

# A dipeptidil-peptidáz-4-gátlók szerepe a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésében napjainkban

Harangi Mariann dr.,<sup>1,2</sup> Tóth Nóra dr.,<sup>1</sup> Katona Éva dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék

<sup>2</sup> Debreceni Egyetem, Egészségtudományi Kar, Egészségtudományi Intézet

## Kulcsszavak

- 2-es típusú diabetes mellitus
- dipeptidil-peptidáz-4-gátlók
- kardiovaszkuláris prevenció

## Összefoglalás

A dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) az inkretinrendszer szabályozásának kulcsszereplője, mivel képes katalitikusan inaktiválni a glükagonszerű peptid-1-et (GLP-1) és a glükózdependens inzulinotróp peptidet. A DPP-4-gátlókat széles körben alkalmazzák 2-es típusú diabétesz (T2DM) kezelésére a mellékhatások, köztük a hipoglikémia kialakulásának alacsony kockázata miatt. A DPP-4-gátlók közül öt (szitagliptin, vildagliptin, alogliptin, szaxagliptin és linagliptin) alkalmazását hagyták jóvá a hatóságok, melyek hazánkban is elérhetőek. Bár a preklinikai vizsgálatok a DPP-4-gátlók kifejezett terápiás potenciálját igazolták kardiovaszkuláris megbetegedésekben, minden, a DPP-4-gátlókkal elvégzett hosszú távú kardiovaszkuláris biztonságossági tanulmány non-inferioritást támasztott alá a major kardiovaszkuláris végpontok tekintetében. Ezzel szemben a legújabb gyógyszerceportok, köztük a nátrium-glükóz transzporter-2 (SGLT-2)-gátlók és a GLP-1-receptoragonisták, csökkentették a major kardiovaszkuláris események kialakulásának kockázatát. Ezért az utóbbi években a DPP-4-gátlók szerepe módosult; ezeket a szereket második vonalbeli szerként ajánlják alkalmazni metforminnal, illetve SGLT-2-gátlóval kombinálva a glikémiás kontroll hatékonyságának növelése céljából, különösen krónikus vesebetegségben szenvedő és idős T2DM-es betegek esetén. Összességében a DPP-4-gátlók biztonságos, költséghatékony orális vércukorcsökkentő szerek, melyeknek továbbra is helye van a T2DM-es betegek kezelésében, és alkalmazásukkal széles körű tapasztalattal rendelkezünk.

**Key words**

- cardiovascular prevention
- dipeptidyl peptidase-4 inhibitors
- type 2 diabetes mellitus

## The role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes mellitus nowadays

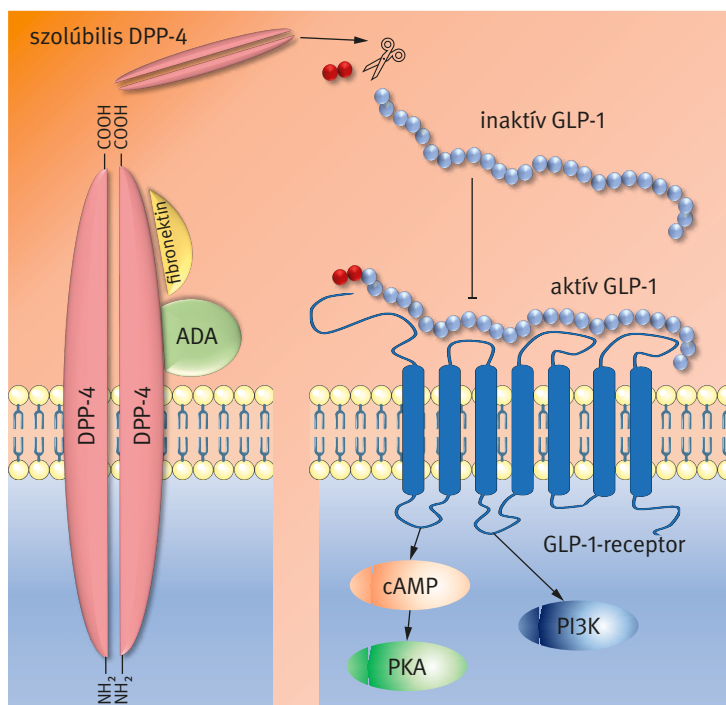
Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) is key modulator of the incretin system, due to its functions to catalytically inactivate glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide. DPP-4 inhibitors (DPP-4i) are commonly used treatments for patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and are found to have a low risk of adverse events, including hypoglycemia. Five of the DPP-4i (sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, saxagliptin and linagliptin) were approved by regulatory authorities and entered the market. Although results of preclinical studies proved prominent therapeutic potential of DPP-4i in cardiovascular diseases, all DPP-4i have undergone long-term cardiovascular outcome trials, showing non-inferiority for risk of major acute cardiovascular endpoints. Contrary, the newest class of drugs has been shown to reduce major adverse cardiovascular events, including sodium-glucose transporter 2 inhibitors (SGLT-2i) and some glucagon like peptide 1 (GLP1) receptor analogues. Therefore, in recent years, the role of DPP-4i has been modified; these agents are suggested to be applied as second-line drugs in combination with other drugs such as metformin and SGLT-2i, to provide additional glycemic efficacy, especially to some types of chronic kidney disease patients and elderly patients with T2DM. Overall, DPP-4i, as a class of safe and cost-effective oral hypoglycemic agents, have a role in the management of T2DM patients, and there is extensive experience in their use.

### I A DPP-4-GÁTLÓK HATÁSMECHANIZMUSA

A bélhámsejtek által termelt inkretin hormonok az orális táplálékfelvételt követően az inzulin szekrécióját stimulálják, a glukagon elválasztását pedig gátolják. Az elsősorban az ileumban elhelyezkedő neuroendokrin L-sejtek a glucagon-like peptid-1 (GLP-1), míg a duodenális és ileális K-sejtek a glukózdependens inzulinotróp polipeptid (GIP) termeléséért felelősek. Mindkét hormon serkenti az inzulin szekrécióját a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjeiben az intracelluláris ciklikus adozin-monofoszfát szintjének emelésén keresztül. Emellett stimulálják a  $\beta$ -sejtek proliferációját, gátolják azok apoptózisát, ezáltal emelik a  $\beta$ -sejt-tömeget. A GLP-1 gátolja emellett a gyomorürülést, csökkenti az étvágyat, ezáltal a felvett táplálék mennyiségét.<sup>1</sup> Míg a GLP-1 receptora a legtöbb szervben, ezen belül a kardiovaszkuláris rendszer szinte minden elemében megtalálható, a GIP szerepe a kardiovaszkuláris szabályozásban nem jelentős.<sup>2</sup> A szekréciót követően

az aktív GLP-1 hormont a dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) néhány percen belül hasítja, ezáltal inaktíválja.<sup>3</sup> A DPP-4 enzim két formája ismert: a keringő, szolubilis forma (sDPP-4) enzimatikusan aktív, míg az extracelluláris, enzimatikusan inaktív forma aktivációt követően az intracelluláris jelátviteli folyamatokban vesz részt. A DPP-4-et alkotó homodimerhez az adozin-dezamináz-kötő domén és egy fibronektinkötő domén kapcsolódik (1. ábra).<sup>1</sup> A DPP-4 emellett számos egyéb peptid hasítását is végzi, melyek közül néhány a kardiális és a vaszkuláris sejtek működésében is szerepet játszik. Ide tartozik a B-típusú natriuretikus peptid (BNP), a strómasejteredetű faktor-1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ) és a P-anyag (neurokinin-1).<sup>4,5,6</sup> Így a DPP-4-gátlók kedvező kardiovaszkuláris hatásainak egy része független az GLP-1-től.

A DPP-4-gátlók tehát emelik a keringő GLP-1 szintjét, a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjeinek GLP-1-receptorain keresztül serkentik az inzulinszekréciót, ezáltal csökkentik a vércukorszintjét, ami az előrehaladott glikált végtermékek



1. ábra. A dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4)-gátlók hatásmechanizmusa (Razavi M., et al.<sup>32</sup> nyomán)

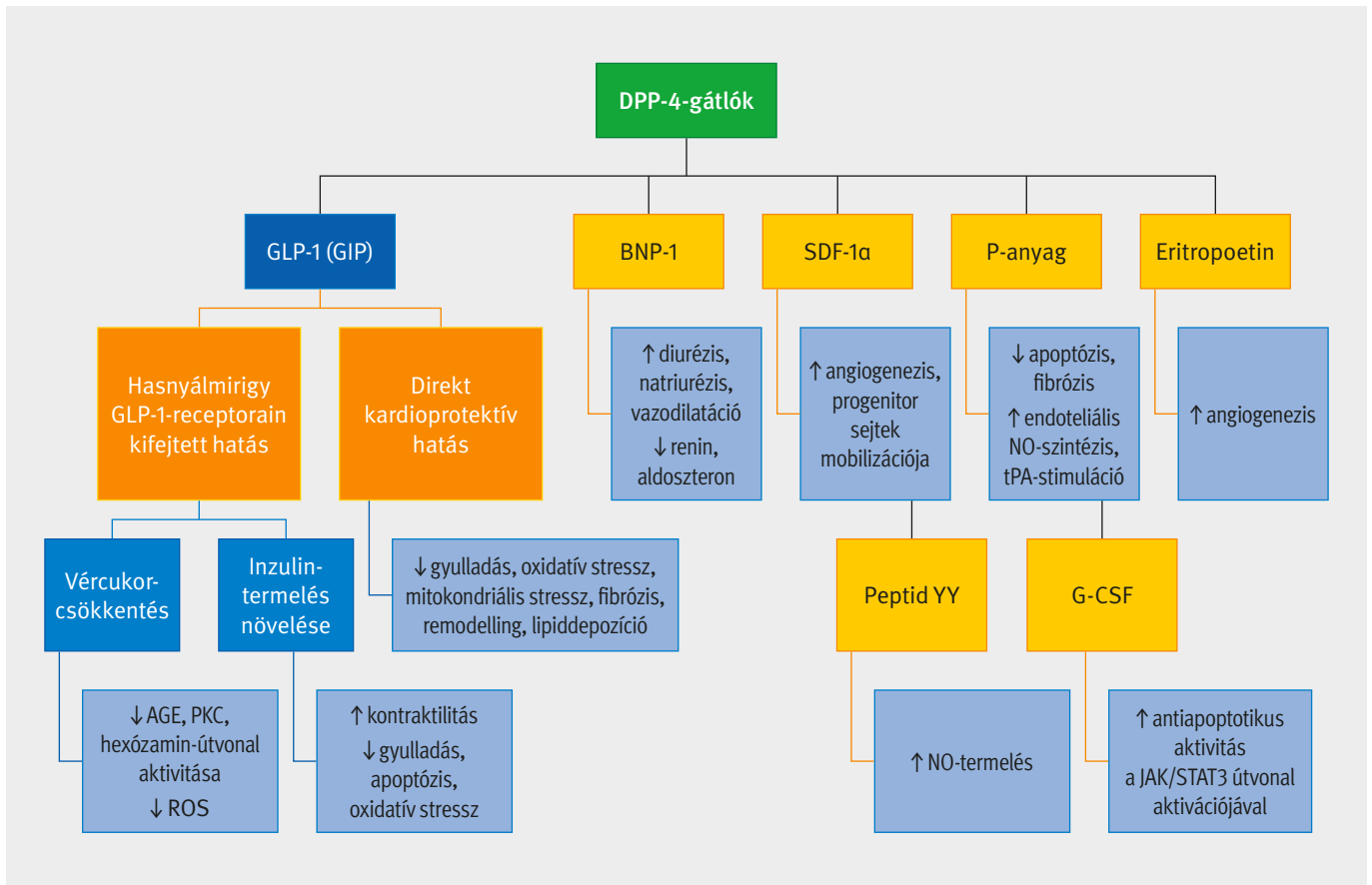
A DPP-4 fehérje egy rövid intracelluláris, egy transzmembrán és egy nagy extracelluláris domént tartalmaz. Az extracelluláris domén felelős a szubsztátok megkötéséért és hasításáért, valamint a fibronectin és az adenozin-dezamináz megkötéséért. A DPP-4 az N-terminális His7Ala8 dipeptid lehasításával inaktiválja a glukagonszerű peptid-1 (GLP-1) molekulát, így az nem képes a receptorához kötődni. Az aktív GLP-1 kötődése a GLP-1-receptorhoz aktiválja a foszfatidilinozitol-3-kinázt (PI3K) és a protein-kináz A (PKA) útvonalat az intracelluláris ciklikus adenozin-monofoszfát (cAMP) szintjének emelésén keresztül.

(AGE), a protein-kináz-C csökkent képződésén és az alternatív anyagcsere-útvonalak, köztük a hexózamin-útvonal gátlásán keresztül mérsékli a reaktív oxigéngyökök (ROS) képződését, így az oxidatív stressz mértékét. A fokozott inzulintermelés önmagában is antiinflammatorikus, antiapoptotikus és antioxidáns hatású, valamint fokozza az érfali kontraktilitást. A GLP-1 számos direkt kardiovaszkuláris hatással rendelkezik: csökkenti a gyulladással és oxidatív folyamatokat, a mitokondriális stressz mértékét, a fibrózist, a kardiális remodellinget és az érfali lipidlerakódást. A BNP-szint emelése fokozza a diurézist, a vizelettel történő nátriumürítést, vazodilatátor hatással rendelkezik, illetve csökkenti a renin és az aldosteron szintjét. Az SDF-1 $\alpha$  fokozza az angiogenezist. A P-anyag pedig antiapoptotikus és antifibrotikus hatással rendelkezik.<sup>7</sup> A DPP-4-gátlók emellett csökkentik a nitrogén-monoxid (NO) termelésében szerepet játszó peptid

YY, az antiapoptotikus granulocita kolóniasztimuláló faktor és az angiogenezist fokozó eritropoietin hasítását is.<sup>8</sup> A DPP-4-gátlók kardioprotektív hatásmechanizmusát a 2. ábra mutatja be.

## DPP-4-GÁTLÓ GYÓGYSZERES KEZELÉS 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUSBAN

Az elsőként bevezetett szitagliptin után az amerikai gyógyszerhatóság (FDA) engedélyezte a szaxagliptin, az alogliptin és a linagliptin, az európai gyógyszerügynökség (EMA) a vildagliptin alkalmazását 2-es típusú diabeteszes betegek gyógyszeres kezelésére. E szerek struktúrájukat, féléletidejüket, HbA<sub>1c</sub>-csökkentő hatékonyságukat, metabolizmusukat és a kiürülésüket tekintve eltérnek egymástól (1. táblázat). Európán kívül forgalomba kerültek egyéb



2. ábra. A DPP-4-gátlók kardioprotektív hatásainak mechanizmusa (Zakaria EM, et al.<sup>7</sup> és Rankovic M, et al.<sup>8</sup> nyomán)

1. táblázat. A DPP-4-gátlók legfontosabb klinikai jellemzői<sup>10</sup>

	Kémiai szerkezet	Féléletidő	HbA <sub>1c</sub> -csökkentés (%)	Metabolizmus	Elimináció
Alogliptin	módosított pirimidindion	20 óra	átlagosan 0,6	minimális	elsősorban vesén keresztül (>70%)
Linagliptin	xantin-bázisú	kb. 12 óra (effektív), >100 óra (teljes)	0,5–0,7	minimális	elsősorban epén keresztül (<6% vesén keresztül)
Szaxagliptin	cianopirrolidin	2,5 óra (eredeti), 3 óra (metabolit)	0,5–1,0	hidrolízis (citokróm P450 3A5) során képződik az aktív metabolit	a metabolit a vesén keresztül
Szitagliptin	β-aminosav-bázisú	12,5 óra	0,5–1,0	minimális	elsősorban a vesén keresztül (>80%)
Vildagliptin	cianopirrolidin	kb. 2 óra	átlagosan 0,9	hidrolízis (citokróm P450 független) során képződik az aktív metabolit	a metabolit a vesén keresztül

DPP-4-gátlók, köztük a teneligliptin, a trelagliptin, az omargliptin, a gemigliptin, az evogliptin és a gozogliptin.<sup>9</sup>

### Vércukorszint-csökkentő hatás

A DPP-4-gátlók az inkretin hormonok hasításának gátlásán keresztül fokozzák a posztprandiális inzulinszekréción, ezáltal a vércukorszintet csökkentik. Mindez szignifikáns mértékben csökkenti a HbA<sub>1c</sub> szintjét. Az átlagos HbA<sub>1c</sub>-csökkenés mértéke 0,5–1,0% közé tehető (1. táblázat).<sup>10</sup>

### Vérnyomáscsökkentő hatás

Egy korábban Nakamura és mtsai által elvégzett vizsgálatban a 12 hónapos szitagliptinkezelés szignifikáns mértékben csökkentette a szisztolés és diasztolés vérnyomást 2-es típusú diabéteszes, kardiovaszkuláris kockázati tényezővel rendelkező betegekben.<sup>11</sup> Később a SUSTAIN-6 és LEADER vizsgálatok is igazolták a DPP-4-gátlók mérsékelt vérnyomáscsökkentő hatását.<sup>12,13</sup> Ugyanakkor más kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok nem támasztották alá a vérnyomásra gyakorolt érdemi hatást.

### Antioxidáns hatás a glükotoxicitás és a lipotoxicitás kontrollján keresztül

Számos korábbi vizsgálat igazolta, hogy a DPP-4-gátlók képesek csökkenteni a ROS-képződést, az RNS- és DNS-fragmentációt, az AGE és a NADPH-oxidáz 4 (Nox4) szintjét, emellett növelik az antioxidánsok szintjét a legtöbb kardiovaszkuláris megbetegedéssel rendelkező állapotmodellben. Wang és mtsai a szitagliptin esetén direkt ROS scavenger aktivitást igazoltak a nukleáris faktor- $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) útvonal gátlásával steatohepatitises, diabéteszes egérmódelben.<sup>14</sup>

### Gyulladáscsökkentő hatás

A preklinikai vizsgálatok eredményei alapján a DPP-4-gátlók gátolják a gyulladásos citokinek termelését, a monociták aktivációját és kemotaxisát. A DPP-4 a mitogénaktivált protein-kináz (MAPK) és az NF $\kappa$ B jelátviteli útvonalak aktiválásán keresztül elősegíti az érfa-öregezés és funkciózavar kialakulását. A DPP-4-gátlók számos

gyulladásos mediátor, köztük a tumornekrózisfaktor- $\alpha$ , NF $\kappa$ B, interleukinok, ciklooxygenáz, MAPK, toll-like receptor 4, monocita kemoattraktáns protein 1 és mátrix metalloproteázok (MMP) szintjét csökkentik. Az MMP-aktivitás gátlása hozzájárul a remodelling és a fibrózis folyamatának mérsékléséhez.<sup>7</sup>

### Antiapoptotikus hatás

A DPP-4-gátlók csökkentik számos proapoptikus marker, köztük az MMP-2, a hő sokkprotein-70 (hsp70) és a kaszpáz-3 szintjét, ugyanakkor emelik az antiapoptotikus B-sejtes limfóma protein-2 (Bcl-2) szintjét. Másrészt a DPP-4-gátlók kedvezően befolyásolják a károsodott autofágiás választ kardiovaszkuláris megbetegedésekben, és elősegítik a szöveti gyógyulás folyamatát. A DPP-4-gátlók kedvező hatása a sejthalálra megnyilvánul az infarktus során az elhalt terület mérete és a kardiális nekroenzim-szintek csökkenésében.<sup>7</sup>

### Kedvező hemodinamikai hatás

A DPP-4-gátlók az NO-szintézis fokozásán keresztül vazodilatátor hatást fejtenek ki. Ugyanakkor emelik a BNP szintjét, ami szintén vazodilatátor hatású, emellett fokozza a nátrium- és vízkiválasztást a vesékben. Mindezen hatások a keringő térfogat és a vérnyomás csökkenéséhez vezetnek, hemodinamikai szempontból kedvezőek.<sup>15</sup>

A neuropeptid Y1 (NPY1) a posztganglionális szimpatikus idegek kotranszmittere, mely a norepinefrinnel együtt szabadul fel, és elősegíti a norepinefrin által kiváltott vazokonstriktor választ az Y1 receptorhoz történő kötődéssel. A 36 aminosav hosszúságú NPY1 N-terminális 2 aminosavának DPP-4 általi lehasítása meggátolja a receptorhoz kötődést. Az ACE-gátló és a DPP-4-gátló kezelés együttes alkalmazása során ezért a megnövekedett szimpatikus tónus és a csökkent NPY1-hasítás ellensúlyozza a nagy dózisú ACE-gátló antihipertenzív hatását.<sup>16</sup>

### Lipidszintekre gyakorolt hatás

A 2-es típusú diabetes mellitushoz társuló lipidanyagcsere-eltérések többnyire az aterogén diszlipidémia formájában jelentkeznek, amit az emelkedett triglicerid- és

2. táblázat. A DPP-4-gátlókkal végzett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok<sup>32</sup>

Jellemzők	EXAMINE (2013) <sup>20</sup>	SAVOR-TIMI53 (2015) <sup>21</sup>	TECOS (2015) <sup>22</sup>	CARMELINA (2019) <sup>23</sup>	CAROLINA (2019) <sup>24</sup>
Gyógyszer	alogliptin	szaxagliptin	szitagliptin	linagliptin	linagliptin
Komparátor	placebo	placebo	placebo	placebo	glimepirid
Átlagos követés	1,5 év	2,1 év	3 év	2,2 év	6,3 év
Betegszám (n)	5280	16 492	14 671	6 979	6 033
Bevonási kritériumok	≥18 év, T2DM, mono- vagy kombinációs terápia (kivéve GLP-1-RA vagy DPP-4i), HbA <sub>1c</sub> 6,5–11,0%, az elmúlt 15–90 napban ACS	T2DM, HbA <sub>1c</sub> 6,5–12,0%, igazolt kardiovaszkuláris betegség vagy több kardiovaszkuláris kockázati tényező	≥50 év, T2DM, HbA <sub>1c</sub> 6,5–8,0%, OAD- vagy inzulinkezelés mellett, igazolt kardiovaszkuláris betegség	T2DM, HbA <sub>1c</sub> 6,5–10,0%, nagy kardiovaszkuláris kockázat, nagy renális kockázat, eGFR 45–75 ml/(min·1,73 m <sup>2</sup> ) és UACR ≥200 mg/g vagy eGFR 15–45 ml/(min·1,73 m <sup>2</sup> )	40–85 év, T2DM, igazolt kardiovaszkuláris betegség vagy emelkedett kardiovaszkuláris kockázat, HbA <sub>1c</sub> 6,5–8,5%, BMI ≤45 kg/m <sup>2</sup>
Kizárási kritériumok	T1DM, GLP-1-RA- vagy DPP-4i-szedés >14 napig vagy az elmúlt 3 hónap során, instabil kardiovaszkuláris megbetegedés, dialízis, súlyos immundeficiencia	inkretinkezelés az elmúlt 6 hónap folyamán, dialízis, korábbi vesetranszplantáció, szérumkreatinin >6,0 mg/dl	GLP-1-RA, DPP-4i vagy tiazolindionionkezelés az elmúlt 3 hónap folyamán, 2 vagy több hipoglikémiás epizód az elmúlt 12 hónapban, eGFR <30 ml/(min·1,73 m <sup>2</sup> )	T1DM, korábbi GLP-1-RA- vagy DPP-4i-szedés, eGFR <15 ml/(min·1,73 m <sup>2</sup> ) vagy dialízisigény, májbetegség, bariátriai sebészeti beavatkozás, terhesség vagy szoptatás	T1DM, inzulinkezelés, korábbi GLP-1-RA, DPP-4i vagy tiazolindionionkezelés, nem kontrollált hiperglikémia, májbetegség, SZE III. vagy IV. stádiuma
Primer végpont	HR=0,96 (az ismételt egyoldali CI felső határa 1,16, p=0,32 a szuperioritásra, p<0,001 a non-inferioritásra)	HR=1,00 (95%-os CI: 0,89–1,12, p=0,99 a szuperioritásra, p<0,001 a non-inferioritásra)	HR=0,98 (95%-os CI: 0,88–1,09, p<0,001 a non-inferioritásra, ITT analízis: 0,98, 95%-os CI: 0,89–1,08, p=0,65 szuperioritásra)	HR=1,02 (95%-os CI: 0,89–1,17) p<0,001 a non-inferioritásra)	11,8% vs. 12,0% HR=0,98 (95%-os CI: 0,84–1,14, p<0,001 a non-inferioritásra, p=0,76 a szuperioritásra)
Szívelégtelenség miatti hospitalizáció	HR=1,07 (95%-os CI: 0,79–1,46)	3,5% vs. 2,8%; HR=1,27 (95%-os CI: 1,07–1,51) p=0,007	3,1% vs. 3,1%; HR=1,00 (95%-os CI: 0,83–1,20), p=0,98	6,0% vs. 6,5%; HR=0,90 (95%-os CI: 0,74–1,08), p=0,26	HR=1,21 (95%-os CI: 0,92–1,59), p=0,18
Akut miokardiális infarktus	6,5% vs. 6,9%; HR=1,08 (95%-os CI: 0,88–1,33)	HR=0,95 (95%-os CI: 0,80–1,12), p=0,52	HR=0,95 (95%-os CI: 0,81–1,11), p=0,49	HR=0,78 (95%-os CI: 0,36–1,72), p=0,54	HR=1,03 (95%-os CI: 0,82–1,29), p=0,82
Összhalalozás	6,5% vs. 5,7%; HR=0,88 (95%-os CI: 0,71–1,09)	HR=1,11 (95%-os CI: 0,96–1,27), p=0,15	HR=1,01 (95%-os CI: 0,90–1,14), p=0,88	10,5% vs. 10,7%; HR=0,98 (95%-os CI: 0,84–1,13), p=0,74	HR=0,91 (95%-os CI: 0,78–1,06), p=0,23

ACS: akut koronária szindróma, BMI: testtömegindex, CI: konfidenciaintervallum, DPP-4i: dipeptidil-peptidáz-4-gátló, HR: kockázati arány (hazard ratio), ITT: kezelési szándékozott analízis (intention-to-treat), eGFR: becsült glomeruláris filtrációs ráta, GLP-1-RA: glükagonoszerű peptid-1 receptoragonista, HbA<sub>1c</sub>: hemogloblin A<sub>1c</sub>, OAD: orális antidiabetikum, T1DM: 1-es típusú diabetes mellitus, T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus, UACR: vizelet albumin/kreatinin arány

alacsony high-density lipoprotein-koleszterin (HDL-C) szint jellemez, nem vagy csak mérsékelten emelkedett összkoleszterin- és low-density lipoprotein-koleszterin (LDL-C) szinttel. Az LDL-C-frakción belül a kicsi, denz LDL aránya jellemzően emelkedik.<sup>17</sup> Természetesen azon antidiabetikumok, melyek egyúttal a lipidanyagcserére is kedvező hatást gyakorolnak, előnyt élveznek a kardiovaszkuláris szövődmények kialakulása szempontjából.

Egy 57 tanulmány adatait feldolgozó metaanalízis eredményei alapján a DPP-4-gátlók nem befolyásolták az összkoleszterin, az LDL-C, a HDL-C és a triglicerid szintjét.<sup>18</sup> Egy másik, nagy betegszámú vizsgálatban a szitagliptin (n=879), vildagliptin (n=253), teneligliptin (n=260), alogliptin (n=237) és linagliptin (n=180) lipidparaméterekre gyakorolt hatását vizsgálva nem találtak érdemi különbséget az egyes DPP-4-gátlók között.<sup>19</sup> Mindezek alapján a DPP-4-gátlók hatása a lipidszintekre neutrálisnak tekinthető.

### A DPP-4-GÁTLÓK KARDIOVASZKULÁRIS BIZTONSÁGOSSÁGI VIZSGÁLATAI

Az FDA javaslatának megfelelően, hasonlóan más anti-diabetikus készítményekhez, a DPP-4-gátlók bevezetését megelőzően is történtek kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok (ún. CVOT tanulmányok). Ezek azt hivatottak igazolni, hogy az adott új antidiabetikum alkalmazása nem jelent nagyobb kardiovaszkuláris kockázatot a betegek számára, mint a placebo vagy a komparátor gyógyszer, azaz a non-inferioritás bizonyítását célozzák. A DPP-4-gátlókkal végzett CVOT vizsgálatok (EXAMINE, SAVOR-TIMI53, TECOS, CARMELINA és CAROLINA) igazolták a DPP-4-gátló kezelés non-inferioritását a placebo és a komparátorként alkalmazott glimepirid adásával szemben (2. táblázat).<sup>20,21,22,23,24</sup> Azonban, ellentétben az GLP-1-receptoranalógokkal és nátrium-glükóz transzporter-2- (SGLT-2)-gátlókkal végzett CVOT vizsgálatokkal, nem igazolódott superior hatás, igaz, ezeket a vizsgálatokat nem is ilyen célból tervezték. Ezért további, kifejezetten a kardiovaszkuláris előnyöket célzó vizsgálatok megtervezése és elvégzése szükséges a jövőben. A glimepiriddel szemben elvégzett CAROLINA vizsgálat eredményei ugyanakkor aláhúzták a linagliptin nagyobb

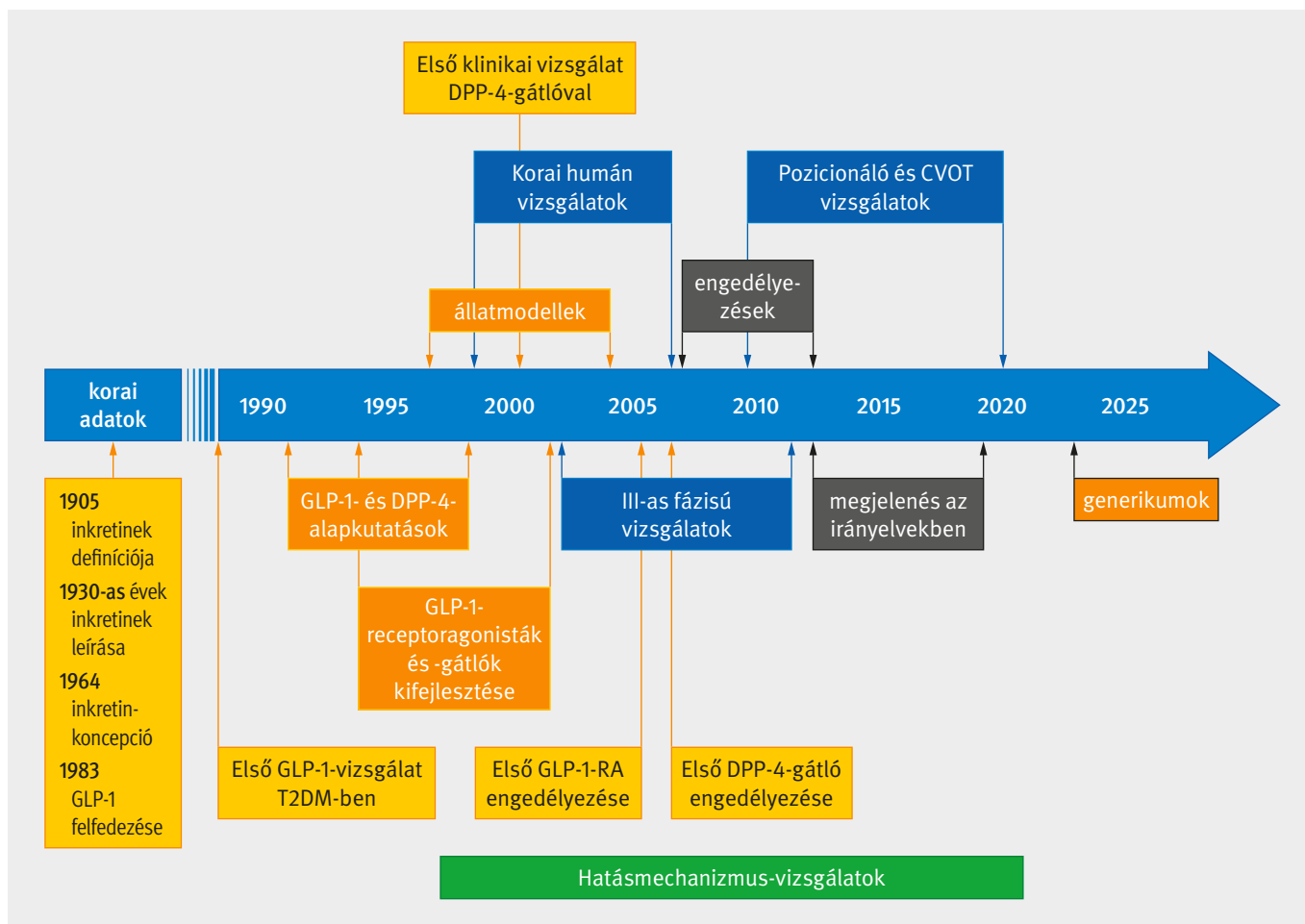
HbA<sub>1c</sub>-csökkentő hatékonyságát a hipoglikémiás események számának szignifikáns csökkentése mellett.<sup>24</sup>

Ezen nagy vizsgálatok mellett történtek további nagy betegszámon elvégzett egyéb tanulmányok. *Shih és mtsai* több mint 400 000 65 év feletti 2-es típusú diabeteszes beteg bevonásával elvégzett vizsgálatukban azt igazolták, hogy a DPP-4-gátló kezelés 21%-kal csökkentette a major kardiovaszkuláris események kialakulásának kockázatát, és 46%-kal csökkent az összhalálozás.<sup>25</sup> *Nozue és mtsai* azt találták, hogy intravaszkuláris ultrahangvizsgálattal a 2-es típusú diabeteszes betegek esetén a szitagliptin nem szignifikáns mértékben csökkentette a koronáriaartériák plakktérfogatát.<sup>26</sup> *De Boer és mtsai* igazolták, hogy a linagliptinkezelés csökkentette az aortapulzushullámterjedési sebességet, mely az artériás érfali merevség egyik legfontosabb paramétere.<sup>27</sup>

### A DPP-4-GÁTLÓK HELYE A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS KEZELÉSÉBEN AZ AKTUÁLIS HAZAI ÉS NEMZETKÖZI IRÁNYELVEK ALAPJÁN

A DPP-4-gátlók nagy utat jártak be az 1990-es években történt felfedezésük és az inkretinrendszer szabályozásában betöltött szerepük tisztázása óta. A 2006-os bevezetésük óta kivívták a helyüket a 2-es típusú diabeteszes kezelésében, és a kezelési irányelvekbe bekerülve a mindennapi klinikai gyakorlat részévé váltak. A CVOT vizsgálatok eredményei, valamint a GLP-1-receptoragonisták és az SGLT-2-gátlók bevezetése természetesen módosította a kezelésben betöltött szerepüket. A kezelés költségeit jelentősen csökkentő generikus készítmények megjelenése azonban ismét az előtérbe helyezte a DPP-4-gátlók alkalmazásának kérdését (3. ábra).

A 2020-ban megjelent hazai egészségügyi szakmai irányelv a diabetes mellitus kórismezéséről, a cukorbeteg antihyperglükémiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban részletesen ismerteti a DPP-4-gátlók helyét a kezelési stratégiában.<sup>28</sup> Az ajánlás alapján a metforminterápia mellé a DPP-4-gátló javasolt vagy adható készítmény a mérlegelési körülménytől függően. Az ajánlás kiemeli, hogy a terápia megválasztásakor a legfontosabb mérlegelési körülmény az, hogy olyan készítményt kell választani, amelyek nem növelik a hipoglikémia



3. ábra. A DPP-4 felfedezése és a DPP-4-gátlók története (Ahrén B. ábrája<sup>33</sup> nyomán)

kockázatát, aminek a DPP-4-gátlók megfelelnek. Időskorban a hipoglikémia (különösen a fel nem ismert éjszakai hipoglikémia) kognitív funkciózavart, maradandó cerebrális károsodást okozhat, de olykor fatális ritmuszavar, hirtelen szívhalál kialakulásához is vezethet. Az ajánlás alapján a DPP-4-gátlók mindegyike adható monoterápiában is, más vércukorcsökkentőkkel való kombinálhatóságuk szempontjából a törzskönyvi előírások a mérvadóak. Beszűkült veseműködés, valamint a májműködés károsodása és annak mértéke a DPP-4-gátlók adagolhatóságát eltérő mértékben befolyásolja, e tekintetben szintén a törzskönyvi előírásoknak megfelelően kell eljárni.

A 2022-ben megjelent nemzetközi irányelv, melyet az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) és az Európai

Diabetes Társaság (EASD) közösen adott ki, alapvető szemléletbeli változásokat tükröz.<sup>29</sup> Az ajánlás alapján a gyógyszeres terápia megválasztásának elsődleges szempontja, hogy ateroszklerotikus vaszkuláris megbetegedés jelenléte vagy annak nagy kockázata esetén GLP-1-receptoranalóg és/vagy SGLT-2-gátló készítmény adása javasolt. Szívelégtelenség esetén SGLT-2-gátló készítmény választandó. Idült vesebetegség esetén SGLT-2-gátló készítmény (ellenjavallat vagy intolerancia esetén GLP-1-receptoragonista) választandó.

A DPP-4-gátlók mérsékelt vércukorcsökkentő hatékonysága, testsúlyra gyakorolt neutrális hatása, jó tolerálhatósága és a hipoglikémia alacsony kockázata mellett az ajánlás kiemeli a CVOT tanulmányokban bizonyított



biztonságosságát. Megemlíti a linagliptin CARMELINA vizsgálatban igazolt albuminuriacsökkentő hatását.<sup>23</sup> Kiemeli, hogy bár a DPP-4-gátlók általában jól tolerálhatóak, a szaxagliptin esetén észlelt szívélégtelenség miatti gyakoribb hospitalizáció szerepel a gyógyszer alkalmazási előíratában, és azt, hogy az ízületi fájdalom és a hiperszenzitív reakciók ritkák, de előfordulhatnak DPP-4-gátló alkalmazása mellett.<sup>30</sup> Megemlíti, hogy idős, bázisinzulinnal kezelt 2-es típusú diabeteszes betegek esetén a DPP-4-gátlás hatékony és biztonságos, mivel a bázis-bólus inzulin adásának megfelelő hatékonyságú a vércukorszint-csökkentés tekintetében, ugyanakkor a glikémiás variabilitás és a hipoglikémiás események száma jelentősen csökken.<sup>31</sup>

## I KÖVETKEZTETÉSEK

Bár a DPP-4-gátlók hatásmechanizmusukból adódóan nem csupán hatékony vércukorszint-csökkentő szerek, hanem számos potenciális kardiovaszkuláris protektív hatással rendelkeznek, a hosszú távú kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok kardiovaszkuláris kockázatra gyakorolt szuperior hatásukat nem igazolták. Mivel alkalmazásuk költséghatékony és biztonságos, ami főként a hipoglikémiás kockázat minimalizálása szempontjából

előnyös, használatuk a 2-es típusú diabeteszes betegek kezelésében továbbra is indokolt lehet, különösen krónikus vesebetegség és idős betegek esetén, metforminnal kombináltan vagy monoterápiában alkalmazva. Amennyiben a 2-es típusú diabeteszes betegünk ismert ateroszklerotikus megbetegedésben szenved, kontraindikáció hiányában elsősorban a GLP-1-receptoragonisták, másodsorban az SGLT-2-gátlók választandók a metformin mellé. Ugyanakkor egyértelmű az előnyük a még mai napig elterjedten alkalmazott szulfanilureakészítményekkel szemben a biztonságosság és a kardiovaszkuláris védelem szempontjából. Ezért, bár a kardiovaszkuláris prevenció szempontjából a DPP-4-gátlók jelenleg nem az első vonalban választandó antidiabetikumok a metforminkezelés mellé, mint az inkretintengelyt befolyásoló, kardiometabolikus szempontból biztonságos és kedvező költségű kezelés továbbra is helyük van a mindennapi klinikai gyakorlatban.

### TÁMOGATÁS

A közlemény megjelenését az Egis Gyógyszergyár Zrt. támogatta. A közleményben szereplő adatok és információk a szerző(k) nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

**AGE:** előrehaladott glikált végtermék (advanced glycation end-product); **BNP:** B-típusú natriuretikus peptid; **DPP-4:** dipeptidil-peptidáz-4; **GIP:** glükózdependens inzulinotróp polipeptid; **GLP-1:** glükagon-szerű peptid-1 (glucagon-like peptid-1); **HDL-C:** nagy sűrűségű lipoprotein-koleszterin; **LDL-C:** kis sűrűségű lipoprotein-koleszterin; **MAPK:** mitogénaktivált proteinkináz; **MMP:** mátrix metalloproteáz; **NFκB:** nukleáris faktor-κB; **NPY1:** neuropeptid Y1; **ROS:** reaktív oxigéngyökök (reactive oxygen species); **SDF-1α:** strómasejt eredetű faktor-1α (stromal cell-derived factor 1α); **SGLT-2:** nátrium-glükóz transzporter-2 (sodium-glucose co-transporter-2)

## IRODALOMJEGYZÉK

- Drucker DJ: The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006; 3(3): 153-165. doi:10.1016/j.cmet.2006.01.004
- Nauck MA, Meier JJ: Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20 Suppl 1: 5-21. doi:10.1111/dom.13129
- Mafong DD, Henry RR: The role of incretins in cardiovascular control. *Curr Hypertens Rep* 2009; 11(1): 18-22. doi:10.1007/s11906-009-0005-x
- Brandt I, Lambeir AM, Ketelslegers JM, et al.: Dipeptidyl-peptidase IV converts intact B-type natriuretic peptide into its des-SerPro form. *Clin Chem* 2006; 52(1): 82-87. doi:10.1373/clinchem.2005.057638
- Zaruba MM, Theiss HD, Vallaster M, et al.: Synergy between CD26/DPP-IV inhibition and G-CSF improves cardiac function after acute myocardial infarction. *Cell Stem Cell* 2009; 4(4): 313-323. doi:10.1016/j.stem.2009.02.013

6. Wang LH, Ahmad S, Benter IF, et al.: Differential processing of substance P and neurokinin A by plasma dipeptidyl(amino)peptidase IV, aminopeptidase M and angiotensin converting enzyme. *Peptides* 1991; 12(6): 1357-1364. doi:10.1016/0196-9781(91)90220-j
7. Zakaria EM, Tawfeek WM, Hassanin MH, et al.: Cardiovascular protection by DPP-4 inhibitors in preclinical studies: an updated review of molecular mechanisms. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2022; 395(11): 1357-1372. doi:10.1007/s00210-022-02279-3
8. Rankovic M, Jeremic N, Srejovic I, et al.: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as new tools for cardioprotection. *Heart Fail Rev* 2021; 26(2): 437-450. doi:10.1007/s10741-020-10005-5
9. Chen XW, He ZX, Zhou ZW, et al.: Clinical pharmacology of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2015; 42(10): 999-1024. doi:10.1111/1440-1681.12455
10. Florentin M, Kostapanos MS, Papazafiropoulou AK: Role of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the new era of antidiabetic treatment. *World J Diabetes* 2022; 13(2): 85-96. doi:10.4239/wjd.v13.i2.85
11. Nakamura T, Iwanaga Y, Miyaji Y, et al.: Cardiovascular efficacy of sitagliptin in patients with diabetes at high risk of cardiovascular disease: a 12-month follow-up. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 54. doi:10.1186/s12933-016-0371-z
12. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.: Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
13. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.: Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311-322. doi:10.1056/NEJMoa1603827
14. Wang X, Ke J, Zhu YJ, et al.: Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitor sitagliptin alleviates liver inflammation of diabetic mice by acting as a ROS scavenger and inhibiting the NFκB pathway. *Cell Death Discov* 2021; 7(1): 236. doi:10.1038/s41420-021-00625-7
15. Duan L, Rao X, Xia C, et al.: The regulatory role of DPP4 in atherosclerotic disease. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1): 76. doi:10.1186/s12933-017-0558-y
16. Jackson EK: Dipeptidyl peptidase IV inhibition alters the hemodynamic response to angiotensin-converting enzyme inhibition in humans with the metabolic syndrome. *Hypertension* 2010; 56(4): 581-583. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.158527
17. Bahiru E, Hsiao R, Phillipson D, et al.: Mechanisms and Treatment of Dyslipidemia in Diabetes. *Curr Cardiol Rep* 2021; 23(4): 26. doi:10.1007/s11886-021-01455-w
18. Dar S, Siddiqi AK, Alabduladhem TO, et al.: Effects of novel glucose-lowering drugs on the lipid parameters: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)* 2022; 77: 103633. doi:10.1016/j.amsu.2022.103633
19. Nishida Y, Takahashi Y, Tezuka K, et al.: Comparative effect of dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors on laboratory parameters in patients with diabetes mellitus. *BMC Pharmacol Toxicol* 2020; 21(1): 28. doi:10.1186/s40360-020-00407-4
20. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.: Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1327-1335. doi:10.1056/NEJMoa1305889
21. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1317-1326. doi:10.1056/NEJMoa1307684
22. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.: Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 232-42. doi:10.1056/NEJMoa1501352
23. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al.: Effect of Linagliptin vs. Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321(1): 69-79. doi:10.1001/jama.2018.18269
24. Santamarina M, Carlson CJ: Review of the cardiovascular safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the clinical relevance of the CAROLINA trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2019; 19(1): 60. doi:10.1186/s12872-019-1036-0
25. Shih CJ, Chen HT, Kuo SC, et al.: Cardiovascular Outcomes of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Elderly Patients With Type 2 Diabetes: A Nationwide Study. *J Am Med Dir Assoc* 2016; 17(1): 59-64. doi:10.1016/j.jamda.2015.10.009
26. Nozue T, Fukui K, Koyama Y, et al.: Effects of sitagliptin on coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes-A serial integrated backscatter-intravascular ultrasound study. *Am J Cardiovasc Dis* 2016; 6(4): 153-162.
27. De Boer SA, Heerspink HJL, Juárez Orozco LE, et al.: Effect of linagliptin on pulse wave velocity in early type 2 diabetes: A randomized, double-blind, controlled 26-week trial (RELEASE). *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(8): 1147-1154. doi:10.1111/dom.12925
28. Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus kórismezéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban (szerk.: Jermendy Gy, írta: Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Lengyel Cs, Várkonyi T, Winkler G, Wittmann I). *Diabetologia Hungarica* 2020; 28(3): 119-204. doi:10.24121/dh.2020.14
29. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al.: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022; 45(11): 2753-2786. doi:10.2337/dci22-0034
30. Committee ADAPP: 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45(Suppl 1): S125-S143. doi:10.2337/dc22-S009
31. Batule S, Ramos A, Pérez-Montes de Oca A, et al.: Comparison of Glycemic Variability and Hypoglycemic Events in Hospitalized Older Adults Treated with Basal Insulin plus Vildagliptin and Basal-Bolus Insulin Regimen: A Prospective Randomized Study. *J Clin Med* 2022; 11(10). doi:10.3390/jcm11102813
32. Razavi M, Wei YY, Rao XQ, et al.: DPP-4 inhibitors and GLP-1-RAs: cardiovascular safety and benefits. *Mil Med Res* 2022; 9(1): 45. doi:10.1186/s40779-022-00410-2
33. Ahrén B: DPP-4 inhibition and the path to clinical proof. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 376. doi:10.3389/fendo.2019.00376