

# CO NOWEGO W

# LECZENIU

**Przyczyną cukrzycy typu 2 jest insulinooporność (nieadekwatna odpowiedź organizmu w zakresie stężeń glukozy we krwi w stosunku do wydzielanej lub podanej insuliny) oraz zaburzenia sekrecji insuliny przez komórki  $\beta$  trzustki.**

Chociaż najstarszy dokument zawierający wzmianki o objawach charakterystycznych dla cukrzycy pochodzi z odkrytego w Tebach w 1872 roku papirusa Ebersa z 1550 r. p.n.e., to w XXI wieku, nadal mamy problemy z optymalnym leczeniem cukrzycy. Cały czas poszukiwane są leki poprawiające czynność komórek wysp trzustkowych. W chwili obecnej na rynku mamy sześć grup doustnych leków przeciwcukrzycowych: pochodne sulfonylomocznika (glimepiryd, gliklazyd, glipizyd), pochodne biguanidu (metformina), inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza), glitazony (rosiglitazon) i glinidy (metyglinid). Ze względu na odmienny mechanizm działania możliwe jest łączenie poszczególnych grup z sobą. Niestety, ze względów ekonomicznych, niektóre z tych leków, jak glitazony czy glinidy, w bardzo ograniczonym stopniu mogą być stosowane u chorych na cukrzycę. Cena leków wpływa na zbyt późne ich włączenie do terapii, co niejednokrotnie przyspiesza moment konieczności włączenia insuliny, na którą pacjenci wyrażają zgodę z opóźnieniem, co przyspiesza rozwój przewlekłych powikłań cukrzycy. Pozostaje mieć nadzieję, że nie będzie to dotyczyło leków z najnowszej grupy, a mianowicie preparatów wpływających na układ inkretynowy.

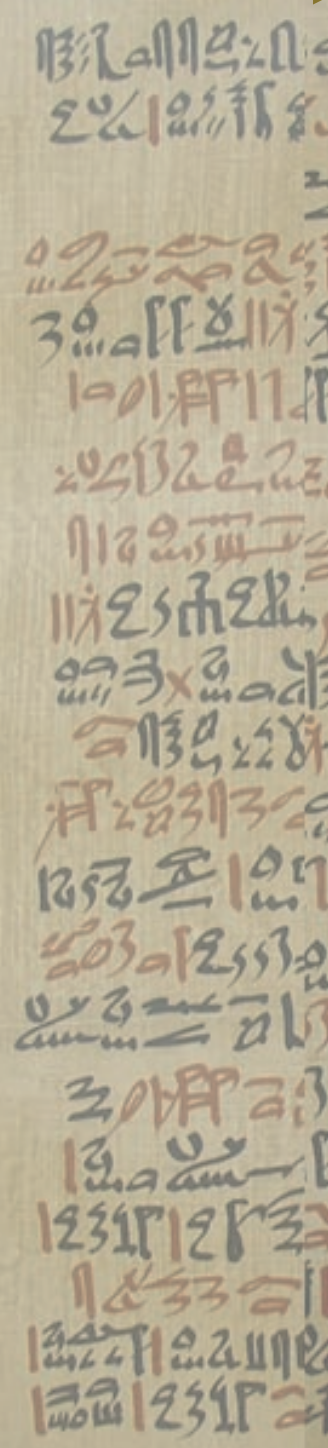
## Co to jest układ inkretynowy ?

Układ inkretynowy został poznany już w 1986 roku przez Naucka i współpracowników. Zaobserwowano, że doustne podanie glukozy powoduje większe wydzielanie insuliny przez komórki beta niż taka sama dawka glukozy podana dożylnie. Okazało się, że po spożyciu posiłku węglowodanowego w jelicie cienkim oraz okrężnicy następuje pobudzenie wydzielania między innymi dwóch rodzajów inkretyn: glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1 - Glucagon-like Peptide-1) oraz zależnego od glukozy peptydu insulintropowego.

