

Agata Miśkiewicz, Andrzej Więcek

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Wildagliptyna – zastosowanie w przewlekłej chorobie nerek oraz u osób w starszym wieku

Vildagliptin in patients with chronic kidney disease and in the elderly

Streszczenie

Nefropatia cukrzycowa (cukrzycowa choroba nerek) jest jednym z późnych powikłań cukrzycy i stanowi obecnie najczęstszą przyczynę rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego z powodu schyłkowej niewydolności nerek. Leczenie cukrzycy u osób starszych lub z przewlekłą chorobą nerek (PChN), zwłaszcza już dializowanych, stanowi nadal duże wyzwanie terapeutyczne. W związku z nerkowym metabolizmem i eliminacją wielu leków dawki muszą być dostosowywane do stopnia wydolności nerek w celu uniknięcia epizodów hipoglikemii. Coraz częściej zalecana jest terapia skojarzona, w której istotną rolę odgrywają ostatnio inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV, a wśród nich wildagliptyna. Takie leczenie prowadzi do zmniejszenia glikemii na czczo i po posiłku oraz zmniejszenia stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), bez zwiększania ryzyka epizodów hipoglikemii i zwiększania masy ciała. Wildagliptyna poprzez działanie plejotropowe obniża również ciśnienie tętnicze, ma korzystny wpływ na profil lipidowy i wykazuje działanie nefroprotecyjne. Z powodzeniem może być stosowana u chorych na PChN (w tym również leczonych powtarzanymi dializami) i u osób w starszym wieku.

Słowa kluczowe

cukrzyca typu 2, wildagliptyna, inhibitory peptydazy dipeptydylowej 4 (inhibitory DPP-4), glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1), inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), osoby starsze, przewlekła choroba nerek

Abstract

Diabetic kidney disease is the leading cause of end-stage renal disease and the main cause of renal replacement therapy. Treatment of diabetic patients is challenging especially among older patients and in patients with chronic kidney disease (especially those on dialysis). Many commonly used drugs in patients with diabetes type 2 may generate a risk of medication-induced hypoglycemia and require dose reduction in various stages of chronic kidney disease. Combination therapy instead of monotherapy becomes widely accepted and dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors, as a relatively new class of non-insulin glucose-lowering agents play an increasing role. Among which vildagliptin has a beneficial effect on glycaemic control. The decrease in blood concentration of glycated hemoglobin (HbA_{1c}), fasting plasma glucose concentration, and improvement of lipid profiles without increasing weight and the risk of hypoglycaemia are very encouraging. Due to its pleiotropic effects vildagliptin reduces also blood pressure, improves lipid metabolism and exerts a nephroprotective effect. It can be also successfully used in the elderly subjects, in patients with chronic kidney disease as well as in dialysis patients.

Key words

diabetes mellitus type 2, vildagliptin, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4-inhibitors), glucagon-like peptide 1 (GLP-1), sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors, elderly subjects, chronic kidney disease

Wstęp

Postęp w dziedzinie medycyny, umożliwiający wczesną profilaktykę, nowoczesną diagnostykę i leczenie zarówno chorób zakaźnych, jak i przewlekłych chorób niezakaźnych, oraz przemiany socjoekonomiczne doprowadziły do istotnego wydłużenia życia, zwłaszcza w krajach rozwiniętych. W Polsce w 2014 r. osoby w wieku 60 lat i więcej stanowiły 22% populacji (8,5 mln/38,5 mln), ze spodziewanym wzrostem do końca 2050 r. do 40,4% (według danych Głównego Urzędu Statystycznego z 2014 r.) [1]. W związku ze starzeniem się społeczeństw jednym z najbardziej istotnych, globalnych problemów zdrowotnych staje się szybki wzrost częstości występowania cukrzycy. Według Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) do 2030 r. cukrzyca będzie chorobą stanowiącą siódmą najczęstszą przyczynę zgonów na świecie. Ogurtsova i wsp. [2] przewidują, że do 2040 r. liczba osób dorosłych (od 20. do 79. roku życia) chorujących na cukrzycę wzrośnie z 415 mln do 642 mln (z 8,8% do 10,4% populacji). Nefropatia cukrzycowa jest jednym z najistotniejszych późnych powikłań cukrzycy. Pomimo coraz lepszej opieki diabetologicznej cukrzycowa choroba nerek wciąż dotyczy 20–40% chorych i stanowi główną przyczynę rozwoju schyłkowej niewydolności nerek i konieczności rozpoczynania leczenia nerkozastępczego [3].

Leczenie cukrzycy u osób z przewlekłą chorobą nerek

Dążenie do optymalnej kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej (oraz prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego i stężenia lipidów w surowicy) może zapobiec uszkodzeniu nerek u chorych na cukrzycę. Zmiana stylu życia u większości chorych nie jest jednak wystarczająca, aby osiągnąć pożądaną kontrolę glikemii, dlatego u wielu z nich konieczne jest zastosowanie leków doustnych lub insulinoterapii. Ważna jest indywidualizacja leczenia i niejednokrotnie zastosowanie terapii skojarzonej. W związku z nerkowym metabolizmem i eliminacją wielu leków dawki muszą być dostosowane do stopnia wydolności nerek. Warto przypomnieć, że po 40. roku życia wskaźnik przesączania kłębuszkowego obniża się o około 10 ml/min/1,73 m²/10 lat, dlatego też u osób starszych leki zazwyczaj muszą być zalecane w zmniejszonych dawkach. Wybór terapii u osób w podeszłym wieku jest trudniejszy także ze względu na współistnienie wielu innych chorób [4]. Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium 4.–5. oraz chorzy dializowani z powodu schył-

kowej niewydolności nerek – w związku ze zmniejszonym klirensiem insuliny i większości doustnych leków przeciwcukrzycowych oraz ze względu na zmniejszenie nerkowej glukoneogenezy – są narażeni na większe ryzyko epizodów hipoglikemii, co jest szczególnie niebezpieczne w populacji osób starszych (zwiększone ryzyko zaburzeń układu sercowo-naczyniowego i złamań w wyniku upadku). Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego i Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego podstawowym lekiem zalecanym w terapii cukrzycy jest metformina, która dodatkowo ma udowodnione działanie kardioprotekcyjne [6]. Ze względu na ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej nie jest jednak zalecana u chorych z PChN w stadium 4. i 5. (tab. 1) [7, 8].

Inhibitory peptydazy dipeptydylowej 4

Stosunkowo nową opcję terapeutyczną w cukrzycy typu 2 stanowią leki inkretynowe, w tym inhibitory peptydazy dipeptydylowej 4 (inhibitory DPP-4; *dipeptidyl peptidase-4 inhibitors*): sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna, alogliptyna (nieдоступna w Polsce) i teneligliptyna (nieдоступna w Polsce).

Pomimo osiągnięcia podobnego końcowego efektu terapeutycznego leki te mają różne struktury molekularne i nieco odmienny mechanizm działania (m.in. wildagliptyna na długi czas przyłącza się do centrum aktywnego DPP-4, natomiast sitagliptyna działa poprzez kompetycyjną inaktywację DPP-4) [9]. Sitagliptyna, wildagliptyna i saksagliptyna podlegają eliminacji nerkowej, podczas gdy linagliptyna – metabolizowana w wątrobie i wydaleni z żółcią [10]. Metabolizm wildagliptyny jest złożony – u człowieka znaczna część dawki wildagliptyny, bo 69%, jest metabolizowana, a nerka może być jednym z głównych narządów przyczyniających się do hydrolizy wildagliptyny do jej głównego nieczynnego metabolitu. Również DPP-4 częściowo przyczynia się do hydrolizy wildagliptyny, ale cząsteczka ta nie jest metabolizowana za pośrednictwem enzymów CYP 450 w wymiernych ilościach [11].

Dawkowanie inhibitorów DPP-4 i metforminy w zależności od wielkości przesączania kłębuszkowego (*estimate glomerular filtration rate* – eGFR) przedstawiono w tabeli 1 [7, 8].

Spośród inhibitorów DPP-4 wildagliptyna bardzo skutecznie przyczynia się do optymalnej kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej, bez istotnych dobowych wahań glikemii [14].

Tabela 1. Dawki inhibitorów DPP-4 i metforminy w zależności od czynności wydalniczej nerek [7, 8]

Lek	eGFR > 60 ml/min	eGFR 30–59 ml/min		eGFR < 30 ml/min	Leczenie nerkozastępcze
wildagliptyna	100 mg/dobę	50 mg/dobę		50 mg/dobę	50 mg/dobę
sitagliptyna	100 mg/dobę	50 mg/dobę		25 mg/dobę	25 mg/dobę
saksagliptyna	5 mg/dobę	2,5 mg/dobę		2,5 mg/dobę	2,5 mg/dobę
linagliptyna	5 mg/dobę	5 mg/dobę		5 mg/dobę	5 mg/dobę
alogliptyna	12,5–25 mg/dobę	?		?	?
metformina	brak przeciwwskazań – dawkę dostosować indywidualnie	eGFR 45–59 ml/min wskazane kontynuowanie leczenia metforminą, wskazana kontrola czynności wydalniczej nerek co 3–6 miesięcy	eGFR 30–44 ml/min przeciwwskazane rozpoczęcie leczenia metforminą, ale można kontynuować, zmniejszając wcześniej zalecane dawki o 50%, wskazana kontrola czynności wydalniczej nerek co 3 miesiące	przeciwwskazana	przeciwwskazana

Mechanizm działania wildagliptyny

Wildagliptyna w dawce 50–100 mg/dobę przez zahamowanie aktywności DPP-4 zwiększa stężenie endogennego glukagonopodobnego peptydu 1 (*glucagon-like peptide-1* – GLP-1), istotnie zmniejszając stężenie glukozy na czczo i po posiłku oraz zmniejszając stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) [8, 13, 15]. Prawdopodobny mechanizm działania inhibitorów DPP-4 przedstawiono na rycinie 1. Warto podkreślić obserwowane efekty działania wildagliptyny (w tym także istotne statystycznie w porównaniu z placebo zmniejszenie stężenia HbA_{1c}) również u chorych w zaawansowanym stadium PChN [12, 13, 16]. Wyniki badań na gryzoniach wykazały ponadto, że wildagliptyna, jak również sitagliptyna, zapobiega apoptozie komórek β wysp Langerhansa trzustki, a poprzez zwiększenie ich masy poprawia ich wrażliwość zarówno w odpowiedzi na hiper-, jak i hipoglikemię, zwiększając insulinowrażliwość i redukując wydzielanie glukagonu [5, 8, 10].

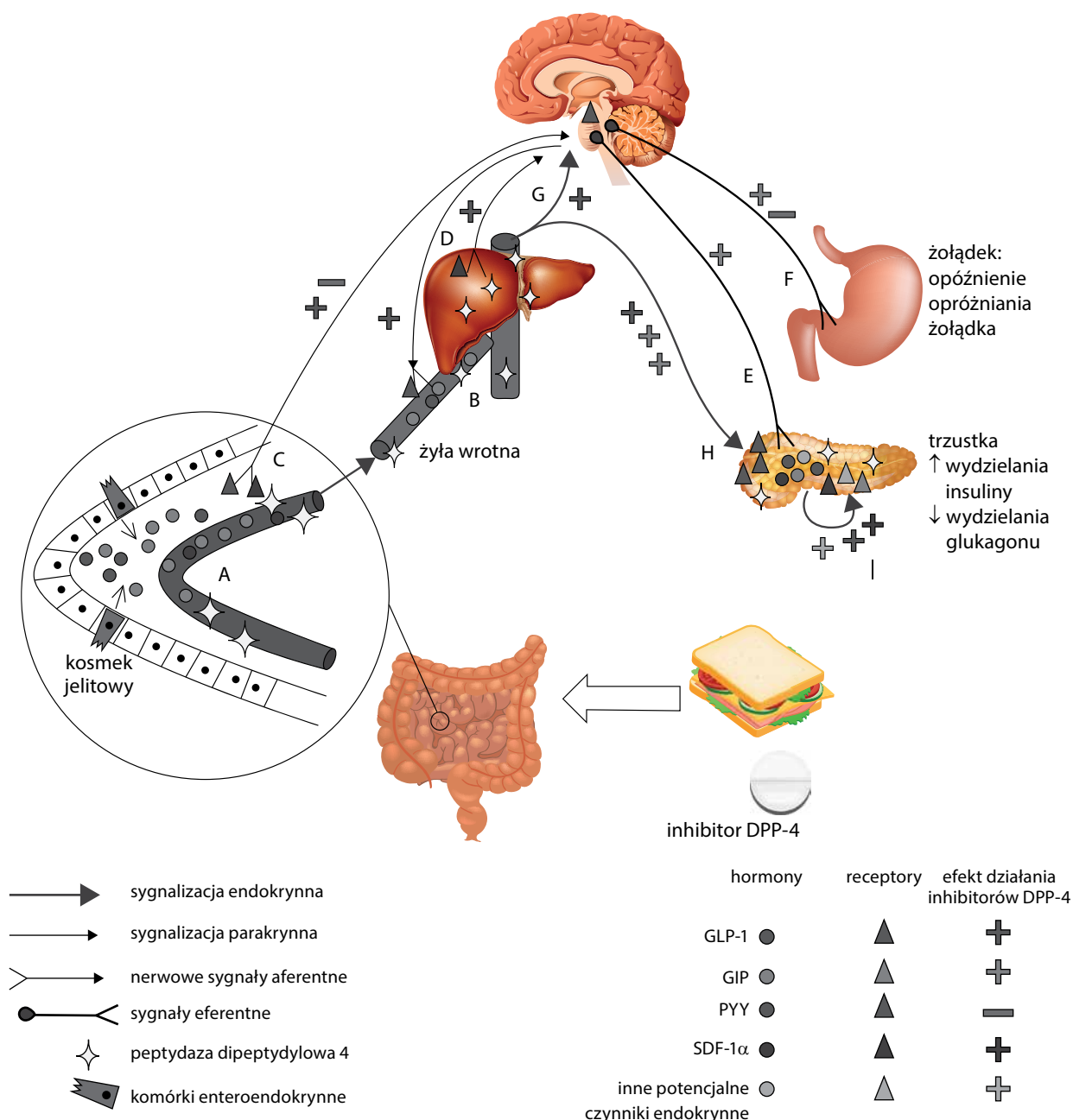
W przeciwieństwie do agonistów GLP-1 zastosowanie wildagliptyny nie prowadzi do pojawienia się ponadfizjologicznych stężeń GLP-1 i nie powoduje poposiłkowego zalegania pokarmu w żołądku [10]. U osób w podeszłym wieku (> 70 lat) wykazano tendencję do występowania podwyższonych stężeń glukagonu w surowicy, co może skutkować większą skutecznością inhibitorów DPP-4 w tej grupie chorych [17]. Zaleca się, aby przy prawidłowej czynności wydalniczej nerek leczenie wildagliptyną rozpocząć od

dawki 2 × 50 mg w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą [15] i redukować dawkę do 50 mg/dobę przy klirensie kreatyniny < 60 ml/min.

Pleiotropowe działanie wildagliptyny

Jak już wspomniano, wildagliptyna wykazuje działanie pleiotropowe poprzez wpływ na receptory dla GLP-1 obecne w różnych tkankach.

Nagashima i wsp. [18] wykazali działanie przeciwmiażdżycowe inhibitorów DPP-4 wynikające ze zdolności hamowania aktywowanych makrofagów, zmniejszenia wytwarzania cytokin prozapalnych i transkrypcyjnego kompleksu białkowego NF-κB (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) [9]. Ponadto Evans i wsp. [19] w 24-tygodniowej obserwacji opisali korzystny wpływ wildagliptyny na profil lipidowy (na czczo zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL oraz zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL i zmniejszenie stężenia triglicerydów po posiłku) wynikający z jednoczesnego zmniejszenia jelitowego wchłaniania tłuszczów oraz zmiany ich wątrobowego metabolizmu [10]. Podczas terapii wildagliptyną zaobserwowano również wzrost stężenia adiponektyny w surowicy, co dodatkowo tłumaczy wspomniane wcześniej działanie przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe tego leku [20]. Wykazano, że wildagliptyna zwiększa wytwarzanie tlenu azotu (wynik pobudzenia przez GLP-1 aktywności syntazy tlenu azotu), co wiąże się z korzyst-



Rycina 1. Prawdopodobny mechanizm działania inhibitorów DPP-4. W odpowiedzi na posiłek w błonie śluzowej przewodu pokarmowego (głównie jelita krętego i okrężnicy) są wydzielane inkretyny (glukagonopodobny peptyd 1 – GLP-1 i glukozależny peptyd insulinotropowy – GIP), które szybko ulegają rozkładowi pod wpływem peptydazy dipeptydylowej 4 (DPP-4) obecnej na powierzchni komórek śródbłonka oraz w postaci wolnej w osoczu (A). Dalsza inaktywacja inkretyn następuje podczas przejścia przez wątrobę, a także w łożysku naczyniowym (B). GLP-1 pobudza nerwy błędne w obrębie ściany jelita oraz nerwy aferentne w wątrobie (D), doprowadzając do zwiększenia wydzielania przez komórki wysp Langerhansa trzustki insuliny i zmniejszenia wydzielania glukagonu (E) oraz opóźnienia opróżniania żołądka (F). Podobne działanie wykazuje polipeptyd Y (PYY) poprzez wpływ na czuciowe neurony aferentne w jelicie. Niektóre substraty hormonalne DPP-4 wykazują oporność na działanie inhibitora i mogą bezpośrednio oddziaływać na narządy docelowe – mózg (G) i trzustkę (H). W obrębie wysp trzustkowych wydzielanie insuliny i glukagonu jest regulowane na drodze parakrynną przez GLP-1 i czynnik pochodzący z komórek zrębu SDF-1α, a także peptyd aktywujący cyklazę adenylową przysadki (PACAP). Inhibitory DPP-4 zwiększają stężenie GLP-1, GIP i SDF-1α, tym samym wydłużając czas ich działania. Na rycinie przedstawiono szlaki przekazywania sygnałów nerwowych i parakrynną po posiłku bez lub po zastosowaniu inhibitora DPP-4 [33]

nym wpływem tego leku na funkcję śródbłonka naczyń i – wraz ze zmniejszeniem stężenia prostaglandyn oraz neuropeptydu Y w surowicy (związek, który wzmacnia naczyniozwężające działanie nor-

adrenaliny oraz stymuluje angiogenezę, proliferację i różnicowanie adipocytów) – przyczynia się do obniżenia ciśnienia tętniczego (obserwowano spadek ciśnienia skurczowego z 132,5 do 129,8 mm Hg

oraz rozkurczowego z 81,2 do 79,6 mm Hg) [10]. Wildagliptyna wykazuje także działanie nefroprotektcyjne, bezpośrednio poprzez zmniejszenie nerkowego wytwarzania wolnych rodników tlenowych i zmniejszenie albuminurii, pośrednio w wyniku wyżej wspomnianego obniżenia ciśnienia tętniczego. W badaniu przeprowadzonym w Medical College of Wisconsin (USA) [21] na modelu zwierzęcym wykazano, że ciągły wlew dożylny GLP-1 prowadzi do zwiększenia eGFR i natriurezy. Podobne wnioski przedstawili Gutzwiller i wsp. [23], wykazując, że u otyłych mężczyzn z insulinoopornością pod wpływem GLP-1 dochodzi do zwiększenia natriurezy oraz zmniejszenia eGFR, podczas gdy u zdrowych ochotników zwiększenie natriurezy było zależne od dawki GLP-1 i nie wpływało na czynność wydalniczą nerek. Tłumaczy się to naczyniorozszerzającym działaniem GLP-1 oraz zmniejszeniem reabsorpcji sodu w kanalikule proksymalnym, co prowadzi do zmniejszenia gradientu stężeń w rdzeniu nerki. Ponadto gliptyny wydają się wpływać na zwiększenie diurezy i natriurezy poprzez zmniejszenie liczby transporterów NHE3 (transporter sodu rozmieszczony wzdłuż nefronu) lub też w wyniku upośledzenia ich czynności na skutek zmniejszenia stężenia DPP-4 [10].

Wildagliptyna a skuteczność innych terapii przeciwcukrzycowych

Warto podkreślić, że ekspresja DPP-4 została potwierdzona zarówno w kłębuszkach nerkowych, cewkach proksymalnych, podocytach, jak i komórkach mezangium. Hiperglikemia prowadzi do zmniejszenia stężenia GLP-1 i liczby jego receptorów w nerkach, podobnie jak zapalenie nerek może powodować wzrost DPP-4. U gryzoni z kłębuszkowym zapaleniem nerek (KZN) wykazano całkowite ustąpienie białkomoczu oraz rozplemu komórek mezangium po zastosowaniu przeciwciała monoklonalnego przeciwko DPP-4, co – jak się przypuszcza – było spowodowane supresją kaskady układu dopełniacza. Nie można wykluczyć, że w przyszłości takie postępowanie znajdzie zastosowanie również w leczeniu KZN o podłożu immunologicznym [10]. W podwójnie zaślepionym badaniu z randomizacją trwającym 24 tygodnie porównano monoterapię wildagliptyną z monoterapią metforminą u chorych powyżej 65. roku życia (średnia wieku 71 lat). W badaniu tym wykazano, że wildagliptyna w dawce 1 × 100 mg/dobę jest skuteczną i dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną u osób w starszym wieku (uzyskano istotne zmniejszenie stężenia HbA_{1c} bez

zwiększenia masy ciała lub epizodów hipoglikemii) [17]. Metaanaliza 14 badań [9] wykazała, że po zastosowaniu inhibitorów DPP-4 dochodzi do znaczącego zmniejszenia stężenia HbA_{1c}, bez epizodów hipoglikemii, ale nie są one skuteczniejsze niż długo działający analog GLP-1 albiglutyd lub pochodna sulfonilomocznika (gliklazyd lub glimepiryd). Autorzy podkreślali, że im wyższe było wyjściowe stężenie HbA_{1c}, tym większy spadek obserwowano po zastosowaniu inhibitorów DPP-4. Badanie GALIANT [22, 24] stanowiło retrospektywną analizę bezpieczeństwa terapii skojarzonej wildagliptyną lub lekami z grupy tiazolidinedionów z metforminą. Po łącznym stosowaniu gliptyny z metforminą częściej obserwowano zawroty głowy, a po zastosowaniu glitazonów z metforminą częściej opisywano wystąpienie obrzęków, zakażenia układu moczowego i biegunek.

Leczenie cukrzycy wildagliptyną u chorych z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek

Jak już wspomniano, w badaniach doświadczalnych na zwierzętach udowodniono nefroprotektcyjne działanie wildagliptyny wynikające ze zmniejszenia białkomoczu, zwolnienia procesów szklwienia i bliźnowacenia kłębuszków nerkowych oraz zmniejszenia apoptozy komórek nabłonka cewek nerkowych. Zarówno wcześniej wspomniane badanie GALIANT, jak i badanie INTERVAL potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wildagliptyny u chorych z łagodną przewlekłą niewydolnością nerek w porównaniu z chorymi z prawidłową czynnością wydalniczą nerek. Podobnie Schweizer i wsp. potwierdzili skuteczność i dobrą tolerancję wildagliptyny u osób starszych z cukrzycą typu 2 i PChN w stadium G2-G3a [17]. U chorych z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek zastosowanie wildagliptyny prowadziło do znaczącego zmniejszenia stężenia HbA_{1c} w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo, bez nasilenia występowania takich działań niepożądanych, jak hipoglikemia czy zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych lub trzustkowych. Podobny efekt obserwowano u chorych z ciężką niewydolnością nerek (eGFR < 30 ml/min), u których wildagliptynę dołączono do insulinoterapii [25].

Leczenie cukrzycy u chorych dializowanych

Leczenie cukrzycy u chorych leczonych nerkozaścępczo stanowi duże wyzwanie w związku z ograniczoną liczbą leków możliwych do zastosowania.

Podstawowe leki, takie jak metformina, inhibitory glukozydazy czy inhibitory SGLT-2, są przeciwskazane, pozostałe – ze względu na bardzo duże ryzyko kumulacji i związanych z nią epizodów hipoglikemii – muszą być stosowane z ostrożnością w mniejszych dawkach. Chorzy leczeni nerkozastępczo mogą otrzymywać sitagliptynę, alogliptynę, linagliptynę i wildagliptynę niezależnie od pory dializy, podczas gdy saksagliptyna powinna być stosowana 4 godziny po jej zakończeniu, gdyż dawka leku podczas dializy ulega redukcji o 23% [9]. Ito i wsp. [26] wykazali, że podawanie wildagliptyny pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek lub dializowanym pozwala na uzyskanie zmniejszenia stężenia HbA_{1c} oraz zmniejszenie poposiłkowego stężenia glukozy w surowicy i nie prowadzi do wystąpienia epizodów hipoglikemii lub uszkodzenia wątroby. Dotąd nie ustalono jednak jednoznacznie, czy w przyszłości leki z tej grupy mogą być alternatywą dla insuliny u chorych z cukrzycą typu 2 leczonych nerkozastępczo. Warto wspomnieć, że najlepszą metodą leczenia schyłkowej niewydolności nerek jest przeszczepienie nerki. Jednym z powikłań po tym zabiegu, wynikającym z konieczności przyjmowania leków immunosupresyjnych, może być cukrzyca potransplantacyjna. Jej wystąpienie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem utraty przeszczepionego narządu oraz z większym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. W patogenezie cukrzycy potransplantacyjnej istotną rolę odgrywa niedostateczne wydzielanie insuliny – w przeciwieństwie do cukrzycy typu 2, gdzie główną przyczyną jest insulinooporność. Dlatego inhibitory DPP-4 poprzez swój ochronny wpływ na komórki β wysp Langerhansa trzustki, zmniejszenie stresu oksydacyjnego i wytwarzania wolnych rodników oraz dzięki właściwości obniżania ciśnienia tętniczego wydają się również cenną opcją terapeutyczną u tych chorych. Jednocześnie należy podkreślić, że inhibitory DPP-4, wykazując działanie ochronne wobec komórek β wysp Langerhansa trzustki, zapobiegają apoptozie tych komórek indukowanej przez steroidoterapię [27].

Interakcje lekowe i działania niepożądane wildagliptyny

Wildagliptyna nie jest substratem dla cytochromu P450, nie wpływa na metabolizm innych leków przez wątrobę i w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza (< 10%) [28]. Z tego względu

rzadko spotykane są interakcje wildagliptyny z innymi lekami, co jest korzystne szczególnie podczas terapii u osób starszych, u których często dochodzi do polipragmazji. W związku z powyższym lek można bezpiecznie stosować, nie obawiając się zmniejszenia lub zwiększenia skuteczności innych terapii lub pojawienia się czy nasilenia istotnych klinicznie działań niepożądanych. Warto jedynie wspomnieć o dwóch zaobserwowanych interakcjach. Zarówno inhibitory DPP-4, jak i inhibitory konwertazy angiotensyny (*angiotensin-converting-enzyme inhibitors* – ACEI) uczestniczą w metabolizmie substancji P. Z tego powodu badanie zależności pomiędzy jednoczesnym zastosowaniem wildagliptyny i ACEI a wystąpieniem obrzęku naczynioruchowego było w pełni uzasadnione. Choć częstość obrzęków naczynioruchowych była podobna dla poszczególnych gliptyn stosowanych w monoterapii, to przy jednoczesnej terapii z ACEI wildagliptyna częściej prowadziła do wystąpienia tego powikłania. Należy jednak podkreślić, że obrzęk naczynioruchowy ustępował u tych chorych w krótkim czasie po zaprzestaniu terapii [28]. W kilku badaniach opisano też wystąpienie objawów pemfigoidu (*bullous pemphigoid* – BP) spowodowanych podaniem gliptyn. Francuskie Towarzystwo Farmacji Klinicznej opisało 42 takie przypadki, obserwowane przede wszystkim u osób starszych. Objawy u chorych w większości ustępowały po zaprzestaniu stosowania inhibitorów DPP-4 [29].

Miejsce inhibitorów DPP-4 w terapii skojarzonej cukrzycy

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2018 r. metformina pozostaje lekiem pierwszego rzutu w terapii cukrzycy typu 2, jednakże w przypadku nietolerancji lub przeciwskazań do jej stosowania możliwe jest rozpoczęcie leczenia poprzez zastosowanie w monoterapii pochodnych sulfonilomocznika lub inhibitorów DPP-4, lub inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2), lub agonisty PPAR-γ. Wówczas inhibitory DPP-4 są szczególnie polecane u chorych z dużym ryzykiem niedocukrzeń oraz z nasiloną otyłością. W przypadku terapii skojarzonych lekami doustnymi metforminę można zastosować z każdym z leków z ww. grup, podobnie jak podczas stosowania insulinoterapii [34]. Ze względu na opisywane działanie nefroprotektoryjne szczególnie cenne może się okazać leczenie skojarzone z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2.

Mechanizm ich działania polega na wybiórczym hamowaniu kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 zlokalizowanego w cewce bliższej nefronu. Skuteczność działania flozyn w obniżaniu glikemii jest zależna od czynności wydalniczej nerek. Należy podkreślić, że stosowanie inhibitorów SGLT-2 jest przeciwwskazane w PChN w stadium 4. i 5. W badaniach oceniających wpływ flozyn w grupie chorych z upośledzoną czynnością nerek (eGFR ≥ 30 i < 60 ml/min/1,73 m² i wskaźnikiem albumina/kreatynina > 300 i ≤ 5000 mg/g) zaobserwowano początkowe pogorszenie filtracji kłębuszkowej z następczym powrotem do wartości wyjściowych po kilku tygodniach terapii. W tej grupie chorych Yale i wsp. [30] wykazali, że terapia kanagliflozyną prowadziła do zmniejszenia albuminurii i poprawy wskaźnika albumina/kreatynina w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo. Podobne wyniki (zmniejszenie ryzyka progresji nefropatii, wydłużenie czasu bez konieczności zastosowania leczenia nerkozastępczego oraz zmniejszenie ryzyka zgonu w związku z niewydolnością nerek) przedstawiono po przeprowadzeniu badania EMPA-REG OUTCOME porównującego wpływ empagliflozyny z placebo [31]. Wśród potencjalnych mechanizmów nefroprotektoryjnych wymienia się zmniejszenie: stężenia kwasu moczowego, albuminurii, ciśnienia tętniczego oraz aktywności współczulnego układu nerwowego. Asolim i wsp. [32] porównali wpływ dołączenia wildagliptyny (2 \times 50 mg/dobę) lub dapagliflozyny (1 \times 10 mg) z dotychczasową terapią metforminą. Wykazano istotne mniejsze (~15%) stężenie glukagonu w surowicy na czczo i po posiłku w grupie, w której zastosowano wildagliptynę, z równocześnie zwiększonym wydzielaniem insuliny i zwiększeniem stężenia hormonów inkretynowych. Różne mechanizmy działania ww. leków uzasadniają ich skuteczność w leczeniu skojarzonym. Inhibitory SGLT-2 przyczyniają się do zwężenia naczynia doprowadzającego krew do kłębuszka nerkowego (które ulega poszerzeniu m.in. w cukrzycy) i podobnie jak ACEI, które wykazują działanie naczyniorozkurczające w naczyniach odprowadzających, zmniejszają hiperfiltrację kłębuszkową [31]. W związku z powyższymi właściwościami wydaje się, że inhibitory SGLT-2 z lub bez inhibitorów DPP-4 mogą być dobrym uzupełnieniem armamentarium możliwości terapeutycznych u chorych z cukrzycą typu 2 i upośledzoną czynnością wydalniczą nerek. Zalecając ww. leki, zawsze należy pamiętać o działaniach niepożądanych, które zazwyczaj wiązały

się z większą częstością występowania zakażeń układu moczowo-płciowego (w stopniu większym niż w monoterapii z zastosowaniem inhibitorów DPP-4, ale mniejszym niż podczas monoterapii inhibitorami SGLT-2) oraz zwiększeniem stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL w surowicy.

Podsumowanie

Wildagliptyna, podobnie jak inne leki z grupy inhibitorów DPP-4, umożliwia znamienne obniżanie glikemii na czczo i glikemii poposiłkowej, jak również zmniejszenie stężenia HbA_{1c}. Jest lekiem dobrze tolerowanym i nie wywołuje istotnych działań niepożądanych (np. zwiększenia masy ciała, hipoglikemii czy hipowolemii). Powikłania związane z przyspieszonym rozwojem miażdżycy u chorych na cukrzycę typu 2, takie jak udar czy zawał serca, wciąż są główną przyczyną zgonów w tej grupie chorych, zwłaszcza gdy towarzyszy im cukrzycowa choroba nerek. Należy podkreślić, że inhibitory DPP-4, w tym wildagliptyna, ze względu na istotne działanie plejotropowe, takie jak korzystny wpływ na profil lipidowy, obniżenie ciśnienia tętniczego i działanie nefroprotektoryjne, wydają się naturalnym kandydatem do stosowania w tej grupie chorych. Ponadto inhibitory DPP-4 mogą być stosowane u osób z upośledzoną czynnością wydalniczą nerek. W dostępnych badaniach przeprowadzonych wśród osób starszych wykazano skuteczność wildagliptyny zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z insuliną czy metforminą również w tej grupie chorych.

Piśmiennictwo

1. Główny Urząd Statystyczny – Notatka z posiedzenia Sejmowej Komisji Polityki Senioralnej dotyczącego „Informacji Ministra Zdrowia na temat wpływu zmian demograficznych i starzenia się społeczeństwa na organizację systemu ochrony zdrowia i Narodowy Program Zdrowia” (w dniu 19.02.2016 r.).
2. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y i wsp. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 128: 40-50.
3. Gheith O, Gheith O, Farouk N i wsp. Diabetic kidney disease: worldwide difference of prevalence and risk factors. *J Nephropharmacol* 2015; 5: 49-56.
4. Gomółka M, Gumprecht J, Grzeszczak W. Inhibitory DPP-4 u osób starszych – bezpieczeństwo i skuteczność w jednym? *Ann Acad Med Siles* 2013; 67: 311-314.
5. Kujawska-Łuczak M, Hoffmann K. Wildagliptyna w terapii cukrzycy typu 2 – od teorii do praktyki klinicznej. *For Zab Metab* 2014; 5: 34-42.
6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA i wsp. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589.

7. Weber E, Badurek S, Muszytowski M. Leczenie farmakologiczne cukrzycy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. *Forum Nefrol* 2017; 10: 289-296.
8. Russo E, Penno G, Del Prato S. Managing diabetic patients with moderate or severe renal impairment using DPP-4 inhibitors: focus on vildagliptin. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; 6: 161-170.
9. Singh-Franco D, Harrington C, Tellez-Corrales E. An updated systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes with moderate to severe chronic kidney disease. *SAGE Open Med* 2016; 4:2050312116659090.
10. Coppolino G, Loporini C, Rivoli L i wsp. Exploring the effects of DPP-4 inhibitors on the kidney from the bench to clinical trials. *Pharmacol Res* 2018; 129: 274-294.
11. Galvus. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
12. Dongre N, Kothny W. Vildagliptin in renal impairment. *J Nephrol* 2014; 27: 349.
13. Chen Y, Men K, Li XF et al. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus patients with moderate to severe renal impairment: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 3502-3514.
14. Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, Paolisso G. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. *Diabetes Care* 2012; 35: 2076-2082.
15. He YL. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51: 147-162.
16. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q i wsp. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 947-954.
17. Schweizer A, Dejager S, Bosi E. Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 804-812.
18. Nagashima M, Watanabe T, Terasaki M i wsp. Native incretins prevent the development of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E knockout mice. *Diabetologia* 2011; 54: 2649-2659.
19. Evans M, Schweizer A, Foley JE. Blood pressure and fasting lipid changes after 24 weeks' treatment with vildagliptin: a pooled analysis in > 2,000 previously drug-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag* 2016; 12: 337-340.
20. Liu X, Men P, Wang Y i wsp. Impact of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on serum adiponectin: a meta-analysis. *Lipids Health Dis* 2016; 15: 204.
21. Yu M, Moreno C, Hoagland KM i wsp. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens* 2003; 21: 1125-1135.
22. Penno G, Garofolo M, Del Prato S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in chronic kidney disease and potential for protection against diabetes-related renal injury. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26: 361-373.
23. Gutzwiller JP, Hruz P, Huber AR i wsp. Glucagon-like peptide-1 is involved in sodium and water homeostasis in humans. *Digestion* 2006; 73: 142-150.
24. Banerji MA, Purkayastha D, Francis BH. Safety and tolerability of vildagliptin vs. thiazolidinedione as add-on to metformin in type 2 diabetic patients with and without mild renal impairment: a retrospective analysis of the GALIANT study. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 90: 182-190.
25. Trevisan R. The role of vildagliptin in the therapy of type 2 diabetic patients with renal dysfunction. *Diabetes Ther* 2017; 8: 1215-1226.
26. Ito M, Abe M, Okada K i wsp. The dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor vildagliptin improves glycemic control in type 2 diabetic patients undergoing hemodialysis. *Endocr J* 2011; 58: 979-987.
27. Haidinger M, Werzowa J, Hecking M i wsp. Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation – a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Transplant* 2014; 14: 115-123.
28. Mathieu C, Kozlovski P, Paldánus PM i wsp. Clinical safety and tolerability of vildagliptin – insights from randomised trials, observational studies and post-marketing surveillance. *Eur Endocrinol* 2017; 13: 68-72.
29. García-Díez I, Ivars-Lleó M, López-Aventín D i wsp. Bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Eight cases with clinical and immunological characterization. *Int J Dermatol* 2018; 57: 810-816.
30. Yale JF, Bakris G, Cariou B i wsp. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 463-473.
31. Seidu S, Kunutsor SK, Cos X i wsp. SGLT-2 inhibitors and renal outcomes in type 2 diabetes with or without renal impairment: A systemic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes* 2018; 12: 265-283.
32. Alsalm W, Persson M, Ahrén B. Different glucagon effects during DPP-4 inhibition versus SGLT-2 inhibition in metformin-treated type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1652-1658.
33. Andersen E, Deacon C, Holst JJ. Do we know the true mechanism of action of the DPP-4 inhibitors? *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 34-41.
34. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2018; 4: 1-94.

Adres do korespondencji:

Agata Miśkiewicz, Andrzej Więcek
 Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii
 i Chorób Wewnętrznych
 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
 ul. Francuska 20/24
 40-027 Katowice
 tel.: +48 32 255 26 95
 e-mail: awiecek@sum.edu.pl; af.miskiewicz@gmail.com