

## Przegląd wybranych terapii w leczeniu cukrzycy typu 2, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu na metabolizm kostny inhibitorów DPP-4

### *Review of selected therapies in the treatment of type 2 diabetes mellitus with particular reference to DPP-4 inhibitors influence on bone metabolism*

Mateusz Sikora, Bartosz Kopeć, Bolesław Banach, Andrzej Pawlik

Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

#### Streszczenie

Wraz z rozwojem nauki i zwiększaniem się ilości możliwości terapeutycznych, na przestrzeni ostatnich lat doszło do rozwoju leczenia cukrzycy typu 2. Obecnie, *The American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) / *American College of Endocrinology* (ACE) oraz *American Diabetes Association* (ADA) zalecają rozpoczęcie leczenia cukrzycy typu 2 od zmiany dotychczasowego trybu życia oraz monoterapii metforminą. Wyniki ostatnio przeprowadzonych badań spowodowały aktualizację zaleceń ADA z 2017 r. odnośnie standardów leczenia cukrzycy. W ostatnim czasie zostały przebadane pod względem wpływu na metabolizm kostny nowe leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4 (ang. *dipeptidyl peptidase-4* – dipeptydylopeptydaza-4). Bazując na obecnych osiągnięciach naukowych, zostało udowodnione, że inhibitory DPP-4 zmniejszają ryzyko złamań. W związku z potencjalnym mechanizmem działania inhibitorów DPP-4, leki te mogą promować kościotworzenie i zmniejszać resorpcje kości przez substraty DPP-4 i metabolizm energetyczny powiązany z DPP-4. (*Farm Współ* 2018; 11: 36-41)

*Słowa kluczowe:* cukrzyca, dostępne leczenie, inhibitory DPP-4

#### Summary

With the development of medical science and the increasing number of therapeutic options, new treatment options for type 2 diabetes mellitus become available. Currently, The American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)/American College of Endocrinology (ACE) and American Diabetes Association (ADA) recommend beginning the treatment of type 2 diabetes mellitus with changing lifestyle and monotherapy with metformin. Recent results have updated ADA 2017 recommendations. Recently, DPP-4 inhibitors have been studied for their effect on bone metabolism. Due to the recent scientific achievements, it has been proven that DPP-4 inhibitors decrease the risk of fracture. According to the DPP-4 potential mechanism of action, these drugs could promote osteogenesis and reduce bone resorption through energetic metabolism associated with DPP-4. (*Farm Współ* 2018; 11: 36-41)

*Keywords:* DM2, available treatment, DPP-4 inhibitors

#### Wstęp

Rozwój cukrzycy typu 2 z patofizjologicznego punktu widzenia jest wieloczynnikowy. Obejmuje on zmniejszenie wydzielania insuliny, zmniejszenie efektu inkretynowego, zmniejszony pobór glukozy przez tkanki insulinozależne, zwiększoną reabsorpcję glukozy, zwiększenie wątrobowej produkcji glukozy, zwiększenie sekrecji glukagonu, nasilenie lipolizy oraz

dysfunkcję przekazywania neurotransmiterów w układzie nerwowym. Mnogość mechanizmów rozwoju cukrzycy typu 2 przyczynia się do opracowania wielu strategii leczniczych. W pracy zostaną przedstawione wybrane, duże grupy leków doustnych, które są stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2, punkty uchwytu i mechanizm ich działania. Ponadto szerzej zostanie opisany wpływ inhibitorów DPP-4 na metabolizm kostny.

AACE, ACE oraz ADA rekomendują, aby prowadzić farmakoterapię w przebiegu cukrzycy typu 2 z rozważą, zmieniając ją w razie potrzeby. Ważne jest podejście indywidualne, którego przykład może zostać przedstawiony na podstawie monitorowania stężenia we krwi hemoglobiny glikowanej HbA<sub>1c</sub>. Docelowe stężenie hemoglobiny glikowanej u większości pacjentów powinno wynosić ≤ 6,5%, według AACE i ACE. Jednak dla niektórych pacjentów dążenie do takich wartości może wiązać się z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii, a co za tym idzie zwiększenia śmiertelności z powodu incydentów sercowo – naczyniowych. Wobec tego, u takich pacjentów można przyjąć docelowe wartości HbA<sub>1c</sub> > 6,5%, 7%, a nawet 8%. Wpływ na docelowe wartości hemoglobiny glikowanej u poszczególnych pacjentów mają takie czynniki jak: współistniejące choroby czy też możliwość znacznego pogorszenia jakości życia kosztem bardziej zadowolających stężeń hemoglobiny glikowanej [1]. ADA rekomenduje dla większości dorosłych stężenie HbA<sub>1c</sub> < 7%. Podaje się również, że można rozważyć dążenie do osiągnięcia stężenia HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%, jeśli może zostać osiągnięte bez narażania pacjenta na hipoglikemię, pogarszania jakości jego życia, wystąpienia zaawansowanych powikłań i progresji chorób towarzyszących [2].

Wskaźnik, jakim jest stężenie HbA<sub>1c</sub> we krwi pozwala na modyfikację terapii, jeśli zachodzi taka potrzeba. Obecnie początkowe leczenie obejmuje zmianę stylu życia oraz monoterapię – zazwyczaj metforminą. Jeśli w ciągu trzech miesięcy nie osiągnię się zadowolającego stężenia HbA<sub>1c</sub>, można zintensyfikować leczenie poprzez dodanie kolejnych substancji leczniczych. Następnie wymagane jest zweryfikowanie dotychczasowego postępowania poprzez pomiar stężenia HbA<sub>1c</sub> po kolejnych trzech miesiącach. Przy braku skuteczności dotychczasowego leczenia może zostać rozważone dodanie kolejnego leku, bądź wdrożenie insulinoterapii. Wartym wspomnienia jest, że u pacjentów z już wyjściowym, wysokim stężeniem HbA<sub>1c</sub> (≥ 7,5% według AACE/ACE i ≥ 9% według ADA), można rozważyć politerapię.

Zostało udowodnione, że cukrzyca jest powiązana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia osteoporozy prawdopodobnie z powodu wpływu niedoboru insuliny i hiperglikemii na kości [3]. Obecnie inhibitory DPP-4 są w centrum uwagi ze względu na możliwość ich potencjalnego zastosowania w terapii osteoporozy. DPP-4 znana także jako CD26 (ang. *cluster of differentiation 26* – antygen różnicowania komórkowego 26),

jest proteazą serynową, której ekspresję wykazuje większość komórek. Mechanizm działania DPP-4 polega na selektywnym usuwaniu alaniny i proliny z polipeptydów, co skutkuje ich inaktywacją, substratami dla DPP-4 są między innymi GLP-1 (ang. *glucagone-like peptide-1* – glukagonopodobny peptyd-1) oraz GIP (ang. *glucose-dependent insulinotropic peptide* – glukozależny peptyd insulintropowy) [4]. Dzięki wpływowi inhibitorów DPP-4 na metabolizm inkretyn zwiększa się glukozależna sekrecja insuliny z komórek β trzustki i zwiększa się tolerancja glukozy.

AACE oraz ACE zalecają w miarę potrzeby dołączenie do leczenia metforminą innych leków w sposób uporządkowany. Leki zostały pogrupowane według preferencji ich włączania do leczenia obok metforminy. W duoterapii najpierw zaleca się stosować GLP-1 RA (ang. *glucagone-like peptide-1* receptor agonist – agonista receptora dla glukagonopodobnego peptydu-1), następnie inhibitory SGLT2 (ang. *sodium glucose cotransporter 2* – kotransporter sodowo-glukozowy 2), inhibitory DPP-4, TZD (tiazolidynediony), insulinę bazową, kolesewelam, inhibitory α-glukozydazy, pochodne sulfonylomocznika/glinidy. W terapii trzema substancjami AACE oraz ACE zalecają dołączenie do duoterapii, w kolejności od najbardziej preferowanych: GLP-1 RA, inhibitory SGLT2, TZD, insulinę bazową, inhibitory DPP-4, kolesewelam, inhibitory α-glukozydazy, pochodne sulfonylomocznika/glinidy [1]. Z kolei ADA nie hierarchizuje dołączania substancji leczniczych i zaleca dołączanie pochodnych sulfonylomocznika, TZD, inhibitorów DPP-4, inhibitorów SGLT2, GLP-1 RA lub insuliny bazowej, skupiając się na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi i unikaniu działań niepożądanych ze szczególnym naciskiem położonym na hipoglikemię [5].

## Metformina

Ze względu na dużą skuteczność, stosunkowo bezpieczne działanie i niski koszt leczenia, metformina jest pierwszą opcją w leczeniu cukrzycy typu 2. Jej główne działanie opiera się na zwiększaniu insulinowrażliwości tkanek oraz zmniejszaniu wątrobowej produkcji glukozy. Do ustabilizowania pozycji metforminy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 przyczyniły się liczne badania. Warto tutaj przytoczyć wyniki badania UKPDS, które zostały opublikowane w *New England Journal of Medicine*, w 2008 roku [6]. U pacjentów leczonych metforminą, w porównaniu z konwencjonalną terapią samą dietą, ryzyko śmierci

z przyczyny cukrzycy, śmiertelność oraz ryzyko zawału serca były zmniejszone. W metaanalizie, opublikowanej w *Diabetes Care*, w 2012 roku przedstawiono znaczną skuteczność metforminy w redukcji stężenia HbA<sub>1c</sub> o 1,12%, w porównaniu do *placebo* [7]. Wielokierunkowe działanie metforminy usprawnia kondycję śródbłonna, hemostazę, zmniejsza produkcję wolnych rodników tlenowych, zmniejsza insulinooporność a także usprawnia gospodarkę lipidową. Kolejną zaletą działania metforminy jest niskie ryzyko wywołania hipoglikemii. Metformina jest dostępna w postaci preparatów, w połączeniu z innymi lekami hipoglikemizującymi. Przy stosowaniu metforminy, ważne jest monitorowanie parametrów wydolności nerek, przy czym używa się do tego zazwyczaj eGFR (ang. *estimated glomerular filtration rate* – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej). Przy wartościach eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, powinno zaprzestać się terapii metforminą, ze względu na ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej.

### Inhibitory SGLT2

SGLT2 jest białkiem znajdującym się w kanaliku proksymalnym nefronu, który umożliwia wchłanianie zwrotne glukozy i sodu, na zasadzie kotransportu, z moczem pierwotnego do krwi. Leki z grupy inhibitorów SGLT2 hamują czynność tego kotransportera, zwiększając wydalanie glukozy i sodu. Ze względu na swój mechanizm działania, niewpływający na stopień sekrecji insuliny, leki z tej grupy cechuje niskie ryzyko wywołania hipoglikemii i mogą być łączone z każdą inną grupą leków hipoglikemizujących, na każdym etapie choroby. Należy jednak pamiętać, że jednoczesne stosowanie inhibitorów SGLT2 i insuliny, bądź takich leków jak pochodne sulfonilomocznika zwiększa ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Przykładami przedstawicieli inhibitorów SGLT2 są; kanagliflozyna, empagliflozyna czy dapagliflozyna. Poza skutecznością powodami, dla których te leki są używane w leczeniu cukrzycy typu 2, mogą być dowody, które mówią o tym, że w przebiegu tej choroby dochodzi do zwiększenia ekspresji kotransportera SGLT2 w kanalikach nerkowych [8].

Przeprowadzono metaanalizę, dzięki której dowiedziono, że stosowanie inhibitorów SGLT2 w leczeniu cukrzycy typu 2 obniża stężenie HbA<sub>1c</sub> o 0,69%, masę ciała o 2,1 kg i skurczowe ciśnienie krwi o 3,9 mmHg [9]. Z badania EMPA-REG OUTCOME wynika, że pacjenci chorujący na cukrzycę typu 2 i chorobę

układu sercowo – naczyniowego, leczeni empagliflozyną, mają obniżone ryzyko wystąpienia poważnego powikłania sercowo-naczyniowego, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, obniżoną śmiertelność związaną z przyczynami sercowo – naczyniowymi i całkowitą śmiertelność [10]. W tym badaniu monitorowano również funkcje nerek pacjentów. Okazało się, że empagliflozyna zmniejsza ryzyko wystąpienia nefropatii, pogorszenia nefropatii, postępu do stadium makroalbuminurii i rozwoju klinicznych wykładników niewydolności nerek.

### Pochodne sulfonilomocznika

Pochodne sulfonilomocznika wiążą się z ich receptorem znajdującym się w błonie komórkowej komórki  $\beta$  trzustki. Oddziałują w ten sposób na ATP zależny kanał potasowy. Zamykają go, następuje depolaryzacja błony komórkowej i otwierają się kanały wapniowe. Napływające jony wapnia powodują zwiększenie wydzielania insuliny. Przedstawicielami leków tej grupy są: glibenklamid, gliklazyd, glimepiryd, glipizyd, glikwidon. Substancje te powodują obniżenie stężenia HbA<sub>1c</sub> o 1-1,25% [11]. Ze względu na dość wysokie ryzyko wywołania hipoglikemii, leki te nie są zalecane jako substancje pierwszego wyboru w farmakoterapii cukrzycy typu 2. Ponadto, pochodne sulfonilomocznika zwiększają masę ciała, co jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w przebiegu cukrzycy typu 2.

### Tiazolidynediony

TZD mogą zostać rozważone jako substytut dla metforminy, w przypadku przeciwwskazań do jej stosowania bądź dołączone do monoterapii metforminą. Stosowanie TZD może przyczynić się do zwiększenia masy ciała czy wystąpienia niewydolności serca. TZD wiążą się z PPAR (ang. *peroxisome proliferator-activated receptors* – receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów). Sygnał, który powstaje po związaniu się TZD z PPAR, wpływa na transkrypcję genów dla enzymów i innych białek biorących udział w metabolizmie lipidów i węglowodanów. Przedstawicielami TZD są pioglitazon i rozyglitazon. TZD redukują stężenie HbA<sub>1c</sub> o około 0,5-1,5% [12]. Działania niepożądane, czyli zwiększenie masy ciała i niewydolność serca mogą być spowodowane zwiększoną retencją płynów, którą obserwuje się u pacjentów leczonych TZD. TZD są przeciwwskazane u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością krążenia. TZD zmniejszają BMD (ang. *bone*

*mass density* – gęstość mineralna kości), co może prowadzić do złamań kości, szczególnie w starszym wieku [13,14].

### Inhibitory DPP-4

Inhibitory DPP-4 hamują rozkład jelitowych hormonów inkretynowych, co powoduje zwiększenie ich biologicznej dostępności i czasu działania. Prowadzi to do wzrostu wydzielania insuliny i hamowania wydzielania glukagonu. Inhibitory DPP-4 można stosować w monoterapii i politerapii. Przedstawicielami inhibitorów DPP-4 są: sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna, alogliptyna i wildagliptyna.

Efektami działania inhibitorów DPP-4 jest zmniejszenie stężenia HbA<sub>1c</sub> o około 0,6-1,1%, obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi tętniczej [15]. Badanie w Południowej Korei udowodniło skuteczność inhibitorów DPP-4 w redukowaniu ryzyka złamań, co wskazuje na ich potencjalną skuteczność terapeutyczną w leczeniu osteoporozy [16]. Niemieckie, retrospektywne badanie pokazało, że pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni inhibitorami DPP-4 wraz z metforminą wykazują mniejsze ryzyko złamań kości w porównaniu do leczenia samą metforminą [17]. Jednak wyniki części badań wykazują, że ryzyko złamań jest jednakowe zarówno w grupie pacjentów leczonych inhibitorami DPP-4 jak i kontrolnej [18]. Odmiennie rezultaty badań mogą mieć różne przyczyny. Jedną z nich może być mała grupa badawcza w randomizowanych próbach klinicznych. Inną przyczyną sprzecznych wyników mogą być także różnice w definicjach złamań kości, w różnych badaniach. Problemy te powinny być wzięte pod uwagę przy planowaniu przyszłych badań nad wpływem inhibitorów DPP-4 na osteoporozę.

Inhibitory DPP-4 obarczone są niskim ryzykiem wywołania hipoglikemii. Należy jednak pamiętać, że jednoczesne stosowanie inhibitorów DPP-4 i insuliny bądź takich leków jak pochodne sulfonilomocznika zwiększa ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Najczęstszym działaniem niepożądanym wywołanym przez inhibitory DPP-4 jest zapalenie jamy nosowo-gardłowej. Przy stosowaniu, między innymi sitagliptyny, zaobserwowano powstawanie obrzęku Quinckego i złuszczenie skóry. Ponadto zanotowano wystąpienie ciężkich zapaleń stawów, ostrego zapalenia trzustki [19,20]. Linagliptyna, jako jedyny przedstawiciel tej grupy leków, nie jest głównie wydalana przez nerki, wobec czego jej dawkowanie nie jest zależne od ich wydolności.

### Wpływ inhibitorów DPP-4 na gęstość mineralną kości i jakość kości

Badanie przeprowadzone przez Kim i Cho [16] udowodnia negatywną korelację pomiędzy aktywnością DPP-4 a BMD u otyłych kobiet. Badanie na zwierzętach dowiodło zwiększenie BMD w kręgach przy terapii sitagliptiną [21]. Badanie to było przeprowadzone na szczurach z cukrzycą i udowodniło także, że sitagliptyna znacząco poprawia architekturę kości i jej wytrzymałość [6]. Badania te sugerują skuteczność inhibitorów DPP-4, a w szczególności sitagliptyny, w terapii osteoporozy, zmniejszaniu ryzyka złamań przez poprawę BMD oraz jakości kości.

### Potencjalne mechanizmy działania inhibitorów DPP-4 na metabolizm kostny

Inhibitory DPP-4, a wśród nich zwłaszcza sitagliptyna, wykazują potencjalnie korzystne działanie w terapii osteoporozy. Nieznane są mechanizmy leżące u podstaw tego zjawiska. Istnieje wiele potencjalnych mechanizmów, które mogą być przyczyną działania inhibitorów DPP-4 na metabolizm kostny.

Jednym z mechanizmów oddziaływania inhibitorów DPP-4 na metabolizm kostny może być obniżanie poziomu glukozy we krwi. Hiperglikemia zdaje się odgrywać ważną rolę w rozwoju osteoporozy u pacjentów z cukrzycą. Nagromadzenie AGEs (ang. *advanced glycation end products* – produkty zaawansowanej glikacji) wpływa na aktywność osteoblastów zmniejszając ich liczbę i upośledzając ich funkcje [22]. Inhibitory DPP-4 stymulują glukozależną sekrecję insuliny z komórek  $\beta$  trzustki, poprzez zwiększanie czasu półtrwania GLP-1 i GIP, dzięki temu zmniejszając one znacznie negatywne skutki hiperglikemii w stosunku do kości [23].

Innym mechanizmem, przez który inhibitory DPP-4 mogą oddziaływać na metabolizm kostny może być zwiększanie stężenia substratów dla DPP-4, czyli GIP i GLP-1. Efektem działania inhibitorów DPP-4 jest zwiększenie czasu działania GIP na kości. Osteoblasty posiadają GIPR (ang. *glucose-dependent insulinotropic peptide receptor* – receptor dla glukozależnego peptydu insulinotropowego), którego aktywacja przez GIP zwiększa wewnątrzkomórkowe stężenie jonów wapnia i cAMP (ang. *cyclic adenosine monophosphate* – cykliczny adenozynomonofosforan), przez co zwiększa się aktywność ALP (ang. *alkaline phosphatase* – fosfataza alkaliczna) i ekspresja mRNA (ang. *messenger RNA* – informacyjny RNA) dla kola-

genu typu I [24]. Ponadto działanie GIP na osteoblasty obejmuje zwiększanie ich zróżnicowania, proliferacji i działanie anty-apoptotyczne. Osteoklasty również wykazują ekspresję GIPR, który gdy jest aktywowany zmniejsza resorpcję kości. Dzięki tym zjawiskom inhibitory DPP-4 nasilają formowanie kości i zmniejszają proces ich resorpcji. Inhibitory DPP-4 wykazują w stosunku do GLP-1 podobne działanie jak do GIP. Mysie komórki osteoblastyczne MC3T3-E1 po związaniu GLP-1 wykazują zwiększoną ekspresję osteoprotegeryny i osteokalcyny, a także zmniejszoną ekspresję Runx2 (ang. *runt-related transcription factor 2*), co promuje proliferację osteoblastu i hamuje apoptozę [25]. Receptor dla GLP-1 wykazuje również ekspresję na komórkach osteocytów, gdzie aktywowany zmniejsza ekspresję sklerostyny, która hamuje aktywność osteoblastów i stymuluje katabolizm kostny [26]. Korzystny wpływ GLP-1 na BMD, wytrzymałość i strukturę kości potwierdza badanie na zwierzętach z 2015 roku [27]. Hamowanie DPP-4, a przez to zwiększanie stężenia GLP-1 skutkuje efektem anabolicznym i protekcyjnym w stosunku do kości, przeciwdziałając ubytkowi masy kostnej.

Innym mechanizmem, przez który inhibitory DPP-4 wpływają na metabolizm kostny jest oddziaływanie na metabolizm energetyczny. DPP-4 oddziałuje na metabolizm energetyczny przez wpływ na adipokiny takie jak leptyna, grelina czy adiponektyna.

Wydzielanie leptyny jest zależne głównie od adipocytów i powiązane z DPP-4. Receptory dla leptyny wykazują ekspresję na osteoblastach, a związanie na nich leptyny powoduje ich proliferację i różnicowanie. Zostało także zauważone, że interakcja ta zmniejsza produkcję RANKL (ang. *receptor activator for nuclear factor  $\kappa$  B ligand* – ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika  $\kappa$  B) i zwiększa ekspresję osteoprotegeryny, zmniejszając osteoklastogenezę [28].

Adiponektyna także należy do peptydów specyficznie wydzielanych przez tkankę tłuszczową. Ta adipokina zwiększa różnicowanie osteoblastów i zwiększa ich aktywność. Z kolei na osteoklasty wykazuje działanie supresyjne, hamuje ich różnicowanie [29]. Zwiększanie stężenia adiponektyny przez inhibicję DPP-4 u pacjentów z cukrzycą daje korzystne działanie na układ kostny w postaci zmniejszenia resorpcji kości i zwiększenie jej formowania.

Blokowanie DPP-4 okazuje się zmniejszać aktywność greliny, która produkowana w żołądku zwiększa łaknienie i stymulację osteoblastów, jak też resorpcję oraz obrót kostny [30].

## Wnioski

Szeroki wachlarz farmakoterapii cukrzycy typu 2 powinien zapewniać dobranie specyficznej terapii dla pacjenta. Należy pamiętać o tym, że przedstawione leki wywodzą się z różnych grup, ale ich wspólnym efektem działania jest obniżanie stężenia glukozy we krwi i mają efekt synergistyczny. W trakcie terapii należy szczególnie uwzględnić ryzyko wywołania hipoglikemii oraz wpływ terapii na masę ciała i choroby towarzyszące, jakimi często są obciążeni pacjenci chorujący na cukrzycę typu 2. Wyniki badania EMPRA-REG OUTCOME uświadamiają, że farmakoterapia cukrzycy typu 2 przynosi korzystny wpływ na funkcjonowanie serca i nerek. Wciąż modyfikowane są zalecenia dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 tak, aby umożliwić jak największe zindywidualizowanie terapii. Wobec powyższego wymagane jest stałe doksztalcenie się lekarzy w farmakoterapii cukrzycy typu 2, aby unikać działań niepożądanych leków stosowanych w leczeniu cukrzycy oraz prowadzić leczenie tak, aby ryzyko wystąpienia powikłań cukrzycy typu 2 zredukować do minimum. Wśród leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2, inhibitory DPP-4 zasługują na szczególną uwagę, nie tylko ze względu na ich korzystne działanie w leczeniu cukrzycy typu 2, ale także dlatego, że okazują się potencjalnymi terapeutykami w leczeniu osteoporozy. Sugerowane są liczne mechanizmy działania inhibitorów DPP-4 na kości, jednak konieczne jest przeprowadzenie dużych badań klinicznych w celu potwierdzenia wpływu tych leków na metabolizm kostny.

## Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji

✉ Andrzej Pawlik

Katedra i Zakład Fizjologii PUM

Al. Powstańców Wielkopolskich 72; 70-111 Szczecin

☎ (+48 91) 466 16 11

📧 pawand@poczta.onet.pl

## Piśmiennictwo

1. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JJ, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2017 Executive Summary. *Endocr Pract.* 2017;23:207-38.
2. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):48-56.
3. Achemlall L, Tellal S, Rkiouak, et al. Bone metabolism in male patients with type 2 diabetes. *Clin Rheumatol.* 2005;24:493-6.
4. Green BD, Flatt PR, Bailey, et al. Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitors: a newly emerging drug class for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Vasc Dis.* 2006;3:159-65.
5. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):64-74.
6. UKPDS. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352:854-65.
7. Hirst JA, Farmer AJ, Ali R, et al. Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycemic control. *Diabetes Care.* 2012;35:446-54.
8. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2008;14:782-90.
9. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, et al. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11: e0166125.
10. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J.* 2016;37:1526-34.
11. Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, et al. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2010;33:1859-64.
12. Fuchtenbusch M, Standl E, Schatz H. Clinical efficacy of new thiazolidinediones and glinides in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2000;108:151-63.
13. Ji L, Onishi Y, Ahn CW, et al. Efficacy and safety of exenatide once-weekly vs exenatide twice-daily in Asian patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2013;4:53-61.
14. Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus lir-aglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet.* 2013;381:117-24.
15. Aroda VR, Henry RR, Han J, et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin Ther.* 2012;34:1247-1258.e1222.
16. Choi HJ, Park C, Lee YK, et al. Risk of fractures and diabetes medications: a nation wide cohort study. *Osteoporosis Int.* 2016;27:2709-15.
17. Dombrowski S, Kostev K, Jacob L. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of bone fracture in patients with type 2 diabetes in Germany – a retrospective analysis of real-world data. *Osteoporosis Int.* 2017;29:1-8.
18. Driessen JH, van den Bergh JP, van Onzenoort HA, et al. Long-term use of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors and risk of fracture: a retrospective population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:421-8.
19. Egan AG, Blind E, Dunder K, et al. Pancreatic safety of incretin- based drugseFDA and EMA assessment. *N Engl J Med.* 2014;370:794-7.
20. Merck & Co. Inc. Prescribing information (08/2015): JANUVIA® sitagliptin) tablets; Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/ClinicalResearchStudy/PharmacologicManagementofType2DiabetesMellitusS15drugatfda\\_docs/label/2015/021995s034lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/ClinicalResearchStudy/PharmacologicManagementofType2DiabetesMellitusS15drugatfda_docs/label/2015/021995s034lbl.pdf). Accessed November 8, 2016.
21. Kyle KA, Willett TL, Baggio LL, et al. Differential effects of PPAR- $\gamma$  activation versus chemical or genetic reduction of DPP-4 activity on bone quality in mice. *Endocrinology.* 2011;152:457-67.
22. Montagnani A, Gonnelli S. Antidiabetic therapy effects on bone metabolism and fracture risk. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:784-91.
23. Jing D, Zheng-ping F. Effects of antidiabetic medicine on bone metabolism. *Chin J Osteoporosis Bone Miner.* 2015;3:256-60.
24. Baggio LL, Drucke DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007;132:2131-57.
25. Nuche-Berenguer B, Portal-Nunez S, Moreno P, et al. Presence of a functional receptor for GLP-1 in osteoblastic cells, independent of the cAMP-linked GLP-1 receptor. *J Cell Physiol.* 2010;225:585-92.
26. Kim JY, Lee SK, Jo KJ, et al. Exendin-4 increases bone mineral density in type 2 diabetic OLETF rats potentially through the down-regulation of SOST/sclerostin in osteocytes. *Life Sci.* 2013;92:533-40.
27. Mansur SA, Mieczkowska A, Bouvard B, et al. Stable incretin mimetics counter rapid deterioration of bone quality in type 1 diabetes mellitus. *J Cell Physiol.* 2015;230:3009-18.
28. Cornish J, Callon KE, Bava U, et al. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *J Endocrinol.* 2002;175:405-15.
29. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- $\kappa$ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation.* 2000;102:1296-301.
30. Fukushima N, Hanada R, Teranishi, et al. Ghrelin directly regulates bone formation. *J Bone Miner.* 2005;20:790-8.