

Nowe leki przeciwcukrzycowe – patofizjologia i kliniczna farmakologia agonistów receptorów GLP-1 (inkretynomimetyków) i inhibitorów dwupeptydylopeptydazy-IV (inhibitorów degradacji inkretyn)

New antidiabetic drugs – pathophysiology and clinical pharmacology of the agonists of the GLP - 1 receptor (incretinomimetics) and the inhibitors of the dipeptidyl peptidase-IV (incretin enhancers)

dr n. med. Zofia Szczeklik-Kumala

z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii II Wydziału Lekarskiego WUM
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Czech

Streszczenie

W artykule omówiono zaburzenia stwierdzane w obrębie wysp trzustkowych u pacjentów z cukrzycą typu 2. U osób z cukrzycą, obok wielu zaburzeń omówionych we wstępie artykułu stwierdza się, upośledzenie efektu inkretynowego. Oznacza on zwiększenie sekrecji insuliny po posiłku lub obciążeniu glukozą doustnie, w porównaniu do wpływu glukozy podanej dożylnie. Efekt inkretynowy kształtuje 50–70% odpowiedzi insulinowej na posiłek u osób zdrowych. Wykazano, iż wystąpienie efektu inkretynowego zachodzi za pośrednictwem peptydów: 1) GLP-1 (glukagonopodobny peptyd –1) oraz 2) GIP (*glucose - dependent insulinotropic peptide*) (peptyd żołądkowo-jelitowy). Określa się je mianem inkretyn. Aktywacja receptorów inkretynowych (receptorów GLP-1 oraz GIP) komórek beta prowadzi do zwiększenia poziomów wewnątrzkomórkowego cAMP i zjonizowanego wapnia, a następnie do nasilenia uwalniania insuliny zależnie od poziomów glukozy. Odpowiedzialna za fizjologiczną degradację inkretyn jest dwupeptydylopeptydaza-IV. Nowe grupy leków przeciwcukrzycowych obejmują 1) agonistów receptorów inkretynowych (droga podania podskórna) oraz 2) inhibitory dwupeptydylopeptydazy-IV. Wprowadzenie takiej grupy leków, o nowym mechanizmie działania umożliwi wielu pacjentom na wydłużenie okresu terapii cukrzycy typu 2, wyłącznie za pomocą doustnych leków przeciwcukrzycowych. Terapia skojarzona wykorzystuje w ten sposób różne mechanizmy działania leków i zwiększa ich skuteczność. Z uwagi na to iż, inhibitory DPP-IV nie zmniejszają masy ciała, szczególnie pożądaną opcją terapeutyczną jest kojarzenie inhibitora DPP-IV z metforminą.

Wdrożenie do terapii cukrzycy typu 2 leku będącego agonistą receptora GLP-1 lub leku – inhibitora DPP-IV wskazane jest wtedy, gdy kontrola cukrzycy przy zastosowaniu zmian w stylu życia oraz metforminy jest niezadowolająca. Możliwe jest także na tym etapie dołączenie trzeciego leku (pochodnej sulfonilomocznika, glinidu, akarbozy) – leków o różnych mechanizmach działania.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, inkretyny, glukagonopodobny peptyd-1, dwupeptydylopeptydaza-IV

Summary

The presented paper at the beginning, discusses the pathophysiology of β -cells in diabetes mellitus type 2 including the phenomenon of “incretins”. The term – incretin effect – means an increase in insulin secretion after glucose given orally or after a meal in a comparison with an effect on the insulin secretion after glucose given intravenously. The incretin effect is responsible for 50–70% insulin secretion in a healthy person. This effect is dependent on two peptides: GLP-1 (glucagon like peptide - 1) and GIP (glucose - dependent insulinotropic peptide). These two peptides are termed incretins. An activation of the incretin receptors (GLP-1 receptors and GIP receptors) present on the surface of beta cells leads to an increase of cAMP level and calcium levels inside the beta cells. The consequence of these changes is an increased exocytosis and a release of insulin which is dependent on glucose levels. The enzyme called dipeptidyl peptidase IV is physiologically responsible for a degradation of the incretins in plasma. This knowledge was used to create new antidiabetic medicines. This new group of medicines consists of the agonists of the incretins receptors (they are administered subcutaneously) and the dipeptidyl peptidase-IV inhibitors (given orally). The oral way of an administration, which is very comfortable for a patient, is one of the advantages of DPP-IV inhibitors. The creation of these new medicines allow the diabetics type 2 to prolong a period of diabetes mellitus when the orally given medicines are effective. These medicines are a new tool in the therapy of diabetes type 2. They can be used in a combined therapy. In such a therapy different mechanisms of acting are used to gain a better therapeutic effectiveness. A particularly useful therapeutic option is a combination of DPP-IV inhibitors with metformin because DPP-IV inhibitors do not decrease a weight (most diabetics type 2 are overweighted).

The implementation of GLP-1 agonist or DPP-IV inhibitor to the therapy of diabetes type 2 is indicated in the situations when a control of diabetes is unsatisfied with a use of life style changes and metformin. At this stage of a treatment, a third medicine can be joined to benefit from different mechanisms of acting.

Key words: diabetes mellitus type 2, incretins, glucagon like peptide-1 (GLP-1), dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV)