

OTYŁOŚĆ a CUKRZYCA

Problemy terapeutyczne

Definicja i klasyfikacja otyłości.

Nadwaga i otyłość są powszechnie rozpoznawane na podstawie wskaźnika masy ciała BMI (*body mass index*). Omawiany wskaźnik koreluje z całkowitą zawartością tłuszczu w organizmie u osób dorosłych, nie określa jednak dystrybucji tkanki tłuszczowej. Uważa się, że prawidłowy BMI nie powinien przekraczać 25kg/m², nadwagę rozpoznajemy gdy BMI jest zawarte pomiędzy 25 a 30kg/m², a otyłość gdy przekracza 30kg/m².

Z punktu widzenia klinicyści bardzo istotne jest również rozmieszczenie tkanki tłuszczowej. Na otyłość centralną zwrócono uwagę już we wczesnych latach 50., kiedy to opisano wzrost śmiertelności z powodu choroby niedokrwiennej serca u kierowców autobusów w Londynie, którzy odznaczali się większym obwodem talii w porównaniu do konduktorów, którzy byli bardziej ruchliwi i mieli talię szczuplejszą. W 1956 roku zasugerowano, że androidalny (męski) typ otyłości jest ściśle związany z cukrzycą typu 2 oraz miażdżycą. Od tego czasu pojawiła się lawina badań sugerująca, że tłuszcz brzuszny jest najbardziej wiarogodnym czynnikiem zwiastującym wystąpienie zespołu metabolicznego ze wszystkimi jego składowymi. W tej sytuacji stało się jasne, że samo BMI nie wystarcza, by określić rodzaj otyłości. Wprowadzono więc wskaźnik WHR (*waist to hip ratio*). Obecnie diagnostyka otyłości centralnej jest prostsza, opiera się na pomiarze obwodu talii, który koreluje istotnie z odpowiednimi zakresami BMI i dlatego wykorzystuje się go

do klasyfikacji otyłości i kontroli efektów odchudzania. Ryzyko metabolicznych powikłań otyłości jest minimalne, gdy obwód talii u kobiet wynosi < 80 cm a u mężczyzn < 94 cm.

Epidemiologia otyłości i cukrzycy typu 2.

Przeprowadzone w USA w latach 1988-94 badania NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*) udowodniły, że problem otyłości dotyczy znacznie większej liczby mieszkańców, kryterium otyłości spełniało bowiem 25 proc. kobiet i 20 proc. mężczyzn, z tym, że u około 5,1 proc. populacji okazała się otyłość olbrzymia (BMI>40 kg/m²). Osoby te prócz otyłości mają często również inne elementy zespołu metabolicznego: nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, upośledzona tolerancja węglowodanów. W związku z tym należy przyjąć, że u ponad 2/3 społeczeństwa wzrasta ryzyko przewlekłych chorób metabolicznych.

Najpoważniejszą konsekwencją otyłości jest cukrzyca typu 2. Liczba chorych z cukrzycą typu 2 na świecie także rośnie w alarmującym tempie. Jest to oczywiście związane z otyłością i można już mówić o światowej epidemii cukrzycy, która dociera także do Polski.

Przyczyny rozwoju otyłości i nadwagi.

Otyłość jest uwarunkowana wieloma czynnikami metabolicznymi, endokrynologicznymi, genetycznymi, środowiskowymi, a także psychologicznymi i behawioralnymi.

W piśmiennictwie zgromadzono dostateczną liczbę dowodów potwierdzających, że to właśnie czynniki środowiskowe i tzw. „zachodni styl życia” odgrywają najważniejszą rolę w rozwoju otyłości.

Otyłość wtórna występuje natomiast w niektórych chorobach endokrynologicznych, chorobach organicznych podwzgórza, w zespołach uwarunkowanych genetycznie i wymaga odrębnej diagnostyki i specjalistycznego leczenia.



Otyłość występuje też z powodów jatrogennych po stosowaniu leków takich jak neuroleptyki, leki przeciwdrożdżycowe i przeciwpadaczkowe, uspokajające, hormony sterydowe, beta-adrenergiczne, a także leki przeciwkurczycowe - insulina oraz niektóre pochodne sulfonilomocznika.

Uzasadnione są obawy, że otyłość przyczynia się do występowania wszystkich form zaburzeń przemiany węglowodanowej, a szczególnie cukrzycy typu 2, z drugiej strony leczenie cukrzycy typu 2 sprzyja nadwadze.

Jesteśmy obecnie świadkami epidemii otyłości i cukrzycy typu 2 na świecie. Biorąc pod uwagę konsekwencje medyczne i skutki społeczne tych chorób mamy nadzieję, że postęp wiedzy na ten temat zmieni naszą dotychczasową terapię i przyczyni do wdrożenia działań prewencyjnych.

Rola tkanki tłuszczowej w ustroju.

Obecnie wiadomo, że tkanka tłuszczowa nie jest zwykłym magazynem energii, ale też aktywnym uczestnikiem i modulatorem nie tylko własnego

metabolizmu, a przede wszystkim jest kluczowym czynnikiem biorącym udział w metabolizmie energetycznym ważnych dla życia narządów, takich jak mózg, mięśnie (mięsień sercowy) i wątroba.

Adipocyty (komórki tłuszczowe) wywierają swój regulujący wpływ poprzez dwa interaktywne mechanizmy

1/ „tkanka tłuszczowa spełnia rolę gruczołu wydzielania wewnętrznego, syntezując i uwalniając szereg endopeptydów regulujących metabolizm.

2/ „peroxisome proliferator activated receptor gamma” (PPAR-gamma) - jądrowy receptor i czynnik transkrypcyjny, który aktywuje kaskadę molekularnych następstw, definiujących masę tkanki tłuszczowej i regulujących magazynowanie tłuszczów i węglowodanów.

Tkanka tłuszczowa jako gruczoł wydzielania wewnętrznego.

Tkanka tłuszczowa odgrywa ogromną rolę w procesach metabolicznych. Wydziela szereg substancji o kluczowym znaczeniu dla prawidłowego funkcjonowania odległych narządów i tkanek. Jest niezbędna dla procesu pokwitania i zachowania płodności.

Substancje wydzielane przez tkankę tłuszczową spełniają różne funkcje: endokrynną, parakrynną, regulują metabolizm triglicerydów, wpływają na procesy krzepnięcia, są źródłem wolnych kwasów tłuszczowych (WKT)

Te liczne substancje, biorące udział w utrzymaniu równowagi energetycznej u ludzi świadczą o kompleksowym powiązaniu wielu mechanizmów, od leptyny poczynając, a kończąc na działaniu cytokin i wolnych kwasów tłuszczowych.

Kwasy tłuszczowe, prostaglandyny i ich pochodne wykazują naturalne powinowactwo

do receptorów PPAR-gamma, zaś tiazolidinediony (leki) są ich syntetycznymi ligandami.

Insulinooporność: mechanizm i mediator.

Otyłość wisceralna łączy się z ogromną liczbą czynników ryzyka miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca, które w sumie tworzą zespół metaboliczny, zaś u podstawy tych wszystkich zaburzeń wydaje się leżeć insulinooporność. Współwystępowanie otyłości i insulinooporności u ludzi od wielu lat jest dobrze udokumentowane. Ostatnio wiele uwagi poświęca się endo- i parakrynną funkcji adipocytów. Ponadto metaboliczne zaburzenia związane z insulinoopornością nasilają w naczyniach krwionośnych proliferację, stan zapalny i promują tworzenie płytek miażdżycowych.

W rozwoju insulinooporności dużą rolę odgrywają substancje wydzielane przez tkankę tłuszczową. Do substancji tych należą: leptyna, TNF- α , IL-6, rezystyna, adiponektyna, a przede wszystkim produkt lipolizy - wolne kwasy tłuszczowe (WKT) i wiele innych.

Obniżenie wrażliwości na insulinę, można stwierdzić na wiele lat przed rozpoznaniem cukrzycy typu 2, a insulinooporność wyprzedza zachorowanie na cukrzycę o ponad 10 lat i wykazano, że jest ona najsilniejszym niezależnym czynnikiem ryzyka cukrzycy i choroby niedokrwiennej serca.

Rola czynników genetycznych w patogenezie otyłości.

Dotychczas nie znaleziono genu odpowiedzialnego za otyłość. Zidentyfikowano rzadkie zespoły genetyczne związane fenotypowo z otyłością, jednak najczęściej przyczyną otyłości nie jest defekt pojedynczego genu, lecz mutacja dotycząca prawdopodobnie zespołu różnych genów. Do genów





predysponujących do otyłości należą między innymi geny receptora leptyny, receptora adrenergicznego beta-3, białek rozprzegających, receptora insulinowego i wiele innych.

Istotną rolę w patogenezie otyłości przypisuje się ostatnio genowi PPAR-gamma. Gen kodujący ten receptor jest zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 3 (3p25). Receptor PPAR-gamma wydaje się odgrywać centralną rolę w procesach metabolizmu lipidów i równowagi energetycznej oraz wrażliwości na insulinę.

Występowanie otyłości obejmuje cały świat, stanowiąc coraz większy problem medyczny, ekonomiczny i socjologiczny. Walka z tym problemem jest trudna, bowiem przyczyny otyłości nie są jasno zdefiniowane i niedostatecznie zrozumiane. Zgromadzono jednak wiele dowodów świadczących o genetycznym uwarunkowaniu nawyków żywieniowych i tendencji do spożywania większej lub mniejszej porcji energii oraz o możliwych interakcjach pomiędzy czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, które być może

rzucą nowe światło na temat patogeny otyłości i jej metabolicznych powikłań.

Powikłania otyłości.

Uważa się, że kobiety są bardziej podatne na rozwój otyłości. Problem ten wiąże się z okresem pokwitania u dziewcząt, a także z porodami i okresami karmienia. Każda kolejna ciąża przyczynia się do zwiększenia masy ciała matki o około 12 proc. Menopauza i zmiany czynności hormonalnej powodują podobną jak u mężczyzn tendencję do odkładania się tkanki tłuszczowej na brzuchu. Jest to wynikiem obniżenia stężenia estrogenów i wzrostu poziomu testosteronu. W okresie menopauzy odgrywają również ogromną rolę czynniki psychospołeczne, często wiążące się z zakończeniem aktywności zawodowej. Nie bez znaczenia jest też estetyczny wygląd kobiety, która często nie akceptuje swej sylwetki i wpada w depresję, która z kolei nasila otyłość. Mężczyźni zwykle mniej zwracają uwagę na swój wygląd. Jednak brzuszny typ

otyłości zwiększa zagrożenie chorobą niedokrwienną serca, zwłaszcza u młodych mężczyzn.

W otyłości obserwuje się ponadto zaburzenia hormonalne, takie jak:

- nieprawidłowe wydzielanie insuliny ze wzrostem insulinooporności
- nadczynność osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej
- niedobór testosteronu u mężczyzn i jego nadmiar u kobiet
- niedobór hormonu wzrostu.

W krajach rozwiniętych zwalczanie otyłości i jej powikłań stanowi ważny problem ogólnospołeczny. Cukrzyca i otyłość jako problem społeczny są w Polsce wciąż niedoceniane. Długotrwały charakter tych chorób i związane z nimi powikłania wymagają od chorego, jego rodziny, a także lekarzy i innych osób zajmujących się edukacją oraz instytucji ochrony zdrowia odpowiednio ukierunkowanych działań. W większości, regulowany przez osobne akty prawne i wspomagany przez osobne budżety, organizacje i programy o ogólnonarodowym charakterze, popieranym przez całe społeczeństwo.

U osób otyłych nadmierne magazynowanie tłuszczu dotyczy nie tylko tkanki podskórnej i trzewnej, tłuszcz gromadzony jest także w wątrobie i w wielu innych narządach wewnętrznych. U około 70 proc. otyłych osób występuje stłuszczenie wątroby, a u 3 proc. chorych rozwijają się objawy marskości wątroby.

Ponadto w otyłości częściej występuje kamica wątrobowa, choroby stawów (zmiany zwyrodnieniowe stawów, zaburzenia statyki kręgosłupa, rwa kulszowa) i choroby naczyń żylnych. Ostatnio coraz częściej obserwuje się także chorobę obturacyjną płuc związaną z nieprawidłowym stosunkiem wentylacji do perfuzji, hipoksemią i hiperkapnią oraz bezdechem sennym. 3-krotnie częściej występuje cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe i kamica wątrobo-

wa, 2-3-krotnie częściej choroba niedokrwienność serca, dna moczanowa i choroba zwyrodnieniowa stawów, 1-2 razy częściej nowotwory, PCO-s, zaburzenia płodności i wady wrodzone płodu.

Nic więc dziwnego, że otyłość skraca spodziewaną długość życia. Epidemia otyłości obserwowana szeroko na świecie stała się obecnie jednym z głównych wyzwań dla organizacji zajmujących się opracowaniem i realizacją prozdrowotnych standardów życia.

Duże znaczenie ma fakt, że otyłość stanowi obciążenie dla wydatków związanych z ochroną zdrowia. Dlatego zwalczanie otyłości musi być prowadzone jako strategia populacyjna i strategia wysokiego ryzyka.

W leczeniu otyłości związanej z cukrzycą mamy do dyspozycji następujące metody terapeutyczne: postępowanie nefarmakologiczne, dietę, aktywność fizyczną, farmakoterapię otyłości, farmakoterapię cukrzycy.

Problem w tym, że jedynie postępowanie nefarmakologiczne (modyfikacja stylu życia) jest najmniej dyskusyjnym sposobem postępowania w leczeniu cukrzycy skojarzonej z otyłością. Udowodniono korzystny wpływ tego leczenia nie tylko w już rozwiniętej cukrzycy, ale też ważne znaczenie w prewencji cukrzycy u osób z nadwagą. Z drugiej strony wiadomo, że w leczeniu cukrzycy sama dieta i wysiłek fizyczny nie wystarczają. Należy sięgnąć po doustne leki hipoglikemizujące, a prawie każda cukrzyca typu 2 wymaga zastosowania insulinoterapii.

Wszystkie leki hipoglikemizujące, łącznie z insuliną powodują zwiększenie masy ciała. Nadwaga i otyłość są jednymi z najczęściej występujących czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Współistnieje to również z nadciśnieniem tętniczym i aterosklerozą hiperlipidemią. Zmniejszenie masy ciała u pacjentów otyłych należy do podstawowych zasad profilaktyki choroby niedokrwiennej serca i cukrzycy.

Kluczowe elementy terapii cukrzycy.

Dotychczasowe wyniki terapii cukrzycy wskazują na niedoskonałość stosowanego leczenia. Niedoskonałość wynika z jednej strony z ciągle niezadowalającej kontroli cukrzycy, mierzonej stężeniem glukozy oraz stężeniem glikowanej hemoglobiny HbA1C, która jest retrospektywnym miernikiem dobowego wyrównania glikemii, czynnikiem prognostycznym występowania powikłań sercowo-naczyniowych i innych powikłań narządowych. Z drugiej strony próby bardziej restrykcyjnego wyrównania cukrzycy powodują powikłania w postaci hipoglikemii i częstego niepożądanego wzrostu masy ciała.

Rola hormonów inkretynowych w cukrzycy.

Dane epidemiologiczne wskazują i przewidują, że otyłość i cukrzyca oraz wynikające z nich powikłania będą

stanowić w najbliższej przyszłości główny problem zdrowotny. W działaniach profilaktycznych problemem zasadniczym jest kształtowanie zachowań prozdrowotnych, ograniczających możliwość utrzymywania dodatniego bilansu energetycznego.

Otyłości a zarazem cukrzycy sprzyja aktualna struktura miast zmuszająca ludzi do dojeżdżania, a nie chodzenia. Ponadto niewielka dostępność do kwalifikowanych form rekreacji, zbyt mała ilość alejek spacerowych, tras rowerowych, basenów kąpielowych. Skuteczność programów profilaktycznych zależy od współpracy instytucji i władz lokalnych.

Dużą nadzieję wiąże się z hormonami wydzielanymi przez przewód pokarmowy, tzw. hormonami inkretynowymi, a mianowicie GLP-1 oraz GIP. Do naturalnie występujących w organizmie człowieka hormonów inkretynowych zalicza się GIP (glucose dependent insulinotropic polypeptide) oraz glukagonopodobny peptyd 1 (glukagon like peptide 1). GIP to pierwsza zidentyfikowana inkretyna,



wydzielana jest przez komórki K jelita cienkiego i pobudzająca komórki β trzustki do produkcji insuliny.

GLP-1 jest produktem genu glukagonu. Jest produkowany w komórkach endokrynnych L w dystalnej części jelita krętego i okrężnicy. Oba te hormony inkretynowe wywierają działanie poprzez połączenie się z receptorem wiążącym białko G. Receptor dla GLP-1 znajduje się na komórkach β i α trzustki, oraz w tkankach obwodowych: ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy, nerki, serce, płuca, przewód pokarmowy. Najważniejszym działaniem wywieranym przez GLP-1 jest stymulacja wydzielania insuliny, uzależniona ściśle od aktualnego stężenia glukozy. Efekt inkretynowy GLP-1 stanowi blisko 70 proc. odpowiedzi insulinowej na doustne podanie glukozy. Ponadto GLP-1 zmniejsza poposiłkowe wydzielanie glukagonu, zwalnia opróżnianie żołądkowe i zmniejsza apetyt.

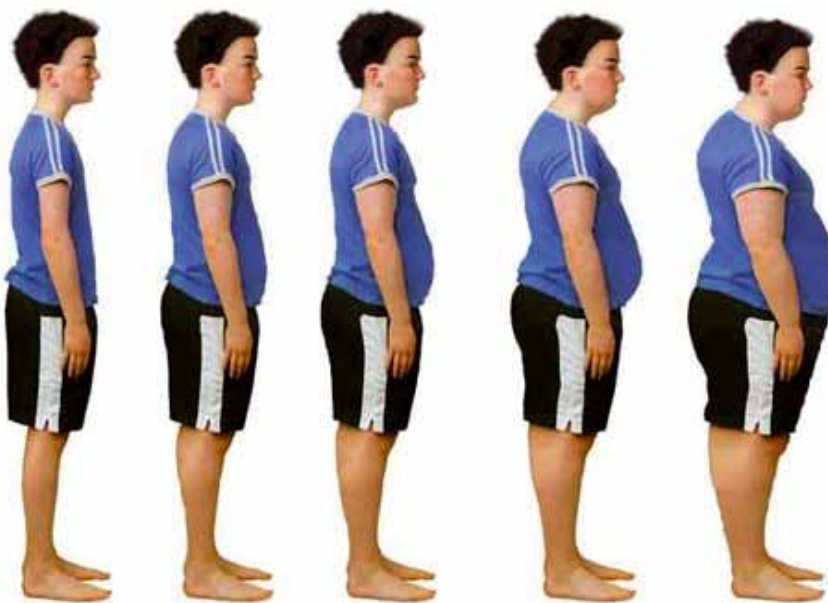
Wykazano, że u chorych na cukrzycę typu 2 występuje zmniejszone wydzielanie GLP-1. Wieloskładnikowe działanie, które wpływa na normalizację glikemii i postępującą redukcję masy ciała czyni GLP-1 atrakcyjnym lekiem w leczeniu cukrzycy typu 2. Farmakoterapia GLP-1 jest jednak ograniczona przez krótki okres połowicznego rozpadu (ok. 2 min). GLP-1 ulega szybkiej degradacji przy udziale enzymu dipeptydylo-peptydazy IV (DPP IV).

Potencjał terapeutyczny GLP-1 doprowadził do powstania grupy preparatów, określanych jako inkretynomietyki. Eksenatyd jest pierwszym dostępnym na rynku agonistą receptora GLP-1, który wykazuje aktywność GLP-1 w zakresie regulacji gospodarki węglowodanowej i dodatkowo jest oporny na działanie dipeptydylo-peptydazy IV. Eksenatyd został zarejestrowany do leczenia w skojarzeniu z metforminą i/lub pochodnymi sulfonilomocznika u pacjentów, u których nie

uzyskano optymalnej kontroli glikemii przy zastosowaniu maksymalnych dawek doustnych leków przeciw cukrzycowych.

Wyniki badań klinicznych wykazały, że stosowanie eksenatydu u pacjentów z cukrzycą typu 2 powoduje obniżenie glikemii na czczo i po posiłku oraz redukcję HbA1c. Ponadto u większości pacjentów leczonych eksenatydem obserwowano postępujący spadek masy ciała. W trzech podwójnie ślepych, 30-tygodniowych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, eksenatyd dodany do dotychczasowej terapii hipoglikemizującej powodował zmniejszenie masy

BMI < 30 kg/m² zaobserwowano obniżenie masy ciała o ok. 3,9 kg w stosunku do wartości wyjściowych, natomiast przy BMI > 30 kg/m² o ok. 5,8 kg. Wykazano, że redukcja masy ciała nie miała związku z wystąpieniem działań niepożądanych o charakterze nudności i wymiotów. Podkreślenia wymaga fakt, że w trakcie 3-letniej obserwacji nie wymagano od pacjentów modyfikacji stylu życia w postaci diety lub regularnego wysiłku fizycznego. W porównaniu z insuliną, terapia Eksenatydem prowadziła do obniżenia masy ciała odpowiednio o ok. 2,3 kg w badaniu z glarginą i 5,5 kg w badaniu z dwufazową mieszanką aspart 30/70.



ciała 1,6-2,8 kg w porównaniu do 0,3-0,9 kg w grupie kontrolnej.

Kontynuacja terapii eksenatydem w ramach otwartej, przedłużonej fazy badania powodowała redukcję masy ciała na poziomie 4-5 kg po 3 latach w stosunku do wartości wyjściowych. 84 proc. pacjentów biorących udział w badaniu odnotowało obniżenie masy ciała. Zaobserwowano wprost proporcjonalną zależność między wyjściowymi wartościami BMI a stopniem redukcji masy ciała. Przy wyjściowym

W grupie pacjentów leczonych glarginą odnotowano średni przyrost masy ciała o 1,9 kg. Natomiast stosowanie dwufazowej mieszanki aspart powodowało średni przyrost masy ciała o 2,9 kg.

Działanie GLP-1 i Eksenatydu: stymuluje wydzielanie insuliny w sposób zależny od poziomu glukozy, zwiększa wątrobową produkcję glukozy, obniża opróżnianie żołądka, obniża zależne od glukozy wydzielanie glukagonu, zmniejsza apetyt i zwiększa uczucie sytości. W wielu badaniach uzyskano po-

zytywny wpływ Eksenatydu u chorych na cukrzycę z towarzyszącą otyłością. Po zastosowaniu tego leku stwierdzono istotne statystycznie obniżenie HbA1C i sukcesywne zmniejszanie się masy ciała. W ciągu 3 lat pacjenci schudli średnio o prawie 5,5 kg. Reasumując, dodanie Eksenatydu powodowało poprawę glikemii oraz redukowało inne czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Porównano leczenie Eksenatydem i insuliną długodziałającą glarginą. W obu grupach uzyskano podobne wyrównanie cukrzycy, z tym że Eksenatyd powodował istotniejszy większy ubytek masy ciała. Jednakże w badaniach tych przy podawaniu Eksenatydu występowały częściej objawy uboczne w postaci zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

Wczesne wykrycie i właściwe leczenie cukrzycy typu 2 zmniejsza ryzyko przewlekłych powikłań.

Największym problemem w cukrzycy typu 2 jest otyłość z czasem trwania terapii. Sama otyłość jest przyczyną cukrzycy, co zostało niezbitnie udowodnione, ale problem w tym, że leczenie hipoglikemizujące również powoduje zwiększenie masy ciała. A więc hormony inkretynowe, które obecnie wkraczają do praktyki codziennej, mogą stać się bardzo skutecznym narzędziem we właściwym leczeniu cukrzycy z towarzyszącą otyłością. Pomimo istnienia dużej liczby leków doustnych stosowanych w mono- i politerapii, kontrola glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 jest nadal niezadowalająca. Wiele leków doustnych sprzyja przyrostowi masy ciała, nasileniu hiperinsulinemii czy wystąpieniu objawów hipoglikemii. Z kolei stosowanie insulinoterapii często łączy się z brakiem akceptacji ze strony pacjentów, ze względu na konieczność wykonywania iniekcji oraz zwiększenie ryzyka niedocukrzeń i intensyfikację prowadzenia samokontroli. Na-

silenie działania hipoglikemizującego zależne od wpływu hormonów uwalnianych przez komórki przewodu pokarmowego nazwano „efektem inkretynowym”. W późniejszych badaniach ustalono, że efekt ten koreluje pozytywnie z ilością spożytych węglowodanów. Obie inkretyny wydzielane są w odpowiedzi na bodziec pokarmowy i powodują zwiększenie wydzielania insuliny zarówno u osób zdrowych, jak i u pacjentów z cukrzycą typu 2. U pacjentów z cukrzycą typu 2 dochodzi jednak do zmniejszenia wydzielania



GLP-1 przy zachowanej sekrecji GIP, co powoduje upośledzenie wydzielania insuliny w okresie postprandialnym. W badaniach doświadczalnych wykazano że GLP-1 w przeciwieństwie do GIP, oprócz działania nasilającego wydzielanie insuliny, powoduje również zahamowanie wydzielania glukagonu przez komórki α trzustki, zarówno bezpośrednio poprzez wpływ na receptor dla GLP-1 na komórkach α , jak i pośrednio poprzez działanie parakrynnie substancji uwalnianych przez

komórki β i γ . Wpływ GLP-1 na uwalnianie glukagonu powoduje nasilenie efektu hipoglikemizującego. Co ciekawe, w przeciwieństwie do leków powodujących hiperinsulinemię takich jak np. pochodne sulfonilomocznika, efekt hipoglikemizujący wymaga obecności prawidłowego lub podwyższonego poziomu glukozy we krwi. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii jest więc znacznie niższe. W badaniach doświadczalnych wykazano, że GLP-1 korzystnie wpływa na masę komórek β , zarówno poprzez nasilenie proliferacji, jak i ograniczenie ich apoptozy. Korzystne działanie GLP-1 na profil glikemii związane jest z wpływem tej substancji na przewód pokarmowy, przejawiającym się wolniejszym opróżnianiem żołądka, zwiększeniem napięcia odźwiernika i spowolnieniem perystaltyki jelita cienkiego, co w rezultacie powoduje przyjmowanie mniejszych porcji pożywienia i przyspiesza odczuwanie sytości. GLP-1 wykazuje również bezpośrednie, ośrodkowe działanie anorektyczne. Działania te, choć korzystne ze względu na stwierdzaną u pacjentów leczonych analogami GLP-1 redukcję masy ciała, są niestety również odpowiedzialne za działania niepożądane takie jak nudności i wymioty, które w zależności od badania stwierdzano z częstością od 36 do 51 proc. pacjentów. Oprócz pożądanej u pacjentów z cukrzycą typu 2 redukcji masy ciała, wykazano także korzystne działanie GLP-1 na ciśnienie tętnicze krwi oraz poziom trójglicerydów. Zarówno u ludzi, jak i u zwierząt nie wykazano wpływu GIP zarówno na motorykę przewodu pokarmowego, jak i na ośrodkowy układ nerwowy.

Inaktywacja obu hormonów zachodzi przy udziale enzymu, proteazy serynowej – dipeptydylopeptydazy IV (DPP-4). Rozpad GLP-1 oraz GIP zachodzi bardzo szybko, niemalże bezpośrednio po ich sekrecji, co stanowi znaczne ograniczenie stosowania czystych hormonów inkretynowych w te-

rapii cukrzycy. Leki blokujące aktywność enzymu powodują zwiększenie stężenia endogennych inkretyn poprzez blokowanie ich rozpadu przez DPP-4. Obecnie w terapii wykorzystywane są dwie substancje: sitagliptyna i vildagliptyna. Obydwa leki podawane są doustnie i wykazują działanie hipoglikemizujące, zwłaszcza w zakresie glikemii postprandialnej, ale także glikemii na czczo. Oba leki mogą być stosowane zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z lekami doustnymi (metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika, tiazolidynodionami). Wykazano, że metformina zastosowana w terapii skojarzonej z sitagliptyną wykazuje działanie addycyjne. Działanie inhibitorów DPP-4 nie jest równoważne z egzogennym podaniem inkretyn. Jak uprzednio wspomniano u pacjentów z cukrzycą typu 2 dochodzi do zmniejszenia wydzielania GLP-1, przy czym dodatkowo stężenie GLP-1 nie wykazuje liniowej zależności od stopnia zahamowania DPP-4. Stosowanie inhibitorów DPP-4 związane jest z niewielkim ryzykiem wystąpienia hipoglikemii na czczo i w okresach międzyposiłkowych. Spowodowane jest to wydzielaniem GIP i GLP-1 w okresie okołoposiłkowym oraz wpływem inhibitorów DPP-4 na stężenia inkretyn jedynie w zakresie fizjologicznym. Ryzyko niedocukrzeń wzrasta nieznacznie w przypadku stosowania inhibitorów DPP-4 w terapii skojarzonej, zwłaszcza z pochodnymi sulfonilomocznika. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi występującymi podczas terapii inhibitorami DPP-4 są objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak: bóle brzucha, nudności, wymioty czy biegunki. Wśród innych objawów ubocznych również stwierdzano występowanie infekcji górnych dróg oddechowych, zwłaszcza nosogardzieli, infekcje dróg mo-

czowych, bóle głowy, obrzęki obwodowe, bóle stawowe i bóle kończyn, jednakże w większości badań klinicznych częstość występowania powyższych objawów była zbliżona lub nieznacznie większa w grupie leczonej inhibitorem DPP-4 w porównaniu do DPP-4 na masę ciała. Sitagliptyna jest pierwszym inhibitorem DPP-4 stosowanym



w leczeniu. Szacuje się, że jej zastosowanie powoduje zmniejszenie poziomu HbA1c o około 0,6-0,8 proc. Podana w jednorazowej dawce wchłania się z przewodu pokarmowego w sposób niezależny od rodzaju spożytego posiłku. Sitagliptyna w niewielkim stopniu metabolizowana jest w wątrobie, głównie przy udziale cytochromu CYP 3A4, a także CYP 2C8 i wydalana w 87

proc. z moczem, a w pozostałej części z kałem. Dawką rekomendowaną jest 100 mg leku stosowanego w monoterapii lub leczeniu skojarzonym. Okres półtrwania leku wynosi około 12,4 godziny. W przypadku niewydolności nerek zaleca się redukcję dawki do 50mg (przy GFR 30-50 ml/min) i 25 mg (gdy GFR <30 ml/min) przyjmowanej raz dziennie. Badania kliniczne z wykorzystaniem innego inhibitora DPP-4 - Vildagliptyny zostały rozpoczęte później. W badaniach 3 fazy wykazano, że vildagliptyna w dawkach 25-100 mg/dobę, stosowana zarówno w mono- jak i politerapii ma zdolność obniżania poziomu HbA1c o ok. 0,8-1 proc. Nieco lepszy efekt hipoglikemizujący pod postacią redukcji HbA1c o 1,7-1,9 proc. osiągnęto stosując vildagliptynę w połączeniu z pioglitazonem. W innych badaniach podawanie Vildagliptyny z pochodną sulfonilomocznika i lekiem z grupy tiazolidynodionów było dobrze tolerowane i nie zaobserwowano wzajemnego wpływu na farmakokinetykę stosowanych leków.

Inhibitory DPP-4, ze względu na akceptowalną drogę podawania, niskie ryzyko hipoglikemii, niewielką ilość objawów niepożądanych oraz możliwość stosowania z innymi lekami hipoglikemizującymi stanowią ciekawą i obiecującą alternatywę w leczeniu cukrzycy typu 2.

Leki inkretynowe stanowią ciekawy i wydaje się pożyteczny sposób leczenia, i pierwsze wyniki są zachęcające. Wymagają one jednak dalszych obserwacji.

Prof. dr hab. n. med. Ida Kinalska