

Rola układu inkretynowego w leczeniu cukrzycy typu 2

Jeffrey W. Stephens

Reader in diabetes and endocrinology and honorary consultant physician, Diabetes Research Group, Institute of Life Sciences, Swansea University; Department of Diabetes and Endocrinology, Morriston Hospital, ABM University Health Board, Swansea, Wielka Brytania

The incretin system in the management of type 2 diabetes mellitus

Clinical Medicine 2010;10(5):491-495

Tłum. dr n. med. Karolina Radwan-Kwiątek

Redaktorami merytorycznymi cyklu „CME Diabetes” są: Jeffrey W. Stephens, reader in diabetes and endocrinology and honorary consultant physician, Morriston Hospital, Swansea i Steve Bain, professor of medicine (diabetes) and honorary consultant physician

Cukrzyca typu 2 jest chorobą postępującą charakteryzującą się występowaniem różnego stopnia zaburzeń funkcji komórek β wysp trzustkowych, insulinoopornością oraz hiperglikemią.

W ostatnim czasie ogromne zainteresowanie towarzyszy rozwijającej się dziedzinie farmakoterapii obejmującej zastosowanie leków wpływających na układ inkretynowy. Wykorzystując wiele mechanizmów, leki te działają podobnie do endogennego hormonu inkretynowego, jakim jest glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1 – *glucagon-like peptide-1*) i umożliwiają poprawę kontroli glikemii.¹⁻³

Zjawisko inkretynowe

Zjawisko inkretynowe polega na tym, że reakcja na doustne podanie glukozy pod postacią wydzielenia insuliny jest dużo silniejsza niż na jej podanie dożylnie.^{1,4} Po doustnym podaniu glukozy dochodzi do sekrecji GLP-1 przez komórki błony śluzowej jelit, co prowadzi do zwiększenia wydzielenia insuliny. Po posiłku węglowodanowym stężenie GLP-1 w osoczu wzrasta sześć-, a czasem nawet ośmiokrotnie.⁵ Działanie GLP-1 zależy od rezydualnej zdolności do sekrecji insuliny. Pod wpływem pokarmu komórki L rozproszone w obrębie jelita, zlokalizowane głównie w dystalnym jego odcinku,⁶ wydzielają GLP-1. Co ciekawe, jego stężenie w osoczu wzrasta w ciągu kilku minut od spożycia posiłku. Obserwacja ta sugeruje, że zanim strawiony pokarm przedostanie się przez jelita i bezpośrednio pobudzi komórki L, na wczesne wydzielanie GLP-1 wpływają czynniki endokrynne i nerwowe.¹

Oprócz tego, że działa insulintropowo, GLP-1 hamuje uwalnianie glukagonu, wydłuża okres opróżniania żołądkowego oraz prowadzi do redukcji masy ciała, co łącznie składa się na „przeciwcukrzycowe” działanie tego hormonu inkretynowego.^{6,7} Endogenny GLP-1 jest szybko inaktywowany przez enzym: dipeptydylopeptydazę IV (DPP IV – *dipeptidyl peptidase IV*). Jego okres półtrwania w osoczu wynosi 1-2 min. Efekt terapeutyczny endogennego GLP-1 jest ograniczony, jeśli nie zastosuje się odpowiednich metod wydłużających czas jego działania.

Potencjał terapeutyczny układu inkretynowego w leczeniu cukrzycy typu 2

U pacjentów z cukrzycą typu 2 występuje umiarkowane zmniejszenie wydzielania GLP-1. Typowy profil metaboliczny cukrzycy typu 2 obejmuje zmniejszenie wydzielenia insuliny o różnym nasileniu, nadmierne w stosunku do osoczowego poziomu glukozy wydzielanie glukagonu oraz insulinooporność wynikającą ze zwiększenia masy ciała. W badaniach na gryzoniach oraz w warunkach *in vitro* wykazano wzrost liczby komórek β wysp trzustkowych po długotrwałym podawaniu GLP-1. U ludzi obserwowano poprawę funkcji komórek β ze zwiększeniem zdolności do wydzielenia insuliny pod wpływem GLP-1.⁸ Podanie GLP-1 we wlewie powoduje zahamowanie sekrecji glukagonu oraz normalizację osoczowego stężenia glukozy na czczo.⁸ Co istotne, podanie GLP-1 nie upośledza przeciwstawnego do insuliny działania glukagonu pod wpływem hipoglikemii, ponieważ wydzielanie glukagonu zależy od glukozy.⁹ Działając bezpośrednio na podwzgórze, GLP-1 wywołuje uczucie sytości oraz wydłuża okres opróżniania żołądkowego.^{10,11} Oba te działania powodują uczucie pełności po posiłku.

Wykorzystanie fizjologicznych właściwości GLP-1, czyli wpływu na poprawę czynności komórek β wysp trzustkowych, redukcję wy-

Kluczowe zagadnienia

- U chorych na cukrzycę typu 2 stężenie glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1 – *glucagon-like peptide-1*) w osoczu jest obniżone.
- Podawanie GLP-1 wpływa na poprawę wydzielenia insuliny, redukcję sekrecji glukagonu, sprzyja uczuciu sytości oraz opóźnieniu opróżniania żołądkowego.
- GLP-1 mimetyki są skuteczne w leczeniu cukrzycy typu 2. Obecnie dostępnymi przedstawicielami tej grupy są: eksenatyd i liraglutyd.
- Inhibitory dipeptydylopeptydazy IV stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2 podaje się doustnie.

Tabela 1. Zmiany w poziomie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), masie ciała, wartości skurczowego ciśnienia tętniczego w badaniu LEAD (*Liraglutide Effects and Action in Diabetes*)

Badanie	Różnice			
	Nr	Poziom HbA _{1c} (%)	Masa ciała (kg)	Skurczowe ciśnienie tętnicze (%)
LEAD-1: liraglutyd z glimepirydem (badanie trwające 26 tygodni)				
Liraglutyd 1,2 mg	228	-1,08	+0,32	-2,56
Liraglutyd 1,8 mg	228	-1,13	-0,23	-2,81
Rozyglitazon 4 mg	228	-0,44	+2,11	-0,93
Placebo	114	+0,23	-0,10	-2,32
LEAD-2: liraglutyd z metforminą (badanie trwające 26 tygodni)				
Liraglutyd 1,2 mg	228	-0,97	-2,58	-2,81
Liraglutyd 1,8 mg	228	-1,00	-2,79	-2,29
Glimepiryd 4 mg	228	-0,98	+0,95	+0,41
Placebo	114	+0,09	-1,51	-1,76
LEAD-3: liraglutyd w monoterapii (badanie trwające 52 tygodnie)				
Liraglutyd 1,2 mg	234	-0,84	-2,05	-2,12
Liraglutyd 1,8 mg	234	-1,14	-2,45	-3,64
Glimepiryd 8 mg	234	-0,51	+1,12	-0,69
LEAD-4: liraglutyd z metforminą i rozyglitazonem (badanie trwające 26 tygodni)				
Liraglutyd 1,2 mg	178	-1,48	-1,02	-6,71
Liraglutyd 1,8 mg	178	-1,48	-2,02	-5,65
Placebo	177	-0,54	+0,60	-1,11
LEAD-5: liraglutyd z metforminą i glimepirydem (badanie trwające 26 tygodni)				
Liraglutyd 1,8 mg	207	-1,33	-1,81	-3,97
Glargina	219	-1,09	+1,62	+0,54
Placebo	96	-0,24	-0,42	-1,44
LEAD-6: liraglutyd z metforminą i/lub pochodnymi sulfonilomocznika (badanie trwające 26 tygodni)				
Liraglutyd 1,8 mg	233	-1,12	-3,24	-2,51
Eksenatyd 10 µg	231	-0,79	-2,87	-2,00

dzielania glukagonu oraz opóźnianie opróżniania żołądkowego, a także wywoływanie uczucia sytości i ułatwianie redukcji masy ciała, to optymalny sposób leczenia zalecanego pacjentom z cukrzycą typu 2.

Strategie terapeutyczne z wykorzystaniem układu inkretynowego

Główną trudnością związaną z wykorzystaniem GLP-1 w leczeniu cukrzycy typu 2 jest szybka przemiana metaboliczna, jakiej podlega on przy udziale enzymu DPP-IV obecnego w osoczu. Opracowując terapię cukrzycy typu 2 z wykorzystaniem GLP-1, początkowo skupiono się na peptydach opornych na działanie DPP-IV, mających zdolność wiązania się z receptorem GLP-1 (agoniści GLP-1), i substancjach hamujących funkcję DPP-IV, które mogłyby wpływać na wzrost poziomu endogennego GLP-1.¹² Badania te doprowadziły do opracowania mimetyków inkretynowych, a następnie inhibitorów DPP-IV.

GLP-1 mimetyki

Obecnie w praktyce klinicznej stosuje się dwa GLP-1 mimetyki (leki będące agonistami receptorów GLP-1): eksenatyd oraz liraglutyd. Są to analogi ludzkiego GLP-1 odporne na DPP-IV, które pozwalają na lepszą kontrolę glikemii, działając w różnych mechanizmach, naśladujących efekty endogennego hormonu inkretynowego GLP-1.^{1,2} Skuteczność obu wymienionych leków wykazano w badaniach klinicznych III fazy.

Eksenatyd

Pierwszym lekiem dopuszczonym do stosowania był eksenatyd, syntetyczny analog peptydu złożonego z 39 aminokwasów (eksendyny-4) pierwotnie wykrytego w ślinie jaszczurki *Heloderma suspectum*. Funkcjonalnie jest on analogiem ludzkiego GLP-1, częściowo opornym na działanie DPP-IV.¹³ U chorych z niedostateczną kontrolą glikemii przeprowadzono badania skuteczności

Tabela 2. Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leków wpływających na układ inkretynowy

GLP-1 mimetyki	Inhibitory DPP-IV
Nudności, wymioty, biegunki, niepokój, zawroty i bóle głowy, dyspepsja	Infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, bóle głowy
Hipoglikemia w przypadku terapii skojarzonej z sulfonilomocznikiem	

DPP – dipeptydylopeptydaza; GLP – peptyd glukagonopodobny

leczenia polegającego na dołączeniu eksenatydu do innych leków doustnych (metforminy,¹⁴ pochodnych sulfonilomocznika,¹⁵ kombinacji obu tych leków¹⁶ lub tiazolidynedionów).¹⁷ Początkowa dawka eksenatydu wynosiła 5 µg dwa razy dziennie przez cztery tygodnie, następnie podawano 10 µg dwa razy dziennie. Stosowanie leku wiązało się z redukcją poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) średnio o 0,8-1,0% w ciągu 30 tygodni leczenia oraz ze zmniejszeniem masy ciała o 1,5-3,0 kg.¹⁴⁻¹⁶ U pacjentów kontynuujących badanie w postaci otwartej zmniejszenie masy ciała wynosiło 4-5 kg po 80 tygodniach.^{18,19} Co więcej, w badaniu porównawczym z glarginą²⁰ obserwowano podobną całościową poprawę kontroli glikemii (redukcja HbA_{1c} o 1,1%) z dodatkową korzyścią pod postacią utrzymania redukcji masy ciała (-2,3 kg w grupie stosującej eksenatyd, +1,8 kg w grupie otrzymującej glarginę).

W nowszym badaniu²¹ porównano eksenatyd z preparatem dwufazowej insuliny aspart jako terapią uzupełniającą u pacjentów otrzymujących już metforminę i sulfonilomocznik przez ponad 52 tygodnie. Redukcja poziomu HbA_{1c} była zbliżona w obu grupach (-1%), jednak redukcję masy ciała obserwowano u pacjentów z grupy otrzymującej eksenatyd (-2,5 kg w grupie otrzymującej eksenatyd, +2,9 kg w grupie otrzymującej insulinę dwufazową). Donoszono również o korzystnym działaniu eksenatydu w typowych warunkach klinicznych.²²

Liraglutyd

Liraglutyd jest długo działającym analogiem GLP-1 o strukturze w 97% homologicznej z ludzkim GLP-1, ze stosownymi modyfikacjami strukturalnymi warunkującymi odwracalne wiązanie się z albuminami, oporność na inaktywację z udziałem DPP-IV oraz wydłużone działanie leku.²³ Początkowa dawka liraglutylu wynosi 0,6 mg raz dziennie. Następnie zwiększa się ją co tydzień do maksymalnej dawki 1,8 mg raz dziennie.

Wyniki serii badań klinicznych III fazy (LEAD – *Liraglutide Effects and Action in Diabetes*) wykazały skuteczność liraglutylu w redukcji stężenia HbA_{1c}, a także korzystny wpływ na masę ciała. Program LEAD objął sześć badań z randomizacją prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, mających na celu określenie działania liraglutylu w porównaniu z lekami zwykle stosowanymi w cukrzycy typu 2. Jak przedstawiono w tabeli 1, we wszystkich badaniach w ramach programu LEAD, z wyjątkiem badania LEAD-1, obserwowano redukcję poziomu HbA_{1c} oraz zmniejszenie masy ciała.^{17,24-28}

Co ciekawe, w ostatnim badaniu kontrolowanym z użyciem placebo przeprowadzonym wśród otyłych pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 wykazano istotną redukcję masy ciała związaną

ze stosowaniem liraglutylu po 20 tygodniach leczenia.²⁹ Średnia redukcja masy ciała obserwowana w grupie otrzymującej liraglutyd w dawkach 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg i 3,0 mg wynosiła odpowiednio 4,8 kg, 5,5 kg, 6,3 kg i 7,2 kg, w grupie otrzymującej placebo natomiast wynosiła ona 2,8 kg. Liraglutyd nie jest zarejestrowany jako lek stosowany w celu redukcji masy ciała.

W badaniu LEAD-6²⁴ porównywano skuteczność stosowania liraglutylu i eksenatydu jako dodatkowego leczenia obok metforminy i/lub sulfonilomocznika. W grupie otrzymującej liraglutyd raz dziennie obserwowano większą poprawę kontroli glikemii niż w grupie leczonej eksenatydem dwa razy dziennie (średnia redukcja poziomu HbA_{1c} wynosiła 1,12% dla liraglutylu i 0,7% dla eksenatydu).

Działania niepożądane

W tabeli 2 podsumowano główne działania niepożądane związane ze stosowaniem GLP-1 mimetyków. Są to przede wszystkim zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty i biegunki, oraz ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Zwykle te działania niepożądane zależne od dawki¹⁷ mają łagodny charakter, a ich nasilenie zmniejsza się po kilku dniach lub tygodniach ciągłego leczenia. Pacjenta należy informować o możliwości wystąpienia objawów niepożądanych ze strony układu pokarmowego, aby zapobiec niepotrzebnemu przerywaniu terapii oraz poprawić stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich.

Częstość występowania hipoglikemii zależy od jednoczesnego stosowania innych doustnych leków hipoglikemizujących.²² Co ważne, częstość występowania hipoglikemii małego stopnia w grupie otrzymującej liraglutyd była podobna (3%) do tej odnotowanej w grupie otrzymującej placebo i o 17% mniejsza niż w grupie leczonej sulfonilomocznikiem.^{25,27} Stosowanie eksenatydu w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem również może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii.^{16,20} Pacjenci powinni szczególnie uważnie obserwować potencjalne działania niepożądane, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania liraglutylu i sulfonilomocznika.

Inhibitory DPP-IV

Mechanizm działania drugiego typu leków z grupy leków inkretynowych polega na hamowaniu inaktywacji endogennego GLP-1. W wielu przypadkach inhibitory DPP-IV mają podobne działanie jak GLP-1 mimetyki (stymulacja sekrecji insuliny, hamowanie wydzielania glukagonu oraz wpływ na utrzymanie masy komórek β wysp trzustkowych).³⁰ Inhibitory DPP-IV zwykle nie powodują wydłużenia opróżniania żołądkowego oraz istotnej klinicznie re-

dukcji masy ciała. Trwają prace nad kilkoma inhibitorami DPP-IV, których zaletą jest podawanie drogą doustną. Obecnie dostępnymi zarejestrowanymi lekami z grupy inhibitorów DPP-IV są sytagliptyna, wildagliptyna i saksagliptyna. W badaniach klinicznych wykazano, że stosowanie wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą wiąże się ze zmniejszeniem poziomu HbA_{1c} o 0,8%.³¹ W monoterapii obserwowano podobny poziom redukcji HbA_{1c} w porównaniu z metforminą³² i rozyglitazonem.³³ Wyniki prób klinicznych z sytagliptyną w skojarzeniu z metforminą wskazują na redukcję poziomu HbA_{1c} o 0,65%.³⁴ Monoterapia z zastosowaniem tego leku w dawce 100 mg/24 h obniża stężenie HbA_{1c} o 0,79%.³⁵

Działania niepożądane

Głównym działaniem niepożądanym inhibitorów DPP-IV jest hipoglikemia, występująca przy ich stosowaniu łącznie z sulfonilomocznikiem. Dlatego zaleca się szczególną ostrożność i redukcję dawki przy włączaniu tych leków. Inne istotne działania niepożądane związane ze stosowaniem inhibitorów DPP-IV przedstawiono w tabeli 2.

Wnioski

Zastosowanie leków wpływających na układ inkretynowy to ważna i szybko rozwijająca się opcja terapeutyczna w diabetologii.

Piśmiennictwo:

1. 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.
2. Joy SV, Rodgers PT, Scates AC. Incretin mimetics as emerging treatments for type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2005;39:110-8.
3. Kendall DM, Kim D, Maggs D. Incretin mimetics and dipeptidyl peptidase-IV inhibitors: a review of emerging therapies for type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2006;8:385-96.
4. Shuster LT, Go VL, Rizza RA, et al. Incretin effect due to increased secretion and decreased clearance of insulin in normal humans. *Diabetes* 1988;37:200-3.
5. Kreyman B, Williams G, Ghatei MA, et al. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet* 1987;iii:1300-4.
6. Meier JJ, Nauck MA. The potential role of glucagon-like peptide 1 in diabetes. *Curr Opin Investig Drugs* 2004;5:402-10.
7. Efendic S, Portwood N. Overview of incretin hormones. *Horm Metab Res* 2004;36:742-6.
8. Nauck MA, Klein N, Orskov C, et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993;36:741-4.
9. Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counter-regulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1239-46.
10. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996;379:69-72.
11. Meier JJ, Gallwitz B, Salmen S, et al. Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2719-25.
12. Meier JJ, Gallwitz B, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide: potential applications in type 2 diabetes mellitus. *BioDrugs* 2003;17:93-102.
13. Keating GM. Exenatide. *Drugs* 2005;65:1681-92; discussion 1693-5.
14. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-100.
15. Buse JB, Henry RR, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2628-35.
16. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083-91.
17. Zinman B, Hoogwerf BJ, Durán Garcia S, et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:477-85.

Przed ich wprowadzeniem wszystkie klasyczne leki hipoglikemizujące poza metforminą powodowały przyrost masy ciała. Co więcej, stosowanie pochodnych sulfonilomocznika oraz insuliny wiąże się z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Obecnie opracowuje się nowsze GLP-1 mimetyki. W toku są badania kliniczne III fazy nad preparatami długo działającymi, takimi jak ekstenatyd LAR (*long-acting release*), który podaje się raz w tygodniu. Stosowanie tych obiecujących leków wpływa na redukcję poziomu HbA_{1c} o 1,4-1,7% oraz wiąże się z redukcją masy ciała o 3,8 kg po 15 tygodniach.³⁶ Wiąże się ono również z dużym potencjałem terapeutycznym, jednak konieczne jest większe doświadczenie w codziennej praktyce klinicznej oraz przeprowadzenie długoterminowych obserwacji dotyczących wpływu na powikłania cukrzycy typu 2 o charakterze mikro- i makroangiopatii.

Oświadczenie

Dr Stephens otrzymał wynagrodzenie dla wykładowcy od firmy Lilly oraz grant badawczy od firmy Novonordisk.

Adres do korespondencji: Dr JW. Stephens, Diabetes Research Group, Institute of Life Sciences, Swansea University, Swansea SA2 8PP, UK. E-mail: J.W.Stephens@Swansea.ac.uk

© Copyright 2011 Royal College of Physicians i Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

18. 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. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:436-47.
19. Buse JB, Klonoff DC, Nielsen LL, et al. Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: An interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Ther* 2007;29:139-53.
20. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with sub-optimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:559-69.
21. Nauck MA, Duran S, Kim D, et al. A comparison of twice-daily exenatide 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.
22. Natarajan B, Edavath M, Davies J, et al. Clinical experience with exenatide in a routine secondary care diabetes clinic. *Prim Care Diabetes* 2009;4:57-60.
23. González C, Beruto V, Keller G, et al. Investigational treatments for type 2 diabetes mellitus: exenatide and liraglutide. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15:887-95.
24. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009;374:39-47.
25. Raskin P, Allen E, Hollander P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005;28:260-5.
26. Marre M, Shaw J, Brändle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 2009;26:268-78.
27. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009;32:84-90.
28. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52:2046-55.
29. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009;374:1606-16.
30. Deacon CF. Therapeutic strategies based on glucagon-like peptide 1. *Diabetes* 2004;53:2181-9.
31. Åhrén B, Gomis R, Standl E, et al. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2874-80.
32. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, et al. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA_{1c} over 1 year in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007;24:955-61.

33. Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, et al. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care* 2007;30:217-23.
34. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006;29:2638-43.
35. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, et al. 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.
36. Kim D, MacConell L, Zhuang D, et al. Effects of once-weekly dosing of a longacting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1487-93.



Komentarz:

prof. dr hab. med. Jerzy Loba
Klinika Chorób Wewnętrznych
i Diabetologii, Uniwersytet
Medyczny, Łódź

Od wielu lat interesuję się rolą przewodu pokarmowego i jego aktywności hormonalnej w patogenezie cukrzycy oraz powikłaniami cukrzycy dotyczącymi przewodu pokarmowego, który jako całość pełni bardzo istotną rolę w stabilizacji glikemii. Często zapominamy, że nie tylko rodzaj stosowanej diety, ale również zachowanie pełnej integralności przewodu pokarmowego silnie stabilizuje glikemię. U osób z predyspozycją do zachorowania na cukrzycę (uwarunkowania genetyczne, inne czynniki ryzyka) nawet stosunkowo słabo nasilone zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego mogą bardzo przyspieszyć kliniczne ujawnienie się cukrzycy typu 2. Podobne zaburzenia u osób bez predyspozycji do cukrzycy mogą być przyczyną reaktywnych hipoglikemii, które nie pojawiają się nigdy u osób z całkowicie sprawnie działającym przewodem pokarmowym. Zjawisko inkretynowe jest tylko jednym z wielu elementów budzących zainteresowanie przede wszystkim dlatego, że od kilku lat dostępne są leki pozwalające na wprowadzenie pewnych korekt korzystnych dla wybranych pacjentów. Nie u wszystkich bowiem chorych na cukrzycę zaburzenia w działaniu czynnika inkretynowego decydują o ujawnieniu się stałej hiperglikemii. Muszę przyznać, że w artykule zabrakło właśnie takiego całościowego spojrzenia na omawiany problem.

W Polsce leki inkretynowe stosuje się bardzo rzadko, co nie wynika z odmienności postępowania terapeutycznego polskich diabetologów, ale z faktu, że się ich nie refunduje i dlatego są praktycznie niedostępne dla naszych pacjentów (miesięczny koszt leczenia wynosi od 200 do 600 zł).

Leki te mają kilka bardzo interesujących właściwości, których według mnie autor artykułu nie omawia dość wyczerpująco. Pozwalają one obniżyć glikemię i jednocześnie nie wywołują hipoglikemii, a także nie powodują przyrostu masy ciała (jak inhibitory DPP-IV), a nawet mogą prowadzić do jej redukcji (jak inkretynomimetyki, czyli eksenatyd i liraglutyd). Po raz pierwszy od czasu odkrycia metforminy możemy zaproponować pacjentowi leki o tak korzystnym profilu działania.

Opisany wyżej – bardzo cenny z klinicznego punktu widzenia – mechanizm działania tych leków wynika z faktu, że podstawowy hormon inkretynowy – glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1) i jego analogi działają jedynie na komórki β , stymulując wydzielanie insuliny, gdy dojdzie do rozwoju hiperglikemii. Innymi słowy, w warunkach normoglikemii nie powodują one niedocukrzeń, co udowodnili Astrup i wsp. w pracy opublikowanej w „Lancecie” w 2009 r.¹

Coraz częściej można przeczytać, że stosowanie leków z tej grupy jest całkowicie bezpieczne, i chociaż autor artykułu cytuje przede wszystkim prace dotyczące liraglutynu, to obecnie wszystkie leki inkretynowe uważa się za bezpieczne przy stosowaniu przez 3-4 lata. Bezpieczeństwo długoterminowe jest jeszcze nieznanne.

Warto zauważyć, że w najbliższych latach czeka nas wysyp leków inkretynowych, oczywiście jeżeli nagle nie pojawią się istotne i uzasadnione wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa ich stosowania. Wiele firm farmaceutycznych wprowadzi na rynek opracowane we własnych laboratoriach preparaty inhibitorów DPP-IV, a producenci inkretynomimetyków zaoferują pacjentom i lekarzom preparaty o niespotykanym dotychczas w diabetologii, wyjątkowo długim czasie działania, pozwalającym na podawanie ich raz w tygodniu, a nawet raz w miesiącu. Przy stopniowo obniżających się cenach leków z tej grupy należy oczekiwać, że coraz więcej pacjentów będzie mogło z nich korzystać nie tylko w celu poprawy kontroli glikemii, ale także redukcji nadwagi.

Piśmiennictwo:

1. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009;374:1606-16.