

Received: 2014.12.03  
Accepted: 2016.02.19  
Published: 2016.05.04

## Leki wpływające na układ inkretynowy i nerkowy transport glukozy: czy spełniają oczekiwania nowoczesnej terapii cukrzycy typu 2?

Drugs affecting the incretin system and renal glucose transport: do they meet the expectations of modern therapy of type 2 diabetes?

**Anna Gumieniczek**

Katedra i Zakład Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

### Streszczenie

Leki wprowadzone w ciągu ostatnich kilku lat do terapii cukrzycy typu 2 są wciąż przedmiotem licznych badań klinicznych i doświadczalnych. Mimo iż wiele badań zostało ukończonych, wciąż nie poznano wszystkich aspektów ich działania, a zwłaszcza odległych skutków ich stosowania. Najwięcej wątpliwości budzi ich wpływ na procesy proliferacji komórek, na układ sercowo-naczyniowy, immunologiczny, na przemiany lipidów i kwasu moczowego. W pracy podsumowano najważniejsze wnioski dotyczące stosowania trzech grup nowych leków: analogów glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1), inhibitorów dipeptydylopeptydazy IV (DPPiV) oraz inhibitorów kotransporterów glukozowo-sodowych (SGLT1 i SGLT2), na podstawie przeglądu piśmiennictwa z ostatnich pięciu lat (2010-2014). Zebrane informacje dotyczą zależności budowy i działania, skuteczności terapeutycznej, działań niepożądanych oraz obserwowanych dodatkowych skutków terapeutycznych, które mogą wyznaczyć nowe standardy leczenia cukrzycy, a także ułatwić projektowanie doskonalszych leków przeciw cukrzycowym.

**Słowa kluczowe:**

**analogi GLP-1 • inhibitory DPPiV • inhibitory SGLT1 i SGLT2 • badania kliniczne • badania doświadczalne • rekomendacje terapeutyczne • działania niepożądane**

### Summary

Agents introduced into therapy of type 2 diabetes in the last few years are still the subject of numerous clinical and experimental studies. Although many studies have been completed, we still do not know all aspects of these drugs' action, especially the long-term effects of their use. Most questionable is their impact on the processes of cell proliferation, on the cardiovascular and immune systems, on lipids and uric acid metabolism. A summary of the most important observations on the use of three groups of new drugs – analogs of glucagon-like peptide 1 (GLP-1), inhibitors of dipeptidyl peptidase IV (DPPiV) and inhibitors of sodium glucose cotransporters (SGLT1 and SGLT2) – has been made, based on a review of the literature over the past five years (2010-2014). The information included in the present review concerns the structure and activity relationship, therapeutic efficacy, side effects and the observed additional therapeutic effects, which can determine new standards in therapy of diabetes and also facilitate the development of better antidiabetic drugs.

**Keywords:**

**GLP-1 analogs • DPPiV inhibitors • SGLT1 and SGLT2 inhibitors • clinical studies • experimental studies • therapeutic recommendations • side effects**

**Full-text PDF:** <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?CID=1201126>

**Word count:** 3660  
**Tables:** –  
**Figures:** 3  
**References:** 31

**Author's address:** prof. dr hab. Anna Gumieniczek, Katedra i Zakład Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Jaczewskiego 4, 20-090 Lublin, Polska, e-mail: anna.gumieniczek@umlub.pl

**Wykaz skrótów:** **ADA** – American Diabetes Association, **AiB** – kwas aminoizomasłowy, **DPPIV** – dipeptydylopeptydaza IV, **EASD** – European Association for Study of Diabetes, **FPG** – glikemia na czczo, **GIP** – glukozozależny peptyd insulinotropowy, **GLP-1** – glukagonopodobny peptyd 1, **HbA<sub>1c</sub>** – hemoglobina glikowana, **PPG** – glikemia poposiłkowa, **PYY** – peptyd YY, **SGLT** – kotransporter glukozowo-sodowy.

## WSTĘP

W leczeniu chorych na cukrzycę powinno się uwzględnić takie aspekty patologiczne jak insulinooporność komórek mięśniowych i komórek wątroby, niewydolność komórek  $\beta$  trzustki, nasiloną lipolizę, upośledzony skutek inkretynowy, podwyższone stężenie glukagonu oraz podwyższoną reabsorpcję glukozy w nerce. Idealny lek przeciwcukrzycowy powinien obniżać stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) do rekomendowanej wartości < 7%, powinien być dobrze tolerowany, łatwy do podania, bezpieczny, z niskim ryzykiem hipoglikemii. Powinien wykazywać działanie ochronne w stosunku do komórek  $\beta$  przedłużając ich zdolność wydzielniczą, obniżać ciśnienie krwi i masę ciała [8,9].

Opracowanie nowych leków przeciwcukrzycowych, które wprowadzono do lecznictwa w XXI w., zwiększyło oczekiwania pacjentów i lekarzy na optymalizację terapii. Po kilku latach ich obecności na rynku medycznym można dokonać pierwszych podsumowań. W pracy omówiono wyniki na podstawie piśmiennictwa dotyczącego trzech grup nowych leków, analogów glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1), inhibitorów dipeptydylopeptydazy IV (DPPIV) oraz inhibitorów kotransporterów glukozowo-sodowych (SGLT1 i SGLT2), z ostatnich pięciu lat (2010-2014).

## ANALOGI GLP-1

GLP-1 wydzielany przez komórki L dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz glukozozależny peptyd insulinotropowy (GIP) wydzielany przez komórki K jelita cienkiego, to najlepiej poznane endogenne inkretyny, które w sytuacji podwyższonego stężenia glukozy hamują wydzielanie glukagonu oraz stymulują wydzielanie insuliny przez pobudzenie właściwych receptorów. Aktywacja receptorów powoduje także zwolnienie opróżniania żołądka, zwiększa uczucie sytości i hamuje apetyt poprzez oś jelito-mózg. Oprócz działania insulinotropowego inkretyny pobudzają proliferację komórek  $\beta$  trzustki, wykazują w nich działanie antyapoptotyczne,

indukują ekspresję genu proinsuliny i biosyntezę insuliny [20].

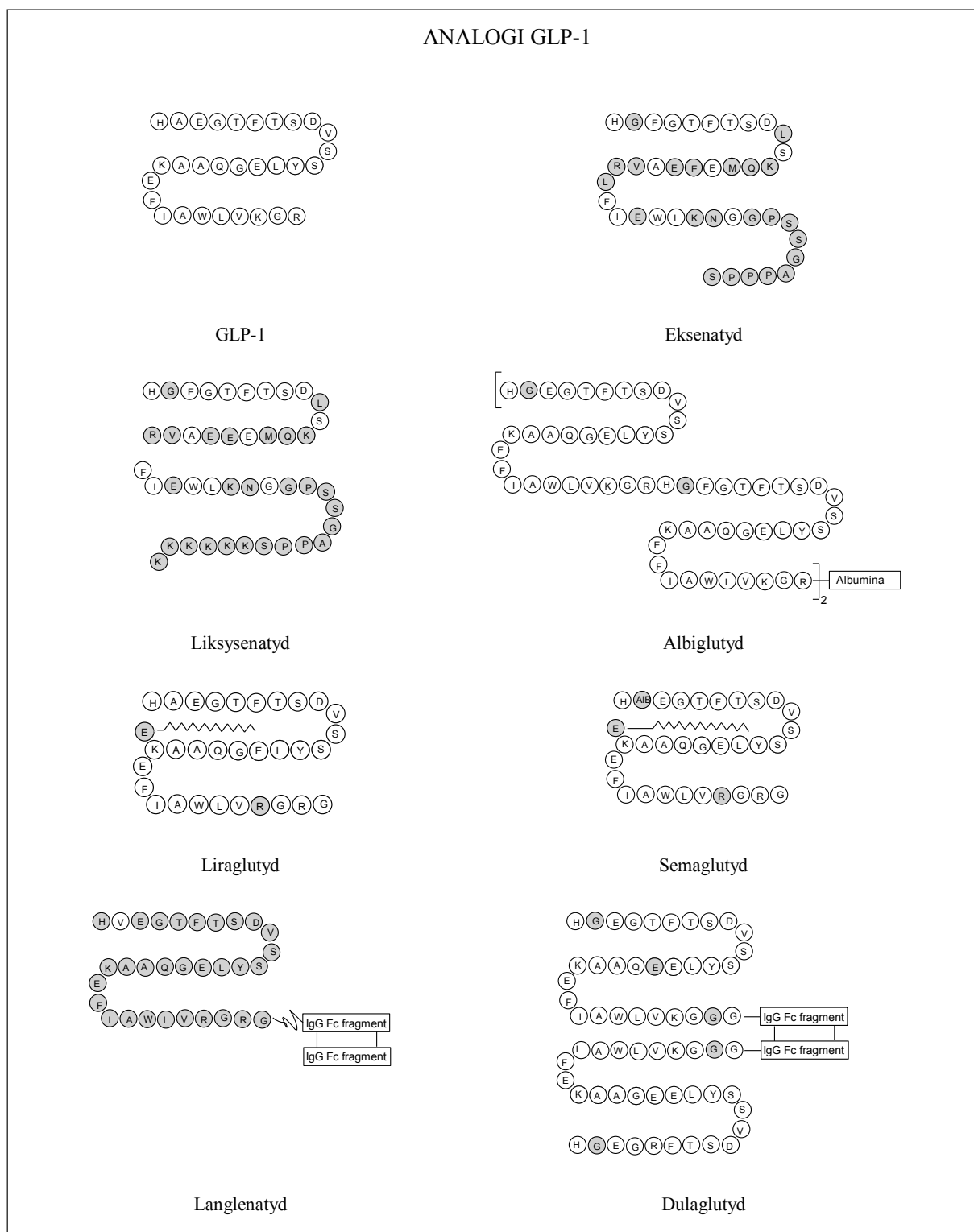
Analogi GLP-1, stosowane w terapii, naśladując jego działanie, hamują opróżnianie żołądka, co zmniejsza absorpcję pokarmu i prowadzi do spadku masy ciała, hamują wydzielanie glukagonu i zwiększają wydzielanie insuliny. Wyniki badań wskazują także na ich działanie poprawiające funkcje komórek  $\beta$ , zwłaszcza przy długotrwałej terapii [18].

Pierwsze strategie terapeutyczne polegały na podskórnym stosowaniu analogu GLP-1 w postaci naturalnego białka eksendyny 4 oraz jej syntetycznego odpowiednika eksenatydu. Następnie wprowadzono do lecznictwa pochodne naturalnego GLP-1 z kilkoma zmienionymi aminokwasami, aby chronić peptyd przed rozkładem enzymatycznym, głównie przez DPPIV. Takim związkiem jest liksysenatyd. Zastosowano także różne modyfikacje w celu przedłużenia czasu działania nowych analogów, a więc łączenie peptydów z większymi cząsteczkami, takimi jak albuminy (albiglutyd), Fc fragmentami przeciwciała IgG (dulaglutyd i langlenatyd) czy łańcuchami kwasów tłuszczowych (liraglutyd i semaglutyd) (ryc. 1).

Eksenatyd (eksenatyd BID) wprowadzono do lecznictwa w 2005 r. w USA, a w 2007 r. w Europie. Jest to analog, który ma 53% homologii w sekwencji aminokwasów z ludzkim GLP-1. Jego okres półtrwania po podaniu podskórnym wynosi 2-3 h. Do osiągnięcia maksymalnego skutku powinien być podawany 60 min przed dwoma głównymi posiłkami w ciągu dnia. Wykonane badania wykazały podobny stopień obniżenia stężenia HbA<sub>1c</sub> (1,25%) dla eksenatydu i insuliny glargin. Przewaga eksenatydu polegała natomiast na istotnym obniżeniu masy ciała pacjentów, podczas gdy insulinoterapia wiązała się z przyrostem masy ciała [18,19].

Liksyesenatyd jest nowym agonistą receptora GLP-1 zarejestrowanym w Europie w 2013 r. Jego struktura jest oparta na eksendynie 4 zmodyfikowanej na C-końcu przez usunięcie proliny i wprowadzenie sześciu reszt lizyny, co





**Ryc. 1.** Budowa chemiczna GLP-1 oraz jego analogów (szarym kolorem oznaczono aminokwasy zmienione w stosunku do GLP-1; AiB-kwas aminoizomastowy) [19,20]

zmniejsza szybkość rozkładu leku przez DPPIV. Jego okres półtrwania wynosi około 3 h. Powinien być podawany jeden raz dziennie, codziennie o tej samej porze, godzinę przed głównym posiłkiem. W badaniach porównawczych dla liksysenatydury oraz eksenatydury BID stosowanych łączy-

nie z metforminą wykazano podobny stopień obniżenia stężenia HbA<sub>1c</sub> (0,9%). Przewaga liksysenatydury nad eksenatydą BID polegała natomiast na rzadziej notowanych epizodach hipoglikemii i lepszej tolerancji (rzadziej występujące nudności, wymioty oraz biegunki) [18].

Liraglutyd zatwierdzono w Europie i w USA w 2009 r. Jego struktura jest oparta na naturalnym GLP-1 z substitucją lizyny 34 przez argininę i dodaniem przy lizynie 26 przez łącznikowy fragment kwasu glutamowego, 16-węglowego łańcucha kwasu tłuszczowego, przy zachowaniu 97% homologii z GLP-1. Takie połączenie umożliwia powolne uwalnianie leku z miejsca podania. Następnie liraglutyd łączy się z albuminami osocza, co zwiększa odporność na działanie enzymów oraz zwalnia wydalanie leku przez nerki. Okres półtrwania wynosi 11-15 h, co umożliwia jednorazowe podawanie leku w ciągu dnia. W badaniach porównawczych wykazano większy stopień obniżenia stężenia HbA<sub>1c</sub> dla liraglutylu niż dla eksenatylu BID (1,12 vs. 0,79%). Jednocześnie liraglutyl znacząco obniżał masę ciała [18,19].

Eksenatyl oraz liksysenatyl są podawane z innymi lekami, w tym insuliną. Liraglutyl może być podawany w monoterapii przy odpowiedniej diecie i aktywności fizycznej lub z innymi lekami [21,22].

Eksenatyl o przedłużonym działaniu do podawania podskórnego jeden raz na tydzień (eksenatyl LAR), to ekstenatyl niekowalencyjnie związany z biodegradowalnym polimerem tworzącym mikrosfery. Taka postać umożliwia stopniowe uwalnianie peptydu przez dyfuzję i rozpad mikrosfer została wprowadzona w Europie w 2011 r., a w USA w 2012 r. Wadą preparatu jest konieczność podawania go za pomocą grubej igły z powodu dużej lepkości. Jego okres półtrwania wynosi 5-6 dni. W badaniach porównawczych wykazano większy stopień obniżenia stężenia HbA<sub>1c</sub> dla eksenatylu LAR niż dla eksenatylu BID (1,9 vs. 1,5%) przy podobnym stopniu obniżania masy ciała. Eksenatyl BID miał większy wpływ na stężenie glikemii na czczo (FPG), podczas gdy postać o przedłużonym działaniu wywierała większy wpływ na stężenie glikemii poposiłkowej (PPG). Badania porównawcze eksenatylu LAR i liraglutylu wykazały natomiast mniejszy stopień obniżania stężenia HbA<sub>1c</sub> i masy ciała dla eksenatylu LAR niż dla liraglutylu, jak opisano wyżej [19].

Albiglutyl jest agonistą receptora GLP-1 o przedłużonym działaniu wprowadzonym w USA w 2014 r. Jest to podwójna cząsteczka analogu GLP-1 (podwojenie cząsteczki zwiększa siłę działania) przyłączona kowalencyjnie do N-końca ludzkiej albuminy. Większa odporność leku na rozkład enzymatyczny jest spowodowana substitucją alaniny przez glicynę (okres półtrwania wynosi 6-8 dni). Porównano działanie albiglutylu z eksenatylem BID oraz liraglutylem, stwierdzając dla albiglutylu mniejsze działania niepożądane (rzadziej występujące nudności, wymioty oraz biegunki). Dla albiglutylu zanotowano większy spadek stężenia HbA<sub>1c</sub> w porównaniu do eksenatylu BID, ale mniejszy niż liraglutylu. Jednocześnie albiglutyl w najmniejszym stopniu obniżał masę ciała [19].

Dulaglutyl jest innym agonistą receptora GLP-1 o przedłużonym działaniu zarejestrowanym w USA w 2014 r.

Składa się z dwóch cząsteczek GLP-1 związanych kowalencyjnie przez mały peptyd z Fc fragmentem przeciwciała IgG, które jest nośnikiem i jednocześnie ogranicza klirens nerkowy. Cząsteczka ma zmodyfikowane aminokwasy w stosunku do GLP-1 (alanina 8 jest zastąpiona glicyną, glicyna 26 glutaminianem, arginina 36 glicyną), aby zapobiec rozkładowi leku przez DPP-IV. Jego okres półtrwania wynosi około 4 dni, co pozwala na podawanie leku jeden raz w tygodniu. Częściowo ukończone badania wskazują, że dulaglutyl lepiej reguluje glikemię niż eksenatyl LAR [18].

Semaglutyl jest zmodyfikowany w sposób podobny do liraglutylu przez substitucję lizyny 34 przez argininę i dodanie przy lizynie 26, przez większy niż w liraglutylu łącznikowy fragment zmodyfikowanego kwasu glutamowego, 18-węglowego łańcucha kwasu tłuszczowego. Glicyna w pozycji 8 jest zastąpiona resztą kwasu aminoizomasłowego (AiB), co zwiększa siłę wiązania leku z albuminami. Jego okres półtrwania wynosi około 6 dni, co pozwala na podawanie leku jeden raz na tydzień [19]. W 2013 r. rozpoczęła się III faza badań klinicznych semaglutylu.

Langlenatyl to analog eksendyny 4 przyłączony przez krótki pegylowany łącznik do Fc fragmentu przeciwciała IgG. Wyniki badań wskazują, że cząsteczka langlenatylu szybciej oddysocjuje od receptora niż endogenne GLP-1 przyspieszając przekazywanie sygnałów. Jego okres półtrwania wynosi około 6 dni, dlatego może być podawany jeden raz w tygodniu, a nawet jeden raz w miesiącu w większej dawce [18]. Langlenatyl znajduje się obecnie we wczesnej fazie badań klinicznych.

W terapii zaburzeń związanych z cukrzycą, oprócz GLP-1 mogą mieć znaczenie także inne peptydy, takie jak glukagon, oksyntomodulina i peptyd YY (PYY) oraz GIP. W przypadku glukagonu, oprócz działania nasilającego glukoneogenezę i glikogenolizę w stanie hipoglikemii, obserwuje się korzystny wpływ na równowagę energetyczną, masę ciała i pobieranie pokarmu. Dlatego poszukiwanie podwójnych agonistów receptora GLP-1 i receptora glukagonu jest obiecującą strategią terapeutyczną [6,18]. Inne badania [25] dotyczą oksyntomoduliny, która jest peptydem wydzielanym przez komórki L jelita po spożyciu posiłku. Pierwsze badania wykazały, że podanie oksyntomoduliny obniża apetyt, zwiększając uczucie sytości. Opracowywanie nowych leków polega m.in. na badaniu różnych kombinacji fragmentów GLP-1 i glukagonu oraz oksyntomoduliny i glukagonu [6,25].

PYY jest peptydem uwalnianym przez komórki L po spożyciu posiłku. Po enzymatycznej aktywacji jest agonistą odpowiedniego receptora Y2 w neuronach podwzgórza. Wykazano, że obniżenie stężenia endogennego PYY może być związane z otyłością, dlatego w terapii cukrzycy korzystne wydaje się łączenie skutków wywoływanych przez GLP-1 oraz PYY [18]. W badaniach klinicznych jest m.in. hybryda eksendyny 4 i PYY połączona z albuminą i fragmentem przeciwciała [11,18].



Inny peptyd jelitowy GIP ma 37% identycznej sekwencji aminokwasów z GLP-1. Jednocześnie receptor GIP jest podobny do receptora dla GLP-1, co ułatwiło projektowanie nowych leków. Dane przedkliniczne dla pierwszych podwójnych agonistów wykazują lepszą redukcję stężenia glikemii i masy ciała niż dla selektywnych agonistów obydwu receptorów [7,18].

American Diabetes Association (ADA) i European Association for Study of Diabetes (EASD) rekomendują inkretynomimetyki u pacjentów rozpoczynających leczenie farmakologiczne, jeżeli metformina jest przeciwwskazana (np. u pacjentów z upośledzonym funkcjonowaniem nerek). Mogą być także używane jako druga i trzecia linia terapeutyczna w połączeniu z metforminą i innymi lekami, w tym insuliną. Prowadzone są także próby stosowania tych leków z insuliną w jednym wstrzyknięciu [8,9].

Główne skutki wywoływane przez analogi GLP-1 to redukcja stężenia FPG i PPG, zwiększanie wydzielania insuliny zależne od glukozy (poprawa I i II fazy wydzielania), hamowanie aktywności glukagonu, opóźnianie absorpcji glukozy z pokarmu przez hamowanie opróżniania żołądka, wzrost uczucia sytości, hamowanie apetytu i spadek masy ciała. Działanie obniżające stężenie glikemii przez inkretyny jest zależne od jej stężenia. Dlatego jeśli glikemia obniża się, aktywność GLP-1 także się obniża, a ryzyko hipoglikemii maleje. Krótko działające analogi lepiej kontrolują stężenie PPG, podczas gdy długo działające analogi bardziej działają na stężenie FPG [18]. Krócej działające pochodne działają głównie przez hamowanie opróżniania żołądka i wydzielanie insuliny podczas przyjmowania posiłku. Długo działające pochodne w większym stopniu wpływają na hamowanie wydzielania glukagonu i lepiej kontrolują wydzielanie insuliny przez dłuższy czas [5]. Wpływ poszczególnych analogów na masę ciała jest podobny z wyjątkiem albiglutynu. W tym przypadku wpływ jest najsłabszy, a decyduje prawdopodobnie wielkość cząsteczki, co zmniejsza dostępność leku w OUN i osłabia działanie hamujące apetyt [18].

Różnice w budowie poszczególnych analogów odmiennie wpływają na proces tworzenia się przeciwciał u pacjentów. Związki oparte na eksendynie 4 powodują tworzenie się przeciwciał w większym stopniu w porównaniu z analogami opartymi na ludzkim GLP-1, co może zmniejszać siłę działania tych leków [18,19].

Wyniki licznych badań dotyczących leków inkretynowych wskazują na ich dodatkowe działanie terapeutyczne, np. obniżanie ciśnienia skurczowego o 2-4 mmHg. Obserwowano korzystne działanie polegające na rozszerzaniu naczyń, poprawie stanu śródbłonka, a także na zmniejszaniu adhezji makrofagów do blaszek miażdżycowych [15]. Zanotowano także korzystne zmiany w profilu lipidowym, których mechanizm nie jest poznany. Pod uwagę brana jest zmiana ekspresji enzymów wątrobowych odpowiedzialnych za biosyn-

tezę i oksydację lipidów oraz obniżanie wydzielania jelitowego lipoprotein bogatych w triglicerydy [9,15].

Podawanie szczurom GLP-1 zwiększało wychwyty glukozy przez serce i poprawiało funkcje lewego przedsionka. W innych badaniach stwierdzono, że podawanie analogów GLP-1 może poprawiać pracę serca u pacjentów z chorobą wieńcową oraz pacjentów po zabiegach kardiologicznych. Jednak dla preparatów o przedłużonym działaniu, widoczny jest trend polegający na przyspieszaniu rytmu serca o 2-5 uderzeń na minutę [9,15,19,30]. Kliniczne znaczenie tych skutków nie zostało jeszcze określone, dlatego są konieczne dalsze badania. Niedawno zakończyły się lub nadal trwają liczne programy badawcze mające lepiej określić wpływ leków inkretynowych na układ sercowo-naczyniowy (EXCEL dla eksenatydu i eksenatydu LAR, SUSTAIN dla semaglutydu, ELIXA dla liksysenatydu oraz REWIND dla dulaglutynu).

W 2006 r. potwierdzono pierwszy przypadek zapalenia trzustki w czasie terapii eksenatydem. W 2008 r. FDA zaleciła, aby nie stosować tego leku u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie. Jednak nie wiadomo jeszcze, czy wzrost ryzyka wystąpienia stanu zapalnego trzustki nie jest podobny do ryzyka dotyczącego wszystkich chorych na cukrzycę typu 2 [26].

W 2011 r. opublikowano wyniki analizy danych FDA dotyczących potencjalnego związku między podawaniem eksenatydu i występowaniem nowotworów trzustki. Za grupę kontrolną uznano pacjentów leczonych czterema innymi lekami przeciwcukrzycowymi, rosiglitazonem, nateglinidem, repaglinidem i glipizydem. Analizując dane wykazano, że rak trzustki pojawia się 2-3 razy częściej podczas terapii eksenatydem w porównaniu do innych terapii przeciwcukrzycowych [19,20,22], co niewątpliwie należy brać pod uwagę, planując leczenie indywidualnego pacjenta.

Badany jest także związek między stosowaniem analogów GLP-1 i występowaniem innych nowotworów, np. tarczycy i jelita grubego. Badania na zwierzętach wykazały, że liraglutyd zwiększał częstość występowania nowotworów tarczycy, a wpływ ten był zależny od dawki. Dlatego liraglutyd jest przeciwwskazany u pacjentów z wywiadem rodzinnym w kierunku nowotworów tarczycy. Dalsze badania leków inkretynowych w tym zakresie są konieczne, m.in. ze względu na ich udowodnione działanie aktywujące szlaki sygnałowe Src kinazy i epidermalnego czynnika wzrostu, które są łączone z patogenezą i progresją wielu nowotworów [19,20,22,27]. Aktywacja tych szlaków przez analogi GLP-1 może odpowiadać za potwierdzone w badaniach działanie nasilające proliferację komórek  $\beta$  i poprawiające czynność wewnątrzwydzielniczą trzustki u pacjentów z cukrzycą [20].

## INHIBITORY DPPIV

Hamowanie aktywności DPPIV pozwala naturalnym inkretynom jelitowym dłużej stymulować sekrecję insu-



liny oraz hamować wydzielanie glukagonu, obniżając stężenie glikemii i hamując glukoneogenezę oraz działając ochronnie na komórki  $\beta$  [8,9]. Jednocześnie wykazano, że działanie inhibitorów DPPIV nie jest tożsame z działaniem hormonów inkretynowych. Inhibitory DPPIV nie podnoszą stężenia insuliny po posiłku oraz nie wpływają na masę ciała. Jednak zachowują działanie obniżające stężenie glukagonu. Uważa się, że inhibitory DPPIV są w większym stopniu zaangażowane w aktywację osi jelito-mózg zależnej od GLP-1, podczas gdy agonisci receptora GLP-1 działają bezpośrednio w komórkach  $\beta$  trzustki [5].

Leki hamujące aktywność DPPIV stanowią istotną strategię leczenia cukrzycy typu 2. Stosowanych jest kilka pochodnych: sitagliptyna od 2006 r. w USA (w Europie od 2009 r.), wildagliptyna od 2007 r. w Europie, saksagliptyna od 2009 r. w USA (w Europie od 2011 r.), linagliptyna od 2011 r. w Europie i USA oraz alogliptyna w Europie i USA od 2013 r.

Wildagliptynę i saksagliptynę można zaliczyć do pochodnych cyjanopirolidyny, które tworzą wiązania kowalencyjne z seryną w miejscu aktywnym enzymu. Powstający kompleks jest bardziej stabilny niż naturalny kompleks enzym-substrat. Alogliptyna jest również pochodną nitrylową, w której grupa nitrylowa reaguje z resztą argininy [28]. Linagliptyna oraz sitagliptyna strukturalnie są pochodnymi ksantyny, które wiążą się z enzymem niekowalencyjnie (ryc. 2) [1].

Inhibitory DPPIV są dopuszczone do stosowania w monoterapii oraz z metforminą, pioglitazonem i sulfonilomocznikami. Podawanie tych leków w monoterapii nie jest jednak tak skuteczne jak podawanie metforminy i sulfonilomoczników, przynajmniej przez pierwsze tygodnie terapii [8]. Ich główną zaletą jest stosowanie niezależne od posiłku w doustnej postaci, brak wpływu na masę ciała i małe ryzyko hipoglikemii. Biorąc pod uwagę ochronę komórek  $\beta$ , inhibitory DPPIV powinny być stosowane we wczesnej fazie cukrzycy [1,15,16].

Ryzyko wystąpienia hipoglikemii przy stosowaniu tej grupy leków ocenia się na niewielkie. Typowe działania niepożądane polegają natomiast na częstszym występowaniu infekcji dróg oddechowych i dróg moczowych, obrzęków naczyń ruchomych, pokrzywek i bólu głowy [8,15]. Niektóre badania przeprowadzone dla saksagliptyny i alogliptyny wykazały nieznaczny wzrost częstości występowania stanów zapalnych trzustki. Dlatego od 2009 r. zaleca się niestosowanie tych leków u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie [27].

Dostępne w leczeniu inhibitory DPPIV nie różnią się istotnie skutecznością działania przeciwcukrzycowego i zakresem działań niepożądanych, chociaż mają zróżnicowany metabolizm i drogi wydalania z organizmu. Różnice mogą wynikać z ich zróżnicowanych właściwości hydrofilowych/hydrofobowych, wpływających na odmienną dystrybucję w tkankach i szybkość meta-

bolizmu. Szczególnie wyróżnia się linagliptyna, która nie jest wydalana przez nerki i może być stosowana u pacjentów z upośledzoną funkcją tego narządu bez konieczności zmniejszania dawki [28].

Ukazały się prace, w których wykazano, że terapia tą grupą leków obniżała ciśnienie tętnicze krwi u ludzi i zwierząt, prawdopodobnie przez zwiększone wytwarzanie tlenku azotu i poprawę funkcji śródbłonka [9,15]. Wpływ tej grupy leków na układ sercowo-naczyniowy nie jest jednak jednoznaczny. W czasie badań dotyczących saksagliptyny (SAVOR-TIMI 53) pojawiła się konieczność hospitalizacji pacjentów z powodu wystąpienia zawałów serca. Jednocześnie w badaniu dotyczącym alogliptyny (EXAMINE) nie wykazano związku między stosowaniem leku i częstością występowania incydentów sercowo-naczyniowych [15,21,23]. W 2015 r. podsumowano wyniki badania TECOS, którego celem była ocena wpływu sitagliptyny na występowanie zawału serca, udaru mózgu czy hospitalizacji z powodu niestabilnej choroby wieńcowej [10]. Trwają badania linagliptyny (CAROLINE), w których lekiem porównawczym jest glibempiryd, a wyniki badań są spodziewane w 2018 r. [4].

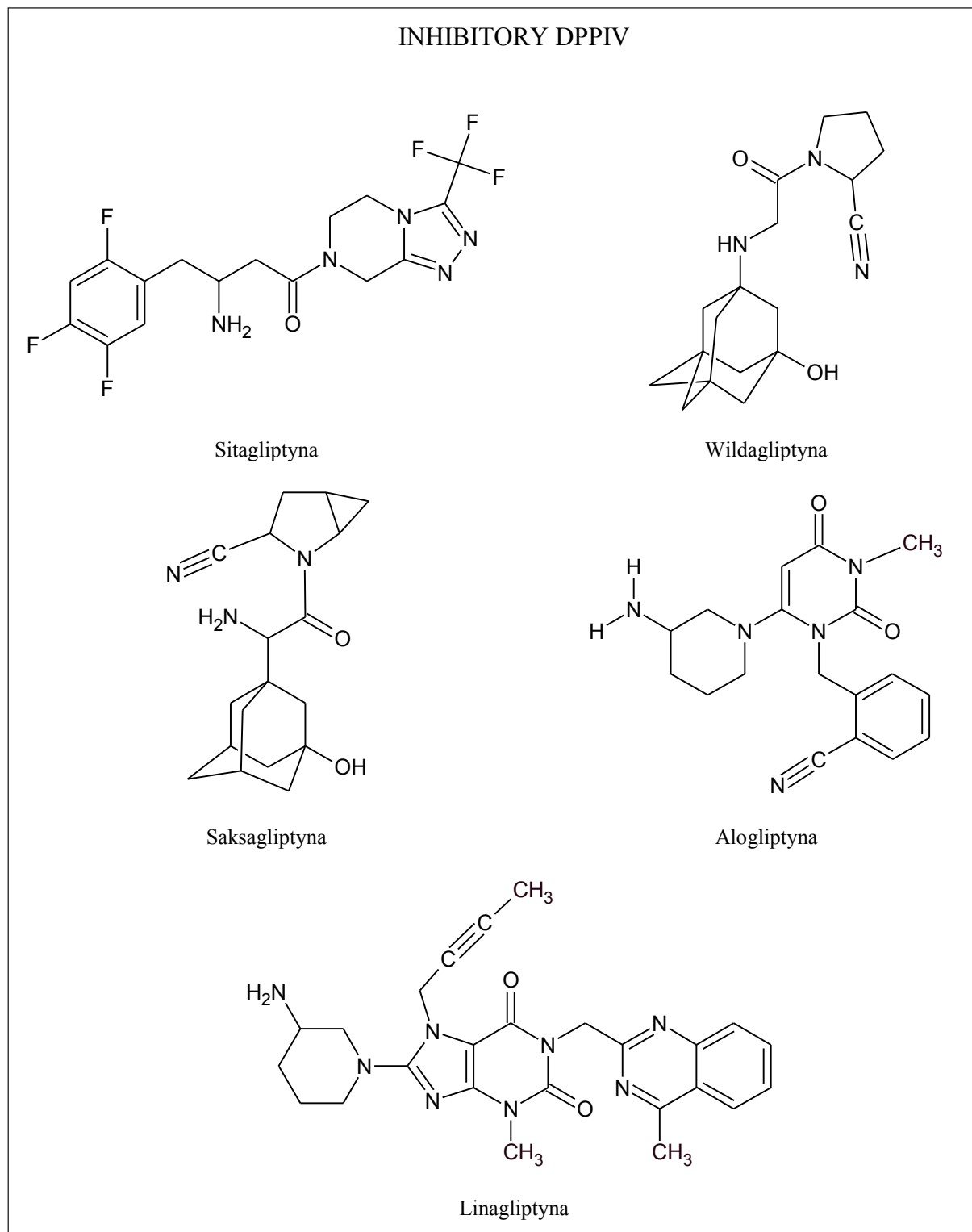
Przyczyną niekorzystnego wpływu na układ krążenia dla tej grupy leków może być podwyższenie stężenia niektórych substancji kurczących naczynia, np. PYY. Dlatego pacjentom o zwiększonym ryzyku zaleca się dokładne monitorowanie czynności układu krążenia przez pierwszych 6 miesięcy terapii. Dotychczas nie wykazano powiązania tych niekorzystnych działań z wiekiem pacjentów, czasem trwania cukrzycy, wyjściowym stężeniem HbA<sub>1c</sub> czy masą ciała [3,15,21,27].

## INHIBITORY SGLT1 I SGLT2

Kotransporter SGLT1 jest obecny w komórkach rąbka szczołeczkowego jelita cienkiego, w kanalikule bliższym nefronu, mięśniach szkieletowych, sercu, wątrobie, płucach i mózgu. Transportuje glukozę i galaktozę, wykazując duże powinowactwo i jednocześnie małą wydajność. Odpowiada przede wszystkim za absorpcję glukozy i galaktozy dostarczonych z dietą. Kotransporter SGLT2 jest umiejscowiony głównie w kanalikule bliższym nefronu. Ma niewielkie powinowactwo do glukozy, ale dużą wydajność i odpowiada za reabsorpcję glukozy w nerce. Przez blokowanie kotransportera SGLT2 leki stosowane w terapii cukrzycy wywołują wzrost glukozyrii, powodując utratę glukozy z moczem, a to obniża jej stężenie we krwi [2,9].

Nieselektywne hamowanie kotransporterów SGLT1 i SGLT2 przez floryzynę zwiększało glukozurię, ale wywoływało także objawy zespołu złego wchłaniania glukozy/galaktozy, takie jak biegunki, odwodnienie i niedożywienie. Dlatego dalsze badania polegały na otrzymaniu selektywnych inhibitorów kotransportera SGLT2 w postaci remogliflozyny i sergliflozyny. Związki te były jednak wrażliwe na działanie glukozydaz jelitowych i miały stosunkowo krótkie okresy półtrwania.



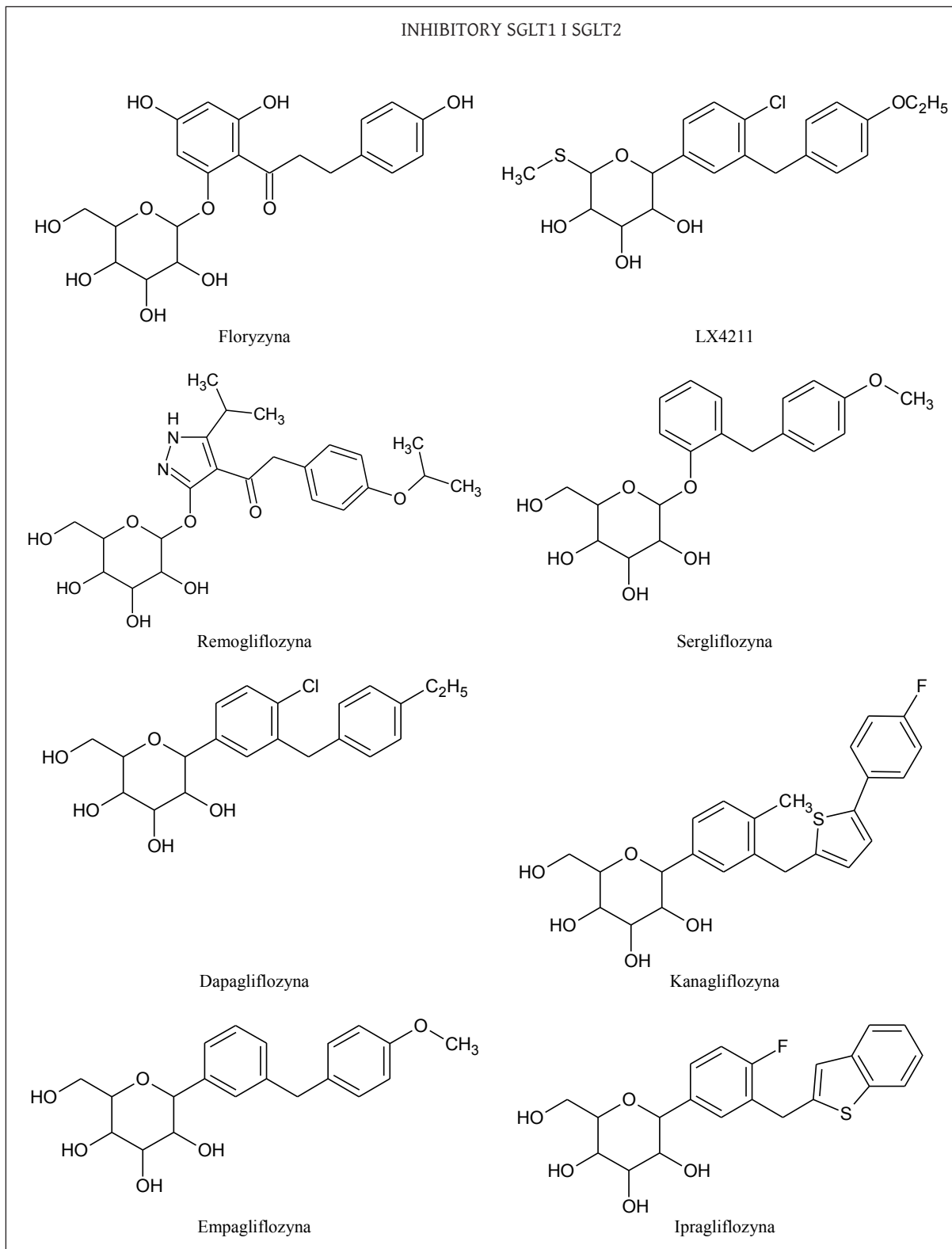


**Ryc. 2.** Budowa chemiczna inhibitorów DPPIV

W dalszej kolejności otrzymano selektywne pochodne odporne na działanie glikozydaz, czyli dapagliflozynę i kanagliflozynę [2,12,13].

