

Új kezelési lehetőség a 2-es típusú diabetes terápiájában: DPP-4-gátlók (sitagliptin)

ÁBEL TATJÁNA DR.¹ ■ FEHÉR JÁNOS DR.²

¹Állami Egészségügyi Központ, Szakrendelő Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A 2-es típusú diabetes világszerte egyre terjedő megbetegedés. A rendezett vércukorkontroll csökkenti a microvascularis és feltehetően a macrovascularis szövődményeket is. A dipeptidil-peptidáz-4- (DPP-4-) gátlók, mint a sitagliptin is, a 2-es típusú diabeteses betegek kezelése során úgynevezett incretin alapú, glükózdependens hatást fejtenek ki, anélkül, hogy hypoglykaemiát vagy testsúlyemelkedést okoznának.

Kulcsszavak: incretin, terápia, sitagliptin

A new therapeutic class for the therapy of type 2 diabetes: DPP-4 inhibitors (sitagliptin)

Type 2 diabetes is a very common worldwide disorder. A good glycemic control is reduce the rates of diabetes associated microvascular and possibly macrovascular complications. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors such as sitagliptin demonstrate an incretin based, glucose-dependent actions with low risk of hypoglycemia and no weight gain during the treatment of patients with type 2 diabetes.

Keywords: incretin, therapy, sitagliptin

(Beérkezett: 2010. április 29.; elfogadva: 2010. május 17.)

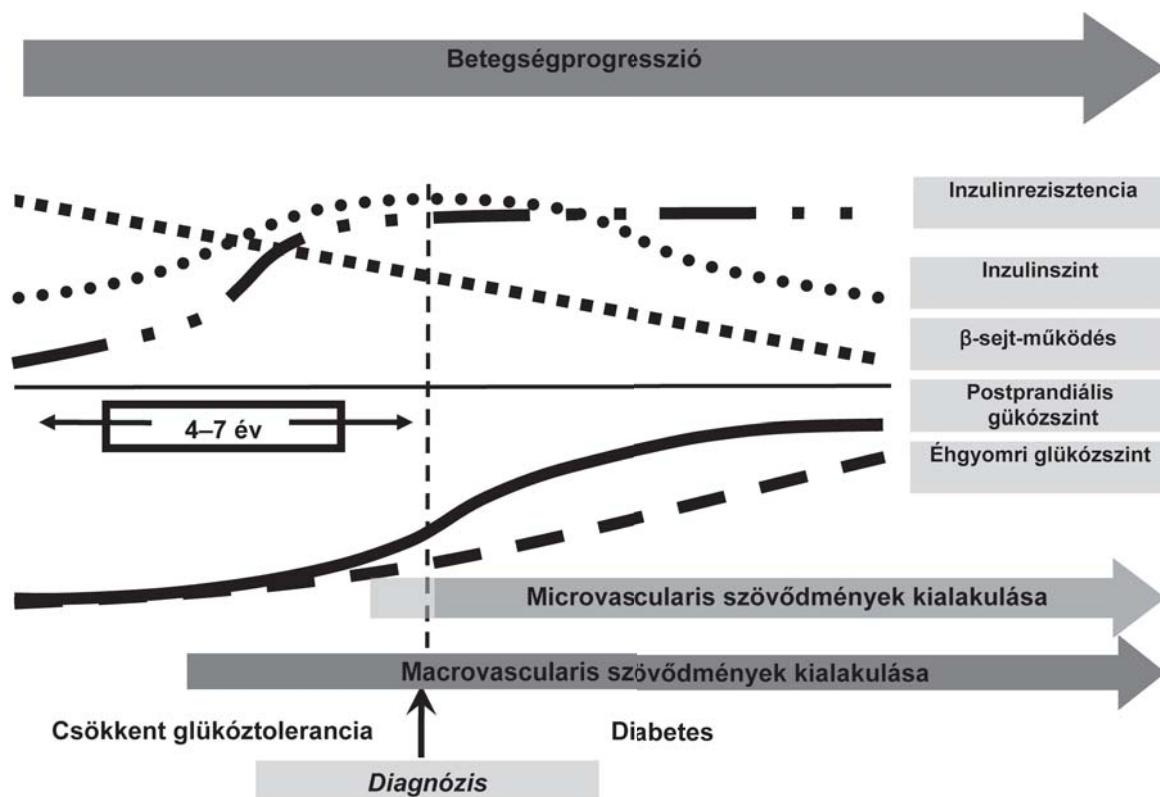
Rövidítések

DPP-4 = dipeptidil-peptidáz-4; GIP = glükózdependens inzulinotrop polipeptid; GLP-1 = glükagonszerű peptid-1; HbA_{1c} = glikolizált hemoglobin

A 2-es típusú diabetes világszerte jelentősen terjedő progresszív betegség, amely az inzulinrezisztencia kialakulásával, a hasnyálmirigy β -sejtjeinek károsodásával és a hasnyálmirigy α -sejtjeinek károsodott glükagon-szuppressziójával is jellemezhető (1. ábra) [1].

Kezelésének kiválasztásakor számos szempontot kell figyelembe venni, például elhízott vagy normális testsúlyú-e a beteg, idős-e, mióta ismert a diabetes, előző antidiabetikum okozott-e mellékhatásokat, rendelkezik-e a beteg szövődményekkel (például nephropathia). A 2-es típusú diabeteses betegek 96–98%-a túlsúlyos vagy elhízott, náluk a betegség kezdetekor az inzulinrezisztencia mellett a hyperinsulinaemia dominál, ezért számukra elsősorban az inzulinérzékenység javítása a cél (1. ábra). *Első lépésként* a Magyar

Diabetes Társaság (MDT) szakmai irányelve szerint az akut anyagcsere-kisiklással nem járó esetekben az életmód változtatása javasolt [2]. Amennyiben az életmódkezelés önmagában nem biztosítja a kívánt glykaemiás kontrollt (HbA_{1c} <7%), metforminnal történő kiegészítése lehetséges. A metformin elsődlegesen adható szerként szerepel a European Diabetes Association for the Study of Diabetes (EASD), az American Diabetes Association (ADA) és a hazai ajánlásban is. Abban azonban már különbségek vannak, hogy amennyiben a metformin nem elegendő vagy a betegnek nem adható (nem tolerálja vagy ellenjavallt), melyik legyen a következő, *másodikként választható orális anti-diabetikum* (OAD). Az MDT legújabb, 2009 januárjában kiadott irányelve szerint: amennyiben a metforminmonoterápiával sem érhető el a 7% alatti HbA_{1c}, akkor inzulinnal vagy másik OAD-készítménnyel történő kiegészítése lehetséges. A dipeptidil-peptidáz-4- (DPP-4-) gátlók a glitazonok és a szulfanilureák után második vonalbeli szerként kerülnek említésre.



1. ábra | A 2-es típusú diabetes jellemzői

1. táblázat | A sitagliptin hatékonyságának vizsgálatai 2-es típusú diabeteses betegek kezelése során

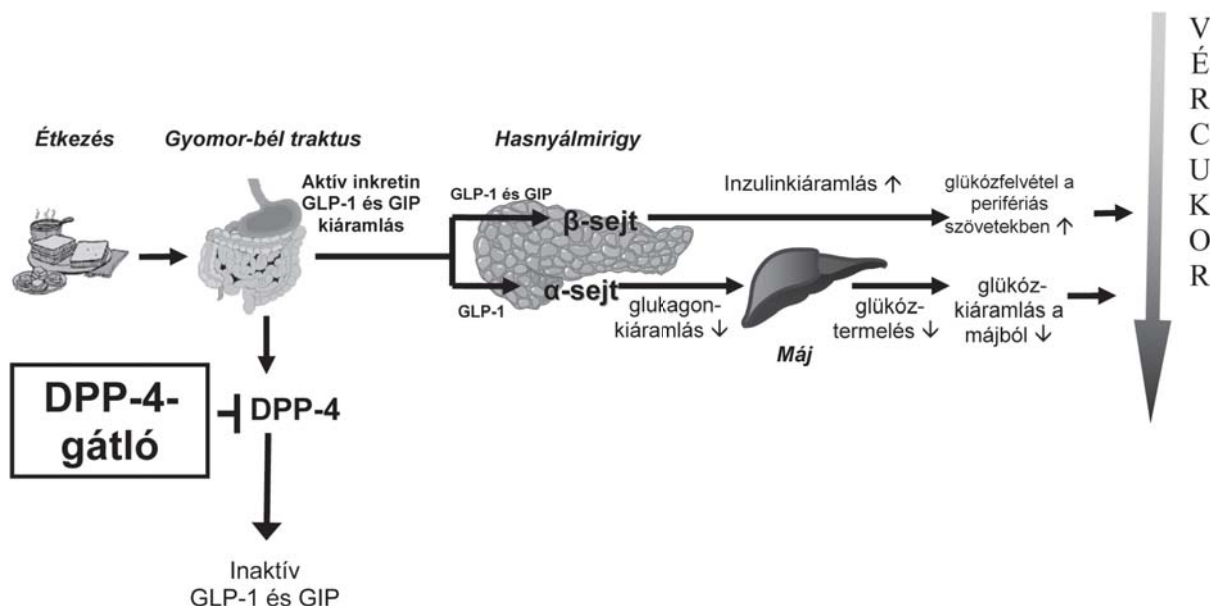
Szerzők	n	Terápia	Időtartam	HbA _{1c} (%)
Aschner és mtsai	741	100 mg vagy 200 mg SITA vs. PL	24 hét	SITA: -0,76; PL: +0,18 (p<0,001)
Raz és mtsai	521	100 mg vagy 200 mg SITA vs. PL	18 hét	SITA: -0,48; PL: +0,12
Nonaka és mtsai	151	100 mg vs. PL	12 hét	SITA: -0,65; PL: +0,41 (p<0,001)
Charbonnel és mtsai	701	Met+100 mg SITA vs. Met+PL	24 hét	SITA: -0,67; PL: -0,02 (p<0,001)
Rosenstock és mtsai	353	Pio+100 mg SITA vs. Pio+PL	24 hét	SITA: -0,85; PL: -0,15
Hermansen és mtsai	441	Glim vagy Glim+Met és Sita vs. Glim vagy Glim+Met és PL	24 hét	SITA: -0,45; PL: +0,28 (p<0,001)
Nauck és mtsai	1172	Met+100 mg SITA vs. MET+GLIP	52 hét	SITA: -0,67; GLIP: -0,67
Raz és mtsai	190	MET+100 mg SITA vs. MET+PL	30 hét	SITA: -1,0; PL: 0,0
Williams-Herman és mtsai	207	500 mg MET+50 mg SITA vagy 1000 mg MET+50 mg SITA	104 hét	SITA + 500 mg MET: -1,4 SITA + 1000 mg MET: -1,7

A sitagliptin adagjai a naponta bevett mennyiséget jelölik. A HbA_{1c}-értékek a kiindulási adatokhoz képest kialakult átlagos változásokat jelölik. Glim = glimepirid; Glip = glipizid; Met = metformin; Pio = pioglitazon; PL = placebo; SITA = sitagliptin

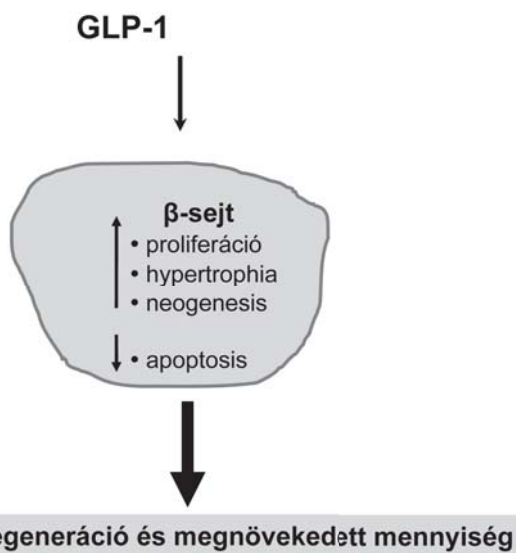
A DPP-4-gátlók hatásmechanizmusa

Eddig a 2-es típusú diabetes kezelése elsősorban az inzulin termelésének emelésére, az inzulinérzékenység növelésére, a glükóz felszívódásának csökkentésére, valamint az inzulin pótlására szorított. Az utóbbi 2–3 évben azonban megjelentek a DPP-4-gátlók – a gliptinek –, amelyek egy újabb gyógyszercsoportba tartoznak, az úgynevezett inkretin hatásmechanizmusú szerek közé [3, 4, 5, 6]. Az inkretinek – a glükagonoszerű peptid-1 (GLP-1) és a glükózdependens inzuli-

notrop polipeptid (GIP) – a bélben termelődnek és a glükózhomeosztázis fiziológias szabályozásában vesznek részt [7]. Étkezést követően az aktív endogén GLP-1- és GIP-koncentrációk 2-3-szorosra emelkednek [8]. Az aktív GLP-1 és a GIP fokozzák a hasnyálmirigy β-sejtjeinek inzulintermelését és -felszabadulását (2. ábra). A GLP-1 ezenkívül csökkenti a hasnyálmirigy α-sejtjeinek glükagonkiválasztását is, amelynek hatására a máj glükóztermelése csökken. E hatásai glükózdependensek, csak magasabb vércukorszint esetén stimulálja a GLP-1 az inzulinelválasztást és csökkenti a



2. ábra | A DPP-4-gátlók hatásmechanizmusa.
GLP-1 = glukagonszerű peptid-1; GIP = glukózfüggő inzulinotrop polipeptid



3. ábra | GLP-1 hatása a hasnyálmirigy β-sejtjeire diabeteses állatokban.
GLP-1 = glukagonszerű peptid-1

glukagontermelést. A GLP-1 és GIP hatásai azonban csak néhány percig tartanak, mert a DPP-4 következtében inaktíválódnak [8].

A DPP-4 gátlásával a gliptinek glukózdependens módon növelik az inzulin termelését és kiáramlását, továbbá csökkentik a glukagon szintjét, amelyek következtében csökken az éhomi és étkezés utáni vércukor szintje is [9]. Hatásmechanizmusuk különbözik a szulfanilureacsoportba tartozóktól, amelyek még alacsony vércukorszint mellett is serkentik az inzulin kiválasztást és ezzel hypoglykaemiához vezethetnek.

A DPP-4-gátlók metforminnal történő kombinációja több támadásponton érinti a 2-es típusú diabeteses kóros tényezőit: csökkenti az inzulinrezisztencia mértékét, glukózdependens módon szabályozza az inzulin szekrécióját, csökkenti a glukagonszekréciót és a máj glukóztermelését is mérsékli [9]. Hatásuk additív, nemcsak a DPP-4-gátlók, hanem a metformin is emeli az aktív GLP-1 szintjét.

A sitagliptin az első és eddig a legtöbb klinikai vizsgálattal rendelkező DPP-4-gátló. A placebokontrollált vizsgálatok monoterápiával, metforminnal, szulfanilureával, pioglitazonnal történő kombinációban is a HbA_{1c} jelentős javulását találták 2-es típusú diabeteses betegek kezelésekor (1. táblázat) [10]. A glipiziddel azonos HbA_{1c}-csökkenést észleltek Nauck és mtsai 52 hetes vizsgálatuk során (1. táblázat) [11].

A DPP-4-gátló kezelés további előnyei

Testsúlysemleges hatás

A DPP-4-gátlókkal történő kezelés során nem nő a testsúly, sőt, metforminnal történő kombináció során csökkenése is lehetséges.

Williams-Herman és mtsai a sitagliptin biztonságosságát és tolerálhatóságát összesítették 12, nagy esetszámú, dupla vak vizsgálat adatainak megfigyelése kapcsán [12]. A vizsgálatok időtartama 18 hét és 2 év között mozgott. Sitagliptint szedő csoportnak (n = 3415) tekintették, ha a betegek sitagliptin-monoterápiát (100 mg/nap), metforminnal történő kombinációját vagy egyéb antidiabetikummal (pioglitazon, szulfanilurea, metformin + szulfanilurea, metformin + rosiglitazon)

történő kiegészítését szedték. A kontrollcsoport (n = 2724) placebót vagy egyéb orális antidiabetikumot (pioglitazon, metformin, szulfanilurea, metformin + szulfanilurea, metformin + rosiglitazon) kapott. Az elemzésük azt mutatta, hogy a testsúlyemelkedés a sitagliptint szedő csoportban kisebb arányban, 0,4%-ban fordult csak elő, szemben a kontrollcsoportban előforduló 0,7%-kal [95% CI = -0,4% (-0,8-0,0)].

Hypoglykaemia esélye csekély

A hypoglykaemia előfordulása a DPP-4-gátlókkal történt kezelés során alacsony [13]. Ennek oka elsősorban az, hogy a GLP-1 glükózdependens módon növeli az inzulintermelést. Ezzel ellentétben a szulfanilureák az ATP-függő káliumszűrőn keresztül fejtik ki a hatásukat még akkor is, ha a vércukor szintje alacsony, ezért hypoglykaemiára hajlamosítanak.

Nagy esetszámú vizsgálatok analízisének *Williams-Herman és mtsai* a sitagliptint is tartalmazó kezelési csoportban alacsonyabb hypoglykaemia-előfordulási gyakoriságot (3,4%) találtak összehasonlítva a kontrollcsoportéval (10,9%) [95% CI = -7,4% (-8,8- -6,1)] [12]. Kiemelték, hogy ez a különbség elsősorban a szulfanilureaterápiának volt tulajdonítható.

Egyéb mellékhatások igen ritkák

A DPP-4-gátlóknak a gyógyszercsoportra jellemző mellékhatásai az eddigi eredmények szerint nincsenek [14]. Az enyhén emelkedett felső légúti tünetek megjelenését a nagy esetszámú sitagliptinkezelés biztonságát elemző vizsgálatok nem igazolták [12].

β -sejt-funkcióra gyakorolt hatás

A diabeteses állatokon végzett vizsgálatok kimutatták a GLP-1 előnyös hatásait a hasnyálmirigy β -sejtjeire (3. ábra) [15, 16].

A sitagliptin hatását figyelték meg szulfanilurával kontrollált vizsgálatokban *Mu és mtsai* 2-es típusú diabeteses egerekben [16]. Azt találták, hogy a sitagliptinkezelés szignifikánsan nagyobb mértékben állította helyre a β - és α -sejt mennyiségét és az α/β sejtek arányát is a glipizidterápiához képest.

Brazg és mtsai dupla vak, randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatokban metformint szedő 2-es típusú diabeteses betegek (n = 28) 50 mg/nap sitagliptinkezelésének a β -sejt-funkcióra gyakorolt hatását elemezték [17]. A β -sejt-funkciót standard reggeli után 5 órán keresztül mért vércukor- és C-peptid-szintből határozták meg a „C-peptid minimal model” segítségével. Vizsgálatokban azt figyelték meg, hogy a sitagliptinkezelés szignifikánsan javította a β -sejt-funkciót a placebo-csoportéhoz viszonyítva.

A DPP-4-gátlók β -sejtekre gyakorolt hatásának és hatásmechanizmusának pontosabb megismeréséhez további vizsgálatok szükségesek.

Cardiovascularis hatások

A GLP-1 receptorok megtalálhatók a cardiomyocytákban és a vascularis endothelsejtekben is [14, 18]. Állatkísérletes és humán vizsgálatok igazolták a GLP-1 jótékony hatását coronaria ischaemiában és balkamra-elégtelenségben is [18, 19, 20]. Patkányokban kisebb területen alakult ki myocardialis necrosis, amikor GLP-1-infúziót kaptak [19]. Akut myocardialis infarctuson átesett angioplasticával kezelt 2-es típusú diabeteses és nem diabeteses egyéneknél pedig a GLP-1 intravénás infúziója után kisebb falmozgási zavar és jobb balkamra-funkció alakult ki [18].

Bár a *Williams-Herman és mtsai* által elemzett vizsgálatok nem cardiovascularis végpontúak voltak, azt találták, hogy a sitagliptin 100 mg/nap kezelés esetében nem volt lényeges különbség a kontrollcsoportéhoz képest a coronariabetegség [sitagliptincsoport: 0,1% és kontrollcsoport: 0,3% (95% CI = -0,1% (-0,4, 0,1))] és a myocardialis infarctus [sitagliptincsoport: 0,1% és kontrollcsoport: 0,2% (95% CI = -0,1% (-0,3, 0,1))] vonatkozásában [12].

Ezek alapján felmerül a DPP-4-gátlók cardiovascularis betegségekre gyakorolt jótékony hatása, azonban ennek pontos tisztázására további nagy esetszámú, hosszú távú klinikai vizsgálatok szükségesek.

Következtetések

A DPP-4-gátlók közül a sitagliptin az első és eddig a legtöbbet vizsgált orális antidiabetikum. A gliptinek mono- és kombinált terápiában egyaránt hatékonyan csökkentik az éhomi és étkezés utáni vércukor szintjét is. Metforminnal együtt adva GLP-1-növelő hatásuk additív. Az eddigi vizsgálatok és klinikai tapasztalatok alapján igen jól tolerálhatóak, nem emelik a testsúlyt és nem okoznak hypoglykaemiát. Alkalmazásuk különösen előnyös a 2-es típusú diabeteses betegek többségét jelentő testsúlyfelesleggel rendelkező betegeknél, valamint a hypoglykaemiára hajlamos betegek esetében is.

Irodalom

- [1] *DeFronzo, R. A.*: From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 2009, 58, 773-795.
- [2] A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve. *Diabetol. Hung.*, 2009, 17, 23-28.
- [3] *Drucker, D. J., Sherman, S. I., Gorelick, F. S és mtsai*: Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits. *Diabetes Care*, 2010, 33, 428-433.
- [4] *Gerő L.*: Klinikai eredmények dipeptidil-peptidáz-4 gátló gyógyszerekkel. *Diabetol. Hung.*, 2008, 16, 261-272.

- [5] *Halmos T.*: Új lehetőség a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésében. DPP-IV inhibitorok és inkretinmimetikumok. *Metabol.*, 2007, 5, 77–80.
- [6] *Jermendy Gy.*: Az inkretin-hatáson alapuló terápia hatékonysága és biztonságossága 2-es típusú diabetesben. *Metabol.*, 2007, 6, 137–139.
- [7] *Winkler G.*: Inkretin hatáserősítők, inkretin mimetikumok – a terápiás alkalmazás kidolgozásától a gyakorlati megvalósításig. *Orv. Hetil.*, 2007, 148, 579–587.
- [8] *Thornberry, N. A., Gallwitz, B.*: Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009, 23, 479–486.
- [9] *Nauck, M. A., Vilsboll, T., Gallwitz, B. és mtsai*: Incretin-based therapies. *Diabetes Care*, 2009, 32, S223–S231.
- [10] *Davidson, J. A.*: Advances in therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Cleve. Clin. J. Med.*, 2009, 76, S28–S38.
- [11] *Nauck, M. A., Meininger, G., Sheng, D. és mtsai*: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes. Metab.*, 2007, 9, 194–205.
- [12] *Williams-Herman, D., Round, E., Swern, A. és mtsai*: Safety and tolerability of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: a pooled analysis. *BMC Endocrine Disorders*, 2008, 8, 14–29.
- [13] *Blonde, L.*: Current antihyperglycemic treatment strategies for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2009, 76, S4–S11.
- [14] *Nauck, M., Smith, U.*: Incretin-based therapy: How do incretin mimetics and DPP-4 inhibitors fit into treatment algorithms for type 2 diabetic patients? *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009, 23, 513–523.
- [15] *Farilla, L., Hui, H., Bertolotto, C. és mtsai*: Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats. *Endocrinology*, 2002, 143, 4397–4408.
- [16] *Mu, J., Petrov, A., Eiermann, G. J. és mtsai*: Inhibition of DPP-4 with sitagliptin improves glycemic control and restores islet cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *European Journal of Pharmacology*, 2009, 623, 148–154.
- [17] *Bragg, R., Xu, L., Man, C. M. és mtsai*: Effect of adding sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, to metformin on 24-h glycemic control and β -cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2007, 9, 186–193.
- [18] *Nikolaidis, L. A., Mankad, S., Sokos, G. G. és mtsai*: Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation*, 2004, 109, 962–965.
- [19] *Bose, A. K., Mocanu, M. M., Carr, R. D. és mtsai*: Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes*, 2005, 54, 146–151.
- [20] *Nikolaidis, L. A., Elahi, D., Hentosz, T. és mtsai*: Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 2004, 110, 955–961.

(Ábel Tatjana dr.,
Budapest, Róbert K. krt. 44., 1134
e-mail: drabelt@t-online.hu)

2009. év fiatal biostatistikusa pályázat eredménye

A **Klinikai Biostatistikai Társaság** (www.biostat.hu) és az **Alapítvány a klinikai biostatistika színvonalának emeléséért** pályázatát **Németh Renáta**, az ELTE Társadalomtudományi Kar Statisztika Tanszékének oktatója nyerte.

„Az év fiatal biostatistikusa” pályázat célja a biostatistikusi pálya népszerűsítése és az e területen tevékenykedő tehetséges fiatalok támogatása. A pályázatot a Társaság és az Alapítvány ezentúl minden évben meghirdeti.

A zsűri a cím odaítélésével a díjazott eddigi szakmai tevékenységét, tudományos eredményeit értékelte. A döntés hosszas mérlegelés után született meg, mert mindegyik beérkezett pályázat színvonala magas volt. Németh Renáta 2002 és 2009 között az Országos Epidemiológiai Központban dolgozott vezető statisztikusként. 2009-ben PhD fokozatot szerzett. Az elmúlt években több saját eredményéről számolt be hazai és külföldi folyóiratokban. Bár disszertációjában társadalomtudományi alkalmazásokkal foglalkozott, a kidolgozott statisztikai módszerek a biostatistika szempontjából is relevánsak.

A nyertesnek járó ösztöndíjat idén a Syreon Kutatóintézet (www.syreon.com) ajánlotta fel, amelyet ezúton is köszönünk.

Klinikai Biostatistikai Társaság