mięśniach szkieletowych, płucach i mózgu [4,5]. GLP-1 zwiększa sekrecję insuliny, stymuluje wychwyt glukozy przez komórki, biosyntezę glukokinazy i transporterów glukozy, hamuje sekrecję glukagonu [6,7]. GLP-1 i GIP są substratami dla dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), błonowego enzymu odpowiedzialnego m.in. za wewnątrzkomórkową transdukcję sygnału i interakcje międzykomórkowe, który rozkłada je do nieaktywnych metabolitów [8]. Stwierdzenie zwiększonej aktywności krążącej DPP-4 u pacjentów z przewlekłą hipergli-

kemią i cukrzycą typu 2 oraz wzrostu aktywności inkretyn w warunkach chemicznej lub genetycznej inaktywacji DPP-4 skłoniło badaczy do poszukiwania metod praktycznego zastosowania mediatorów szlaku inkretynowego [4,6,7,9]. Efektem było wynalezienie 2 grup leków. Z jednej strony analogów GLP-1 – inkretynomimetyków, z drugiej – związków zapobiegających jego rozkładowi – inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 – gliptyn. Badania na zdrowych ochotnikach i chorych na cukrzycę typu 2 wykazały, że skutecznie obniżają one glikemię na czczo i poposiłkową a także poziom HbA_{1c} [4,10]. Mają także dodatkowe ciekawe właściwości, różniące je od „tradycyjnych” leków przeciwcukrzycowych.

Analogi GLP-1

Pierwszym preparatem z grupy inkretynomimetyków zatwierdzonym przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) był eksenatyd. Początkowo stosowany był dwa razy na dobę podskórnie, obecnie dostępna jest postać o przedłużonym uwalnianiu do podawania raz w tygodniu [10-12].

Eksenatyd w porównaniu z placebo skutecznie obniża glikemię na czczo i poposiłkową oraz poziom HbA_{1c}. Stymuluje sekrecję insuliny pod wpływem glukozy, hamuje sekrecję glukagonu, zwiększa wychwyty glukozy przez komórki. Poprzez działanie protekcyjne na komórki β wysp Langerhansa podtrzymuje ich czynność oraz poprawia insulinowrażliwość. Ponadto zwalnia opróżnianie żołądka i hamuje łaknienie, zmniejsza ilość przyjmowanego pokarmu, wywołuje spadek masy ciała, obniża ciśnienie tętnicze i zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe [4,7,11,13-15].

Szczególnie godny uwagi jest fakt, że analogi GLP-1 stymulują sekrecję insuliny tylko na drodze zależnej od glukozy i powyżej pewnego określonego poziomu glikemii. Stąd też nawet w dużych stężeniach same nie wywołują hipoglikemii [10,11].

Eksenatyd okazał się również skuteczny w terapii skojarzonej. U pacjentów, u których monoterapia metforminą i/lub sulfonilomocznikiem była nieskuteczna dodanie eksenatydu przyniosło poprawę kontroli glikemii i poziomu HbA_{1c} oraz spadek masy ciała. Bezpośrednie porównanie eksenatydu z insuliną glargin dowiodło porównywalnej skuteczności obu terapii mierzonej spadkiem HbA_{1c}. Po 26-tygodniowej obserwacji zanotowano dodatkowo spadek masy ciała w grupie eksenatydu (średnio o 2,3 kg) i jej wzrost w grupie glarginy (średnio o 1,8 kg). Całkowita ilość

epizodów hipoglikemii była taka sama w obu grupach, przy czym nocna hipoglikemia zdarzała się znacznie częściej w grupie glarginy, dzienna natomiast w grupie eksenatydu [11].

W 2009 roku na rynki europejskie wprowadzony został liraglutyd, inkretynomimetyk o przedłużonym uwalnianiu do stosowania podskórnego 1x na dobę, cechujący się większą homologią w stosunku do ludzkiego GLP-1. Seria badań LEAD 1 -6 dowiodła jego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania zarówno w monoterapii jak i leczeniu skojarzonym. Ostatnie z przeprowadzonych badań LEAD 6 wykazało jego przewagę nad eksenatydem w kontroli glikemii i stężenia HbA_{1c} [4,16].

Analogi GLP-1 są lekami dobrze tolerowanymi. Najczęściej zgłaszanym objawem niepożądanym są nudności, pojawiające się najczęściej w pierwszych tygodniach stosowania leku i z czasem samoistnie ustępujące. Całkowita liczba epizodów hipoglikemii była największa, gdy eksenatyd stosowany był z pochodną sulfonilomocznika lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika. W monoterapii lub kombinacji z samą metforminą nie wywoływał hipoglikemii częściej niż placebo [11,17].

Eksenatyd może wpływać na kinetykę innych leków, głównie przez wpływ na motorykę żołądka. Jednak zaobserwowane zmiany „laboratoryjne” nie znalazły odbicia w parametrach klinicznych. Niemniej jednak należy liczyć się z możliwością gorszej dostępności leków w obecności eksenatydu i preparaty, których skuteczność zależna jest od stężenia w surowicy powinny być przyjmowane co najmniej godzinę wcześniej [7,11].

Obecność przeciwciał przeciwko eksenatydowi wykryto u 41-49% otrzymujących lek w trzeciej fazie badań klinicznych. Nie dowiedziono ich wartości predykcyjnej w odniesieniu do kontroli glikemii ani występowania działań niepożądanych. Znaczenie ich wymaga oceny w toku dalszych badań.

Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4

Drugą grupą leków wpływających na inkretynowy mechanizm wydzielania insuliny są inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) powodujące wzrost stężenia endogennych hormonów inkretynowych poprzez zahamowanie ich proteolizy. Najlepiej przebadanymi i aktualnie stosowanymi lekami tej grupy są sitagliptyna, wildagliptyna i saksagliptyna. W rando-

mizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach sitagliptyna skutecznie normalizowała glikemii i obniżała poziom HbA_{1c}. Nie wpływała znacząco na poziom parametrów lipidowych ani insulinooporność [18].

Szczególnie korzystne, zwłaszcza u pacjentów z wysoką hiperglikemią, okazało się skojarzone leczenie metforminą i sitagliptyną. Addycyjny wpływ tych leków tłumaczony jest odmiennym mechanizmem działania i niewątpliwie zasługuje na uwagę jako jedyny taki przypadek wśród testowanych modeli leczenia skojarzonego [19]. U pacjentów, u których nie uzyskano normalizacji glikemii za pomocą metforminy lub leczenia skojarzonego metforminą i pochodną sulfonilomocznika, dodanie sitagliptyny spowodowało spadek glikemii na czczo, glikemii po posiłku i HbA_{1c} [17].

Sitagliptyna była ogólnie dobrze tolerowana, nieco więcej pacjentów, w porównaniu z grupą placebo, zgłaszało występowanie dolegliwości żołądkowo-jelitowych i objawów nieżytu górnych dróg oddechowych, o niewielkim nasileniu i samoograniczających się. Jej stosowanie w 24-tygodniowym okresie obserwacji pozostawało bez wpływu na masę ciała. Stosowanie sitagliptyny w monoterapii związane było z częstością występowania epizodów hipoglikemii równą placebo. Zdarzały się one częściej w grupie leczenia skojarzonego z pochodną sulfonilomocznika, jednak częstość była porównywalna z innymi modelami leczenia z użyciem pochodnych sulfonilomocznika [17,18]. Zaletą leku jest również jego wygodna doustna postać do stosowania raz dziennie.

Podsumowanie

Zastosowanie analogów GLP-1 i inhibitorów DPP-4 umożliwiło osiągnięcie zalecanych wartości glikemii i HbA_{1c} u wielu chorych na cukrzycę typu 2, u których dotychczasowe leczenie było nieskuteczne. Obie grupy leków mogą być stosowane w monoterapii jak i w skojarzeniu z większością dotychczas stosowanych preparatów. Międzynarodowe wytyczne dopuszczają stosowanie ich razem z metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika, tiazolidinedionami oraz insuliną [10,17].

Miejsce leków inkretynowych w terapii cukrzycy wciąż jest tematem dyskusji. Obecnie są one dopuszczone do obrotu i zalecane jako leki II rzutu. Uwzględniając konieczność indywidualizacji strategii leczenia analogi GLP-1 wydają się być szczególnie przy-

datne u pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii i nadwagą lub otyłością. Nie wiadomo czy obserwowane w badaniach obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i poprawa parametrów lipidowych wynikają z redukcji masy ciała czy działania samych leków, jednak niewątpliwie zachęcają do stosowania analogów GLP-1 u pacjentów z cukrzycą i zespołem metabolicznym [14].

Obserwowany w badaniach efekt kardioprotekcyjny w niewydolności lewokomorowej i chorobie wieńcowej przemawia za stosowaniem ich u pacjentów z cukrzycą typu 2 i współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego [10]. Nie wolno jednak zapomnieć, że jak dotąd nie dysponujemy długofalowymi obserwacjami uwzględniającymi wpływ na rozwój powikłań sercowo-naczyniowych i twarde punkty końcowe u pacjentów z cukrzycą.

Obiecujące są również wyniki badań nad stosowaniem inhibitorów DPP-4 u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy. Być może to właśnie gliptyny pozwolą w końcu zapobiegać lub opóźnić wystąpienie cukrzycy [14,20].

W świetle aktualnie dostępnych badań inkretynomimetyki i gliptyny nie wykazują większej skuteczności w normalizacji gospodarki węglowodanowej niż „tradycyjne” leki przeciwcukrzycowe. Jednak niektórzy pacjenci, u których wcześniejsze leczenie nie przyniosło oczekiwanych rezultatów, mogą się okazać podatni na tę terapię.

Unikalną cechą tych leków jest ich dodatkowe działanie pozatrzustkowe a także wywoływanie spadku masy ciała. Biorąc pod uwagę związek cukrzycy z otyłością oraz fakt, że zmniejszenie masy ciała poprawia insulinooporność i spowalnia progresję choroby ta cecha inkretynomimetyków stawia je ponad wieloma dotychczas stosowanymi lekami, jak pochodne sulfonilomocznika czy tiazolidinediony, indukującymi przyrost masy ciała [4,10,15].

Kluczem do sukcesu tej grupy leków wydaje się być bezpieczeństwo ich stosowania. Jako jedyne stymulują bowiem sekrecję insuliny jedynie w obecności glukozy, nie stwarzając ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Skłania to do zastosowania ich szczególnie u starszych pacjentów i stanowi o ich przewadze nad innymi grupami leków. Nie bez znaczenia jest również mniejsza konieczność samokontroli przez pacjenta podczas terapii a co za tym idzie, sugerowana przez producentów redukcja kosztów. Dokładniejsza analiza kosztów i efektywności pozostaje jednak jeszcze kwestią przyszłości. Na korzyść przemawia niewątpliwie możliwość

przyjmowania leków niezależnie od posiłku, gliptyn p.o. raz dziennie a iniekcji eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu s.c. raz w tygodniu [4,10,21].

Na podstawie dotychczasowych badań analogi GLP-1 oraz inhibitory DPP-4 są zostały uznane za leki o dobrym profilu bezpieczeństwa. Niemniej jednak biorąc pod uwagę ekspresję hormonów inkretynowych w komórkach w zasadzie całego organizmu, ingerencja w ich metabolizm może spowodować rozmaite, nie przewidziane dotąd efekty. O bezpieczeństwie długotrwałego stosowania leków inkretynowych przesądzić więc mogą dopiero wieloletnie obserwacje [10].

Wydaje się, że badania nad lekami inkretynowymi stwarzają szansę na leczenie modyfikujące przebieg choroby. Szczególna efektywność w obniżaniu HbA_{1c} skutkująca lepszą długotrwałą kontrolą glikemii prze-

kłada się na poprawę funkcji komórek β wysp trzustkowych i ochronę wysp, mierzoną stosunkiem ilości wydzielanej proinsuliny do insuliny [4,11,14,18,20]. Kliniczne potwierdzenie unikalnych właściwości leków inkretynowych, dających możliwość zwolnienia progresji cukrzycy bez wątplenia otworzyło by nowy rozdział w historii jej leczenia.

Adres do korespondencji:

Michał Matyjaszczyk

Zakład Medycyny Rodzinnej,

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ul. Narutowicza 60; 90-153 Łódź

Tel.: (+48 42) 678 72 10

E-mail: Michal.matyjaszczyk@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ Jr, Arai I. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol and Metab* 1964;24:1076-82.
2. Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1967;46:1954-62.
3. Unger RH, Eisentraut AM. Entero-insular axis. *Arch Intern Med* 1969;123:261-6.
4. Green BD, Flatt PR. Incretin hormone mimetics and analogues in diabetes therapeutics. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:497-516.
5. Vilsbøl T, Krarup T, Holst JJ. Both GLP-1 and GIP are insulinotropic at basal and postprandial glucose levels and contribute nearly equally to the incretin effect of a meal in healthy subjects *Regulatory Peptides* 2003;114:115-21 Elsevier Science doi:10.1016/S0167-0115(03)00111-3.
6. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2929-40.
7. Verspohl EJ. Novel therapeutics for type 2 diabetes: Incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Pharmacol Ther* 2009;124:113-38.
8. Drucker DJ. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition and the Treatment of Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30: 1335-43.
9. Nielsen LL. Incretin mimetics and DPP-IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Drug Discov Today* 2005;10:703-10.
10. Nauck M, Smith U. Incretin-based therapy: how do incretin mimetics and DPP-4 inhibitors fit into treatment algorithms for type 2 diabetic patients? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:513-23.
11. Iltz JL, Baker DE, Setter SM, Campbell K. Exenatide: An incretin mimetic for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2006;28:652-65.
12. Amylin Pharmaceuticals, Inc. Exenatide Once-Weekly Superior to Twice-Daily Injection Drug. *Discovery & Development* - Feb 02, 2010.
13. Fonseca VA, Zinman B, Nauck MA, Goldfine AB, Plutzky J. Confronting the type 2 diabetes epidemic: the emerging role of incretin-based therapies. *Am J Med* 2010;123:S2-S10.
14. Kendall DM, Cuddihy RM, Bergenstal RM. Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use. *Am J Med* 2009;122:S37-S50.
15. Mudaliar S, Henry RR. Incretin therapies: effects beyond glycemic control. *Am J Med* 2009;122:S25-S36.
16. The LEAD Study Group. Liraglutide Effect Action in Diabetes Study Group LEAD1 – 6 *Diabetes Care* 2010, doi:10.2337/dc09-2260.
17. Gilbert MP, Pratley RE. Efficacy and safety of incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2009;122:S11-S24.
18. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE. Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2632-7.
19. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE. Sitagliptin 036 Study Group. 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;30:1979-87.

20. Rosenstock J, Foley JE, Rendell M, Landin-Olsson M, Holst JJ, Deacon CF, et al. 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;31:30-5.
21. Pratley RE, Rosenstock J, Pi-Sunyer FX, Banerji MA, Schweizer A, Couturier A, et al. Management of type 2 diabetes in treatment-naive elderly patients. *Diabetes Care* 2007;30:3017-22.