W Europie dapagliflozyna jest stosowana od 2012 r., jako

uzupełnienie odpowiedniej diety i zwiększonej aktywności fizycznej, w przypadku pacjentów źle reagujących na metforminę lub z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, w tym z insuliną. W 2014 r. dapagliflozynę dopuszczono do leczenia w USA, u dorosłych pacjentów z cukrzycą



**Ryc. 3.** Budowa chemiczna inhibitorów SGLT1 i SGLT2

typu 2. Kanagliflozyna została zarejestrowana w Europie i USA w 2013 r. Zarejestrowano także dwie nowe pochodne, ipragliflozynę o selektywności w stosunku do SGLT2 pośredniej między dapagliflozyną i kanagliflo-

zyną (w Japonii w 2014 r.) oraz empagliflozynę o najwyższej jak dotychczas selektywności (w Europie oraz w USA w 2014 r.) [2,24]. W badaniach klinicznych znajduje się związek LX4211. Jest to nowy podwójny inhibitor





SGLT1 i SGLT2. Oprócz hamowania reabsorpcji glukozy z moczku, związek może dodatkowo blokować absorpcję glukozy w jelicie cienkim [11,12,13].

Pod względem chemicznym wszystkie stosowane inhibitory SGLT są glikozydami. Pierścień O- lub C-glikozydowy występujący w cząsteczkach tych leków jest odpowiedzialny za właściwości hamujące kotransporter SGLT. Dodanie lipofilowych grup do tych pierścieni zwiększa selektywność w stosunku do SGLT2. C-glikozydy są jednocześnie bardziej stabilne niż O-glikozydy i mniej podatne na rozkład przez glikozydazy (ryc. 3) [12,13,28].

Dapagliflozyna stosowana w monoterapii redukowałą stężenie HbA<sub>1c</sub> o 0,7%, była równie skuteczna jak metformina w obniżaniu PPG, a jednocześnie obniżała masę ciała w stopniu większym niż metformina. W innych badaniach dapagliflozyna dodana do pioglitazonu zapobiegała wzrostowi masy ciała typowemu przy stosowaniu tego leku. W badaniach przeprowadzonych dla kanagliflozyny wykazano jej skuteczność porównywalną z metforminą, a w porównaniu z glimepirydem obserwowano lepszy profil FPG. Kanagliflozyna była także bardziej skuteczna niż glimepiryd w obniżaniu masy ciała [2,13,17].

Dla badanych inhibitorów SGLT obserwowano obniżanie stężenia kwasu moczowego we krwi, co może obniżyć ryzyko wystąpienia typowych dla cukrzycy zaburzeń sercowo-naczyniowych. Obniżanie stężenia kwasu moczowego może się odbywać za pośrednictwem transportera glukozy GLUT9. Jest to transporter o dużej pojemności dla kwasu moczowego, który wydziela kwas moczowy do kanalika wymieniając go z glukozą. Duże stężenie glukozy w kanaliku wstępującym powoduje wzrost wydzielania kwasu moczowego do moczu i obniżenie jego stężenia we krwi. Najnowsze dane wskazują, że badania dotyczące szlaku przemian kwasu moczowego mogą stworzyć nowe sposoby leczenia cukrzycy typu 2 [2,15].

Dla badanych inhibitorów SGLT2 obserwowano także obniżanie ciśnienia skurczowego, prawdopodobnie wskutek zwiększenia diurezy osmotycznej oraz zwiększonego wydalania jonów sodowych. Możliwa jest także inhibicja systemu renina-angiotensyna-aldosteron związana ze zwiększonym dopływem jonów sodowych do aparatu przykłębuszkowego [13].

Badania przeprowadzone dla empagliflozyny u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem krwi wykazały zmniejszenie sżtywności ścian naczyń krwionośnych oraz normalizację procesu przesączania kłębuszkowego, co może zmniejszać ryzyko wystąpienia chorób nerek, w tym nefropatii cukrzycowej [13,17]. Należy jednak pamiętać, że zahamowanie kotransportera SGLT2 i ekspozycja nefronu na wysokie stężenia glukozy oraz sodu może mieć większy wpływ na nerki niż pierwotnie zakładano. Niektóre badania potwierdzają, że leki z tej grupy,

ze względu na swój mechanizm działania, mogą powodować odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe i zaburzenia funkcji nerek [13].

Badania zaplanowane dla kanagliflozyny (CANVAS) oraz empagliflozyny (EMPA-REG) mają lepiej ocenić wpływ tej grupy leków na ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Badania miały się zakończyć w 2015 r. Podobne badania dla ipragliflozyny oraz dapagliflozyny (DECLARE-TIMI-58) zakończone będą odpowiednio w 2017 i 2019 r. [2].

Wyniki dotychczasowych badań potwierdzają, że dla tej grupy leków ryzyko wystąpienia hipoglikemii jest niewielkie, co wynika z ich unikalnego mechanizmu działania. W czasie terapii dapagliflozyną i kanagliflozyną odnotowano takie objawy niepożądane jak bóle głowy, biegunki, bóle pleców oraz najczęściej występujący objaw niepożądany, infekcje bakteryjne układu moczowego oraz infekcje grzybicze układu płciowego, zwłaszcza u kobiet [2,13,24]. U starszych pacjentów obserwowano także obniżenie gęstości kości oraz większą liczbę związanych z tym urazów, zwłaszcza kończyn górnych. W surowicy i moczu zanotowano niewielkie zmiany stężenia wapnia, 1,25-dihydroksypochoodnej witaminy D i parathormonu, dlatego FDA zaleciła przeprowadzenie dokładniejszych badań w tym zakresie [13].

Nie ma dowodów na działanie karcynogenne tych leków, jednak odnotowano niewielki wzrost liczby nowotworów piersi oraz pęcherza u pacjentów leczonych dapagliflozyną, co wymaga dalszych wnikliwych badań. W badaniach na zwierzętach nie wykazano dotychczas związku między stosowaniem dapagliflozyny i częstością występowania nowotworów [2]. Ukazało się natomiast pierwsze doniesienie o prawdopodobnym związku między stosowaniem kanagliflozyny i wystąpieniem stanu zapalnego trzustki [29].

## PODSUMOWANIE

Od 2015 r. algorytm postępowania po rozpoznaniu cukrzycy typu 2 rekomendowany przez ADA i EASD polega na modyfikacji diety, zwiększeniu aktywności fizycznej i rozpoczęciu terapii metforminą. Inną możliwością jest wprowadzenie drugiego leku, należy wtedy rozważyć dodanie sulfonilomocznika, inhibitora DPPIV, inhibitora SGLT2, pioglitazonu, analogu GLP-1 lub insuliny. Kolejną możliwością jest wprowadzenie trzeciego leku, a jeżeli leczenie skojarzone jest nieefektywne, należy prowadzić intensywną insulinoterapię. W stosunku do zaleceń obowiązujących od 2012 r., istotną zmianą jest wprowadzenie do algorytmu inhibitorów SGLT2 [14].

Dla leków omawianych w pracy, analogów GLP-1, inhibitorów DPPIV oraz inhibitorów SGLT2 większość badań potwierdza ich skuteczność przeciwhiperglikemiczną, małe ryzyko hipoglikemii, dobrą tolerancję oraz korzystne działanie hipotensyjne. Dla inkretynomime-

tyków oraz inhibitorów SGLT2 badania potwierdzają ich korzystny wpływ polegający na obniżaniu masy ciała. Wyniki niektórych badań wskazują, że inhibitory SGLT2 mogą korzystnie wpływać na przemianę kwasu moczowego. W tych aspektach należy uznać, że omawiane grupy leków spełniają oczekiwania nowoczesnej terapii cukrzycy. Wciąż jednak nie są znane wszystkie aspekty ich działania, a szczególnie odległe skutki ich stosowa-

nia. Najwięcej wątpliwości budzi ich wpływ na procesy proliferacji komórek i apoptozy, wpływ na układ sercowo-naczyniowy oraz immunologiczny i przemiany lipidów. Dlatego, mimo rekomendacji ADA oraz EASD, dla wszystkich trzech grup leków konieczne jest prowadzenie dalszych szczegółowych badań, co może skutkować wprowadzeniem nowych zaleceń.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Aroda V.R., Henry R.R., Han J., Huang W., DeYoung M.B., Darsow T., Hoogwerf B.J.: Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin. Ther.*, 2012; 34: 1247-1258
- [2] Basile J.N.: The potential of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors to reduce cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes (T2DM). *J. Diabetes Complications*, 2013; 27: 280-286
- [3] Bhatt D.L., Cavender M.A.: Do dipeptidyl peptidase-4 inhibitors increase the risk of heart failure? *JACC Heart Fail.*, 2014; 2: 583-585
- [4] Bloomgarden Z.: Diabetes treatment: the coming paradigm shift. *J. Diabetes*, 2012; 4: 315-317
- [5] Burcelin R., Thorens B., European Club for the Study of GLP-1 (EuCS-GLP-1): Incretins: what is known, new and controversial in 2013? *Diabetes Metab.*, 2013; 39: 89-93
- [6] Day J.W., Gelfanov V., Smiley D., Carrington P.E., Eiermann G., Chicchi G., Erion M.D., Gidda J., Thornberry N.A., Tschöp M.H., Marsh D.J., SinhaRoy R., DiMarchi R., Pocai A.: Optimization of co-agonism at GLP-1 and glucagon receptors to safely maximize weight reduction in DIO-rodents. *Biopolymers*, 2012; 98: 443-450
- [7] Dimarchi R., Tao M.: Patent WO 2010/011439: GIP-based mixed agonists for treatment of metabolic disorders and obesity. 2010
- [8] Driessen J.H., van Onzenoort H.A., Henry R.M., Lalmohamed A., van den Bergh J.P., Neef C., Leufkens H.G., de Vries E.: Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Bone*, 2014; 68: 124-130
- [9] Filipek B.: Miejsce inkretynomimetyków i inhibitorów dipeptydylo-peptydazy 4 w leczeniu cukrzycy typu 2. *Terapia i Leki*, 2010; 66: 55-61
- [10] Fonseca V.A.: New developments in diabetes management: medications of the 21<sup>st</sup> century. *Clin. Ther.*, 2014; 36: 477-484
- [11] Green J.B., Bethel M.A., Paul S.K., Ring A., Kaufman K.D., Shapiro D.R., Califf R.M., Holman R.R.: Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. *Am. Heart J.*, 2013; 166: 983-989.e7
- [12] Hamilton B., Herring C., Paulik M.: Patent WO 2011/039096: Drug fusions and conjugates with extended half life. 2011
- [13] Hardman T.C., Dubrey S.W.: Development and potential role of type-2 sodium-glucose transporter inhibitors for management of type 2 diabetes. *Diabetes Ther.*, 2011; 2: 133-145
- [14] Hasan F.M., Alsahli M., Gerich J.E.: SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2014; 104: 297-322
- [15] Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M., Peters A.L., Tsapas A., Wender R., Matthews D.R.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2015; 38: 140-149
- [16] Jayawardene D., Ward G.M., O'Neal D.N., Theverkalam G., MacIsaac A.I., MacIsaac R.J.: New treatments for type 2 diabetes: cardiovascular protection beyond glucose lowering? *Heart Lung Circ.*, 2014; 23: 997-1008
- [17] Kumar K.V., Gupta A.K.: Clinical audit of patients using DPP4 inhibitors in longstanding type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Syndr.*, 2015; 9: 277-279
- [18] Kurosaki E., Ogasawara H.: Ipragliflozin and other sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: preclinical and clinical data. *Pharmacol. Ther.*, 2013; 139: 51-59
- [19] Lorenz M., Evers A., Wagner M.: Recent progress and future options in the developments of GLP-1 receptor agonists for the treatment of diabetes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013; 23: 4011-4018
- [20] Lund A., Knop F.K., Vilsboll T.: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: differences and similarities. *Eur. J. Intern. Med.*, 2014; 25: 407-414
- [21] Łabuzek K., Kozłowski M., Szkudłapski D., Sikorska P., Kozłowska M., Okopień B.: Incretin-based therapies in the treatment of type 2 diabetes - more than meets the eye? *Eur. J. Intern. Med.*, 2013; 24: 207-212
- [22] Monami M., Dicembrini I., Mannucci E.: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2014; 24: 689-697
- [23] Monami M., Dicembrini I., Nardini C., Fiordelli I., Mannucci E.: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2014; 103: 269-275
- [24] Patil H.R., Al Badarin F.J., Al Shami H.A., Bhatti S.K., Lavie C.J., Bell D.S., O'Keefe J.H.: Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.*, 2012; 110: 826-833
- [25] Przybylski B., Karbowski P., Rzeszutarski J., Walasek L.: Inhibitory kotransportera glukozowo-sodowego 2 (SGLT2): nowa grupa doustnych leków przeciwcukrzycowych. *Diabetol. Klin.*, 2013; 2: 191-197
- [26] Santoprete A., Capito E., Carrington P.E., Pocai A., Finotto M., Langella A., Ingalinella P., Zytko K., Bufali S., Cianetti S., Veneziano M., Bonelli F., Zhu L., Monteagudo E., Marsh D.J., Sinharoy R., Bianci E., Pessi A.: DPP-IV-resistant, long-acting oxyntomodulin derivatives. *J. Pept. Sci.*, 2011; 17: 270-280
- [27] Sciacca L., Vigneri R., Tumminia A., Frasca F., Squatrito S., Frittitta L., Vigneri P.: Clinical and molecular mechanisms favoring cancer initiation and progression in diabetic patients. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2013; 23: 808-815
- [28] Spranger J., Gundert-Remy U., Stammschulte T.: GLP-1 based therapies: the dilemma of uncertainty. *Gastroenterology*, 2011; 141: 20-23
- [29] Steinhilber D., Schubert-Zsilavec M., Roth H.J.: *Chemia Medyczna, MedPharm. Polska, Wrocław 2012*
- [30] Verma R.: Canagliflozin-associated acute pancreatitis. *Am. J. Ther.*, 2014 (w druku)
- [31] Vest A.R.: Incretin-related drug therapy in heart failure. *Curr. Heart Fail. Rep.*, 2015; 12: 24-32

Autorka deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów.

