

Received: 2010.12.29  
Accepted: 2011.10.11  
Published: 2011.11.04

## Czy preparaty stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2 mogą indukować ostre zapalenie trzustki?

Can drugs used in type 2 diabetes therapy induce acute pancreatitis?

**Anna Borowik<sup>1</sup>, Antoni Hrycek<sup>1</sup>, Jerzy Chudek<sup>2</sup>,  
Magdalena Olszanecka-Glinianowicz<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych, Autoimmunologicznych i Metabolicznych, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

<sup>2</sup> Zakład Patofizjologii, Katedry Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

<sup>3</sup> Zakład Promocji Zdrowia i Leczenia Otyłości, Katedry Patofizjologii, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

### Streszczenie

Rosnąca liczba osób chorujących na cukrzycę typu 2, wprowadzanie do praktyki klinicznej kolejnych nowych leków hipoglikemizujących oraz dążenie do uzyskania jak najlepszej kontroli glikemii przy zastosowaniu politerapii sprawia, że coraz częściej możemy spotykać się z działaniami niepożądanymi wywoływanymi przez te leki. Jednym ze stosunkowo rzadkich działań niepożądanych leków hipoglikemizujących jest ostre zapalenie trzustki (OZT). Dlatego celem opracowania jest przegląd danych literaturowych dotyczących występowania tego powikłania w trakcie leczenia cukrzycy typu 2.

**Słowa kluczowe:** leki hipoglikemizujące • ostre zapalenie trzustki

### Summary

The increased number of subjects with type 2 diabetes and putting into clinical practice further new hypoglycemic agents and also aspiring to achieve the best glycemic control using a few medications may cause that undesirable actions of these agents may be observed more frequently. One undesirable effect of hypoglycemic drugs is acute pancreatitis; therefore the aim of the present paper is to review data concerning the development of this complication during type 2 diabetes pharmacotherapy.

**Key words:** hypoglycemic agents • acute pancreatitis

**Full-text PDF:** <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=964936>

**Word count:** 1624

**Tables:** –

**Figures:** –

**References:** 42

**Adres autorki:** dr hab. n. med. Magdalena Olszanecka-Glinianowicz, Zakład Promocji Zdrowia i Leczenia Otyłości Katedry Patofizjologii SUM, ul. Medyków 18, 40-752 Katowice; e-mail: magols@esculap.pl



## WSTĘP

Cukrzyca typu 2 i jej powikłania obok choroby wieńcowej i nadciśnienia tętniczego stanowią jeden z najistotniejszych problemów zdrowia publicznego. W wielu krajach europejskich koszty leczenia cukrzycy typu 2 i jej powikłania pochłaniają 5–10% całego budżetu ochrony zdrowia [4].

Rosnąca liczba chorych z cukrzycą typu 2 oraz niesatysfakcjonująca skuteczność dostępnych leków zachęcają do poszukiwania i wprowadzania do praktyki klinicznej kolejnych preparatów o działaniu hipoglikemizującym. Coraz powszechniej stosowana jest politerapia, która pozwala na osiągnięcie lepszej kontroli glikemii i zmniejszenie ryzyka późnych powikłań cukrzycy. Aktualne wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego dotyczące doustnej farmakoterapii cukrzycy typu 2 w pierwszym etapie zalecają zastosowanie monoterapii metforminą, a u osób bez nadwagi z zachowaną funkcją komórek  $\beta$  trzustki pochodnej sulfonilomocznika. Jeżeli cel terapeutyczny nie zostaje osiągnięty w drugim etapie należy zastosować leczenie dwoma lekami (etap 2a) dołączając do metforminy pochodną sulfonilomocznika lub lek inkretynowy (inhibitor dipeptydyllopeptydazy-IV (DPP-IV)) lub agonistę receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) lub trzema lekami (etap 2b) dołączając do metforminy dwa leki o odmiennych mechanizmach działania, spośród: pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów alfa-glukozydazy, inhibitorów DPP-IV, agonistów receptora GLP-1 [41]. Politerapia ułatwia lepszą kontrolę glikemii receptora zwiększa jednak ryzyko występowania działań niepożądanych.

Do rzadkich, ale poważnych działań niepożądanych wiązanych ze stosowaniem leków hipoglikemizujących należy ostre zapalenie trzustki (OZT), które poza bezpośrednim zagrożeniem życia może się przyczynić do uszkodzenia wysp trzustkowych i nasilenia zaburzeń związanych z deficytem insuliny.

Zapadalność na OZT w populacji ogólnej szacuje się na 5,4–79,8/100 tys. Głównymi przyczynami OZT są kamica pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych oraz nadmierne spożycie alkoholu (około 80%) [35]. Do rzadziej przyczyn rozwoju tej choroby należą między innymi działania niepożądane leków. Rozwój OZT może indukować wiele leków, a wśród nich azatiopryna, acetaminofen,  $\beta$ -adrenolityki, cytarabina, cymetydyna, erytromycyna, furosemid, glikosteroidy, inhibitory konwertazy angiotensynowej, karbamazepina, kwas walproinowy, klozapina, lamiwudyna, merkaptopuryna, mesalazyna, metyldopa, opiaty, oktreotyd, paracetamol, pentamidyna, rifampicyna, salicylany, sulfasalazyna, sole wapnia, sole złota tetracykliny i trimetoprim [37]. W ostatnich latach w wielu krajach, w tym również w Polsce, obserwuje się wzrost zachorowań na OZT [12,22]. Wydaje się, że może to być spowodowane m.in. starzeniem się społeczeństw i stosowaniem w praktyce klinicznej coraz większej liczby leków. Wyniki przeprowadzonego w Szwecji badania kohortowego ujawniły, że istotnym czynnikiem ryzyka OZT jest także cukrzyca typu 2 [31].

W pracy podjęto próbę przybliżenia zainteresowanym lekarzom roli jaką odgrywają leki hipoglikemizujące jako czynniki ryzyka indukujące wystąpienie OZT.

## POCHODNE BIGUANIDÓW

Jedyny stosowany obecnie lek z tej grupy – metformina (1,1-dimetylobiguanid) jest znany od ponad 50 lat. Stosowanie metforminy jest bardzo rzadką przyczyną OZT. Dotychczas opisano jedynie dwa przypadki, w których zauważono bezpośredni związek OZT ze stosowaniem tego leku. U jednego z opisanych chorych przyczyną rozwoju OZT było przedawkowanie leku [2], a w drugim przypadku wystąpienie objawów tej choroby było spowodowane stosowaniem leku u chorej z ostrą niewydolnością nerek [28]. Nie obserwowano natomiast incydentów OZT u chorych stosujących zalecane ogólnie dawki metforminy i z filtracją kłębuszkową powyżej 60 ml/min. Wydaje się, że przyczyną OZT u wymienionych chorych mogła być kumulacja metforminy w organizmie, do której może dochodzić u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek przyjmujących duże dawki w wyniku nagłego pogorszenia filtracji kłębuszkowej spowodowanej choćby odwodnieniem. Odwodnienie dodatkowo powoduje zagęszczenie soku trzustkowego, co spowalnia jego wypływ i stwarza sprzyjające warunki do rozwoju OZT [2,5,13,25,28]. Mimo że metformina bardzo rzadko powoduje OZT, należy uwzględnić możliwość wystąpienia tego schorzenia u chorych z nagłym bólem w jamie brzusznej.

## POCHODNE SULFONYLOMOCZNIKA

Pochodne sulfonilomocznika są znane od niemal 70 lat. Wywodzą się z grupy przeciwbakteryjnych chemioterapeutyków sulfonamidowych. W latach 1975–1999 Światowa Organizacja Zdrowia zarejestrowała 38 zgłoszeń przypadków OZT indukowanych stosowaniem glibenclamidu. Badania kohortowe przeprowadzone w Szwecji wykazały, że leczenie glibenclamidem otyłych pacjentów z cukrzycą typu 2 zwiększało ryzyko wystąpienia incydentu OZT, zwłaszcza u osób poniżej 70. r.ż. Całkowita zapadalność na OZT u pacjentów leczonych glibenclamidem wynosiła poniżej 3% [3].

W dostępnej literaturze opisano także pojedyncze przypadki OZT u pacjentów stosujących glimepiryd i gliklazyd [11,33]. Brak jest natomiast danych dotyczących występowania incydentów OZT u chorych stosujących glipizyd. Mechanizm, poprzez który pochodne sulfonilomocznika mogłyby indukować rozwój OZT nie został wyjaśniony, wydaje się jednak, że leki nowej generacji obciążone są mniejszym ryzykiem wystąpienia tego działania niepożądanego [3].

## POCHODNE KWASU BENZOESOWEGO (GLINIDY)

Repaglinid znalazł się na opublikowanej w 2005 roku liście leków indukujących OZT i został zaliczony do III klasy tych leków (mniej niż 10 przypadków, ale przynajmniej jeden opis OZT spowodowanego przez dany lek) [37], jednak później nie opisano kolejnych incydentów OZT związanych z jego zastosowaniem. Nie opisano przypadków OZT u chorych stosujących nateglinid.

## INHIBITORY $\alpha$ -GLUKOZYDAZY (AKARBOZA)

Ponieważ jedynie 2% leku wchłania się z przewodu pokarmowego, uważa się, że nie jest prawdopodobne, aby mógł wywoływać OZT [23].

## POCHODNE TIAZOLIDYNEONU (GLITAZONY)

Na zwierzęcym modelu doświadczalnym wykazano, że rozigitazon zmniejsza nasilenie stanu zapalnego w trzustce podczas OZT wywołanego ceruleiną [7]. W innym modelu doświadczalnym podjęto próbę zastosowania rozigitazonu w zapobieganiu rozwojowi OZT po wykonaniu wstecznej pankreatocholangiografii (ERCP). Zaobserwowano, że zwiększenie aktywności PPAR $\gamma$  w trzustce prowadziło do zmniejszenia obrzęku i leukocyтарnego nacieku zapalnego oraz zahamowania indukowanej przez ERCP aktywności czynnika jądrowego  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) i ekspresji indukowanej syntazy tlenu azotu (iNOS), co również przyczynia się do zmniejszenia aktywacji zapalnej [16,38]. Brak jest danych dotyczących korzystnego wpływu glitazonów na hamowanie stanu zapalnego w trzustce u ludzi. Nie opublikowano również doniesień na temat ich udziału w rozwoju OZT. Dlatego ewentualny udział tych leków w patogenezie OZT jest mało prawdopodobny.

## LEKI WPŁYWAJĄCE NA AKTYWNOŚĆ UKŁADU INKRETYNOWEGO

Zarejestrowane są dwie grupy leków wpływających na aktywność układu inkretynowego: syntetyczne analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) – eksenatyd i liraglutyd oraz inhibitor dipeptydylopeptydazy IV (DPP-IV) enzymu metabolizującego GLP-1 – sitagliptyna i wildagliptyna. W warunkach fizjologicznych GLP-1 stymuluje poposiłkowe wydzielanie insuliny i hamuje uwalnianie glukagonu. Jednak u osób z cukrzycą typu 2 dochodzi do opóźnienia syntezy i wydzielania tego peptydu [24].

Syntetyczne analogi GLP-1 nasilają stymulowane glukozą wydzielanie insuliny, przywracając fizjologiczny rytm zarówno pierwszej, jak i drugiej fazy jej sekrecji, ponadto hamują sekrecję glukagonu [15]. Dodatkową zaletą tych leków jest ich korzystny wpływ na komórki  $\beta$  wysp trzustkowych – stymulacja proliferacji i hamowanie apoptozy. Leki te zmniejszają również łaknienie, co przyczynia się do tak ważnej w cukrzycy typu 2 redukcji masy ciała [18,27,30].

Mimo potencjalnie korzystnego fizjologicznego działania tych leków od 2005 do 2007 roku opisano trzydzieści przypadków OZT w czasie leczenia eksenatydem. W siedmiu przypadkach objawy wystąpiły po zwiększeniu dawki tego leku, a w trzech obserwowano nawrót objawów po ponownym jego zastosowaniu [6,9,36]. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) wydała ostrzeżenie o potencjalnym ryzyku występowania OZT przy stosowaniu eksenatydu (jak również liraglutynu) [14].

Wydaje się, że wpływ analogów GLP-1 na rozwój OZT może być związany z ich działaniem na egzokrynną funkcję trzustki, które obejmują wykazany w badaniach *in vitro* stymulujący wpływ na różnicowanie komórek egzokrynnych trzustki i hamowaniem indukowanej hipoglikemią sekrecji wodorowęglanów i białek oraz zmian aktywności neuronów jądra brzuszowego nerwu błędnego, zwiększając zaleganie soku trzustkowego w przewodach trzustkowych [39,40,42]. Inna z hipotez zakłada, że stała aktywacja receptora GLP-1 zwiększa podatność na wystąpienie stanu zapalnego w tym narządzie poprzez wpływ na ekspresję genów białek rodziny Reg, z których zmiany ekspresji RegIII $\beta$  odpowiadają za zwiększoną podatność na rozwój

zmian nekrotycznych w trzustce [8,17,20,21]. Jednak wyniki innych badań eksperymentalnych wykazały, że tygodniowa aktywacja receptora GLP-1 poprzez stosowanie analogów tego hormonu u myszy spowodowała zwiększenie masy trzustki i zwiększyła ekspresję mRNA białek o działaniu przeciwzapalnym, takich jak RegIII $\beta$  nazywanym także PAP (pancreatitis-associated protein) oraz RegIII $\alpha$ . Przewlekłe podawanie eksenatydu myszom żywionym dietą wysokotłuszczową również zwiększało ekspresję PAP, ponadto zmniejszała trzustkową ekspresję mRNA czynników o działaniu prozapalnym, takich jak białka chemotaktycznego monocytów typu 1 (MCP-1), czynnika martwicy nowotworów – alfa (TNF- $\alpha$ ) i czynnika przetwarzającego i aktywującego transkrypcję typu 3. W tym samym badaniu wykazano, że metformina i sitagliptyna nie wpływają istotnie na profil ekspresji genów trzustkowych. Wykazano ponadto, że podanie eksenatydu nie wpływało na nasilenie procesu zapalnego w trzustce [26].

Najnowsza metaanaliza wykazała, że OZT wystąpiło u 8 pacjentów leczonych eksenatydem i u 3 leczonych liraglutyną w czasie badań klinicznych. Po wprowadzeniu eksenatydu do praktyki klinicznej, odnotowano 36 przypadków OZT [1].

Inhibitory DPP-IV przedłużają czas półtrwania GLP-1 wydzielanego przez komórki L jelita i tym samym zwiększają jego poposiłkowe stężenie. Dodatkowo leki te hamują apoptozę komórek beta wysp trzustkowych [10]. Pierwszy inhibitor DPP-IV – sitagliptyna – zarejestrowano w 2006 roku. Od października 2006 do lutego 2009 FDA zarejestrowała aż 88 przypadków OZT zgłoszonych jako indukowane tym lekiem. Dlatego zalecono ściśle monitorowanie chorych po włączeniu sitagliptyny oraz po zwiększeniu dawki tego leku [34]. Przesłanki eksperymentalne wskazują, że chociaż sitagliptyna wpływa korzystnie na funkcję endokrynną trzustki, to jednak może niekorzystnie wpływać na jej funkcję egzokrynną, poprzez wywoływanie metaplastji w przewodach trzustkowych i zwiększanie przepływu przez te przewody, co u jednego zwierzęcia spowodowało rozwój OZT [29]. Jednak związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stosowaniem sitagliptyny a OZT u ludzi nie został dotychczas potwierdzony [32]. W bieżącym roku opublikowano opis jednego przypadku OZT u pacjentki leczonej wildagliptyną [19]. Poza sita- i wildagliptyną w Polsce została także zarejestrowana saksagliptyna oraz alogliptyna (w Japonii), a wiele innych substancji z tej grupy jest w III fazie badań.

Należy podkreślić, że mimo potencjalnie większego prawdopodobieństwa wystąpienia OZT po zastosowaniu inhibitorów DPP-IV niż analogów GLP-1, możliwość doustnego stosowania tych pierwszych zapewnia pacjentowi większy komfort leczenia. Ponadto ani w przypadku analogów GLP-1, ani inhibitorów DPP-IV nie udowodniono bezpośredniego związku z występowaniem OZT, a pojedyncze badania doświadczalne sugerują wręcz, że jest on mało prawdopodobny. Jednak należy pamiętać, że zgodnie z zaleceniami FDA stosując te leki powinno się zachować szczególną ostrożność i weryfikować wszystkie niepokojące objawy zgłaszane przez pacjenta.

Wydaje się, że korzyści wynikające ze stosowania tych stosunkowo nowych leków przeważają nad ewentualnym, nie



do końca udowodnionym ryzykiem. Konieczne są dalsze obserwacje dotyczące związku między stosowaniem leków wpływających na aktywność układu inkretynowego a OZT.

## PODSUMOWANIE

Podsumowując, należy stwierdzić, że ryzyko wystąpienia OZT związanego ze stosowaniem leków

hipoglikemizujących jest stosunkowo niewielkie i głównie związane z lekami modulującymi aktywność układu inkretynowego. Jednak stosując te i inne leki nie należy lekceważyć jednak zgłaszanych przez chorych dolegliwości, nawet tych mało swoistych, mogących wynikać z niekorzystnego oddziaływania leków na trzustkę z inicjacją i następczym rozwojem w sprzyjających okolicznościach OZT.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Anderson S.L., Trujillo J.M.: Association of pancreatitis with glucagon-like peptide-1 agonist use. *Ann. Pharmacother.*, 2010; 44: 904–909
- [2] Ben M.H., Thabet H., Zaghoudi I., Amamou M.: Metformin associated acute pancreatitis. *Vet. Hum. Toxicol.*, 2002; 44: 47–48
- [3] Blomgren K.B., Sundström A., Steineck G., Wilholm B.E.: Obesity and treatment of diabetes with glyburide may both be risk factor for acute pancreatitis. *Diabetes Care*, 2002; 25: 298–302
- [4] Chiasson J., Rabasa-Lhoret R.: Prevention of type 2 diabetes: insulin resistance and  $\beta$ -cell function. *Diabetes*, 2004; 53(Suppl.3): S34–S38
- [5] Corsonello A., Pedone C., Corica F., Mazzei B., Di Iorio A., Carbonin P., Incalzi R.A.: Concealed renal failure and adverse drug reactions in older patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, 2005; 60: 1147–1151
- [6] Curtiss F.R., Fairman K.A.: Diabetes drug therapy – first do no harm. *J. Manag. Care Pharm.*, 2008; 14: 658–660
- [7] Cuzzocrea S., Pisano B., Dugo L., Ianaro A., Britti D., Patel N.S., Di Paola R., Genovese T., Di Rosa M., Caputi A.P., Thiemermann C.: Rosiglitazone, a ligand of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, reduces acute pancreatitis induced by cerulein. *Intensive Care Med.*, 2004; 30: 951–956
- [8] De Leon D.D., Farzad C., Crutchlow M.F., Brestelli J., Tobias J., Kaestner K.H., Stoffers D.A.: Identification of transcriptional targets during pancreatic growth after partial pancreatectomy and exendin-4 treatment. *Physiol. Genomics*, 2006; 24: 133–143
- [9] Denker P.S., Dimarco P.E.: Exenatide (exendin-4)-induced pancreatitis: a case report. *Diabetes Care*, 2006; 29: 471
- [10] Drucker D.J.: Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes Care*, 2007; 30: 1335–1343
- [11] Duboeuf T., De Widerspach-Thor A., Scotto B., Bacq Y.: Acute glimepiride-induced pancreatitis. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2004; 28: 409–410
- [12] Dudrick S., Paszkowiak J.: Historia i postępy w leczeniu ostrego zapalenia trzustki. *Pol. Przegl. Chir.*, 2007; 79: 424–452
- [13] Edwards I.R., Aronson J.K.: Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, 2000; 356: 1255–1259
- [14] FDA warns of potential link between Byetta and pancreatitis. *Medscape News Today*, Oct 17, 2007. <http://www.medscape.com/viewarticle/564359> (17.10.2011)
- [15] Fehse F., Trautmann M., Holst J.J., Halseth A.E., Nanayakkara N., Nielsen L.L., Fineman M.S., Kim D.D., Nauck M.A.: Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005; 90: 5991–5997
- [16] Folch-Puy E., Granel S., Iovanna J.L., Barthet M., Closa D.: Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  agonist reduces the severity of post-ERCP pancreatitis in rats. *World J. Gastroenterol.*, 2006; 12: 6458–6463
- [17] Gaisano H.Y., Gorelick F.S.: New insights into the mechanisms of pancreatitis. *Gastroenterology*, 2009; 136: 2040–2044
- [18] Gedulin B.R., Nikoulina S.E., Smith P.A., Gedulin G., Nielsen L.L., Baron A.D., Parkes D.G., Young A.A.: Exenatide (exendin-4) improves insulin sensitivity and  $\beta$ -cell mass in insulin-resistant obese fa/fa Zucker rats independent of glycemia and body weight. *Endocrinology*, 2005; 146: 2069–2076
- [19] Gircis C.M., Champion B.L.: Acute pancreatitis in a patient receiving vildagliptin. *Endocr. Pract.*, 2010; 16: 1–6
- [20] Gironella M., Folch-Puy E., Le Goffic A., Garcia S., Christa L., Smith A., Tebar L., Hunt S.P., Bayne R., Smith A.J., Dagorn J.C., Closa D., Iovanna J.L.: Experimental acute pancreatitis in PAP/HIP knock-out mice. *Gut*, 2007; 56: 1091–1097
- [21] Graf R., Schiesser M., Reding T., Appenzeller P., Sun L.K., Fortunato F., Perren A., Bimmler D.: Exocrine meets endocrine: pancreatic stone protein and regenerating protein – two sides of the same coin. *J. Surg. Res.*, 2006; 133: 113–120
- [22] Gullo L., Migliori M., Olah A., Farkas G., Levy P., Arvanitakis C., Lankisch P., Beger H.: Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas*, 2002; 24: 223–227
- [23] Hanefeld M.: The role of acarbose in the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Diabetes Complications*, 1998; 12: 228–237
- [24] Holst J.J., Gromada J.: Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2004; 287: 199–206
- [25] Inzucchi S.E.: Metformin and heart failure. *Diabetes Care*, 2005; 28: 2585–2587
- [26] Koehler J.A., Baggio L.L., Lamont B.J., Drucker D.J.: Glucagon-like peptide-1 receptor activation modulates pancreatitis-associated gene expression but does not modify the susceptibility to experimental pancreatitis in mice. *Diabetes*, 2009; 58: 2148–2161
- [27] Li Y., Hansotia T., Yusta B., Ris F., Halban P.A., Drucker D.J.: Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates  $\beta$  cell apoptosis. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 471–478
- [28] Mallick S.: Metformin induced acute pancreatitis precipitated by renal failure. *Postgrad. Med. J.*, 2004; 80: 239–240
- [29] Matveyenko A.V., Dry S., Cox H.I., Moshtaghian A., Gurlo T., Galasso R., Butler A.E., Butler P.C.: Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of Sitagliptin in the HIP rat model of type 2 diabetes, interactions with Metformin. *Diabetes*, 2009; 58: 1604–1615
- [30] Nielsen L.L., Young A.A., Parkes D.G.: Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. *Regul. Pept.*, 2004; 117: 77–88
- [31] Noel R.A., Braun D.K., Patterson R.E., Bloomgren G.L.: Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study *Diabetes Care*, 2009; 32: 834–838
- [32] Postmarketing reports of acute pancreatitis with sitagliptin products (Janumet, Januvia). [http://www.nps.org.au/health\\_professionals/publications/nps\\_radar/2010/april\\_2010/brief\\_item\\_sitagliptin](http://www.nps.org.au/health_professionals/publications/nps_radar/2010/april_2010/brief_item_sitagliptin) (17.10.2011)
- [33] Roblin X., Abinader Y., Baziz A.: Acute pancreatitis induced by gliclazide. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1992; 16: 96
- [34] Sitagliptin (marketed as Januvia and Janumet) - acute pancreatitis. U.S. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm183800.htm> (17.10.2011)
- [35] Tonsi A.F., Bacchion M., Crippa S., Malleo G., Bassi C.: Acute pancreatitis at the beginning of the 21<sup>st</sup> century: the state of the art. *World J. Gastroenterol.*, 2009; 28: 2945–2959
- [36] Tripathy N.R., Basha S., Jain R., Shetty S., Ramachandran A.: Exenatide and acute pancreatitis. *J. Assoc. Physicians India*, 2008; 56: 987–988
- [37] Trivedi C.D., Pitchumoni C.S.: Drug induced pancreatitis: an update. *J. Clin. Gastroenterol.* 2005; 39: 709–716
- [38] Vaquero E., Gukovsky I., Zaninovic V., Gukovskaya A.S., Pandolfi S.J.: Localized pancreatic NF- $\kappa$ B activation and inflammatory response in taurocholate-induced pancreatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2001; 280: G1197–G1208
- [39] Wan S., Coleman F.H., Travagli R.A.: Glucagon-like peptide-1 excites pancreas-projecting preganglionic vagal motoneurons. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2007; 292: G1474–G1482
- [40] Wettergren A., Wojdemann M., Holst J.J.: Glucagon-like peptide-1 inhibits gastropancreatic function by inhibiting central parasympathetic outflow. *Am. J. Physiol.*, 1998; 275: G984–G992

[41] Zespół ds. opracowania „Zaleceń”: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2011. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetol. Dośw. Klin., 2011; 11: A15

[42] Zhou J., Wang X., Pineyro M.A., Egan J.M.: Glucagon-like peptide 1 and exendin-4 convert pancreatic AR42J cells into glucagon- and insulin-producing cells. Diabetes, 1999; 48: 2358–2366

---

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.

