

Leki działające na układ inkrzynowy w terapii cukrzycy typu 2 *Incretin-based drugs in the type 2 diabetes therapy*

Małgorzata Górńska-Ciebiada¹, Maciej Ciebiada², Marcin Barylski³, Jerzy Loba¹

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii UM w Łodzi

² Klinika Pneumonologii i Alergologii UM w Łodzi

³ Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej UM w Łodzi

Streszczenie

Nowe leki działające na układ inkrzynowy obejmują: agonistów receptora dla GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), wykazujące naturalne właściwości endogennego GLP-1 oraz inhibitory DPP-IV (*dipeptidyl peptidase-4*), hamujące enzym rozkładający naturalnie występujący GLP-1. W pracy przedstawiono skuteczność i bezpieczeństwo nowych terapii opartych na efekcie inkrzynowym w leczeniu cukrzycy typu 2 oraz ich rolę w codziennej praktyce klinicznej. *Geriatrics 2010; 4: 274-278.*

Słowa kluczowe: inkrzyny, agonista receptora dla GLP-1, inhibitory dipeptydylopeptydazy IV, cukrzyca typu 2

Summary

Incretin-based therapies contain two new classes of antidiabetic drugs: glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists which are structurally related to GLP-1, and the dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, which limit the breakdown of endogenous GLP-1. We present effectiveness and the safety and of incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus and the role of these therapies in clinical practice. *Geriatrics 2010; 4: 274-278.*

Keywords: incretins, GLP-1 receptor agonist, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, type 2 diabetes

Wstęp

Częstość występowania cukrzycy dramatycznie wzrasta. Całkowita liczba chorych na cukrzycę w 2000 roku wynosiła 171 milionów i prognozuje się, że w 2030 roku liczba ta może przekroczyć 360 milionów [1]. Cukrzyca typu 2 stanowi 90-95% przypadków tej choroby. W Polsce na cukrzycę choruje co najmniej 1,6 miliona ludzi. Częstość występowania cukrzycy rośnie wraz z wiekiem i u ludzi powyżej 65 roku życia sięga 25-30% [2,3]. Cukrzyca stanowi znaczne obciążenie ekonomiczne dla budżetów państw. Oszacowano, że koszty bezpośrednie związane z cukrzycą, w których dominują hospitalizacje i koszty leczenia farmakologicznego, w 2002 roku w Polsce wyniosły 2,6 mld zł, co stanowiło 8% wydatków poniesionych na opiekę zdrowotną [4,5]. Do tego dochodzą koszty pośrednie,

do których należy wcześniejsze przechodzenie na emeryturę i rentę. Agoniści receptora dla GLP-1 i inhibitory DPP-IV - nowe leki przeciwcukrzycowe wydają się być bardzo obiecującą grupą leków o udowodnionej skuteczności w poprawie kontroli glikemii, a koszty z nimi związane stanowią atrakcyjną alternatywę dla innych schematów leczenia.

Znaczenie efektu inkrzynowego w cukrzycy typu 2

Już w latach 60. ubiegłego wieku badacze zaobserwowali, że obciążenie doustne glukozą wywołuje o wiele większy wzrost wydzielania insuliny niż podanie dożylnie tej samej dawki glukozy. Zjawisko to nazwano „efektem inkrzynowym”. Wzrost wydzielania insuliny zarówno u osób zdrowych, jak i u chorych na

cukrzycę zależy od działania hormonów inkretynowych wydzielanych przez komórki przewodu pokarmowego w odpowiedzi na bodziec pokarmowy. Do hormonów inkretynowych należy GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*, glukozozależny peptyd insulinowy) oraz GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*, glukagonopodobny peptyd 1). GLP-1 jest syntetyzowany w komórkach L w dystalnej części jelita cienkiego, a także w jelicie grubym. GIP wydzielany jest przez komórki K zlokalizowane głównie w dwunastnicy. Wykazano, że u chorych na cukrzycę typu 2 dochodzi do zmniejszenia wydzielania GLP-1 przy zachowanej sekrecji GIP, co skutkuje zmniejszonym wydzielaniem insuliny w okresie poposiłkowym. Naturalny GLP-1 ma bardzo krótki okres półtrwania – ok. 2 min i niezwykle szybko ulega dezaktywacji przez enzym dipeptydylopeptydazę IV (DPP-IV). Nowe analogi GLP-1 wykazują działanie natywnego GLP-1, ale są odporne na działanie enzymu DPP-IV. Obecnie od kilku lat na rynku amerykańskim i europejskim dostępne są leki, których mechanizm oparty jest na efekcie inkretynowym. Należą do nich agoniści receptora GLP-1 i inhibitory DPP-IV [6-9].

Agoniści receptora dla GLP-1

Są to leki, które wykazują naturalne właściwości endogennego GLP-1 przy oporności na rozkładający go enzym – dipeptydylopeptydazę IV. Pierwszym i najlepiej przebadanym preparatem z tej grupy jest eksenatyd (Byetta, Eli Lilly).

Eksenatyd (Byetta, Eli Lilly)

Jest pierwszym inkretynomimetykiem (eksendyna-4, eksenatyd), który pierwotnie wyizolowany został ze śliny jadowitej jaszczurki *Gila monster* [10]. Eksenatyd został zarejestrowany w USA przez FDA w 2005 r., a w 2006 r. w Europie jako terapia dodatkowa w skojarzeniu z metforminą i/lub pochodnymi sulfonilomocznika u chorych z cukrzycą typu 2, u których nie udało się uzyskać optymalnej kontroli glikemii przy stosowaniu metforminy, pochodnych sulfonilomocznika lub terapii skojarzonej. Działanie eksenatydu obejmuje:

- stymulację wydzielania insuliny w sposób zależny od glukozy,
- zmniejszenie wątrobowej produkcji glukozy,
- opóźnienie opróżniania żołądka,
- obniżenie zależnego od glukozy wydzielania glukagonu,

- zmniejszenie apetytu i zwiększenie uczucie sytości [11-13].

W badaniach klinicznych wykazano wysoką skuteczność eksenatydu. Lek ten obniża HbA_{1c} średnio o 0,5-1,0%, poprawia glikemię na czczo oraz po posiłku [14,15]. Badacze wykazali również skuteczność eksenatydu w terapii skojarzonej z lekami doustnymi - z metforminą [15], pochodnymi sulfonilomocznika [16] oraz tiazolidinedionami i akarbozą [17].

Dodatkowo eksenatyd wywiera korzystny wpływ na spadek masy ciała [14]. W innych badaniach wykazano skuteczność dołączenia do terapii doustnej eksenatydu w porównaniu do wstrzyknięcia analogu długodziałającego glarginy [18]. Obie grupy charakteryzował podobny spadek HbA_{1c}, ale tylko w grupie leczonej eksenatydem występował spadek wagi ciała, podczas gdy w czasie terapii glarginą pacjenci przytyli. Podobne badanie z zastosowaniem dwóch wstrzyknięć mieszanek analogowych wykazało korzyści w redukcji wagi płynące z zastosowania eksenatydu [19].

Działania niepożądane eksenatydu obejmują: dolegliwości ze strony układu pokarmowego, takie jak: nudności, wymioty i biegunka, wzdęcie brzucha, niestrawność. Częstość występowania objawów ze strony przewodu pokarmowego rośnie przy większej dawce leku, dlatego zaleca się rozpoczynanie terapii dawką 5 µg wstrzykiwaną 2 razy na dobę przez 4 tygodnie, a następnie należy zwiększyć ją do 10 µg 2 razy dziennie. Objawy to hipoglikemia zazwyczaj łagodna lub umiarkowana, większa przy połączeniu z pochodną sulfonilomocznika - obowiązuje tu redukcja jego dawki. Kolejne rzadkie objawy niepożądane to nadmierne pocenie się, zawroty i bóle głowy.

Eksenatyd posiada okres półtrwania około 2,4 godziny, dlatego stężenie terapeutyczne lek osiąga przy podawaniu go 2 razy dziennie podskórnie przed posiłkiem. Preparat Byetta dostępny jest w postaci wstrzykiwaczy zawierających 5 lub 10 µg na dawkę.

W trakcie badań klinicznych jest forma eksenatydu o powolnym uwalnianiu podawana raz w tygodniu (ang. *long acting release* – LAR).

Liraglutyd (Victoza, NovoNordisk)

Liraglutyd jest długodziałającym analogiem GLP-1 opornym na działanie enzymu DPP-IV. Okres półtrwania leku wynosi około 12-14 godzin po podaniu podskórnym, co umożliwia podawanie go raz dziennie. Lek dostępny jest od XI 2009 roku i jego mechanizm działania podobny jest do

ekenatydu. Liraglutyd nasila w sposób zależny od glukozy sekrecję insuliny, hamuje sekrecję glukagonu i opóźnia opróżnianie żołądka oraz redukuje ciężar ciała poprzez zmniejszanie apetytu. W badaniach klinicznych wykazano skuteczność liraglutytu w obniżaniu HbA_{1c}, glikemii i redukcji masy ciała a także w połączeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonylomocznika [20-22]. Liraglutyd zapewnia większy spadek glikemii niż eksenatyd [23]. Najczęstsze objawy niepożądane to dolegliwości ze strony układu pokarmowego – nudności oraz zawroty głowy.

Inhibitory dipeptydylopeptydazy IV

Drugą grupą leków związaną z układem inkretynowym są inhibitory dipeptydylopeptydazy IV, które blokują enzym rozkładający naturalnie występujący GLP-1 i tym samym zwiększają jego stężenie. Leki te podawane są doustnie, co stanowi niewątpliwie ich zaletę w porównaniu do podawanych pozajelitowo agonistów receptora dla GLP-1. Wykazano, że leki te skutecznie obniżają glikemię poposiłkową, a także glikemię na czczo [24]. U chorych na cukrzycę typu 2 badacze wykazali w monoterapii redukcję wartości HbA_{1c} o 0,5-0,9% [25]. Ponadto substancje te hamują wydzielanie glukagonu oraz działają ochronnie na komórki beta wysp trzustkowych [26]. W przeciwieństwie do agonistów receptora dla GLP-1, inhibitory DPP-IV nie wpływają na zwolnienie opróżniania żołądkowego, zmniejszenie masy ciała oraz nie wiążą się z występowaniem objawów niepożądanych pod postacią nudności czy wymiotów [27]. Dobra tolerancja tych leków wynika prawdopodobnie z tego, że po stosowaniu ich występuje umiarkowany, mniejszy niż podczas terapii agonistami dla receptora GLP-1 wzrost stężenia aktywnego GLP-1. Inhibitory DPP-IV mogą być stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej z metforminą, tiazolidinedionami, pochodnymi sulfonylomocznika oraz insuliną [28]. W terapii wykorzystywane są obecnie trzy substancje: sitagliptyna, wildagliptyna i saksagliptyna.

Sitagliptyna (Januvia, Merck)

Sitagliptyna jest pierwszym inhibitorem DPP-IV zastosowanym w terapii cukrzycy typu 2. W standardowej dawce 100 mg/d powoduje obniżenie HbA_{1c} o 0,6-1,1% w porównaniu do placebo, skutecznie obniża stężenie glukozy na czczo i w okresie poposiłkowym [29]. Sitagliptyna była lekiem dobrze tolerowanym

i nie powodowała hipoglikemii. Zaznacza się również jej obojętny wpływ na masę ciała. Wydaje się, że lek ten jest szczególnie korzystny w skojarzeniu z metforminą, pioglitazonem lub pochodną sulfonylomocznika [24,30].

Preparat Januvia występuje w postaci tabletek powlekanych, 100 mg podawanych raz na dobę. Należy utrzymać dotychczasowe dawkowanie metforminy, natomiast w przypadku stosowania pochodnych sulfonylomocznika należy rozważyć redukcję jego dawki.

Wildagliptyna (Galvus, Novartis)

Drugim lekiem wprowadzonym na rynek amerykański i europejski była wildagliptyna. Wykazano jej skuteczność zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z metforminą, glimepirydem, pioglitazonem i insuliną. Lek ten obniża HbA_{1c} o 0,5-1,1% [29,31]. Wildagliptyna charakteryzuje się dobrą tolerancją (brak objawów niepożądanych ze strony układu pokarmowego), neutralnym wpływem na ciężar ciała oraz bezpieczeństwem terapii (niezwiększone ryzyko hipoglikemii). Preparat zastosowano również w populacji osób w podeszłym wieku, gdzie potwierdzono jego skuteczność oraz bezpieczeństwo [32].

Preparat Galvus występuje w postaci tabletek powlekanych, 50 mg. Lek przyjmowany jest dwa razy na dobę (1 tabletko rano i 1 wieczorem) podczas łącznego stosowania z metforminą lub tiazolidynodionem; lub 1 raz na dobę (jedną tabletkę rano) podczas łącznego stosowania z sulfonylomocznikiem.

Saksagliptyna (Onglyza, AstraZeneca)

Saksagliptyna wprowadzona na rynek w 2009 roku jest skuteczna w monoterapii i w skojarzeniu z metforminą i glitazonem. Stosowanie tego leku prowadzi do obniżenia glikemii na czczo, glikemii poposiłkowej oraz redukcji HbA_{1c} średnio o 0,7-0,9% [33]. Saksagliptyna jest dobrze tolerowana, nie wywołuje hipoglikemii oraz charakteryzuje się obojętnym wpływem na masę ciała. Autorzy wykazali również, że nie ma potrzeby modyfikacji dawki leku w zależności od wieku, płci, a także w przypadkach różnego stopnia uszkodzenia funkcji wątroby.

Preparat Onglyza dostępny jest w postaci 5 mg tabletek powlekanych przyjmowanych raz na dobę w leczeniu skojarzonym z metforminą, tiazolidynodionem lub pochodną sulfonylomocznika.

Agoniści receptora dla GLP-1 i inhibitory DPP-IV – podobieństwa i różnice

Zarówno agoniści receptora dla GLP-1, jak i inhibitory DPP-IV charakteryzują się dobrą i porównywalną skutecznością w obniżaniu glikemii na czczo i glikemii poposiłkowej oraz stężenia HbA_{1c}, przy braku ryzyka wywołania hipoglikemii. Obie grupy leków wywołują działanie ochronne w stosunku do komórek beta wysp trzustkowych. Są skuteczne zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi lekami doustnymi stosowanymi w terapii cukrzycy typu 2 i insuliną. Różnica między agonistami receptora dla GLP-1 i inhibitorami DPP-IV dotyczy wpływu na masę ciała. Agoniści receptora dla GLP-1 wywołują spadek wagi, natomiast inhibitory DPP-IV są neutralne w tym zakresie. Istotną różnicą jest również fakt wywoływania objawów niepożądanych ze strony strony przewodu pokarmowego przez agonistów dla receptora GLP-1, które zwykle nie występują podczas leczenia inhibitorami DPP-IV. Ważna jest również możliwość podania doustnego inhibitorów DPP-IV w porównaniu do podskórnej drogi podania agonistów dla receptora GLP-1. Z kolei istnieje obawa o odległe skutki terapii inhibitorami DPP-IV, gdyż receptory dla tego enzymu znajdują się na wielu komórkach, między innymi na limfocytach T. Konieczne są dalsze badania w tym zakresie, a także badania nad zastosowaniem leków działających na układ inkretynowy w prewencji cukrzycy typu 2.

Miejsce leków działających na układ inkretynowy w zaleceniach towarzystw naukowych

Zarówno Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (*American Diabetes Association – ADA*), Europejskie Towarzystwo Badania Cukrzycy (*European Association for the Study of Diabetes – EASD*), a także Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, zalecają leki działające na układ inkretynowy jako leki drugiego rzutu w terapii cukrzycy typu 2 [3,34]. Zastosowanie tych leków może być korzystne u osób, u których obawiamy się hipoglikemii, a także u osób ze wskazaną redukcją masy ciała. Zaleca się dołączenie leków inkretynowych do metforminy w drugim etapie leczenia, albo dołączenie ich jako trzeci lek do terapii dwoma lekami doustnymi.

Wnioski

Zastosowanie leków inkretynowych stanowi bardzo duży postęp w leczeniu cukrzycy typu 2. Leki te zwiększają poposiłkowe wydzielanie insuliny oraz normalizują glikemię i HbA_{1c}, bez ryzyka hipoglikemii i zwiększenia masy ciała poprzez przywracanie prawidłowego działania osi jelitowo-trzustkowej. Leki te są bezpieczne i stanowią nową wartościową opcją terapeutyczną.

Adres do korespondencji:
Małgorzata Górską-Ciebiada
Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-153 Łódź, ul Kopcińskiego 22
Tel.: (+48 42) 677-66-63
E-mail : MaGoCa@poczta.onet.pl

Piśmiennictwo

1. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
2. Sinclair AJ, Finucane P. *Diabetes in old age*, 3rd Ed. Hoboken, NJ: Wiley; 1995.
3. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2010. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2010;11(Suppl A).
4. Konalska I, Niewada M, Głogowski C i wsp. Koszty cukrzycy typu 2 w Polsce (badanie COPID). *Diab Prakt* 2004;5:1-58.
5. Grzeszczak W, Sieradzki J, Karnafel W i wsp. Poprawa kontroli cukrzycy typu 2 – rola innowacji terapeutycznych na przykładzie inhibitorów. *Diab Prakt* 2009;10:7-20.
6. Holst JJ. The incretin approach for diabetes treatment modulation of islet hormone release by GLP-1 agonism. *Diabetes* 2004;53:197-204.

7. Holst JJ, 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.
8. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide- 1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-705.
9. Davidson JA. Advances in therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Clev Clin Journal of Med* 2009;76:28-38.
10. Triplitt C, Chiquette E. Exenatide: from the Gila monster to the pharmacy. *J Am Pharm Assoc* 2006;46:44-52.
11. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, et al. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3082-9.
12. Degn KB, Brock B, Juhl CB, et al. Effect of intravenous infusion of exenatide (synthetic exendin-4) on glucose-dependent insulin secretion and counterregulation during hypoglycemia. *Diabetes* 2004;53:2397-403.
13. Kolterman OG, Kim DD, Shen L, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:173-81.
14. Blonde L, Klein EJ, Han J, et al. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1c, weight, and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Obes Metab* 2006;8:436-47.
15. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycaemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-100.
16. Buse JB, Henry RR, Han J, et al. Exenatide-113 Clinical Study group. Effects of exenatide (exenadin- 4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonyloure-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2628-35.
17. Holst JJ. Glukagonopodobny peptyd 1: właściwości fizjologiczne i możliwości terapeutyczne. *Curr Opin Endocrinol Diab* 2005;4:14-9.
18. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al. Exenatide versus glargine n patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Med* 2005;43:559-69.
19. Nauck MA, Duran S, Kim D, et al. A comparison of twice-daily exnateid and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007;50:259-67.
20. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008;373:473-81.
21. Garber A, Henry RR, Ratner RE, et al. Monotherapy with liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, provides sustained reductions in A1C, FPG, and weight compared with glimepiride in type 2 diabetes: LEAD-3 mono 2-year results. *Diabetes* 2009;58(Suppl 1):162-169.
22. Deacon CF. Potential of liraglutide in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:199-211.
23. Bloomgarden MD. Exploring treatment strategies for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2737-45.
24. Rosenstock J, Brazg R, Andyuk PJ, Lu K, Stein P. Sitagliptin Study 019 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with the type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-study. *Ther* 2006;28:1556-15.
25. Nathan DM. Finding new treatments for diabetes – how many, how fast how good? *N Engl J Med* 2007;356:437-45.
26. Ahrén B, Pacini G, Foley JE, 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;28:1936-40.
27. Drucker DJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes Care* 2007;30:1335-43.
28. White J. Efficacy and safety of incretinbased therapies: Clinical trial data. *J Am Pharm Assoc* 2009;49:30-40.
29. Barnett AH. New treatments in type 2 diabetes: a focus on the incretin-based therapies. *Clin Endocrinol* 2009;70:343-53.
30. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, et al. 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;9:733-45.
31. Ahren B. Novel combination treatment of type 2 diabetes DPP-4 inhibition + metformin. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:383-94.
32. Pratley RE, Rosenstock J, Pi-Sunyer FX, et al. Management of type 2 diabetes in treatment-naive elderly patients: benefits and risks of vildagliptin monotherapy. *Diabetes Care* 2007;30:3017-22.
33. Deacon CF, Holst JJ. Saxagliptin: a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Adv Ther* 2009;26:488-99.
34. Nathan DM, Buse JB, Davidson M, et al. American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009;52:17-30.