

Orális antidiabetikumok krónikus vesebetegségben

Somogyi Anikó dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A beszűkült vesefunkció számos gyógyszer – köztük az antidiabetikumok – plazmakoncentrációját emelheti, így alkalmazásukkor adagjukat a betegek e csoportjában változtatni kell. A szerző vázolja a diabeteses vesekárosodás kialakulásának szakaszait, összefoglalja az orális antidiabetikum-csoportok jelenleg érvényben levő alkalmazhatóságának szakmai szabályait vesebetegekben. Ismerteti, hogy a pioglitazon mellett az újonnan forgalomba került dipeptidil-peptidáz-4-gátló, az enterohepaticusan eliminálódó linagliptin is dóziscsökkentés nélkül alkalmazható vesebetegekben. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 1727–1731.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, vesebetegség, gyógyszeres kezelés

Oral antidiabetic drugs in chronic renal diseases

Decline in renal function may increase plasma concentration of several drugs – including oral antidiabetics – with a possible need for dose adjustment in this patient population. In this review, the pathophysiology and progression of diabetic kidney diseases is summarized. Guidance is given about appropriate administration of oral antidiabetic drugs in chronic kidney diseases, based on approved product label information. In addition to pioglitazon, recent availability of the new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin provides another option for diabetic patients with renal impairment without the need for dose reduction due to its predominant enterohepatic elimination. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 1727–1731.

Keywords: diabetes mellitus, kidney disease, drug treatment

(Beérkezett: 2012. szeptember 14.; elfogadva: 2012. szeptember 27.)

Rövidítések

ACE = angiotenzinkonvertáló enzim; ACR = albumin-kreatinin hányados; DM = diabetes mellitus; DNP = diabeteses nephropathia; DPP-4 = dipeptidil-peptidáz-4; EASD = Európai Diabetes Társaság; eGFR = becsült glomerulus filtrációs ráta; GFR = glomerulusfiltrációs ráta; K/DOQU = Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; NKF = National Kidney Foundation; NSAID = nem szteroid gyulladáscsökkentő

A megromlott vesefunkció gyakori szövődménye a cukorbetegségnek. A beszűkült vesefunkció egyes gyógyszerek, köztük az orális antidiabetikumok plazmakoncentrációját emelheti, így dózisukat alkalmazásukkor csökkenteni kell.

A vesebetegség egyes gyógyszerek alkalmazhatóságát kizárja. Az orális antidiabetikumok alkalmazása vesebetegekben a hypoglykaemia előfordulási valószínűségét

növeli, káros hatások fellépését növelheti. A gyógyszer-interakciók gyakorisága növekedhet több betegségben szenvedő betegekben.

A krónikus vesebetegség világszerte jelentős egészségügyi probléma. Gyakran társul cardiovascularis betegséggel és előjele lehet veseelégtelenségnek. A National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) meghatározása szerint a krónikus vesebetegséget [1] vesekárosodás, illetve csökkent glomerulusfiltráció jellemzi (a glomeruláris filtrációs ráta [GFR] három vagy több hónapon át kevesebb mint 60 ml/perc/1,73 m²). Bármilyen legyen is a mögöttes etiológia, a veseállomány tömegesen pusztul, amely visszafordíthatatlan sclerosishoz, a nephronok elvesztéséhez és a GFR progresszív csökkenéséhez vezet. Az idült vesebetegség különböző szakaszai egy folyamatot alkotnak.

A diabeteses nephropathia, amelyet más néven Kimelstiel–Wilson-szindrómának (1936-ban írta le a két belgyógyász) vagy nodularis diabeteses glomerulosclerosisnak hívunk, progresszív vesebetegség, amelyet a veseglomerulusok kapillárisainak károsodása, nodularis, gyakrabban diffúz glomerulosclerosis és nephrosis szindróma jellemez.

A Belgyógyászati Szakmai Kollégium és a Magyar Nefrológiai Társaság egyszerű meghatározása szerint a diabeteses nephropathia jellemzője a fokozatosan növekvő albuminuria, az emelkedő vérnyomás és a csökkenő GFR [2].

Minden olyan, diabetes mellitusban (DM) szenvedő beteg esetében, akinek albuminürítése kóros, esetleg vesefunkciója is beszűkült, és minden egyéb, nem diabeteses eredetű vesebetegség kizárható, a diabeteses nephropathia (DNP) diagnózisa kimondható.

Kórosnak tekintjük az albuminuriát, ha a beteg micro- vagy macroalbuminuriás. Microalbuminuria alatt a 30–300 mg/nap vagy a 20–200 µg/perc közötti albuminürítést és a nemenként kissé változó, 2,5–35 közötti albumin-kreatinin hányadost (ACR) értjük. Az említett tartományok alatti értékek esetén normoalbuminuriáról, a felső határai feletti értékek esetében macroalbuminuriáról beszélünk.

A diabeteses vesekárosodásnak öt stádiumát különböztetjük meg a vizeletalbumin-ürítés, a -fehérjeürítés és a vesefunkció (GFR) alapján. Vesebiopszia nem feltétlenül szükséges a diagnózis megállapításához. Vesebiopszia indokolt lehet akkor, ha egy cukorbetegben primer vesebetegség lehetősége merül fel (kóros vizeletüledék, rövid diabetesfennállás, retinopathia hiánya).

A nephropathia diabetica körfejlődése során az öt jól körülhatárolható stádium 1-es típusú diabetesben könnyen azonosítható. 2-es típusú diabetesben azonban – a diabetes lappangó kezdete és az albuminuria kevésbé specifikus volta miatt – a stádiummeghatározás nehézségekbe ütközhet, különösen a körfejlődés kezdetén.

A nephropathia diabetica kezelés nélkül vagy elégtelen kezelés mellett évekre–évtizedekre elhúzódó kórlefolyással, végstádiumú veseelégtelenség kialakulásába torkollik.

Epidemiológia

Nephropathia diabetica kialakulására számíthatunk mind 1-es típusú, mind 2-es típusú diabetesben szenvedők esetén. A micro- vagy macroalbuminuria 1-es típusú diabetesben igen nagy (körülbelül 95%-os) valószínűséggel nephropathia diabetica-ra utal, 2-es típusú diabetesben azonban e kóros paraméter számottevően alacsonyabb specificitással jelzi a veseérintettség diabeteses eredetét [3, 4].

Napjainkban a diabeteses nephropathia a végállapotú veseelégtelenség egyik leggyakoribb oka [5]. Az Európai Unió tagállamaiban a dialíziskezelést kezdő betegek 20–30%-a diabeteses [6, 7]. Hazánkban ez az arány 20%

körüli [8]. A 2-es típusú diabetes miatt kezdett vese-pótló kezelés incidenciája évente átlagosan 12%-kal növekszik Európában.

Kockázati tényezők

A nephropathia diabetica kialakulásában több tényező játszik szerepet. A tartós hyperglykaemia mellett a diabetes fennállásának időtartama, a hyperglykaemia mértéke, a vérnyomás-emelkedés, a dohányzás, a dyslipidaemia, a fokozott fehérjebevitel, a szubklinikus gyulladás, genetikai kockázati tényezők, megváltozott hemodinamikai viszonyok játszanak döntő szerepet a nephropathia patofiziológiai folyamatának elindításában és fenntartásában.

Kezelés

A diabeteses nephropathia kezelésének célja a progresszió gátlása, a következmények megelőzése. A tartós, közel normoglykaemia biztosításának jelentőségét mind 1-es, mind 2-es típusú diabetesben több randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat igazolta. A szénhidrát-anyagcsere kezelése a vesefunkciótól jelentősen függ.

Ha a vesefunkció romlik, kevesebb inzulin választódik ki, ezért csökkent mennyiségre lehet szükség a kezelés során, hogy elkerüljük a hypoglykaemiát. Az orális antidiabetikumok adása diabeteses nephropathiában speciális megfontolásokat tesz szükségessé, amelyeket alább külön részletezünk.

A microalbuminuria megjelenésekor ACE-inhibitor vagy angiotenzinreceptor-blokkoló bevezetése javasolt [4]. Kombinációjuk az ONTARGET vizsgálat szerint emeli a szérumkreatinin-szintet és csökkenti a becsült glomerulusfiltrációs rátát (eGFR), ezért együttes adásuk nem ajánlott [9].

A vérnyomás és lipidszintek javasolt célértékre csökkentése (figyelembe véve például a statinok javasolt dózisát veseelégtelenségben) és a testsúly szükség szerinti redukciója ajánlott. Végstádiumú veseelégtelenségben szenvedők közös diabetológiai és nefrológiai gondozásához az anaemia korrekciója is hozzátartozik.

Aszpirin adása indokolt a cukorbeteg fokozott cardiovascularis kockázata miatt. Micro- vagy macroalbuminuria detektálása esetén aszpirin adandó a primer cardiovascularis prevenció érdekében.

A nephropathia diabetica belgyógyászati kezelésekor a betegeknek általában a napi <0,8 g/ideális testsúly/kg fehérjebevitelt tanácsoljuk. A nefrológiai gondozás szakaszában a fehérjebevitel ezen általános előírása a kórlefolyás stádiumával összefüggésben módosulhat. A sóbevitel korlátozása (napi <6 g só) előnyös a kellő mértékű vérnyomáscsökkentés érdekében. A dohányzás abbahagyása indokolt.

A fizikai aktivitás fokozása a szénhidrát- és lipidanyagcserét, illetve a vérnyomást együttesen javíthatja.

Diabeteses nephropathiában kerülendő:

- jódos kontrasztanyagok,
- nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID), például *ibuprofen* és *naproxen*, vagy szelektív COX-2-gátlók, például *celecoxib*.

A húgyúti infekciók antibiotikus kezelése minden esetben szükséges.

Ha végstádiumú veseelégtelenség alakul ki, dialízisre lehet szükség, illetve vesetranszplantáció végezhető.

Orális antidiabetikumok diabeteses nephropathiában

Károsodott vesefunkció esetén a gyógyszerek plazmakoncentrációja emelkedhet, ami orális antidiabetikumok esetében azt jelentheti, hogy fokozódik a hypoglykaemia veszélye. A veseelégtelenség jelenléte tehát befolyásolhatja a gyógyszerek indikációját, hatásosságát és biztonságát. Várható vagy nem várt gyógyszer-interakciók alakulhatnak ki, például dipeptidil-peptidáz-4-gátló (DPP-4) és angiotenzinkonvertáló enzim (ACE) inhibitor együttes adása fokozhatja az angioedema megjelenését. Krónikus vesebeteg tiazolidindionkezelése növelheti a vízretenció megjelenésének valószínűségét.

A krónikus vesebeteg gyógyszeres és azon belül orális antidiabetikus kezelése különös figyelmet érdemel. A Magyar Diabetes Társaság 2011-es szakmai irányelvei szerint: „Bármely okból veseműködési zavarban szenvedő cukorbeteg esetleges orális antidiabetikus kezelése esetén az adhatóságot, illetve a potenciális dózisredukciót az adott készítmény alkalmazási előírata alapján kell megállapítani. Inszulinnal kezelt betegek körében progresszió (szérumkreatinin emelkedése) esetén általában az inzulin dózis fokozatos csökkentése válik szükségessé” [4].

Metformin

A metformin adása ellenjavallt veseelégtelenségben (ha a szérumkreatinin férfiban >130 , nőben >110 $\mu\text{mol/l}$, vagy a mért, illetve számított GFR <60 ml/perc az adott készítmény alkalmazási előírásától függően), kifejezett májkárosodásban, hypoxiával járó állapotokban, interkurrens megbetegedések esetén, általános érzéstelenítést igénylő műtétek perioperatív szakában, myocardialis infarctus akut szakában, terhesség és szoptatás alatt.

A metformin a vesén keresztül választódik ki, ezért a szérumkreatinin-szintet ellenőrizni kell a kezelés előtt és attól kezdve rendszeres időközönként:

- legalább évente normális veseműködésű betegeknél,
- legalább évente kettő–négy alkalommal azoknál a betegeknél, akiknek szérumkreatinin-szintje a normális érték felső határán van, valamint idős betegeknél.

Szulfanilureák

Gyakorlatilag csak második generációs szulfanilureákat használnak a klinikai gyakorlatban.

A jelenlegi vegyületek közül hazánkban öt van forgalomban. Hatástartam szerint megkülönböztetünk rövid (glipizid, gliquidon) és hosszú hatású készítményeket (glimepirid, gliclazid, glibenclamid). A gliquidon 95%-ban a májon át eliminálódik, ezért mérsékeltén beszűkült veseműködés mellett is adható [4]. Előrehaladott vesebetegségben azonban csak különösen gondos orvosi felügyelettel alkalmazható.

Tiazolidindionok

A pioglitazon nem a vesén keresztül eliminálódik, ezért nincs megkötés krónikus vesebetegségben való alkalmazásakor. Dializált betegek körében nem áll rendelkezésre tapasztalat, ezért ilyen betegek esetében a pioglitazon nem alkalmazható. Vízretenciót okozhat.

Alfa-glükózidáz-gátlók

Adása máj- és vesekárosodás fennállása esetén óvatosságot igényel – bár csak 3–4%-a szívódik fel a bélből, a felszívódott rész teljes egészében a májban metabolizálódik, a metabolitok pedig részben a vesén át ürülnek.

Inkretin mimetikumok és inkretin hatást fokozó szerek

Az inkretin hatásmechanizmusú inzulinszekretagóg szerek két csoportját az inkretin hatást fokozók és az inkretin mimetikumok alkotják.

Inkretin hatást fokozók, DPP-4-gátlók (gliptinek) [10, 11, 12, 13].

A DPP-4-gátlók reverzibilisen gátolják a DPP-4 enzimet, így az élettani körülmények között elválasztódó inkretinek plazmaszintje tartós marad, hatásuk elnyúlik. A „gliptinek” közül a sitagliptinnel és vildagliptinnel ismertek hosszabb távú klinikai megfigyelések vesebetegségben, újabban a saxagliptin és a linagliptin ez irányú klinikai vizsgálatai is lezáródtak. E gyógyszerek Európában is törzskönyvezésre kerültek, Magyarországon is forgalomban vannak. Hatásmechanizmusukról, előnyeiről, hátrányaikról számos hazai közlemény jelent meg [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21].

A DPP-4-gátlók között a sitagliptin, a vildagliptin és saxagliptin főleg a vesén keresztül választódnak ki. A linagliptin túlnyomó részben enterohepaticus úton eliminálódik.

Vildagliptin alkalmazásakor enyhén beszűkült vesefunkciójú betegeknél (kreatininclearance ≥ 50 ml/perc) nem szükséges a napi adag módosítása. Közepesen vagy súlyosan beszűkült vesefunkciójú, illetve végstádium-

mú vesebetegségben szenvedő betegeknél a vildagliptin javasolt adagja naponta egyszer 50 mg.

Az Európai Diabetes Társaság (EASD) 47. kongresszusán közzétett tanulmány szerint [22] a vildagliptin megfelelő biztonságossági profillal rendelkezik 2-es típusú cukorbetegségben közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodás esetén (napi 1×50 mg adagban adagolták – a szokásos 2×50 mg helyett). Beszűkült vese-funkció esetén a saxagliptin és a sitagliptin alkalmazására vonatkozó klinikai vizsgálatok a gyógyszerek akkumulációjára utaltak, ezért alkalmazásukkor dóziscsökkentés javasolt.

Közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegekben (kreatininclearance ≥ 30 – <50 ml/perc) például a sitagliptin dózisát 50%-ra javasolt csökkenteni. Súlyos (kreatininclearance <30 ml/perc) vesekárosodásban, illetve hemodialízist vagy peritoneális dialízist igénylő, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél a sitagliptin adagja naponta egyszer 25 mg. A sitagliptin a dialízis időpontjától függetlenül szedhető. Mivel a vese-funkció alapján dózismódosításra van szükség, a vese-funkciós értékeknek a sitagliptin alkalmazásának megkezdése előtti és ezt követően rendszeres vizsgálata javasolt.

Hasonló a helyzet a saxagliptin esetében [23]; az átlagos adag 50%-ának adása javasolt vesebetegségben, vagyis a saxagliptin adagját a közepesen súlyos vagy súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél naponta egyszer 2,5 mg-ra kell csökkenteni. A súlyosan beszűkült veseműködésű betegekkel szerzett tapasztalatok nagyon korlátozottak. Ezért a saxagliptint ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni. Adása hemodialízist igénylő végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél nem javasolt.

Összefoglalva: A DPP-4-gátlók között a sitagliptin, a vildagliptin és saxagliptin elsősorban a vesén keresztül eliminálódnak. Krónikus vesebetegségben tehát dóziscsökkentés szükséges. A DPP-4-gátlók között ebből a szempontból kivétel a linagliptin, amely elsősorban enterohepaticus úton eliminálódik. Alkalmazási előírása is ebből a szempontból kedvező. „Adható monoterápiában – azoknál a betegeknél, akik diétával és testmozgással önmagában nem kezelhetők megfelelően, és akiknél a metforminkezelés-intolerancia miatt nem alkalmazható vagy ellenjavallt a károsodott veseműködés következtében.” „Károsodott veseműködésű betegeknél a linagliptin dózisának módosítása nem szükséges.” „A linagliptin várhatóan nem eliminálódik a terápia szempontjából szignifikáns mértékben hemodialízissel vagy peritoneális dialízissel. Ezért a linagliptin dózisának módosítása semmilyen mértékű vesekárosodás esetén nem szükséges.”

A linagliptin döntően változatlan formában ürül az epén, bélrendszeren keresztül. Ennek megfelelően alkalmazási előírása szerint „enyhe, közép-súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő diabeteses betegeknél a linagliptin dózisának módosítása nem szükséges”. Egyedüli ellenjavallata a készítmény hatóanyagával

vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. A gyógyszer összességében jól tolerálható, mellékhatásai hasonlóak a többi DPP-4-gátlóéhoz. Hazánkban társadalombiztosítási támogatással alkalmazható metforminnal kettős, illetve metformin+szulfanilureával hármas kombinációban.

A napi egyszer 5 mg linagliptinnel végzett kezelés 0,7–0,8%-kal javítja a HbA_{1c} -értéket, szignifikánsan javítja az éhomi plazmaglükózértéket és a kétórás postprandialis glükóz értékét is. Hypoglykaemia előfordulása linagliptinnel kezelt betegek körében a placebohoz hasonló. A linagliptin plazmakoncentrációja trifázisos módon csökken, a felezési idő hosszú (a linagliptin terminális felezési ideje több mint 100 óra), ez főként a linagliptin DPP-4-hez való telíthetőség, szoros kötődésével magyarázható, és nem járul hozzá a gyógyszer akkumulációjához. Utóbbi miatt a nap bármely időszakában bevehető. Figyelembe véve a 2-es típusú cukorbeteg fokozott cardiovascularis morbiditását és mortalitását, fontos szempont, hogy a linagliptin alkalmazása cardiovascularis szempontból is biztonságosnak tartható, mivel a III-as fázisú klinikai vizsgálatok metaanalízise szerint (amelynek eredményei szerepelnek az alkalmazási előírásban is) a cardiovascularis események „incidenciája a linagliptin esetében szignifikánsan alacsonyabb volt a kombinált aktív és placebokomparátorokhoz képest (kockázati arány 0,34 [95%-os konfidenciaintervallum: 0,17–0,70])”.

A GLP-1 receptoragonista exenatid kontraindikált IV–V. stádiumú (GFR <30 ml/min) krónikus vesebetegségben, mert a vesén keresztül eliminálódik. Közepes fokú vesekárosodás esetén (kreatininclearance: 30–50 ml/min) az exenatid adagját óvatosan kell 5 µg-ról 10 µg-ra emelni.

A liraglutid alkalmazási előírása szerint: „Nem kell módosítani a dózist enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (kreatininclearance 60–90 ml/perc). Közepes fokú vesekárosodás (kreatininclearance 30–59 ml/perc) esetén terápiás tapasztalat csak nagyon korlátozottan áll rendelkezésre, és nem áll rendelkezésre terápiás tapasztalat súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek vonatkozásában (kreatininclearance 30 ml/perc alatti). A liraglutid jelenleg nem javallt olyan betegek kezelésére, akiknél közepes és súlyos vesekárosodás áll fenn, beleértve a végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeket.”

A cukorbetegség jelentős százaléka mérsékelt-közepes vagy súlyos vesebetegségben szenved. Orális anti-diabetikus gyógyszerrel történő kezelésükben a vese-funkciótól függetlenül alkalmazható szerek száma igen korlátozott, ezért az eddig rendelkezésre álló pioglitazon mellett a linagliptin forgalomba kerülése igen nagy jelentőségű.

Köszönetnyilvánítás

A megjelenést a Boehringer Ingelheim és a Lilly Hungária Kft. támogatta.

Irodalom

- [1] *National Kidney Foundation*: K/DOQI clinical practice guidelines for kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002, 39 (Suppl. 1), 1–266.
- [2] *Professional Committee of Internal Medicine and Hungarian Society of Nephrology*: Diagnosis and treatment of diabetic nephropathy. [*Belgyógyászati Szakmai Kollégium és Magyar Nephrológiai Társaság*: A diabéteszes nephropathia vizsgálata és kezelése.] Egészségügyi Minisztérium, Budapest, 2008. [Hungarian]
- [3] *Professional Committee of Internal Medicine and Hungarian Society of Diabetes*: Diagnosis of diabetes mellitus, treatment and medical care of adult patients with diabetes. [*Belgyógyászati Szakmai Kollégium és Magyar Diabetes Társaság*: A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban.] Egészségügyi Minisztérium, Budapest, 2008. [Hungarian]
- [4] *Jermendy, Gy.* (ed.): Diagnosis of diabetes mellitus and medical care of adult patients with diabetes. Guideline of the Hungarian Diabetes Society 2011. [A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség gondozása a felnőttkorban. A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2011.] *Diabetologia Hung.*, 2011, 19, 1–72. [Hungarian]
- [5] *Wittmann, I.* (ed.): Kidney diseases due to diabetes. [Cukorbetegség okozta vesebetegségek.] Oriold és Társai Kiadó, Budapest, 2011. [Hungarian]
- [6] ERA-EDTA Registry 2004. Annual Report. <http://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2004.pdf>
- [7] *Koro, C. E., Lee, B. H., Bowlin, S. J.*: Antidiabetic medication use and prevalence of chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. *Clin. Ther.*, 2009, 31, 2608–2617.
- [8] *Járay, J., Hidvégi, M.*: Registry of the Hungarian Society of Nephrology for Kidney Diseases. [A Magyar Nephrológiai Társaság Vesebeteg Regisztere.] <http://www.nephrologia.hu>. [Hungarian]
- [9] *The ONTARGET Investigators*: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358, 1547–1559.
- [10] *Villhauer, E. B., Brinkman, J. A., Naderi, G. B., et al.*: 1-(3-hydroxy-1-adamantyl)aminoacetyl-2-cyano-(S)-pyrrolidine: a potent, selective, and orally bioavailable dipeptidyl peptidase IV inhibitor with antihyperglycemic properties. *J. Med. Chem.*, 2003, 46, 2774–2789.
- [11] *Ahrén, B., Landin-Olsson, M., Jansson, P. A., et al.*: Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, 2078–2084.
- [12] *Jermendy, Gy.*: Role of sitagliptin in the treatment of type 2 diabetes in the light of the revised national guideline. [A szitagliptin helye a 2-es típusú diabetes mellitus terápiájában, a megújult hazai szakmai irányelv tükrében.] *Metabolizmus*, 2011, 9, 73–77. [Hungarian]
- [13] *Aso, Y., Ozeki, N., Terasawa, T., et al.*: Serum level of soluble CD3326/dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) predicts the response to sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes controlled inadequately by metformin and/or sulfonylurea. *Transl. Res.*, 2012, 159, 25–31.
- [14] *Jermendy, Gy.*: Novel observation with the use of sitagliptin: review of the literature. [Új tapasztalatok szitagliptin alkalmazásával 2-es típusú diabéteszben: irodalmi áttekintés.] *Metabolizmus*, 2010, 8, 11–17. [Hungarian]
- [15] *Pánczél, P.*: Fixed combination with novel mechanism of action in the treatment of type 2 diabetes. [Új hatásmechanizmusú fix kombináció a 2-es típusú cukorbetegség terápiájában.] *Magyar Családorvosok Lapja*, 2010, 4, 23–24. [Hungarian]
- [16] *Jermendy, Gy.*: Sitagliptin (Januvia®): characteristics of the first representative of incretin mimetics and its role in the treatment of type 2 diabetes. [Sitagliptin (Januvia®): az inkretinhatás-fokozók első képviselőjének jellegzetességei és helye a 2-es típusú diabetes terápiájában.] *Magy. Belorv. Arch.*, 2008, 61, 461–467. [Hungarian]
- [17] *Péter, J., Tárnok, E., Gyimesi, A.*: Treatment with agents based on incretin effects in daily practice: experience with sitagliptin. [Az inkretinhatáson alapuló kezelés a napi gyakorlatban: a sitagliptin termékcsaláddal szerzett tapasztalataink.] *Háziorvostovábbképző Szemle*, 2010, 15, 62–66. [Hungarian]
- [18] *Hidvégi, T.*: Effectiveness and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes during long-term treatment. [A sitagliptin hatékonysága és biztonságossága 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegek hosszan tartó kezelése során.] *LAM*, 2010, 20, 579–583. [Hungarian]
- [19] *Gerő, L.*: Clinical findings with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. [Klinikai eredmények dipeptidil peptidáz-4 gátló gyógyszerekkel.] *Diabetologia Hung.*, 2008, 16, 261–272. [Hungarian]
- [20] *Ábel, T., Fehér, J.*: A new therapeutic possibility for type 2 diabetes: DPP-4 inhibitors (sitagliptin). [Új kezelési lehetőség a 2-es típusú diabetes terápiájában: DPP-4-gátlók (sitagliptin).] *Orv. Hetil.*, 2010, 151, 1012–1016. [Hungarian]
- [21] *Wittmann, I., Molnár, G. A., Fülöp, N., et al.*: Clinical characteristics of the dipeptidyl peptidase-4 antagonist sitagliptin. [A dipeptidil peptidáz-4-antagonista sitagliptin klinikai jellemzői.] *Diabetologia Hung.*, 2008, 16 (Suppl. 3), 28–34. [Hungarian]
- [22] *Kothny, W., Shao, Q., Groop, P. H., et al.*: One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabetes Obes., Metab.*, 2012 Jun 12., doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01634.x [Epub ahead of print]
- [23] *Nowicki, M., Rychlik, I., Haller, H., et al.*: Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomised controlled 52-week efficacy and safety study. *Int. J. Clin. Pract.*, 2011, 65, 1230–1239.

(Somogyi Anikó dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: somogyi.aniko@med.semmelweis-univ.hu)