

# Układ inkretynowy kotów. Nowe metody terapii cukrzycy

Leszek Dziubdziela<sup>1</sup>, Michał Majewski<sup>2</sup>, Marcin Bojarski<sup>3</sup>

z Katedry i Zakładu Biochemii Wydziału Lekarskiego w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach<sup>1</sup>, Instytutu Weterynarii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej i Nauk o Zwierzętach Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu<sup>2</sup> oraz Kliniki Weterynaryjnej Giszowiec w Katowicach i Stowarzyszenia Śląska Poliklinika Weterynaryjna w Chorzowie<sup>3</sup>

Według definicji WHO cukrzyca jest zespołem zaburzeń metabolicznych skutkujących hiperglikemią spowodowaną zaburzeniami wydzielania i oddziaływania insuliny. Koty z uwagi na patomechanizm rozwoju choroby są grupą zwierząt, u których większość przypadków cukrzycy odpowiada definicji ludzkiej cukrzycy typu drugiego, dawniej nazywanej insulinoniezależną, związaną z dysfunkcją komórek  $\beta$  i insulinopornością. Liczba stwierdzanych przypadków cukrzycy u kotów stale wzrasta. Wynika to z rosnącej świadomości właścicieli co do konieczności regularnej oceny stanu zdrowia zwierząt i wzrostu wykrywalności

cukrzycy, ale również z częstości występowania otyłości i biernego trybu życia u kotów domowych. W zależności od badanej populacji szacuje się, że na cukrzycę choruje od 1 na 50 do 1 na 400 kotów (1). Kliniczną manifestację objawów hiperglikemii poprzedza u kotów zjawisko insulinoporności tkankowej, które na długi czas może być kompensowane poprzez hiperinsulinemię i pozostawać bez objawów hiperglikemii. Brak efektu hipoglikemizującego przy podaży insuliny na poziomie 1,5 U/kg m.c. można uznać za objaw insulinoporności. (2) Przebieg historii naturalnej cukrzycy typu drugiego w kontekście insulinoporności

i jej kompensacji ukazuje **rycina 1**. Dysfunkcja komórek  $\beta$  jest wynikiem odkładania się złogów amyloidu, mechanizmów lipotoksyczności oraz oddziaływania reaktywnych form tlenu i cytokin prozapalnych. Za rozwój insulinoporności mogą odpowiadać czynniki, takie jak otyłość, endokrynopatie (nadczynność kory nadnerczy), przyczyny jatrogenne (sterydoterapia, kontrola płodności progestagenami; 3). Molekularne mechanizmy insulinoporności u ludzi prezentuje **tabela 1**. Można przypuszczać, że wiele z tych oddziaływań występuje u kotów, jednak wymaga to potwierdzenia w dalszych badaniach. Za podstawową przyczynę insulinoporności uznaje się zaburzenia w funkcjonowaniu ścieżki sygnałowej z receptora insulinowego na skutek upośledzenia funkcji lub budowy sygnałowych białek pośredniczących. U otyłych kotów potwierdzono obniżoną ekspresję molekuł sygnałowych ścieżki receptora insulinowego, który dotyczy białek IRS-2 (białko substratowe receptora insulinowego) oraz enzymu 3-kinazy fosfatydyloinozytolu – PI3-K (4). Badania molekularne u kotów otyłych (predysponowanych do rozwoju insulinoporności) wykazały także wyraźny spadek ekspresji insulinozależnego

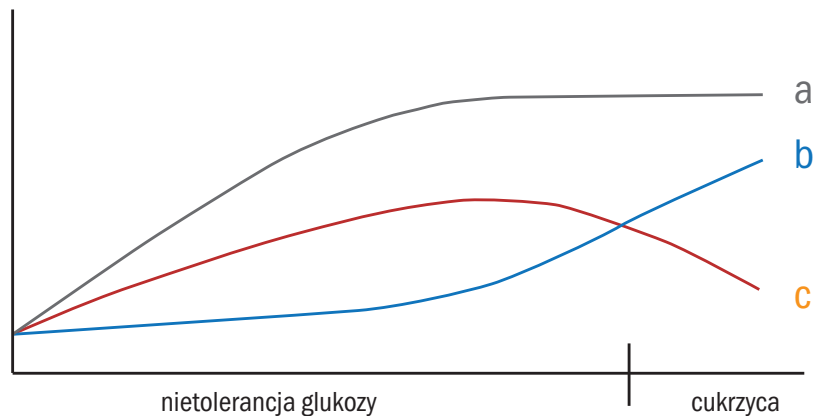
## Feline incretin system. New therapy for diabetes

Dziubdziela L.<sup>1</sup>, Majewski M.<sup>2</sup>, Bojarski M.<sup>3</sup>,  
 Departament and Division of Biochemistry, School  
 of Medicine in Katowice, Medical University of  
 Silesia in Katowice<sup>1</sup>, Veterinary Institute of Faculty  
 of Veterinary Medicine and Animal Sciences,  
 University of Life Sciences in Poznań<sup>2</sup>, Veterinary  
 Clinic Giszowiec in Katowice and Association of  
 Silesian Veterinary Polyclinics in Chorzów<sup>3</sup>

This article aims at the presentation of the new approach to the therapy of type 2 diabetes in cats. Incretins are gut-derived hormones, members of the glucagon superfamily, released in response to nutrients, mainly glucose and fat, ingestion. They exert a wide range of effects, including stimulation of pancreatic insulin secretion in a glucose-dependent manner and play an important role in the local gastrointestinal and whole-body physiology. "Incretin effect" is a well-known hormonal axis in humans. Two gut hormones were found to mediate insulin release in response to an oral glucose challenge: glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), secreted from the L-cells of the distal ileum and colon and glucagon-like peptide-1 (GLP-1), secreted from the K-cells in the duodenum and jejunum. Nowadays, incretin-based therapies are used for targeted treatment of type 2 diabetes mellitus. This article precisely describes the "incretin effect" and potential ways of modulating it with different types of drugs. A role of GLP-1 and GIP, in terms of glycaemic control was described along with differences between humans and cats. There are reports, suggesting that the use of incretin based therapies may improve overall glycaemic control and diabetes remission rate in cats. Therefore, recommended incretin drugs dosages for cats were presented. Also, few transient, side effects of incretin based therapies were pointed out. Overall, this review focuses on the new ways of more complex therapies of type 2 diabetes in cats.

**Keywords:** incretins, GLP-1, feline type 2 diabetes, incretin drugs, therapy, cats.

transportera glukozy – GLUT-4. To białko błonowe odpowiada za aktywny transport glukozy przez błonę komórkową do adipocytów i komórek mięśni szkieletowych.



Ryc. 1. Rozwój cukrzycy typu drugiego; a-insulinooporność tkankowa, b-poziom glikemii, c-poziom wydzielania insuliny

Zaburzenia jego funkcji także przyczyniają się do rozwoju insulinooporności. (5). Obserwowanie roli tkanki tłuszczowej jako aktywnego narządu endokrynnego w metabolizmie glukozy potwierdziło się także w przypadku kotów. Poziomy adiponektyny, hormonu stymulującego insulinowrażliwość w komórkach mięśniowych i wątrobowych (poprzez stymulację aktywowanej AMP kinazy białkowej i hamowanie szlaków anabolicznych) kształtują się na wyraźnie niższym poziomie u kotów z otyłością. (6). U ludzi obniżenie poziomu adiponektyny jest traktowane jako niezależny czynnik predysponujący do rozwoju cukrzycy typu drugiego. Dodatkowo, obserwowana wśród otyłych kotów, wzmożona sekrecja TNF-alfa (czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$ ) poprzez tkankę tłuszczową wpływa na skuteczność fosforylacji (aktywowania) białek substratów IRS-1 w ścieżce sygnałowej receptora insulinowego i obniża insulinowrażliwość w komórkach mięśniowych i wątrobowych (7). U kotów, podobnie jak u ludzi, za czynniki środowiskowe predysponujące do rozwoju cukrzycy uważa się: otyłość, wiek (powyżej 7 roku życia), brak aktywności fizycznej, płeć (predysponowane są samce) oraz czynniki genetyczne (rasa burmańska; 8).

Kryteria rozpoznania cukrzycy u kotów opierają się na powtarzających się wynikach hiperglikemii, po wykluczeniu odpowiedzi stresowej i potwierdzeniu glukozurii.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że odpowiedź stresowa rzadko skutkuje glikemią przekraczającą 288 mg/dl. Dopelnieniem diagnostyki mogą być badania odzwierciedlające poziom glikemii w dłuższym czasie, takie jak oznaczenie produktów glikacji białek: fruktozaminy (normy według różnych źródeł do 350–400  $\mu\text{mol/l}$ ) oraz glikowanej hemoglobiny (normy do 2,5%; 9). Dla właścicieli zwierząt moment przyjęcia do wiadomości informacji o zachorowaniu zwierzęcia na cukrzycę często jest traumatyczny nie tylko ze względów emocjonalnych, ale także z uwagi na konieczność wdrożenia długotrwałej terapii najczęściej opartej na systematycznej podaży preparatów insulinowych w iniekcjach. W medycynie ludzi często moment wdrożenia iniekcyjnej terapii insulinowej w cukrzycy typu drugiego poprzedzają zalecenia dietetyczno-wysiłkowe oraz terapie oparte na preparatach przeciwhiperglikemicznych podawanych doustnie (np. Metformina), które mogą znacznie opóźnić konieczność wdrożenia leczenia stricte hipoglikemizującego opartego na insulinoterapii prostej lub złożonej.

Realia praktyki zawodowej pokazują jednak, że lekarz weterynarii często musi bardzo szybko uporać się z objawami będącymi najczęstszą przyczyną wizyty z kotem chorym na cukrzycę: poliurią i polidypsją. Dla klienta bez merytorycznego zrozumienia istoty choroby są to

Tabela 1. Molekularne mechanizmy insulinooporności

Przyczyna	Mechanizm	Efekt
Lipotoksyczność Hiperglikemia Cechy zapalenia	Aktywacja kinazy serynowo-treoninowej	Inhibicja fosforylacji cząsteczek szlaku receptora insulinowego
Mutacje genetyczne	Punktowe mutacje w receptorze insulinowym oraz w molekułach szlaku sygnałowego	Zmniejszenie powinowactwa ligandu do receptora, spadek efektywności sygnałowej
Lipotoksyczność	Nadaktywność fosfatazy białkowej 2A (PP2A)	Inhibicja fosforylacji cząsteczek szlaku receptora insulinowego
Czynniki zapalne	Wzmocnienie ekspresji supresora aktywacji cytokin 3 (SOCS3) Hamowanie ekspresji genowej poprzez cytokiny prozapalne	Hamowanie aktywności kinazy tyrozynowej Spadek ekspresji cząsteczek szlaku sygnałowego receptora insulinowego
Hiperglikemia	Glikacja cząsteczek szlaku sygnałowego receptora insulinowego Nadaktywność fosfatazy białkowej 2A (PP2A)	Zmniejszenie powinowactwa ligandu do receptora, spadek efektywności sygnałowej Inhibicja fosforylacji cząsteczek szlaku receptora insulinowego

**Tabela 2.** Zestawienie właściwości jelitowych hormonów GIP i GLP-1

Charakterystyka	GIP	GLP-1
Peptyd	42-aminokwasowy	30-aminokwasowy
Miejsce sekrecji	komórki K	Komórki L
Enzym inaktywujący	dipeptydylopeptydaza 4 (DPP-IV)	dipeptydylopeptydaza 4 (DPP-IV)
Wydzielanie insuliny	stymulacja	stymulacja
Biosynteza insuliny	-	stymulacja
Proliferacja komórek $\beta$	tak	tak
Sekrecja glukagonu	-	inhibicja
Stymulacja uczucia ośrodka sytości	-	tak
Hamowanie tempa pasażu jelitowego	-	tak

podstawowe wykładniki skuteczności zaproponowanego leczenia. Z tego względu od razu sięga się po najskuteczniejszy lek hipoglikemizujący – insulinę. W pogoni za szybkim efektem terapii warto pamiętać o możliwości wdrożenia działań mających na celu uwrażliwienie tkanek na działanie endogennej insuliny i stymulacji jej sekrecji, a także hamowania glukoneogenezy. W toku leczenia cukrzycy opisuje się możliwość wystąpienia reemisji cukrzycy na pewien czas. Przy dawce insuliny na poziomie 0,5 U/zwierzę co 24 h lub 0,25 U/zwierzę co 12 h autorzy zalecają odstawienie insuliny. Jeśli normoglikemia i brak glukozurii utrzymuje się przez 2–4 tygodnie, zwierzę uznaje się za wolne od klinicznej postaci cukrzycy, zachowując jednak właściwe zalecenia dietetyczne i regularną kontrolę moczu pod kątem glukozurii (10). Opisano populację 10 kotów z remisją cukrzycy utrzymującą się przez kilka lat, uwidaczniając w badanej populacji zmiany dotyczące stanu trzustki. Statystycznie istotna większość kotów posiadała amyloidozę komórek  $\beta$  trzustki wraz ze spadkiem indeksu liczby komórek/wysępka. (11) W tym świetle właściwości nowych leków inkretynowych, które być może w przyszłości będą wykorzystywane w terapii cukrzycy u kotów, okazują się korzystne także ze względu na ich protroficzne działanie na komórki trzustki. Biorąc pod uwagę ramy obszerności tego tekstu, nie będą tu omawiane inne, znane od dawna, leki przeciwcukrzycowe, takie jak biguanidy (metformina), inhibitory  $\alpha$ -glukosylazy (akarboza) czy pochodne sulfonilomocznika (glipizyd). Z wymienionych grup leków u kotów dobre wyniki dają terapie oparte na pochodnych sulfonilomocznika, jednak jak do tej pory brak jest wytycznych co do stosowania u kotów terapii złożonych w oparciu o dwie grupy leków przeciwcukrzycowych innych niż insulina.

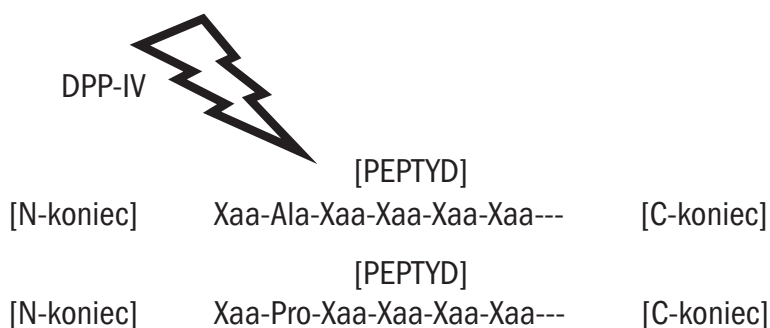
### Oś inkretynowa u kotów

Efekt inkretynowym nazywane jest zjawisko różnicy sekrecji insuliny po

stymulacji identycznym obciążeniem glukozą w drodze dojelitowej i (porównawczo) parenteralnej. Szacuje się, że u ludzi efekt inkretynowy stanowi ok. 70% odpowiedzi insulinowej na glukozę. Hormony jelitowe, które odpowiadają za ten mechanizm, to glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1) i glukozależny hormon insulinotropowy (GIP). Są to białka wydzielane przez komórki jelita typu K (GIP) i komórki typu L (GLP-1). Należy w tym miejscu podkreślić zasadnicze różnice w dystrybucji tych typów komórek w układzie pokarmowym kotów. U ludzi komórki K dominują w początkowych odcinkach jelita cienkiego i dwunastnicy, podczas gdy u kotów wykazano metodami immunohistochemicznymi ich obecność od jelita cienkiego aż do odbytnicy. Z drugiej strony komórki L typowe u ludzi dla dalszych odcinków jelita cienkiego i okrężnicy, u kotów występują tylko w jelicie cienkim (12).

Hormony inkretynowe odgrywają rolę w homeostazie glukozy poprzez bezpośredni efekt insulinotropowy, wpływające na sekrecję glukagonu, zwalnianie tempa pasażu jelitowego, stymulację ośrodka sytości, promowanie proliferacji i hamowanie apoptozy komórek trzustkowych. Zestawienie właściwości cząsteczek GIP i GLP-1 ukazuje **tabela 2**. Aktywność tych hormonów jest relatywnie krótka, ich czas półtrwania nie przekracza kilku minut (u ludzi ok. 2 minut dla GLP-1 i ok. 7 minut dla GIP). Za ich unieczynnienie odpowiada proteaza serynowa DPP-IV (EC 3.4.14.5). Enzym

ten występuje w formie białka błonowego typu drugiego i jest obecny w komórkach nabłonkowych i śródbłonkowych licznych tkanek, wliczając w to komórki szpiku kostnego, nerek, jelita, trzustki, skóry czy limfocyty. Oprócz formy zakotwiczonej w błonie komórkowej, spotyka się także postać rozpuszczoną w osoczu. DPP-IV jest selektywną peptydazą, która odszczepia od aminowego końca polipeptydowego dipeptydy, gdy w przedostatniej pozycji znajduje się prolina lub alanina. Miejsce aktywności enzymatycznej cząsteczek DPP-IV pokazuje **rycina 2**. W związku z szybką degradacją cząsteczek endogennych inkretyn układ cechuje się relatywnie niewielką inercją działania. Receptory dla cząsteczek GLP-1 i GIP należą do grupy białek receptorowych sprzężonych z białkiem G i ich mechanizm działania opiera się w skrócie na aktywacji cykazy adenylowej, która odpowiada za wzrost stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP. Następująca po tym aktywacja kinazy proteinowej A skutkuje w końcowym etapie wzrostem stężenia wewnątrzkomórkowego wapnia, co w komórkach  $\beta$  trzustki prowadzi do egzocytoty insuliny. Oprócz tej ścieżki sygnałowej opisano także inne drogi angażujące fosfatę fosfoinozytoli (PIP3) czy kinazę białkową B (PKB). Predylekcja tkankowa dla receptora GIP obejmuje komórki trzustki, przewód pokarmowy, tkankę tłuszczową, serce, przysadkę, korę nadnerczy i OUN. Receptor GLP-1 można odnaleźć w komórkach przewodu pokarmowego, trzustki,

**Ryc. 2.** Miejsce w sekwencji aminokwasowej rozpoznawane przez enzym DPP-IV

pluc, nerek, serca i w ośrodkowym układzie nerwowym (13). Dominujący model rozwoju cukrzycy u kotów jest podobny do cukrzycy typu drugiego u ludzi (czynniki etiopatologiczne, czynniki predysponujące), jednak uwagę zwraca ukierunkowanie żywieniowe, które definiuje koty, w odróżnieniu od ludzi, jako gatunek bezwzględnie mięsożerny. Znajduje to także swoje odbicie w mechanizmach wyzwalających sygnał pobudzenia osi inkretynowej. W zależności od przynależności gatunkowej siła pobudzenia układu inkretynowego może być niejednorodnie rozkładana pomiędzy frakcje cukrowe, lipidowe i aminokwasowe. U kotów dowiedziono braku występowania jelitowego receptora smaku słodkiego TIR2 (14). Autorzy uważają, że u kotów w porównaniu z innymi gatunkami odpowiedź inkretynowa wyzwalana glukozą ma niewielkie nasilenie i jej działanie jest realizowane głównie przez cząsteczki GLP-1, a nie GIP. Jednak przy zmianie bodźca stymulującego na frakcje lipidowe i aminokwasowe pojawia się sytuacja odwrotna: za efekt inkretynowy odpowiada duże stężenie wydzielonego GIP, a sama odpowiedź jest silniejsza niż u innych gatunków w tej drodze stymulacji (15). W przebiegu cukrzycy typu drugiego u ludzi obserwuje się spadek efektywności układu inkretynowego. Jest to spowodowane obniżeniem sekrecji białek GLP-1 przy jednocześnie zachowanym ich efekcie insulinotropowym oraz zachowanej sekrecji cząsteczek GIP z upośledzonym efektem (16). Nie prowadzono do tej pory tak szczegółowych badań w populacji kotów. Jednak dowiedziono wyraźnie obniżony poziom wydzielania GLP-1 u kotów otyłych w porównaniu z kotami o prawidłowej masie ciała. Po stymulacji glukozą w dawce 2 g/kg m.c. i ocenie stężenia GLP-1 okazało się, że koty otyłe osiągały średnią wartość GLP-1 na poziomie 2,2 nmol/l w porównaniu z kotami o prawidłowej masie ciała z wynikami średnio 3,7 nmol/l i wyniki te okazały się istotne statystycznie ( $P < 0,025$ ). Można wnioskować, że taka sytuacja ma miejsce także w czasie jawnego przebiegu cukrzycy u kotów i opisane w tym badaniu

warunki traktować jako stan przedcukrzycowy. Za taką interpretacją faktów przemawia także obserwowana w tym badaniu hiperinsulinemia u kotów otyłych. AUC dla insuliny u kotów otyłych wyniosła średnio 59,8 nmol/l, a u kotów z prawidłową masą ciała 23,8 nmol/l ( $P < 0,037$ ). Prawdopodobnie hiperinsulinemia wynika z trzustkowej kompensacji insulinoporności. (17). Wyciągnięte wnioski pozwoliły wykazać aktywność układu inkretynowego u kotów i mimo wyraźnych różnic międzygatunkowych stworzyły możliwość dalszej analizy modulacji odpowiedzi inkretynowej u kotów. Działania te są obecnie kierowane na poprawę kontroli glikemii w przebiegu cukrzycy.

### Leki inkretynowe – czyli jakie?

Poznanie szlaków osi inkretynowej pozwoliło rozpocząć poszukiwania sposobów oddziaływania na ten mechanizm hormonalny. W tej chwili w definicji leków inkretynowych znajdują się dwie grupy preparatów różniące się między sobą sposobem działania. Pierwsza grupa to agoniści receptora GLP-1. Wśród najlepiej poznanych i zbadanych w populacji kotów należy wymienić Eksenatyd, Eksenatyd-ER (extended release) i Liraglutyd. Są to leki będące bezpośrednimi ligandami receptora inkretynowego. W warunkach *in vivo* ich najważniejszą cechą jest odporność na działanie DPP-IV, co stanowi podstawową różnicę w stosunku do endogennie wydzielanego GLP-1. Dzięki temu pozostają dużo dłużej związane z receptorem, nasilając i przedłużając efekt inkretynowy. Eksenatyd to 39-aminokwasowy hormon, który występuje naturalnie i pierwotnie został wyizolowany ze śliny amerykańskiej jaszczurki *Heloderma suspectum*. Odporność na działanie DPP-IV jest wynikiem substytucji alaniny glicyną w drugiej pozycji łańcucha, licząc od końca N. Droga podania obejmuje iniekcje podskórne, po których okres działania klinicznego utrzymuje się 10–12 godzin. W praktyce lek ten stosuje się dwa razy dziennie. Eksenatyd o przedłużonym czasie działania Exentide-ER

(preparat Bydureon) stosuje się raz na tydzień i to ta postać była poddana ocenie w populacji kotów z rozpoznaną cukrzycą. Liraglutyd jest zatwierdzonym od 2009 r. w Unii Europejskiej analogiem GLP-1 wykazującym z nim 97% homologię, odporność na szybki enzymatyczny rozkład jest wynikiem maskowania miejsca rozpoznawanego przez proteazę DPP-IV poprzez 16-węglowy kwas tłuszczowy zawarty w jego cząsteczce. Czas jego działania wynosi około 14 godzin i w praktyce jest on podawany raz dziennie, także w drodze iniekcji podskórnej. Druga grupa preparatów w rodzinie leków inkretynowych to inhibitory DPP-IV. Ich rola w modulacji odpowiedzi inkretynowej polega na hamowaniu aktywności endogennie wydzielonej proteazy i w ten pośredni sposób, nasilaniu i przedłużaniu działania naturalnych inkretyn: GLP-1 i GIP. U kotów prowadzono badania dotyczące Sitagliptyny (preparat już zarejestrowany) oraz inhibitora NVP-DPP728 (substancja do użytku laboratoryjnego). Sitagliptyna, zarejestrowana w Unii Europejskiej od 2007 r., podawana jest w formie doustnej, wchłania się szybko i jej biodostępność wynosi 87%, a u ludzi 37% substancji czynnej jest związane z białkami osocza (18). W podanym podziale brakuje agonistów receptora GIP, jest to spowodowane aktualnym stanem wiedzy, który wskazuje na występowanie oporności na GIP w przebiegu cukrzycy. Porównanie właściwości analogów GLP-1 oraz inhibitorów DPP-IV obrazuje **tabela 3**. Leki inkretynowe zostały zatwierdzone w terapii cukrzycy u ludzi w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym w drugim etapie leczenia cukrzycy. Porównanie siły działania hipoglikemizującego leków inkretynowych na tle terapii insuliną u ludzi obrazuje **tabela 4**.

### Zastosowanie leków inkretynowych u kotów

Zasadniczą zaletą stosowania leków inkretynowych u pacjentów diabetologicznych jest ich bezpieczeństwo w kontekście działania hipoglikemizującego, zależnego

**Tabela 3.** Porównanie właściwości analogów GLP-1 oraz inhibitorów DPP-IV

Cecha	Agoniści receptora GLP-1	Inhibitory DPP-IV
Poziom stężenia GLP-1	farmakologiczny, ponad 5-krotny wzrost	fizjologiczny, 2-, 3-krotny wzrost
Okres podniesienia stężenia GLP-1	stały w czasie trwania terapii	poposiłkowy
Wzmoczona, glukozależna sekrecja insuliny	tak, także przywracają dwufazowość wyrzutu insuliny po posiłku	tak
Supresja sekrecji glukagonu	tak	tak
Modulacja pasażu jelitowego	tak	nie
Pobudzenie ośrodka sytości	tak	nie
Wpływ na funkcjonowanie komórek $\beta$ -trzustki	tak	tak
Droga podania	iniekcyjna SC	doustna

od stężenia glukozy we krwi. Tym samym mało prawdopodobne jest ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Do tej pory badania oceniały zastosowanie leków inkretynowych u kotów klinicznie zdrowych, bez objawów hiperglikemii. Mogło to nie odzwierciedlać pełnego potencjału tej grupy farmaceutyków, których działanie zależy w dużej mierze od stężenia glukozy we krwi. W 2015 r. opublikowano obiecujące wyniki badań dotyczące określenia efektywnych dawek Eksendyny, Eksendyny-ER oraz Sitagliptyny w populacji zdrowych kotów w teście oceniającym stężenia insuliny i glukagonu po terapii tymi lekami. Eksendyna podawana w dawkach 0,2 µg/kg m.c., 0,5 µg/kg m.c., 1 µg/kg m.c. i 2 µg/kg m.c. co 12 godzin wykazała brak indukcji hipoglikemii, wykazując przy tym wyraźny wzrost efektywności wydzielania insuliny po posiłku (AUC), odpowiednio o 224%, 258%, 331% i 93%. Takie same wnioski dotyczyły Eksendyny-ER w dawkach 4 µg/kg m.c., 100 µg/kg m.c., 200 µg/kg m.c., 400 µg/kg m.c. (raz na tydzień) i dawały wzrost efektywności wydzielania insuliny po posiłku (AUC) odpowiednio o 127%, 169%, 178% i 95%. Zgodnie z obserwacjami dotyczącymi działania inhibitorów DPP-IV u ludzi, Sitagliptyna charakteryzowała się mniej intensywnym działaniem, także nie doprowadzając do epizodów hipoglikemii. Podawano ją w formie doustnej w dawkach 1 mg/kg m.c., 3 mg/kg m.c., 5 mg/kg m.c., 10 mg/kg m.c. co 24 godziny. Uzyskano wzrost efektywności wydzielania insuliny po posiłku (AUC) odpowiednio o 32%, 69%, 62% i 43%. Objawy uboczne obejmowały samo ustępujące zaburzenia żołądkowo-jelitowe na początku terapii i obserwacje te pokrywały się z obserwowanymi efektami ubocznymi stosowania inkretyn u ludzi. Badanie to, choć prowadzone na niewielkiej populacji 15 osobników, w ocenie autorów dowiodło insulinotropowego działania leków inkretynowych u kotów. Na podstawie wyników oszacowano poziomy bezpiecznych dawek tych leków dla tego gatunku (19). W 2011 r. dokonano także

**Tabela 4.** Porównanie siły działania hipoglikemizującego leków inkretynowych na tle insuliny u ludzi

Lek	Spadek wartości HbA1C% (glikowanej hemoglobiny)	Spadek wartości FPG mg/dl (glukozy na czczo)
Eksenatyd	0,5	9,9
Sitagliptyna	0,6	13,5
Insulina	1,0	25,3

Na podstawie: Kujawska-Luczak M., Pupek-Musialik: Sitagliptyna – nowoczesny lek w terapii cukrzycy typu 2. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2011, 2, 1–10.

oceny działania Eksendyny-4 u zdrowych kotów. Po podaniu podskórnym w średniej dawce 1,04 (+/- 0,18) µg/kg m.c. wykazano szybką dystrybucję do osocza już od 15 minut po podaniu, a maksymalne stężenia notowano 45 minut po podaniu. Średnie stężenie leku w surowicy między 120 a 240 minutą po podaniu wynosiło 0,4 µg/ml i substancja czynna była wykrywalna do 8 godzin po podaniu. Podobny model farmakokinetyki obserwuje się u ludzi i jest on powodem dwukrotnej ordynacji tego leku w ciągu doby. Jeszcze wcześniej, bo w 2008 r. Daniela Furrer i wsp. (20) wykazali wpływ inhibicji enzymatycznego rozkładu inkretyn na spadek sekrecji glukagonu w dożylnym teście tolerancji glukozy (grupy badane 0,5 mg/kg m.c., *iv* oraz 1 mg/kg m.c., *iv* glukozy po 12 h głodówki, liczba obserwacji n=6). Do prowadzonych badań zastosowano inhibitor DPP-IV NVP-DPP728 w dawkach 0,5–2,5 mg/kg m.c. Nie obserwowano efektów ubocznych ani hipoglikemii. Dopiero w 2016 r. pojawiły się doniesienia o praktycznym zastosowaniu inkretynomimetyków u kotów w leczeniu cukrzycy. Riederer i wsp. (21) przeprowadzili badania na populacji 30 kotów z nowo rozpoznaną cukrzycą. Podzielono je na dwie równe grupy, zwierzęta musiały spełnić wstępne kryteria co do stabilnego stanu metabolicznego, który pozwalał na prospektywną ocenę stanu zdrowia. W każdej grupie podstawą postępowania była terapia hipoglikemizująca oparta na długo działającej insuliny glargine w dawce od 1–2 j.m./zwierzę co 12 godzin oraz niskowęglowodanową dietę. Grupa badana otrzymywała długo

działający analog GLP-1 Exenatide-ER w postaci podawanych raz na 7 dni podskórnych iniekcji w dawce 200 µg/kg przez 16 tygodni lub 4 tygodnie w przypadku spełnienia przyjętych w badaniu kryteriów remisji cukrzycy. Grupa placebo otrzymywała 0,9% NaCl w objętości 0,33 ml. Do analizy statystycznej autorzy wykorzystali testy nieparametryczne. Otrzymane wyniki prezentuje tabela 5. Kryteria remisji cukrzycy spełniały koty bez objawów klinicznych cukrzycy, z poziomem fruktozaminy <350 µmol/l, glikemią 72–162 mg/dl i brakiem terapii insuliny przez minimum 4 tygodnie. Kryteria dobrej kontroli metabolicznej cukrzycy spełniały osobniki bez objawów klinicznych, z poziomem fruktozaminy 350–450 350 µmol/l i glikemią 80–270 mg/dl, leczone insuliny. W badaniu tym wykazano korzystny wpływ łączonej terapii długo działającą insuliny glargine z długo działającym analogiem GLP-1 na prawdopodobieństwo wystąpienia remisji cukrzycy lub jej dobrej kontroli metabolicznej (21). Przedstawione efekty uboczne były zgodne z dotychczasowymi doniesieniami i miały charakter przejściowy, nie doprowadzając przy tym do konieczności rezygnacji z terapii. Występująca hipoglikemia nie różniła się statystycznie pomiędzy grupami i nie manifestowała się klinicznie. Warto w tym miejscu także nadmienić, że (tak jak i u ludzi) doniesienia mówiące o epizodach hipoglikemii w tym wypadku odnoszą się do terapii łączonej z lekami o bezpośrednim działaniu hipoglikemizującym. Same natomiast analogi GLP-1 posiadają efekt działania zależny od poziomu glikemii i w monoterapii są uważane za

**Tabela 5.** Wyniki terapii cukrzycy u kotów w grupie leczonej insuliny z długodziałającym analogiem GLP-1 oraz w grupie leczonej insuliny z placebo (21)

Badana cecha	Grupa badana insulina + Eksenatyna-ER	Grupa placebo insulina+0,9% NaCl	Uwagi
Epizody hipoglikemii	93,3%	80%	bez objawów klinicznych, nie wykazano istotności statystycznej między grupami
Efekty uboczne:			efekty uboczne były przejściowe i zwykle ustępowały po kilku dniach
Spadek apetytu	60%	20%	
Wymioty	53,3%	40%	
Biegunka	6,7%	20%	
Senność	33,3%	6,7%	
Reemisja cukrzycy	40%	20%	P=0,427
Właściwa kontrola metaboliczna cukrzycy	89%	58%	P=0,178
Masa ciała	Wzrost nieistotny statystycznie	Wzrost istotny statystycznie	

leki, których dawki nie uzależnia się od aktualnego poziomu glukozy.

## Podsumowanie

Aktualne postępy w zakresie diabetologii u ludzi prowadzą do bardzo szerokiego postrzegania zagadnień związanych z cukrzycą. Powikłania naczyniowe, neurologiczne, retinopatie, tzw. stopa cukrzycowa, podatność na rozwój wybranych typów nowotworów to tylko niektóre kryteria, na jakich ocenia się strategie terapii cukrzycy u ludzi. U zwierząt towarzyszących zwykle nie spodziewamy się tak długiego okresu życia z chorobą, aby tzw. powikłania późne miały szansę w pełni się rozwinąć. Dla właścicieli najczęściej ustąpienie kłopotliwych objawów poliurii i polidypsji jest najbardziej przekonywującym dowodem skuteczności leczenia i wydaje się, że skoro można osiągnąć zadowalające efekty stosując tylko dobrze dobraną insulinoterapię, to w jakim celu zajmować się innymi sposobami wspomagania organizmu w walce z hiperqlikemią. Okazuje się jednak, że w odniesieniu do przebiegu cukrzycy u kotów można oczekiwać znacznie więcej: poprawy stanu trzustki, uwrażliwienia tkanek na endogennie wydzielaną insulinę, lepszego bilansu metabolicznego oraz większych szans na remisję cukrzycy i jej dobrą kontrolę. Obecne doniesienia każą patrzeć z dużym optymizmem na sens stosowania analogów GLP-1 i inhibitorów DPP-IV u kotów. Być może w przyszłości będziemy świadkami wprowadzenia na rynek preparatów weterynaryjnych o działaniu inkretynowym. Wadą dotychczasowych opracowań jest relatywnie niewielka liczba obserwacji. Jednak biorąc pod uwagę wyniki w głównych założeniach zbieżne

z obserwacjami u ludzi oraz podobieństwa na gruncie etiopatologii cukrzycy typu drugiego u ludzi i cukrzycy kotów, prawdopodobnie wnioski te będą się potwierdzać także na liczniejszych obserwacjach. Podawanie Eksenatadyny-ER w odstępach jednodobnych w połączeniu z siłą działania zależną od stężeń glukozy we krwi to kolejne aspekty przemawiające za bezpieczeństwem i wygodą stosowania leków inkretynowych u kotów. Wzrost świadomości właścicieli kotów w odniesieniu do stanu zdrowia i możliwości szerszego leczenia cukrzycy będzie być może furtką dla medycyny weterynaryjnej do zaferowania farmakoterapii opartej na inkretynach.

## Piśmiennictwo

- Rand J.S., Fleeman L.M., Farrow H.A., Appleton D.J., Lederer R.: Canine and Feline Diabetes Mellitus: Nature or Nurture? *J. Nutr.* 2004, **134**, 2072S-2080S.
- Peterson M.E.: Diagnosis and management of insulin resistance in dogs and cats with diabetes mellitus. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 1995, **25**, 691-713.
- Sparkes A.H., Cannon M., Church D., Fleeman L., Harvey A., Hoenig M., Peterson M.E., Reusch C.E., Taylor S., Rosenberg D.: ISFM Consensus Guidelines on the Practical Management of Diabetes Mellitus in Cats. *J. Feline Med. Surg.* 2015, **17**, 235-250.
- Mori A., Lee P., Takemitsu H., Iwasaki E., Kimura N., Yagishita M., Hayasaka M., Arai T.: Decreased gene expression of insulin signaling genes in insulin sensitive tissues of obese cats. *Vet. Res. Commun.* 2009, **33**, 315-329.
- Brennan C.L., Hoenig M., Ferguson D.C.: GLUT4 but not GLUT1 expression decreases early in the development of feline obesity. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2004, **26**, 291-301.
- Hoenig M., Thomaseth K., Waldron M., Ferguson D.C.: Insulin sensitivity, fat distribution, and adipocytokine response to different diets in lean and obese cats before and after weight loss. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007, **292**, 227-234.
- Hoenig M., McGoldrick J.B., deBeer M., Demacker P.N.M., Ferguson D.C.: Activity and tissue-specific expression of lipases and tumor-necrosis factor  $\alpha$  in lean and obese cats. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2005, **30**, 333-344.
- McCann T.M., Simpson K.E., Shaw D.J., Butt J.A., Gunn-Moore D.A.: Feline diabetes mellitus in the UK: the prevalence within an insured cat population and a questionnaire-based putative risk factor analysis. *J. Feline. Med. Surg.* 2007, **9**, 289-299.
- Gójska-Zygner O., Gadomska J., Wiczorek M., Jaros S.: Cukrzyca u kotów. Część II. Diagnostyka i leczenie. *Życie Wet.* 2013, **88**, 543-548.
- Sparkes A.H., Cannon M., Church D., Fleeman L., Harvey A., Hoenig M., Peterson M.E., Reusch C.E., Taylor S., Rosenberg D.: ISFM Consensus Guidelines on the Practical Management of Diabetes Mellitus in Cats. *J. Feline Med. Surg.* 2015, **17**, 235-250.
- Nelson R.W., Griffey S.M., Feldman E.C., Ford S.L.: Transient Clinical Diabetes Mellitus in Cats: 10 Cases (1989-1991). *J. Vet. Intern. Med.* 1999, **13**, 28-35.
- Gilor C., Gilor S., Graves T.K., Borst L.B., Labelle P., Ridge T.K., Santoro D., Dossin O.: Distribution of K and L cells in the feline intestinal tract. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2013, **45**, 49-54.
- Gautier J.F., Choukem S.P., Girard J.: Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2008, **2**, 65-72.
- Li X., Li W., Wang H., Bayley D.L., Cao J., Reed D.R., Bachmanov A.A., Huang L., Legrand-Defretin V., Beauchamp G.K., Brand J.G.: Cats Lack a Sweet Taste Receptor1,2,3. *J. Nutr.* 2006, **136**, 1932S-1934S.
- Gilor C., Graves T.K., Gilor S., Ridge T.K., Weng H.Y., Dossin O.: The incretin effect in cats: comparison between oral glucose, lipids, and amino acids. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2011, **40**, 205-212.
- Matuszek B., Lenart-Lipińska M., Nowakowski A.: Hormony inkretynowe w leczeniu cukrzycy typu 2. Część II. *Endokrynol. Pol.* 2008, **59**, 322-329.
- Hoenig M., Jordan E.T., Ferguson D.C., de Vries F.: Oral glucose leads to a differential response in glucose, insulin, and GLP-1 in lean versus obese cats. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2010, **38**, 95-102.
- Filipek B.: Miejsce inkretynomimetyków i inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 w leczeniu cukrzycy typu 2. *Farm. Pol.*, 2010, **66**, 55-61.
- Padrutt L., Lutz T.A., Reusch C.E., Zini E.: Effects of the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues exenatide, exenatide extended-release, and of the dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) inhibitor sitagliptin on glucose metabolism in healthy cats. *Res. Vet. Sci.* 2015, **99**, 23-29.
- Gilor C., Graves T.K., Gilor S., Ridge T.K., Rick M.: The GLP-1 mimetic exenatide potentiates insulin secretion in healthy cats. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2011, **41**, 42-49.
- Riederer A., Zini E., Salesov E., Fracassi F., Padrutt L., Macha K., Stöckle T.M., Lutz T.A., Reusch C.E.: Effect of the Glucagon-like Peptide-1 Analogue Exenatide Extended Release in Cats with Newly Diagnosed Diabetes Mellitus. *J. Vet. Intern. Med.* 2016, **30**, 92-100.