

## KOMENTARZ

dr n. med. Magdalena Rudnicka

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Dagmara Mirowska-Guzel

Wildagliptyna, należąca do grupy gliptyn, jest odwracalnym i kompetycyjnym inhibitorem enzymu DPP-4, a zahamowanie funkcjonowania tego białka skutkuje przedłużonym działaniem hormonów inkretynowych. Aktywność wildagliptyny objawia się korzystnie u osób z cukrzycą typu 2: nasila sekrecję insuliny przez komórki  $\beta$  trzustki w odpowiedzi na posiłek zawierający węglowodany i zapobiega hiperglikemii poposiłkowej, hamuje sekrecję glukagonu oraz zmniejsza wątrobową produkcję glukozy. Z kolei u osób z prawidłową glikemią wildagliptyna nie stymuluje wydzielania insuliny ani nie zmniejsza stężenia glukozy. Zatem lek poprzez wpływ na DPP-4 poprawia funkcję komórek  $\beta$  trzustki w sposób zależny od glukozy, czego odzwierciedleniem jest redukcja stężenia hemoglobiny glikowanej.

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) gliptyny stanowią ważny element terapii u pacjentów z cukrzycą typu 2. Stosowane są w monoterapii, w przypadku nietolerancji metforminy albo przeciwwskazań do jej zastosowania lub w terapii skojarzonej z innymi lekami hipoglikemizującymi. Obecnie na rynku polskim dostępne są produkty lecznicze w postaci tabletek zawierające 50 mg wildagliptyny. Wynika to z faktu, że dobową dawkę nie powinna przekraczać 100 mg, a okres półtrwania leku wymusza stosowanie 2 razy na dobę. Terapia dwuskładnikowa wildagliptyny z metforminą nie wymaga modyfikacji dawkowania żadnego z tych leków, co ma znaczenie praktyczne. Wytyczne PTD jasno precyzują, że gliptyny są preferowane u osób z nasiloną otyłością lub obarczonych dużym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Wiąże się to bezpośrednio z brakiem ich wpływu na masę ciała oraz małym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii po ich zastosowaniu.

Należy podkreślić, że wildagliptynę cechują bardzo dobra tolerancja, stosunkowo niewielka liczba działań niepożądanych oraz brak interakcji na poziomie enzymów wątrobowych typu cytochromu p450, co umożliwia jej bezpieczne stosowanie z innymi lekami. W związku z tym szczególne korzyści z przyjmowania wildagliptyny mogą osiągać pacjenci w podeszłym wieku, których najczęściej dotyczy problem polipragmazji. Jest to lek, któ-

ry może być podawany w niewydolności nerek. Ponadto jego stosowanie nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem demencji, co jest istotne w populacji geriatrycznej.

Białko DPP-4 jest enzymem z klasy proteaz obecnym w całym organizmie człowieka, a jego substratami są różne chemokiny, neuromodulatory i hormony. Dodatkowo DPP-4 ma zdolność do wiązania białek macierzy zewnątrzkomórkowej oraz jest składową układu odpornościowego (znane jako CD26, antygen powierzchniowy limfocytów T). Wszystko to wskazuje na plejotropową funkcję DPP-4 w organizmie. Wildagliptyna poprzez hamowanie aktywności DPP-4 może zatem wpływać nie tylko na gospodarkę węglowodanową, ale również na funkcjonowanie układu immunologicznego i neuroendokrynnego.

Wykazano, że wildagliptyna jest zdolna do ograniczania stanu zapalnego. Ponadto reguluje metabolizm lipidów oraz zmniejsza tworzenie komórek piankowatych makrofagów, które odgrywają kluczową rolę w tworzeniu i stabilności płytki miażdżycowej. Najnowsze badania na liniach komórkowych i modelach zwierzęcych wskazują na udział wildagliptyny m.in. w:

- kontrolowaniu powikłań nerkowych cukrzycy typu 2, poprzez hamowanie peroksydacji lipidów i zwiększanie aktywności enzymów antyoksydacyjnych
- łagodzeniu dysfunkcji mięśnia sercowego, poprzez wpływ na ścieżkę sygnalizacyjną kinazy mTOR
- łagodzeniu idiopatycznego zwłóknienia płuc, poprzez regulację macierzy zewnątrzkomórkowej
- zmniejszaniu degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej stawu w chorobie zwyrodnieniowej
- łagodzeniu odległych uszkodzeń nerek, które wystąpiły po wielokrotnym urazie niedokrwienia/uszkodzenia reperfuzyjnego wątroby.

Powyższe badania wskazują, że wildagliptyna jest wyjątkowa jako lek hipoglikemizujący. Poza korzystnym profilem farmakokinetycznym ma dodatkowe właściwości, dzięki którym może znaleźć z czasem o wiele szersze zastosowanie.