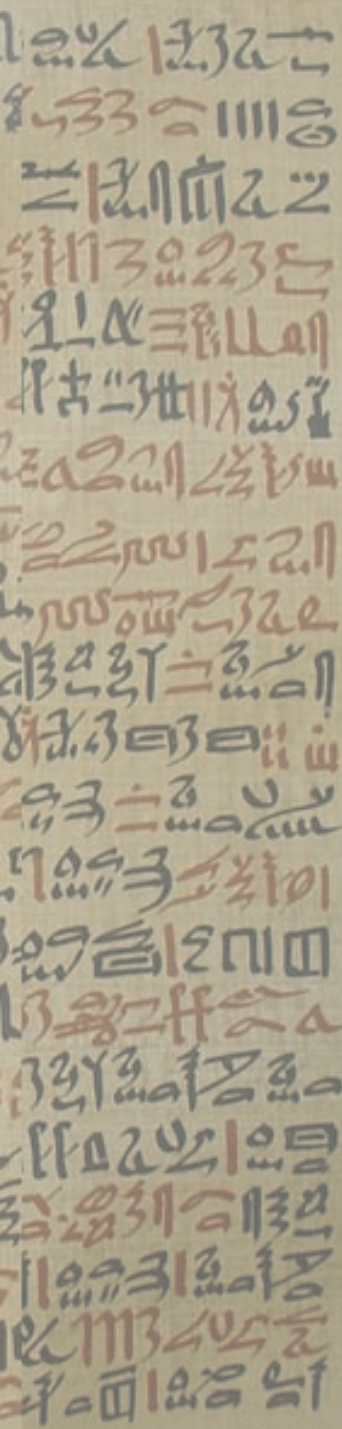
**GIP** - (Glucose-dependent Insulinotropic Peptide). Wynika z tego, że na czynność komórek wydzielających insulinę ma wpływ przewód pokarmowy, a przede wszystkim jelito cienkie. I właśnie te białka, wykazujące insulinopodobny mechanizm działania, wydzielane przez jelito po podaniu glukozy doustnie, nazwano inkretynami, a ich działanie efektem inkretynowym. Wydaje się, że największe znaczenie ma glukagonopodobny peptyd-1, wydzielany przez komórki L błony śluzowej jelita. Tak więc, inkretyny należą do grupy hormonów jelitowych odpowiedzialnych za wydzielanie insuliny przez komórki  $\beta$  wysp trzustkowych.

## Jak działa glukagonopodobny peptyd-1 ?

Zaobserwowano, że po spożyciu posiłku lub podaniu glukozy doustnie, GLP-1 powoduje obniżenie glikemii poprzez wzrost wydzielania insuliny przez komórki beta trzustki w sposób zależny od stężenia glukozy. Hamuje on wydzielanie glukagonu, a



# LENIU CUKRZYCY TYPU 2



Papirus Ebersa z 1550r.

więc hormonu zwiększającego produkcję glukozy przez komórki alfa trzustki. Zwalnia pasaż pokarmu przez żołądek i zmniejsza apetyt, co również wpływa na obniżenie stężenia glukozy. Wszystkie te działania przyczyniają się do redukcji masy ciała, co ma istotne znaczenie w leczeniu cukrzycy typu 2. U osób zdrowych pobudzenie wydzielania GLP-1 poprzez posiłek występuje szybko, w ciągu 5-10 minut, powodując 3-5-krotne zwiększenie stężenia hormonu w stosunku do stanu sprzed posiłku.

## Co to jest dipeptydylopetydaza-4 (DPP-4) ?

**DPP-4** należy do enzymów grupy proteaz serynowych i jej rola polega na degradacji wielu krążących hormonów białkowych, między innymi GIP i GLP-1. Enzym ten prowadzi do powstania nieaktywnej formy GLP-1. Jest obecny w śródbłonku naczyniowym i w osoczu. Okazało się, że skutecznie czas działania GLP-1 wydłużają związki hamujące aktywność DPP-4), a więc inhibitory DPP-4.

## Czy układ inkretynowy w cukrzycy typu 2 jest zmieniony ?

Również Nauck i współpracownicy wykazali, że efekt inkretynowy u chorych na cukrzycę typu 2 jest osłabiony. Tak więc wzrost stężenia insuliny po podaniu glukozy, co równoważne jest z przyjęciem posiłku, w cukrzycy typu 2 jest zmniejszony. Stwierdzono, że w cukrzycy typu 2 wzrost wydzielania insuliny po podaniu egzogennej GLP-1 jest 3-5-krotnie mniejszy niż u osób zdrowych. Przy niedoborze GLP-1 obserwuje się zatem zmniejszone wydzielanie poposiłkowe insuliny i zwiększony wzrost glukagonu, co pogarsza wyrównanie metaboliczne cukrzycy. Dlatego rozpoczęto badania w poszukiwaniu leku mającego na celu wzmocnienie efektu inkretynowego. I tak, istnieją dwie możliwości zwiększenia tego efektu. Można to uzyskać poprzez zwiększenie stężenia GLP-1, a więc podanie analogów GLP-1 lub agonistów receptora GLP-1 opornych na działanie DPP-4. Leki te nazywamy mimetykami inkretynowymi. Druga możliwość, to zwiększenie stężenia i działania GLP-1 poprzez hamowanie aktywności enzymu DPP-4, a więc zastosowanie inhibitorów tego enzymu. Są to tak zwane wzmacniacze inkretynowe.

## Mimetyki inkretynowe - GLP-1 i jego analogi.

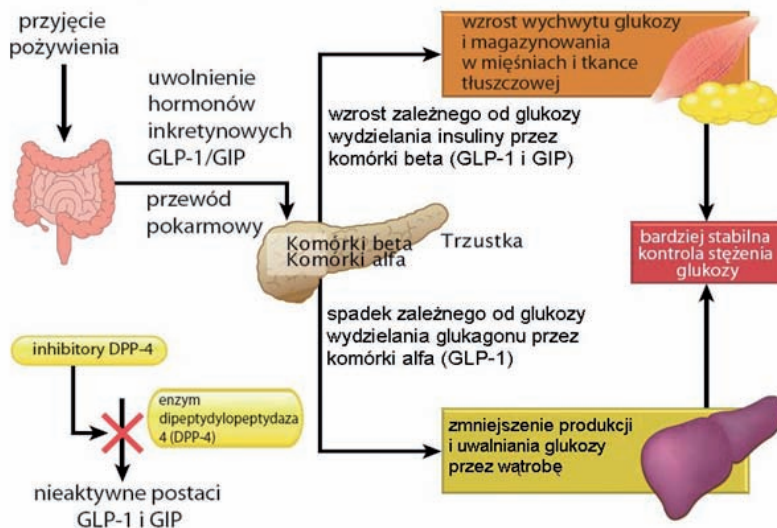
Do grupy tej należą biotechnologicznie uzyskiwany GLP-1 i jego analogi. Podaje się je we wstrzyknięciach podskórnych, uzyskując wyraźny efekt przeciwcukrzycowy. Leki te, działając analogicznie do natywnego GLP-1, obniżają stężenie glukozy we krwi i nie powodują hipoglikemii. Są odporne na działanie enzymu DPP-4. Do leków tej grupy należy eksenatyd (Bayetta, Eli Lilly), podawany dwa razy dziennie i liraglutyd (Victoza, Novo Nordisk), podawany raz dziennie. Oba leki podaje się podskórnie. Leki te można kojarzyć z metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika, akarbozą i prawie u nas niestosowanymi - glitazonami. Średnio obniżają one poziom HbA1c o 0,5 - 1,0%. Zaletą mimetyków inkretynowych jest wpływ na zmniejszenia masy ciała. Do objawów niepożądanych należą nudności, wymioty i biegunka.

### Wzmacniacze inkretynowe – inhibitory enzymu DPP-4.

Drugą grupę stanowią podawane doustnie inhibitory dipeptydylopeptydazy-4. Ich działanie polega na spowolnieniu rozpadu endogennego GLP-1, co jest szczególnie istotne z uwagi na fakt, że okres jego półtrwania w ustroju jest bardzo krótki – wynosi od 1 do 2 minut. Kiedy rozpad GLP-1 staje się powolny, następuje wzmocnienie jego działania. Dzięki zahamowaniu enzymu DPP-4 przez inhibitory DPP-4 stężenie krążących hormonów inkretynowych wzrasta 2-3-krotnie, co prowadzi do wzrostu wydzielania insuliny i hamowania uwalniania glukagonu z komórek alfa. Skuteczność hamowania DPP-4 w cukrzycy jest przypisywana wzrostowi stężenia GLP-1. Ponieważ wydzielanie inkretyn zależy od glikemii, inhibitory DPP-4 nie powinny powodować hipoglikemii na czczo. Ponadto leki te wykazują ochronny wpływ na komórki β. Zaletą tych leków, szczególnie docenianą przez pacjentów, jest doustna droga podawania. Do wzmacniaczy inkretynowych należą dostępne na naszym rynku: sitagliptyna (Januvia, Merck), wildagliptyna (Galvus, Novartis) i saksagliptyna (Onglyza, Bristol-Myers Squibb i Astra Zeneca). Sitagliptyna i saksagliptyna podawane są raz dziennie, natomiast wildagliptyna – dwa razy dziennie. Inhibitory DPP-4 mogą być stosowane w terapii skojarzonej z metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika lub glitazonami. Redukują poziom HbA1c o 0,6-1,1% i są bardzo dobrze tolerowane, gdyż bardzo rzadko występują działania niepożądane. W czasie ich stosowania nie obserwowano nudności, które są częstym działaniem niepożądanym w czasie stosowania agonistów GLP-1. Podkreślić należy, że w czasie leczenia inhibitorami DPP-4 ryzyko występowania hipoglikemii jest znikome, ponieważ GLP-1 stymuluje sekrecję insuliny i hamuje produkcję glukagonu zależnie od stężenia glukozy. Ważne jest również, że leki te nie powodują przyrostu masy ciała. Wildagliptyna ulega hydrolizie i jej nieaktywne metabolity są wydalane z moczem, a tylko około 20% wydalane jest w formie niezmienionej. Sitagliptyna przede wszystkim wydalana jest przez nerki w niezmienionej formie i niewydolność nerek zwiększa jej stężenie we krwi. Natomiast saksagliptyna jest metabolizowana w wątrobie do aktywnych metabolitów i zarówno

saksagliptyna, jak i metabolity są wydalane przez nerki. Niewydolność wątroby nie zmienia właściwości farmakokinetycznych tych metabolitów.

**Należy podkreślić, że nie obserwowano poważniejszych interakcji pomiędzy inhibitorami DPP-4 i innymi lekami.**



### Jakie jest praktyczne zastosowanie leków wpływających na układ inkretynowy ?

Korzystne działanie poprawiające wyrównanie metaboliczne leków wpływających na układ inkretynowy podkreśla fakt, że już od 2008 roku zostały wprowadzone do algorytmu leczenia cukrzycy typu 2 w standardach światowych, europejskich oraz wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Jedyną przeszkodą w ich stosowaniu może być cena. Mijemy nadzieję, że refundacja leków wpływających na układ inkretynowy, umożliwi zdecydowanie wcześniejsze włączenie ich do terapii cukrzycy typu 2, a mianowicie już w momencie nieskuteczności leczenia metforminą lub/i pochodnymi sulfonilomocznika. Wiadomo, że prawidłowa kontrola cukrzycy oraz ochronny wpływ na komórki beta trzustki wydłużają czas włączenia insulinoterapii u chorych na cukrzycę typu 2 oraz zapobiegają występowaniu przewlekłych powikłań cukrzycy, które są główną przyczyną śmierci chorych na cukrzycę typu 2. Wiadomo bowiem, że profilaktyka powikłań jest zawsze tańsza niż ich leczenie.

prof. dr hab. n. med. Małgorzata Szelachowska  
Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku