

PARAGH GYÖRGY DR., SIRA LÍVIA DR., BALOGH ZOLTÁN DR.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum; Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

# INKRETIN ALAPÚ KEZELÉSEK LEHETSÉGES KARDIOVASZKULÁRIS HATÁSAI

A GLP-1 RECEPTOR AGONISTÁK ÉS A DPP-4 GÁTLÓK ÚJ, ÁLTALÁNOSÁGBAN JÓL TOLERÁLT SZEREK, AMELYEK HATÉKONY GLIKÉMIÁS KONTROLLT BIZTOSÍTANAK A 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGEK SZÁMÁRA, ALACSONY HYPOGLYKAEMIA RIZIKÓ MELLETT. SZÁMOS PREKLINIKAI ADAT ÉS A RANDOMIZÁLT KLINIKAI VIZSGÁLATOK POST HOC ANALÍZISE KEDVEZŐ KARDIOVASZKULÁRIS HATÁSAIKAT TÁMASZTJA ALÁ. AZ INKRETIN ALAPÚ ANTIDIABETIKUS SZEREK ELŐNYÖS HATÁSÚAK A TESTSÚLYRA, JAVÍTIK A GLIKÉMIÁS ÁLLAPOTOT, VALAMINT AZ EDDIGI ADATOK ALAPJÁN CSÖKKENTIK A SZISZTOLÉS VÉRNYOMÁST, MÉRSÉKLIK A POSZTPRANDIÁLIS CHYLOMICRON- ÉS LIPIDSZINTEKET, LASSÍTIK AZ ATEROSZKLEROTIKUS, KRÓNIKUS GYULLADÁSOS FOLYAMATOT. A JELENLEG ZAJLÓ RANDOMIZÁLT, PROSPEKTÍV KLINIKAI VIZSGÁLATOK VÁRHATÓAN LÉNYEGESEN TÖBB KLINIKAI ADATOT FOGNAK MAJD NYÚJTANI MIND A GLP-1 RECEPTOR AGONISTÁK (EXENATID, LIRARAGLUTID, LIXISENATID ÉS TASPOGLUTID), MIND A DPP-4 GÁTLÓK (SITAGLIPTIN, VILDAGLIPTIN, SAXAGLIPTIN AND LINAGLIPTIN) HOSSZÚ TÁVÚ KARDIOVASZKULÁRIS KLINIKAI HATÁSÁIRÓL.

**Kulcsszavak:** 2-es típusú diabetes mellitus, kardiovaszkuláris hatások, exenatid, liraglutid, DPP-4 gátlók

POTENTIAL CARDIOVASCULAR EFFECTS OF INCRETIN-BASED THERAPIES. GLP-1 RECEPTOR AGONISTS AND DPP-4 INHIBITORS ARE NEWER, GENERALLY WELL-TOLERATED CLASSES OF ANTI-HYPERGLYCAEMIC AGENTS WITH DEMONSTRATED CLINICAL EFFICACY IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES, WITH A LOW RISK OF HYPOGLYCEMIC EVENTS. SOME PRECLINICAL DATA AND POST-HOC ANALYSES OF RANDOMIZED CLINICAL STUDIES SUGGEST A POSSIBLE BENEFICIAL EFFECT ON CARDIOVASCULAR EVENTS. INCRETIN-BASED THERAPIES CONTROL BODY WEIGHT, IMPROVE GLYCEMIC CONTROL, DECREASE SYSTOLIC BLOOD PRESSURE, INHIBIT THE POSTPRANDIAL SECRETION OF INTESTINAL CHYLOMICRONS, AND REDUCE ATHEROSCLEROTIC INFLAMMATION IN PRECLINICAL TRIALS. ONGOING RANDOMIZED PROSPECTIVE CLINICAL TRIALS WILL PROVIDE MORE EVIDENCE ABOUT POTENTIAL LONG-TERM CLINICAL EFFECTS OF GLP-1 RECEPTOR AGONISTS (EXENATIDE, LIRARAGLUTIDE, LIXISENATIDE AND TASPOGLUTIDE) OR DPP-4 INHIBITORS (SITAGLIPTIN, VILDAGLIPTIN, SAXAGLIPTIN AND LINAGLIPTIN) IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES ON CARDIOVASCULAR OUTCOMES.

**Keywords:** type 2 diabetes, cardiovascular effects, exenatide, liraglutide, DPP-4 inhibitors

A világszerte aggasztó mértékben növekvő gyakoriságú 2-es típusú diabetes mellitusban a halálozás oka 75-80%-ban makrovaszkuláris szövődményre vezethető vissza, az akut szívinfarktus kialakulásának esélye 2-4-szer, az iszkémiás stroke rizikója háromszor, a perifériás artériás érbetegség 2-4-szer gyakoribb, míg a következményes végtag-amputáció veszélye 15-30-szor nagyobb, mint a hasonló életkorú, nem cukorbeteg személyek között. A kialakult akut szívinfarktus halálozása 2-4-szeres a cu-

korbetegyek körében (ui. gyakoribb a pangásos szívelégtelenség, a tüdőödéma, a kardiogén sokk, valamint a malignus kamrai ritmuszavar okozta hirtelen halál) (1). Jól ismert a normoglykaemia kedvező hatása a mikroangiopátiás szövődmények (retinopathia, nephropathia és neuropathia) primer és szekunder megelőzését illetően, azonban a makrovaszkuláris szövődmények tekintetében már nem egyértelmű a normoglykaemia kedvező hatása, az nagymértékben függ a diabeteses fennállásának időtartamától,

valamint a társbetegségek jelenlététől vagy hiányától, a normoglykaemiára törekvés sebességétől és az ehhez alkalmazott gyógyszer+kombinációktól (2).

A 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásában az évtizedekig uralkodónak tartott hármass eltérés (a pancreas  $\beta$ -sejtek károsodott inzulinszekréciója, a perifériás szövetek – vázizmok és zsírszövetek – fokozott inzulinszenzitenciája és a máj fokozott glükóztermelése) mellett újabb patogenetikai tényezők is ismertté váltak, így a csökkent inkretin-

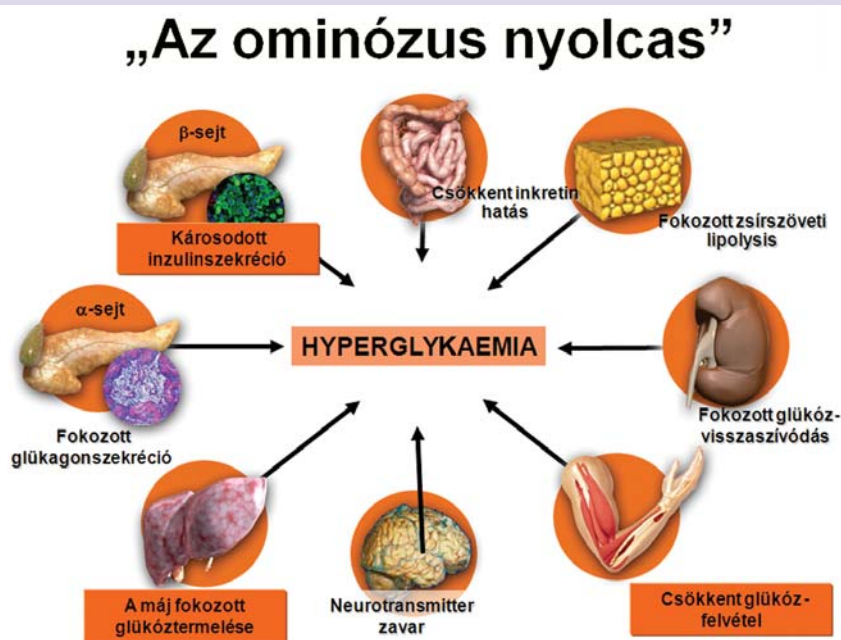
hatás, az  $\beta$ -sejtek nem-szupprimált glükagontermelése, a vesék proximális tubulusaiban a fokozott glükóz-visszaszívódás, a szabadzsírsavak emelkedett szintje, valamint a központi idegrendszer inzulin- és leptin jelátviteli útjainak zavara. Ezt foglalták össze az ún. „ominózus nyolcas” fogalmával DeFronzo és munkatársai (3) (1. ábra). 1970-ben mutatták ki a glükózfüggő inzulinotrop polipeptidet (GIP). Ez volt az első felfedezett inkretinhormon, tíz év múlva ismerték fel a glucagon-like-peptid-1-et (GLP-1). A GLP-1 és a GIP együtt erősíti a vércukorfüggő inzulinszekréciót étkezés után (4).

A GLP-1 a bélhámsejtek L-típusú sejtjeiben termelődik, onnan szekretálódva bekerül a vékony-, valamint a vastagbélbe. Legnagyobb mennyiségben az ileumban és a vastagbélben található. Ezen kívül GLP-1-et a központi idegrendszer is termel, főleg az agytörzsben, és ezt követően transzportálódik a központi idegrendszer különböző régióiba. A GLP-1 bazális szekréciója alacsony, a bélben szintje étkezést követően 2-3-szorosára nő (4, 5). A GLP-1 hatását elsősorban a GLP-1 receptoron keresztül fejt ki. Ez a receptor a G proteinhez kapcsolt receptorcsaládhoz tartozik, a ciklikus AMP aktiválódását és kalciumnak a sejtbe történő beáramlását eredményezi. A GLP-1 receptor aktiválása révén jön létre a megfelelő sejtválasz, amely a különböző biológiai hatásokat fejt ki. A GLP-1 receptort először a pancreas  $\beta$ -sejtjeiben mutatták ki, de a későbbi vizsgálatok igazolták ezen receptor jelenlétét más szervekben és szövetekben, így a tüdőben, vesében, központi idegrendszerben, bélben, perifériás idegrendszerben, lymphocytákban, érfalban és szívizomban (6). Ezek az adatok arra utalnak, hogy a GLP-1 szerteágazó biológiai hatással rendelkezik. A GLP-1 hatás kimutatható olyan sejteken is, amelyek nem rendelkeznek GLP-1 receptorral, ez arra utal, hogy van egy klaszikus receptortól független hatás is (7). A GLP-1 receptor génje a 6p21 kromoszómán helyezkedik el.

Érdekes módon a GLP-1 receptort eddig nem sikerült kimutatni a nagy „glükóz-turnoverű” szövetekben, úgymint az emberi májban, vázizmokban és a zsírszövetben (8).

A glükózfüggő inzulinotrop polipeptid (GIP) 42 aminosavat tartalmaz, ame-

1. ÁBRA: A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS PATOGENEZISÉNEK ÚJABB SZEMLÉLETE (3. ALAPJÁN)



lyet a bél K-sejtjei termelnek, és ezek a vékonybél proximális részén (a duodenumban és a jejunumban) helyezkednek el. A GLP-hez hasonlóan éhomi állapotban alacsony a bazális szintjük, míg étkezés után percekben belül jelentős mértékben nő a termelésük. Vércukorszinttől függő módon szabályozza az inzulinszekréciót, elősegíti a lipidfelvételt, a zsírtömeg növekedését, befolyásolja a központi idegrendszer, a csontok és a mellékvese működését (6). A GIP receptor aktiváció a ciklikus AMP fokozódásához és az inzulinszekréció növekedéséhez vezet a  $\beta$ -sejtjeiben. Ezen kívül megtalálható az emésztőtraktus egyéb részein, a zsírszövetekben, a szívizomban, herében, mellékvesekéregben, hipofízisben és a központi idegrendszer különböző területein, a nagyobb erek endotheliumában, csontokban, lépben, tüdőben. Ez hasonlóan a GLP-1 receptorokhoz arra utal, hogy kiterjedt metabolikus hatást közvetít (9). A GIP receptor génje a 19q13.3 locuson található meg.

A 766 aminosavból álló dipeptidil-peptidáz (DPP)-4 enzim (EC 3.4.14.5) azonos a leukocytá-differenciációs CD26 antigénnel, amely mind a plazmamembránban, mind szolubilis, a plazmában keringő formában megtalálható, ez utóbbiból hiányzik a transzmembrán és citoplazmatikus domén. Mindkét típus homodimerként fordul elő. Az ubikviter DPP-4 enzimet eredetileg

lyet a lymphocyták felületi fehérjéjeként írták le. Feladata a peptidek bontása (két aminosav lehasítása) az N-terminálisnál, a prolin vagy alanin pozícióban. Mindkettő rendelkezik proteolitikus aktivitással. Mindkét formának több biológiai aktivitása van. A DPP-4 bontja a GLP-1-et és a GIP-et, az N-terminálisánál és így befolyásolja azok biológiai hatását (10). Az emberi DPP-4 gén a 2. kromoszóma hosszú karján, a 2q24.3 locuson található, 26 exont tartalmaz.

A DPP-4 enzim három alapvető feladatot lát el a szervezetben:

1. az N-terminális végről dipeptidek lehasításával biológiailag aktív molekulák proteolitikus bontása (általánosságban gátolja a bioaktív molekulák aktivitását);
2. adhézió az extracelluláris mátrix proteinekkel, így a kollagénnel és a fibronektinnel; valamint
- 3) ko-stimulátor hatású a T-lymphocyták aktivációjában – az antigénprezentáló sejtek felszínén levő caveolin-1-hez kötődik a DPP-4, ez fokozza a T-sejtek antigénre adott választást.

A DPP-4-nek számos szubsztrátja ismert: a GLP-1 és GIP mellett a GLP-2, a PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating peptide), valamint számos olyan neuropeptid és citokin, amelyek döntően az immunrendszer működésében, az anyagcsere homeo-

sztaízisában, a sejtnövekedés- és differenciálódás szabályozásában vesznek részt, így kiemelendő a neuropeptid Y (NPY), a stomasejt eredetű faktor (stromal cell derived factor-1, SDF-1) (11) (1. táblázat).

Tekintettel arra, hogy a DPP-4 enzim nem specifikus a GLP-1-re, a GLP-1-től független számos pleiotróp (előnyös vagy hátrányos) hatással rendelkezik. A DPP-4-hez részben hasonló enzimaktivitást fejt ki a fibroblaszt aktivációs protein (FAP), a DPP-2, DPP-8 és DPP-9 is (12, 13).

Ezek az anyagok nagyrészt parakrin és autokrin módon hatnak, ezért a keringő plazmaszintjük nem tükrözi híven a valódi biológiai aktivitásukat.

A DPP-4 enzim számtalan helyen termelődik, elsősorban a prosztatában, májban, vesében, az exokrin mirigyek és a bélhámsejtek epithelsejtjeiben, az érfali endothelsejtjeiben és a T-lymphocytákban. A keringő, szolubilis forma leginkább a T-sejtek és a máj epithelsejtjeinek sejtmembránjáról történő szekrécióval vagy leválásával (shedding) képződik. A nyugvó T- és NK-sejteken a CD26 expresszió minimális, azonban ezen sejtek aktivációja esetén szintje gyorsan megnő (12).

A DPP-4 aktivitását egyéb tényezők is befolyásolják, így a ciklosporin-A csökkenti, az anti-TNF- $\alpha$  adalimumab növeli a DPP-4 aktivitását. Hypoxia esetén fokozódik (a HIF-1- $\alpha$  hatására) az endothelsejtek DPP-4 expressziója (11, 12).

A DPP-4/CD26 (idős egyéneknél gyakran fokozott) szializációja (a glikoziláció egyik típusa) gátolja a DPP-4 aktivitását, időskorban ezért általában alacsony a szérum/plazma DPP-4 enzim aktivitása (12), azonban a hypoglykaemiát monoterápiában érdemben nem okozó, valamint testsúlysemleges hatása miatt a DPP-4 gátlók adása időskorban előnyösnek tűnik. Természetesen a romló vesefunkció miatt (a döntően az epével kiválasztódó liraglin kivételével) gyakran csökkentenünk kell a napi adagot. A DPP-4 gátlók főbb mellékhatásai a nasopharyngitis, felső légúti fertőzés, húgyúti infekciók, fejfájás, nagyon ritkán pancreatitist okozhatnak. Monoterápiában hypoglykaemiát nem okoznak, testsúlysemlegesek, igen jól tolerálhatók (13). 2-es típusú diabetes mellitusban az inkretinhatás jelentős mértékben csök-

1. TÁBLÁZAT: A DPP-4 ISMERT SZUBSTRÁTJAI (11, 12)

|   |   |
|---|---|
| → | <b>INKRETINEK ÉS GI HORMONOK:</b>                       |
|   | GLP-1- ÉS GLP-2 (GLUCAGON-LIKE PEPTID 1 ÉS 2)           |
|   | GIP (GLÜKÓZFÜGGŐ INZULINOTROP POLIPEPTID)               |
|   | PACAP (PITUITARY ADENYLATE CYCLASE-ACTIVATING PEPTIDE)  |
| → | <b>NEUROPEPTIDEK:</b>                                   |
|   | SUBSTANCE P   |
|   | NEUROPEPTID Y   |
|   | PEPTID YY   |
|   | VAZOAKTÍV INTESTINALIS POLIPEPTID (VIP)                 |
|   | B TÍPUSÚ NÁTRIURETIKUS PEPTID (BNP)                     |
| → | <b>KEMOKINEK:</b>                                       |
|   | STROMA SEJT EREDETŰ FAKTOR 1 $\alpha$ (SDF-1 $\alpha$ ) |
|   | EOTAXIN   |
|   | CHEMOKINE LIGEND 5 (RANTES)                             |
|   | MONOCYTA KEMOTAKTIKUS PROTEINEK (MCP) 1-3               |

kent. Ennek hátterében a GLP-1 (glukagon-like peptid-1) szekréciójának, valamint a GIP (glükóz-dependens inzulinotróp peptid) hatásának csökkenése mutatható ki. A GLP-1 in vivo féleletideje kevesebb mint 2 perc, míg a GIP felezési ideje 7 perc. A GLP-1 tartós hatásának biztosítására a DPP-4 rezisztens GLP-1 receptor-agonista exenatid, a szintén DPP-4 rezisztens GLP-1 analóg liraglutid, valamint a DPP-4 enzimet reverzibilisen gátló „gliptinek” alkalmasak. A DPP-4 gátlók az élettanhoz hasonló GLP-1 és GIP szintet eredményeznek, míg az inkretin-mimetikumok farmakológiai, a fiziológiánál jóval nagyobb GLP-1-szintet biztosítanak (14, 15).

A GLP-1 vércukorszintfüggő módon fokozza étkezés után az inzulin bioszintézist és -szekréciót, egyúttal az  $\alpha$ -sejtek glükagonszekrécióját gátolva csökkenti a máj glükózleadását (mérésélve a glikogénbontást és a glükoneogenezis folyamatát), lassítja a gyomorürülést, jóllakottságérzést eredményez a hypothalamusban, valamint állatkísérletekben a  $\beta$ -sejtek apoptózisát gátolva a működő  $\beta$ -sejttömeget megőrzi (16). Állatkísérletekben a GLP-1 fokozza a  $\beta$ -sejt specifikus gének (köztük az inzulingén) expresszióját, a ductalis epithelsejtek markerének, a CK-20 szintjének csökkenése a ductalis sejteknek  $\beta$ -sejtté differenciálódására utal, a Ki-67 proliferációs marker növekedése is ezt támasztja

alá, ezzel szemben a  $\beta$ -sejt apoptózis markere (caspase-3) csökken (17). A GLP-1 analógokkal és a GLP-1 receptor-agonistákkal ellentétben a DPP-4 gátlóknak nincs klinikailag jelentős hatása a gyomorürülésre, a jóllakottságközpontra, valamint a testsúlyt nem csökkentik, hanem testsúlysemlegesnek tekinthetők. Per os alkalmazhatóságuk jóval kényelmesebb a betegek számára, ezért a közeljövőben várható nagymértékű elterjedésük a 2-es típusú diabetes kezelésében (18). A DPP-4 gátlók a 2-es típusú diabetes orális antidiabetikus kezelésének újabb lehetőségét nyújtják, szignifikáns hypoglykaemia veszélye nélkül, testsúlysemleges módon (16, 19).

Jóllehet igen ígéretes a 2-es típusú cukorbeteg orális antidiabetikus kezelését illetően a DPP-4 gátló gliptinek kiegészítő (leginkább másodvonalbeli szerként, vagy akár hármas orális antidiabetikus kombináció tagjaként) alkalmazása, azonban még nem állnak rendelkezésünkre a DPP-4 gátlókkal kapcsolatos egyértelmű kardiovaszkuláris kemény végpontú vizsgálati adatok. Ezen kívül tartós alkalmazásuk mellett kételyek is felmerülnek a (leginkább onkológiai és immunológiai) biztonságosságát illetően, ui. a nem tökéletesen szelektív DPP-4 gátlás miatt egyes növekedési faktorok, hormonok, neuropeptidek, cytokinek lebontása csökkenhet (pl. bradykinin, neuropeptid Y, peptid YY, substance P, GLP-1 és -2, eotaxin, stromal cell-derived factor-1 $\alpha$ -t /SDF-1 $\alpha$ /). Mindezek szerepet játszhatnak egyes tumorsejtek növekedésének szabályozásában (11, 12), valamint egymástól eltérő kardiovaszkuláris hatást fejthetnek ki mind az érrendszeren, a szívizomsejteken, mind a vesében és az idegrendszerben.

Egyes adatok szerint DPP-4 gátlók szedése vagy a DPP-4 enzim hiánya növelheti az ACE-gátlók szedéséhez ritkán társuló angioödéma esélyét (20).

## GLIKÉMIÁS HATÁSOK

A naponta  $2 \times 10 \mu\text{g}$  dózisban adott exenatid folyamatban lévő metformin (MET) és/vagy szulfanilurea (SU) kezelés mellé adva hat prospektív, randomizált, átlagosan 30 hetes időtartamú tanulmány adatait összegezve

(együttesen 2731 T2DM betegben) 0,6-1,1%-kal csökkentette a HbA<sub>1c</sub>-szintet, placebóval szemben szignifikánsan nagyobb arányban érték el a betegek a  $\leq 7\%$  alatti HbA<sub>1c</sub> célértéket. Ez a kedvező glikémiás hatás 3 év elteltével is tartós maradt (átlagosan 1%-os HbA<sub>1c</sub>-csökkenéssel), valamint ezen betegek 46%-a érte el a  $\leq 7\%$  alatti HbA<sub>1c</sub> célértéket (21). A meglévő orális antidiabetikus kezelést kiegészítő napi  $2 \times 10 \mu\text{g}$  exenatid egy 26 hetes tanulmányban a glargin inzulinhoz hasonló mértékben (1,1%-kal) csökkentette a HbA<sub>1c</sub> szintet, míg egy 52 hetes vizsgálatban az aspart komponenset tartalmazó bifázisos premix inzulinhoz hasonló glikémiás hatást fejtett ki, azonban a posztprandiális vércukorkontroll kedvezőbb volt exenatid esetén, összehasonlítva mind a glargin, mind a bifázisos aspart inzulinl (22).

A heti egyszer 2 mg dózisban adott exenatid-LAR készítménnyel elvégzett fázis III. DURATION (Diabetes therapy Utilisation: Researching changes in A<sub>1c</sub>, weight and other factors Through Intervention with exenatide ONce weekly) vizsgálatok közül a DURATION-1,-2,-3 és -5 tanulmányokban 24-30 hetes kezelést követően egyértelműen és szignifikánsan csökkentette (1,5-1,9%-kal) a HbA<sub>1c</sub>-értéket, aktív kontrollként sitagliptinnel, pioglitazonnal és titrált adagú glargin inzulinl összehasonlítva. A legalább 20 héten át heti egyszeri exenatid LAR-al kezelt 804 beteg 46%-a érte el a  $\leq 6,5\%$  alatti, 65%-a érte el a  $\leq 7\%$  alatti HbA<sub>1c</sub> célértéket, ami a komparátor vegyületekhez képest szignifikánsan nagyobb arány volt (23).

A Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD 1-6.) fázis III. vizsgálatokban összesen 4000-nél több beteget randomizáltak. Ezekben a napi 1,2 mg, illetve 1,8 mg liraglutid glikémiás hatékonyságát vizsgálták mind monoterápiában, mind egy vagy két orális antidiabetikum (metformin és/vagy szulfanilurea) kiegészítésére. Mind a hat LEAD-vizsgálatban igen hatékonyak bizonyult a napi 1,2 mg, illetve 1,8 mg liraglutid, így például a LEAD-3-vizsgálatban a diétát kiegészítő monoterápiában napi 1,8 mg liraglutid hatására (vs. glimepirid) a betegek 50%-a elérte az 52 hetes periódusban a  $< 7\%$  alatti HbA<sub>1c</sub> célértéket, a napi

8 mg glimepiridhez viszonyítva nagyobb mértékben csökkentette a HbA<sub>1c</sub>-értéket. Mindezt átlagosan 2,4 kg-os testsúlycsökkenés, kevesebb hypoglykaemiás epizód és alacsonyabb szisztolés vérnyomásérték mellett (24). Liraglutid (akárcsak exenatid és exenatid-LAR) alkalmazása esetén átmenetileg, dóziszfüggő arányban (5-15%-ban) hányinger-hányás jelentkezhet, ez fokozatos dózisznöveléssel nagyrészt kivédhető (25). A GLP1 agonista kezelésben részesülők körében 10-20%-ban fordul elő hasmenés, és néhány esetben akut pancreatitis (jóllehet maga a T2DM 2-3-szorosára növeli az akut pancreatitis rizikóját) (26).

## TESTSÚLY

A visceralis típusú elhízás – társulva a T2DM-hez, hipertóniához, atherogen dyslipidaemiához és a károsodott hemosztázishoz – jelentős mértékben növeli a koszorúér-betegség, akut szívinfarktus, pangásos szívelégtelenség, szekunder cardiomyopathia, stroke és kamrai ritmuszavar okozta hirtelen halál kockázatát (1). A vércukorcsökkentő gyógyszerek jelentős része további testsúlynövekedést okoz.

A napi  $2 \times 10 \mu\text{g}$  dózisban adott exenatiddal végzett számos fázis II. és III. vizsgálatok adatait összegezve elmondható, hogy a 2000-nél több, exenatiddal kezelt T2DM betegben (metformin és/vagy szulfanilurea alapkezelés kiegészítéseként) az exenatid csoportokban átlagosan 1,6 kg-os súlycsökkenést észleltek (placebóval szemben). Hasonlóan, a tiazolidindion (glitazon) kiegészítésére adott napi kétszeri exenatid 1,75 kg-os testsúlycsökkenést eredményezett (vs. placebo) (27). Míg a MET- és/vagy SU-kezelés kiegészítéseként adott glargin vagy bifázisos aspart inzulin 1,8 kg-os, illetve 2,9 kg-os testsúlynövekedést, a kiegészítő kezelésként alkalmazott napi kétszeri exenatid 2,3-2,5 kg-os súlycsökkenést okozott (22, 28).

A DURATION-tanulmányok mindegyikében a heti egyszer 2 mg exenatid-LAR átlagosan 2-4 kg-os testsúlycsökkenést eredményezett, a fogyás hasonló mértékű volt a napi  $2 \times 10 \mu\text{g}$  dózisban adott exenatidnál észlelthez. Ezzel szemben a glargin inzulin és a pioglitazon átlagosan 1-3 kg-os testsúlynövekedést okozott a fenti tanul-

mányokban, így a két kezelési csoportot összehasonlítva 4-5 kg-os volt a testsúlyelőny az exenatid-LAR javára (29, 30). Az exenatid-LAR a sitagliptinhez képest is nagyobb mértékű fogyást eredményezett (-2,3 kg vs. -0,8 kg) (29).

A LEAD 1-5-vizsgálatban napi 1,8 mg liraglutid egyértelműen kedvezőbb hatású volt (mind monoterápiában, mind MET/SU-kezelés kiegészítéseként) a testsúlyra, a standard terápiával összehasonlítva. Jóllehet minden tartományában a liraglutid csökkentette a testsúlyt, ez a hatás leginkább  $> 35 \text{ kg/m}^2$  BMI esetén volt a legmarkánsabb (31). A liraglutid testsúlycsökkentő hatásának hátterében a gyomorürülés lassulása és a csökkent étvágy egyaránt állhat, különösen kedvező a viscerális zsírszövet mennyiségének csökkenése (32, 33).

## VÉRNYOMÁS ÉS SZÍVFREKVENCIA

A szoros vérnyomáskontroll egyértelműen csökkenti mind a kardiovaszkuláris, mind az összhalálozást. Az ADVANCE-vizsgálat adatai alapján T2DM-ben a szisztolés vérnyomás 5,6 Hgmm-es csökkenése 18%-kal csökkenti a kardiovaszkuláris halálozást (34).

Mind a napi  $2 \times 10 \mu\text{g}$  exenatid, mind a heti  $1 \times 2$  mg exenatid-LAR kedvező hatású a vérnyomásra, döntően a szisztolés értékre. A napi kétszeri exenatiddal végzett hat tanulmány adatait összesítve 2171 T2DM-beteg, 6 hónapos kezelés alatt a napi kétszeri exenatid szignifikánsan csökkentette a szisztolés értéket a placebóhoz (-2,8 Hgmm-rel), valamint inzulinhoz (-3,7 Hgmm-rel) viszonyítva. A vérnyomáscsökkenés  $> 150$  Hgmm fölötti kiindulási szisztolés érték esetén volt a legkifejezettebb, míg a diasztolés érték érdemben nem csökkent (35).

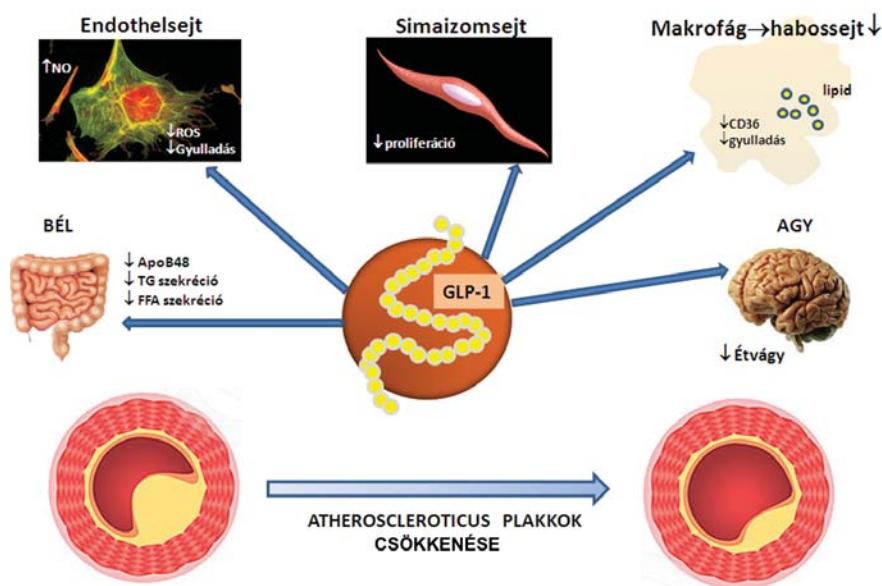
A DURATION-vizsgálatok tanúsága szerint a heti egyszeri exenatid-LAR átlagosan 3-5 Hgmm-rel csökkentette a szisztolés vérnyomásértéket. Az aktív komparátorként szereplő sitagliptin, pioglitazon és glargin inzulin nem csökkentette érdemben a szisztolés vérnyomást, míg a napi kétszeri exenatid és a heti egyszeri exenatid-LAR szisztolés vérnyomásértéket csökkentő hatásai között nem volt érde-

mi különbség (29, 30). A DURATION-3-vizsgálatban a heti egyszeri exenatid-LAR csoportban a nyugalmi szívfrekvencia átlagosan 4/perc értékkel növekedett (míg a glargin inzulint kapók pulzusszáma nem változott) (30).

A LEAD 1-5-vizsgálatokban a napi 1,2 mg és 1,8 mg liraglutid átlagosan 2,7-6,6 Hgmm-rel csökkentette a szisztolés vérnyomásértéket (36), míg a diasztolés érték csökkenése nem bizonyult szignifikánsnak. A 140-190 Hgmm fölötti kiindulási szisztolés vérnyomásértékű személyekben még jelentősebb mértékben, 11,4 Hgmm-rel csökkent a szisztolés érték, szemben a placebónál észlelt 7,7 Hgmm-es csökkenéssel ( $p < 0,0001$ ). A vérnyomás csökkenése a liraglutid elkezdését követően 2 héttel jelentkezett (37). A liraglutid – hasonlóan az exenatidhoz – minimális, 2-3/perces, de szignifikáns szívfrekvencia növekedést eredményezett (az aktív komparátor szerekhez vagy placebohoz viszonyítva) (33).

A szisztolés vérnyomás csökkenésének hátterében a GLP-1 receptor agonista hatására javuló posztprandiális endothel működési zavar, a natriuresis és a diuresis fokozódása, illetve (patkánykísérletes adatok szerint) a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) és a vese vérátáramlásának javulása, valamint a testsúly csökkenése miatt a fokozott szimpatikus tónus mérséklődése állhat. Natív GLP-1 adását követően a proximális vesetubulusokban a nátrium-visszaszívódás csökkenése (a  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  cserén keresztül) volt igazolható (38). A vesékben a DPP-4 a proximális tubulussejtek apikális részén található meg. Egy 28 IGT-s vagy nemrég felismert T2DM betegeken végzett pilot vizsgálatban zsíros étkezés előtt egy alkalommal beadott 10 mg exenatid (placebóval szemben) jelentősen javította a posztprandiális endothel-működést, ennek hátterében a glükózterhelés és az oxidatív stressz csökkenése állhat (39). A GLP-1 gátolja a mesangiális sejtekben az AGE (előrehaladott glikációs végtermékek) receptorainak expresszióját, csökkenti a szabadgyök-képződést és a monocita kemoattraktáns protein (MCP)-1 termelődését. A liraglutid az érfali endothelsejtekre gyulladáscsökkentő hatást fejt ki, a nitrogén-monoxid (NO)-képződés fokozása és a

2. ÁBRA: A GLP-1 ATHEROSCLEROSIST GÁTLÓ HATÁSAI (6. ALAPJÁN)



nukleáris faktor- $\alpha$ B aktiváció gátlása útján (40). A GLP-1 az ateroszklerózis folyamatában alapvető „habos sejt” képződést gátolja a makrofágokból, valamint NO-mediálta vazodilatációt eredményez, az endotheliális NO-szintetáz aktiválása révén (41, 42).

Egyes adatok szerint a saxagliptin fokozza a nitrogén-monoxid termelődését, vazodilatációt eredményezve (43). 2-es típusú cukorbetegségben és experimentális modellekben egyaránt vizsgálták a GLP-1 hatását az endothelfüggő vazodilatációra. Ezen vizsgálatok azt igazolták, hogy a GLP-1 szignifikánsan javította az endothelfüggő vazodilatációt, ennek hátterében nagy valószínűséggel a GLP-1 hatására fokozódó NO-termelődés állhat (6).

A szívfrekvencia GLP-1 receptor agonista adása mellett észlelt minimális növekedésének klinikai jelentősége egyelőre nem ismert, a jelenség hátterében (egérkísérletes adatai szerint) a szívfrekvencia variabilitásának csökkenése, a szívhez vezető centrális paraszimpatikus ingerlés (a nervus vaguson keresztüli) csökkenése állhat (33).

A GLP-1 ateroszklerózist gátló lehetséges hatásait a 2. ábrán tüntettük fel sematikusán.

A jelenleg zajló PREDIAB-tanulmányban vildagliptin hatását vizsgálják a 24 órás vérnyomásértékekre, valamint az újonnan kialakuló hipertónia arányára (43).

## LIPIDPROFIL ÉS EGYÉB RIZIKÓFAKTOROK

A LEAD 1-6-tanulmányban a liraglutid egyöntetűen szignifikánsan csökkentette az összkoleszterin-, az LDL-C, a szabadzsírsav- (FFA) és a trigliceridszinteket ( $p < 0,01$ ). Két további kardiovaszkuláris rizikót jelző biomarker, a hsCRP (nagy érzékenységű C-reaktív protein) és a B típusú natriuretikus peptid (BNP) szérumszintje liraglutid kezelés hatására szignifikánsan csökkent ( $p < 0,001$ ), míg az apolipoprotein B (apoB) szintje nem változott (44). A LEAD-program 6 tanulmányának metaanalízise szerint a liraglutid 6 hónap alatt 23%-kal, egyéves exenatid kezelés pedig 61%-kal csökkentette a hsCRP szérumszintjét (41). A liraglutid egyúttal a plazminogén aktivátor inhibitor (PAI-1) szintjét is 7,6%-kal csökkentette, egy 14 hetes tanulmányban pedig 25%-kal (17, 45), valamint mérsékelte a TNF- $\alpha$ , a VCAM-1 adhéziós molekula szintjét (41). Ez utóbbi jelenség gátolja a gyulladást az endothelhez és bejutását a szubendothelialis térbe, ami az ateroszklerózis folyamatát lassítja. A liraglutid okozta GLP-1 receptor aktiválás a proinzulin konvertáz gátlása útján csökkenti a keringő proinzulin szintjét a szérumban, ez pedig az E-szelektin, az aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA) és a PAI-1 szintek csökkenésével az endothelműködés javulását eredményezte (42). Ez a javuló  $\beta$ -sejt működés

és a csökkent vaszkuláris rizikó közötti valószínű kapcsolatra utal (41). A napi kétszer adott exenatidnak a kardiovaszkuláris rizikótényezőkre gyakorolt hosszú távú hatásait három tanulmány nyílt kiterjesztésével vizsgálták. Azt találták, hogy a szérumban trigliceridszint 12%-kal ( $p=0,0003$ ), az összkoleszterin 5%-kal ( $p=0,0007$ ), az LDL-C 6%-kal csökkent ( $p<0,0001$ ), míg a HDL-koleszterin szintje 24%-kal növekedett ( $p<0,0001$ ) a placebóval szemben (21). A heti egyszeri exenatid-LAR is kedvező hatású a szérumban lipidekre. Három DURATION-vizsgálatban 0,12-0,90 mmol/l-rel csökkentette az összkoleszterinszintet, e tekintetben az exenatid-LAR hatása kifejezettebb volt, mint a napi kétszeri exenatidé (46). Az exenatid-LAR a DURATION-tanulmányokban nem gyakorolt szignifikáns hatást a HDL-koleszterin szintjére.

Számos experimentális és humán vizsgálatot végeztek. Ezek azt erősítették meg, hogy a GLP-1 receptor agonisták csökkentik a vékonybélben a kilomikron fő apolipoproteinjének, az apoB 48-nak a termelését, ezért csökken a kilomikron szekréciója. Ez is hozzájárulhat ahhoz, hogy az összkoleszterinszint csökken a különböző tanulmányokban (47). 2-es típusú diabéteszben az esetek akár 85-90%-ában megfigyelhető az elhízás és az ahhoz társuló nem alkoholos zsírmáj, ami gyakran májenzim- (GOT, GPT) szint emelkedéssel jár. A közelmúlt vizsgálatai arra hívták fel a figyelmet, hogy a GLP-1 receptor agonisták csökkentik a gamma GT-szintet. Ez arra utalhat, hogy GLP-1 receptor agonisták hatására csökkenhet a májsejtekben a zsírlerakódás, javulhat a zsírmáj (47).

DPP-4 gátlók és GLP-1 receptor agonisták hatására jelentősen csökken a visceralis zsírszövetnek M1 típusú makrofágokkal és CD8+ T-sejtekkel történő infiltrációja, ami mérsékli az inzulinrezisztenciát, egyúttal a májsejtekben fokozódik a PPAR- $\alpha$  expresszió. Mindez az elhízásban és ateroszklerózisban alapvető ún. alacsony fokozatú gyulladási folyamat csökkenéséhez vezet. A kísérletes adatok szerint a DPP-4 gátló sitagliptin és alogliptin gátolta az atheroszklerotikus plakk és a visceralis zsírszövet makrofágokkal történő infiltrációját, valamint a sitagliptin csökkentette a zsírséjtek mére-

tét, a makrofágok általi proinflammatorikus citokinek, az interleukin (IL)-6, a TNF (tumor nekrosis faktor)- $\alpha$  termelését (43). Mindez előrevetíti az inkretin alapú szerek potenciális kedvező hatásait az ateroszklerózis folyamatára.

A DPP-4 gátlóknak a lipidszintekre gyakorolt hatásairól igen kevés humán adat áll rendelkezésre jelenleg. Napi  $2 \times 50$  mg vildagliptin (placebóval szemben) csökkentette a posztprandialis triglicerid- és apoB 48 szintet, ennek hátterében elsősorban az intestinalis lipoprotein szintézis és szekréció csökkenése állhat (48).

## KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNYEK

### SZÍVINFARKTUS

Az eddigi preklinikai adatok a GLP-1 és analógjainak kardioprotektív hatásait támasztják alá. 172 ST-elevációs akut szívinfarktusos betegnek 15 perccel a primer angioplasztikával történő revaszkularizáció előtt, valamint 6 órával később intravénásan exenatidot vagy placebót adva a szívinfarktusos terület méretének 30%-os csökkenését észlelték (szívizom MR-vizsgálattal mérve), azonban sem a bal kamrai funkcióban, sem a 30 napos klinikai eseményszámban nem észleltek szignifikáns különbséget (49, 50).

Akut szívinfarktusos betegek (10 fő) revaszkularizációját (átlagosan 3,5 órával az angioplasztika után, a klinikai tünetek kezdetét követően átlagosan 6,5 órán belül adott) kiegészítő 72 órás intravénás GLP-1 infúzió hatására javult a bal kamrai ejekciós frakció ( $29 \pm 2$  vs.  $39 \pm 2\%$ -ra), a regionális falmozgászavar is mérséklődött (51). További vizsgálatok is igazolták a GLP-1 kardioprotektív hatását. 14 koronáriabetegnek (köztük 4 T2DM betegnek) 1,2 pmol/kg/perc GLP-1-et intravénás infúzióban adva 30 perccel a dobutamin-stressz echokardiográfia előtt és 30 perccel a nyugalmi állapot visszatérését követően folytatva az infúziót azt találták, hogy a GLP-1 infúzió védelmet nyújtott a bal kamrai működészavar, illetve a posztisztkémiai „myocardialis stunning” jelenségével szemben (52).

Fields és munkatársai, valamint Nikolaidis és munkatársai azt észlelték, hogy a GLP-1 receptor agonista keze-

lés akut szívinfarktus angioplasztikáját követően javítja az ejekciós frakciót, csökkenti a korai kórházi mortalitást és lerövidíti a kórházi kezelés időtartamát (52, 53).

Egy 14 koronáriabetegen sitagliptinnel elvégzett klinikai tanulmányban a dobutamin-stressz echokardiográfia a bal kamrai funkció javulását mutatta (ejekciós frakció:  $72,6 \pm 7,2$  vs.  $63,9 \pm 7,9\%$ ,  $p<0,0001$ ), szöveti Doppler-vizsgálattal pedig sitagliptin hatására a bal kamra falának működése javult (43).

Némi genetikai meghatározottságra utal, hogy a DPP-4 gén rs3788979 polimorfizmusa szignifikánsan alacsonyabb DPP-4 plazmaszinttel ( $p=0,005$ ), valamint fokozott koronária-betegség, illetve szívinfarktus rizikóval járhat (OR: 1,36,  $p=0,03$ ) (54).

### ISZKÉMIÁS/REPERFÚZIÓS KÁROSODÁS (IRI)

Egyes adatok szerint a DPP-4 aktivitás csökken a koszorúér angioplasztikáját (PTCA-t) követő reperfúzió során, míg más vizsgálok ezt nem erősítették meg. A DPP-4 gátlók hatása is eltérő a szívinfarktusot követő remodelling folyamatában (8). Az emberi koszorúerek endothelsejtjein kimutatható a GLP-1 receptor, a GLP-1 aktiváció a MAPK (mitogén aktivált protein kináz)/ERK kináz, protein kináz A és a foszfatidil-inozitol-3-OH-kináz (PI3K) aktiválásához vezet, ezen kinázoknak fontos szerepe van az IRI elleni védekezésben. Az egyes GLP-1 receptor agonisták és DPP-4 gátlók különböző hatást fejtenek ki az IRI folyamatára, a kialakuló szívinfarktusos terület méretére, illetve a megmaradó balkamra-funkcióra. Az ellentmondásos adatok hátterében a különböző inkretin-készítmények, az alkalmazás időzítése és az állatmodellek különbözősége állhat (8).

A GLP-1 receptor aktivációja mérsékli a magas vércukorértékhez társuló szívizomsejt-apoptózist, az endoplazmás retikulum stressz csökkentése útján (55).

A DPP-4 gátlás a GLP-1-től független egyéb peptidok felhalmozódásához vezethet, ami további, a GLP-1 hatásától független kardioprotektív mechanizmusokat nyújthat. Ezeket a 3. ábrán tüntettük fel.

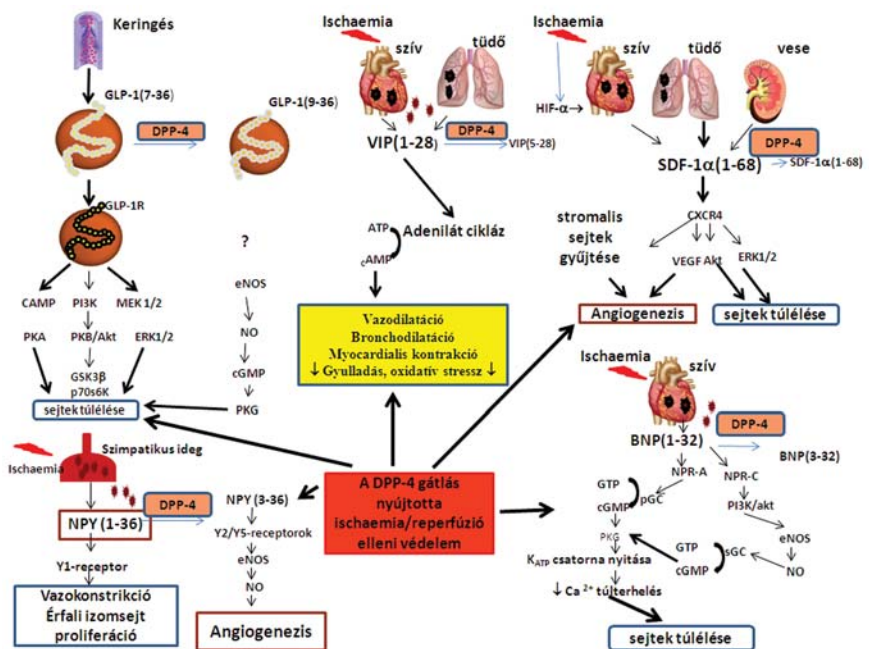
Astroma sejt eredetű faktor 1 (SDF-1 $\alpha$ ) elősegíti az endothelialis progenitor

sejtek lokális érfali károsodáshoz jutását. Fontos szerepet játszik a myelopoiesisben, az embrionális szívfejlődésben, valamint szabályozza a hemopoetikus őssejteket és a neuralis progenitor sejteket. A rágcsálókban és embereken végzett vizsgálatok alapján fontos szerepük lehet az iszkémiás károsodást követően a myocardium gyógyulásának elősegítésében (56, 57). Akut szívinfarktust követően a csontvelői eredetű őssejtek megjelennek a periinfarktusos régióban. A hypoxia által károsított endothelsejtek által termelt SDF-1 $\alpha$  a nekrosis helyére gyűjti a keringő endotheliális progenitor sejteket, lokálisan fokozva az angiogenezist, az infarktusos területen növeli a kapillárisok sűrűségét, csökkenti a szívizomsejtek apoptózisát. Egy négyhetes sitagliptin kezelés az SDF-1 $\alpha$  szintjét növelve megemelte a keringő endotheliális progenitor sejtek számát (8). Jelenleg zajlik a sitagliptin kiegészítésére kombinációban adott granulocita kolónia stimuláló faktor (G-CSF) akut szívinfarktusra gyakorolt hatását vizsgáló SITAGRAMI klinikai tanulmány (57, 58).

A neuropeptid Y (NPY) 36 aminosavból álló neuropeptid, amely fokozza az étvágyat és a táplálék felvételét. Az idegrendszeren kívül a megakariociták, vérlemezkék, endothelsejtek és immunsejtek termelik. Hypoxia hatására a szívben fokozott mértékben szabadul fel. Az NPY hasítása a DPP-4 segítségével történik, így megváltozik az aktivitása. NPY receptorokat kimutattak a szívizomsejtekben és az érfalban is. Az Y1 receptor aktiválása agyi és coronaria vazokonstriktiót, míg az Y2-5 receptorok aktiválása NO-függő fokozott angiogenezist eredményez. Kimutatták azt, hogy a DPP-4 általi NPY gátlás hatással lehet a myocardium ioncsatornáira, lokálisan befolyásolhatja a coronaria kontrakciót, és az angiogenezist. Ezen kívül hatása van a zsírszövet angiogenezisére, makrofág infiltrációra és proliferációra, valamint a zsírsejtek differenciálódására is. Ezen keresztül is, de közvetlenül is hatással lehet a vérnyomásra, a szívizomsejtek szignál folyamataira, az elhízásra és a gyulladásra (8, 59).

A B típusú natriuretikus peptid (BNP) 32 aminosavból áll, amely a kamrában termelődik, az izomsejtfeszülés és volumtúterhelés hatására. Az akut

3. ÁBRA: A DPP-4 GÁTLÓK LEHETSÉGES HATÁSA AZ ISCHAEMIÁS/REPERFÚZIÓS KÁROSODÁS (IRI) FOLYAMATÁRA (8. ALAPJÁN, EGYSZERŰSÍTVE)



szívelégtelenség diagnosztikus markerének is használjuk. A BNP kötődik a natriuretikus peptid receptorhoz, a guanil cikláz aktivációja a cGMP-termelés fokozódását eredményezi, ami az artériák és vénák vazodilatációját hozza létre, valamint diuretikus, natriuretikus és aldoszteron-antagonista hatású (8, 60).

A GLP-2 33 aminosavat tartalmazó fehérje, amelyet szintén a DPP-4 hasít. A GLP-2 emberen fokozza a mezenterialis artériák átáramlását, ennek eredményeként kompenzatorikus szívfrequencia-növekedés és a cardiac output növekedése figyelhető meg. GLP-2 receptorokat mutattak ki patkányok szívkamrájában. GLP-2 kezelés a patkányszívben fokozza a kontraktilitást (61). A GLP-2 fontos szerepet tölthet be a bélnyálkahártya regenerációjában (pl. Crohn-betegségben).

A vasoaktív intestinalis polypeptid (VIP) pozitív inotróp és kronotróp hatású a szívben, valamint a koszorúerek hatékony vazodilatátora. Akut szívizom iszkémia alatt javítja a szívizom vérellátását, antioxidáns (szabadgyök-fogó) hatású, így megvédi a szívizomsejteket a kalcium-túterheléstől. Pozitív inotróp hatása miatt a VIP segíthet az akut szívinfarktus során a szívizom működésének megőrzésében (8).

Tekintettel arra, hogy a DPP-4 gátlók a maximális plazmakoncentrációjukat 1-2 órával a beadást követően érik el,

a koszorúér-megnyitás (vagy -műtét) előtt alkalmazva elvileg mérsékelhetik az iszkémiás károsodást. Érdekes különbség lehet a szuprafiziológiás GLP-1 szintet biztosító GLP-1 receptor agonisták, illetve a részben a GLP-1 hatástól független módon (is) ható DPP-4 gátlók kardiovaszkuláris (CV) eseményekre gyakorolt hatásai közötti eltérések klinikai jelentőségében (62).

## KARDIOVASZKULÁRIS KEMÉNY VÉGPONTÚ VIZSGÁLATOK

A Lifelink adatbázis (39 275 exenatiddal kezelt T2DM-beteg és 381 218 egyéb vércukorcsökkentő gyógyszerrel kezelt személy adatait értékelő tanulmány) retrospektív analízise szerint az exenatiddal kezelt kardiovaszkuláris (CV) eseményének rizikója lényegesen csökkent (HR: 0,81,  $p=0,01$ ) és a CV eredetű kórházi felvétel esélye is szignifikánsan kisebb volt (HR: 0,88,  $p=0,02$ ). Annak ellenére, hogy az exenatid csoportban gyakoribbak voltak a társbetegségek: hipertónia, elhízás, előzetes szívbetegség, dyslipidaemia (63).

A GLP-1 receptor agonistákkal 2010. novemberig elvégzett tanulmányok metaanalízise a főbb CV-események szignifikánsan ritkább előfordulására utaltak (64).

Számos experimentális vizsgálat azt mutatta, hogy szívinfarktusos egérmo-

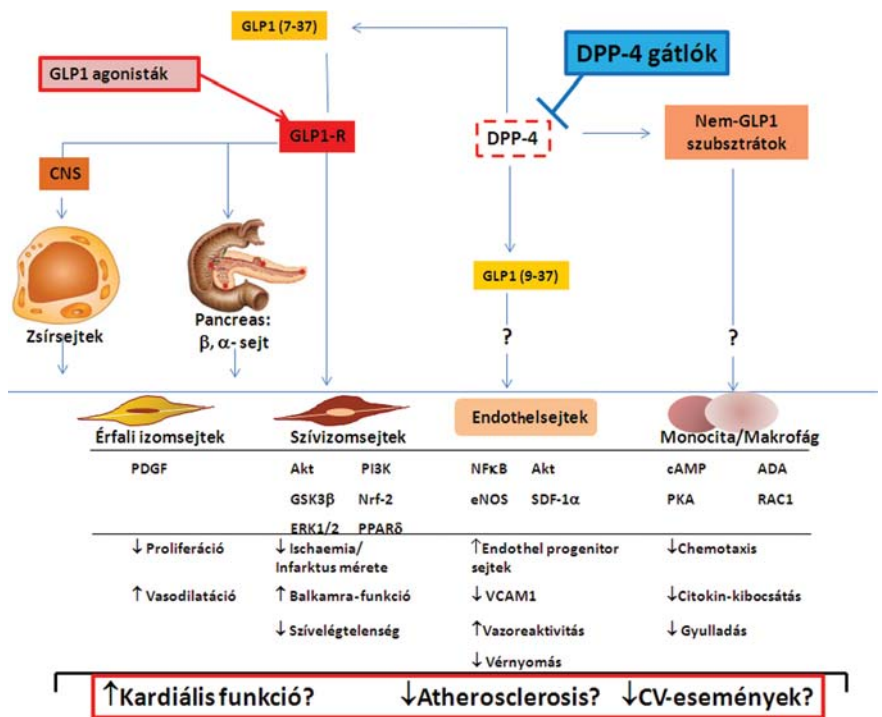
dehben, 7 napon keresztül alkalmazott liraglutid szignifikánsan javította a szív pumpafunkcióját (65). A szívizomsejtre kifejtett hatás az adenilcikláz aktiválása, a ciklikus AMP útján valósul meg, ennek eredményeként egyrészt nő a szívizomsejtek felszínén a glükóztranszporterek száma, a myocardiumban javul a glükózhasznosulás, csökken a zsírsavmetabolizmus, másrészt csökken a szívizomsejtek apoptózisa (6). A szívizom glükózfelvétele GLP-1 hatására jelentősen fokozódott az iszkémiát követő reperfüzió során (42).

Noyan-Ashraf és munkatársai liraglutid adását követően azt tapasztalták, hogy csökkent az elhalt szívizom nagysága (65). Ezen kívül a GLP-1 indirekt úton is képes befolyásolni a szív működését azáltal, hogy fokozza az inzulinszekréciót, csökkenti a glükagontermelést és kedvező metabolikus állapotot létrehozva javul a szívizom glükózfelvétele, csökken a zsírsav metabolizmusa. Ennek eredményeként hatékonyabb lesz a szívizom kontrakciója, gátódik a szívben a fibrózis, a gyulladás, normalizálódik a nitrogén-oxid szintetáz (NOS) enzim aktivitása (6, 66). Összefoglalva elmondhatjuk, hogy javul a szívizom kontraktilitása, javul a glükóz felvétele, csökken az iszkémia okozta szívizomkárosodás mértéke, a szisztolés vérnyomás csökken és megfigyelhető a szívfrekvencia kismértékű növekedése (67). Az inkretintengelynek a kardiovaszkuláris rendszerre kifejtett – eddig ismert – hatásait a 4. ábrán foglaltuk össze.

### ÖSSZEFOGLALÁS

Az inkretin alapú szerek pleiotróp hatásai a májban a glikogéntermelés növekedésében, a glükoneogenezis gátlásában, valamint a májsejtek zsírtartalmának csökkenésében nyilvánulhat meg. Hatásukra a központi idegrendszerben javul a memória, az idegsejtek regenerációja (ez a dementia és az Alzheimer-kór kezelését illetően nyithat új perspektívát), valamint az étvágy szabályozására fejtenek ki hatást. A szívizomban javul az iszkémia utáni anyagcsere-állapot, így csökken a károsodott szívizom nagysága. A hasnyálmirigyben serkentik az inzulinszekréciót, megőrzik a működőképese β-sejt számot, valamint gátolják a β-sejtek glükagonszekrécióját. A váz-

4. ÁBRA: AZ INKRETIN-TENGELEY LEHETSÉGES HATÁSAI A KARDIOVASZKULÁRIS RENDSZERRE (44. ALAPJÁN, KISSÉ MÓDOSÍTVA)



2. TÁBLÁZAT: AZ INKRETIN ALAPÚ GYÓGYSZEREKKEL FOLYTATOTT, JELENLEG ZAJLÓ KARDIOVASZKULÁRIS KEMÉNY VÉGPONTÚ VIZSGÁLATOK

| GYÓGYSZER   | TANULMÁNY RÖVIDÍTÉSE | GYÓGYSZER ADAGJA           | PRIMER KIMENETELI ESEMÉNYEK   | TERVEZETT BETEGSZÁM |
|-------------|----------------------|----------------------------|---|---------------------|
| EXENATID    | EXSCEL               | HETI 1×2 MG SC.            | ELSŐ CV-ESEMÉNYIG ELTELT IDŐ  | ~9500               |
| LIRAGLUTID  | LEADER               | MAX. NEPI 1,8 MG SC.       | ELSŐ NEM HALÁLOS AMI, STROKE, INSTABIL ANGINA MIATTI HOSPITALIZÁCIÓIG ELTELT IDŐ, VAGY CV-HALÁLOZÁS | ~8750               |
| SITAGLIPTIN | TECOS                | NAPI 50 VAGY 100 MG        | ELSŐ CV-ESEMÉNYIG ELTELT IDŐ  | ~14 000             |
| ALOGLIPTIN  | EXAMINE              | NAPI 6,25; 12,5 VAGY 25 MG | ELSŐ CV-ESEMÉNYIG ELTELT IDŐ, VAGY CV-HALÁLOZÁS   | ~5400               |
| SAXAGLIPTIN | SAVOR-TIMI 53        | NAPI 2,5 VAGY 5 MG         | ELSŐ CV-ESEMÉNYIG ELTELT IDŐ, VAGY CV-HALÁLOZÁS   | ~16 500             |
| LINAGLIPTIN | CAROLINA             | NAPI 5 MG                  | ELSŐ CV-ESEMÉNYIG ELTELT IDŐ, VAGY CV-HALÁLOZÁS   | ~6000               |

izomzatban javítják a glükózfelvételt, az erekben javítják az endothelfüggő relaxációt, a vesében fokozódik a nátriumkiválasztás, ezáltal csökken a szervezet volumen tartalma és ez is hozzájárulhat a szisztolés és diasztolés vérnyomás csökkenéséhez. A zsírsejtekben csökken a lipolízis és fokozódik a glükózfelvétel (26). Ezen komplex anyagcserehatások is azt mutatják, hogy a GLP-1 hatása mélyrehatóan

befolyásolja a szervezet anyagcsere-állapotát. Annak megítélése, hogy ezek a rövid, illetve hosszú távú anyagcserehatások diabéteszes vaszkuláris károsodás nélküli és diabéteszes vaszkuláris károsodással rendelkező betegekben hogyan befolyásolják a klinikai kardiovaszkuláris kimenetelt, a folyamatban levő prospektív multicentrikus kettős vak vizsgálatok adhatnak majd egyértelmű bizonyítékot (<http://>



www.clinicaltrials.gov). (EXSCEL, LEADER, ELIXA, REWIND, TECOS, SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, CAROLINA) (2. táblázat). Az eddigi eredmények arra utalnak,

hogy az inkretin alapú szerek új terápiás perspektívát jelenthetnek a 2-es típusú diabétesz kezelésében, valamint – remélhetőleg – a kardiovaszkuláris szövődmények megelőzésében.

A publikáció elkészítését a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0031 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

## IRODALOM

- Eckel RH, Barouch WW, Ershov AG. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute-National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on the pathophysiology of obesity-associated cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 105: 2923–2928.
- Scherthaner G. Diabetes and Cardiovascular Disease: Is intensive glucose control beneficial or deadly? Lessons from ACCORD, ADVANCE, VADT, UKPDS, PROactive, and NICE-SUGAR. *Wien Med Wochenschr* 2010; 160: 8–19.
- DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58: 773–795.
- Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006; 3: 153–165.
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132: 2131–2157.
- Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev* 2012; 33: 187–215.
- Abu-Hamdan R, Rabiee A, Meneilly GS, et al. Clinical review: The extrapancreatic effects of glucagon-like peptide-1 and related peptides. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1843–1852.
- Matheussen V, Jungraithmayr W, De Meester I. Dipeptidyl peptidase 4 as a therapeutic target in ischemia/reperfusion injury. *Pharmacol Ther* 2012; 136: 267–282.
- Saxena R, Hivert MF, Langenberg C, et al. Genetic variation in GIPR influences the glucose and insulin responses to an oral glucose challenge. *Nat Genet* 2010; 42: 142–148.
- Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 2010; 42: 937–948.
- Stulc T, Sedo A. Inhibition of multifunctional dipeptidyl peptidase-IV: Is there a risk of oncological and immunological adverse effects? *Diab Res Clin Pract* 2010; 88: 125–131.
- Balogh Z, Sira L, Paragh Gy. Inkretin-mimetikumok és DPP-4 gátlók előnyei a tumorigenezis függvényében. *Metabolizmus* 2011; 9: 47–52.
- Jose T, Inzucchi SE. Cardiovascular effects of the DPP-4 inhibitors. *Diab Vasc Dis Res* 2012; 9: 109–116.
- Jermendy Gy, Winkler G. Inkretinhatáson alapuló antidiabetikus terápia cukorbetegségben. *Medicina Könyvkiadó Zrt; Budapest: 2009.*
- Neumiller JJ. Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *J Am Pharm Assoc* 2009; 49 (Suppl 1): S16–S29.
- Gerő L. Inkretinek: a felfedezéstől a gyógyszerig. *Magy Belorv Arch* 2007; 62: 99–107.
- Vilsbøll T, Garber AJ. Non-glycaemic effects mediated via GLP-1 receptor agonists and the potential for exploiting these for therapeutic benefit: focus on liraglutide. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14 (Suppl 2): 41–49.
- White J. Efficacy and safety of incretin-based therapies: Clinical trial data. *J Am Pharm Assoc* 2009; 49 (Suppl 1): S30–S40.
- Ahrén B. Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin—diabetes control and potential adverse events. *Best Practice Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 487–498.
- Brown NJ, Byiers S, Carr D, et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension* 2009; 54: 516–523.
- Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 275–286.
- Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 559–569.
- Wintle M, Meloni A, DeYoung MB, et al. Effects of exenatide once weekly on glycaemic goals and selected cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes: A retrospective analysis of pooled clinical trial data. *Diabetologia* 2011; 54 (Suppl 1): S1–S542.
- Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): A randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009; 373 (9662): 473–481.
- Winkler G, Jermendy Gy. Liraglutid – az inkretinmimetikumok új képviselője. *Diabetol Hung* 2010; 18: 137–145.
- Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8(12): 728–742.
- Buse JB, Henry RR, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2628–2635.
- Nauck MA, Duran S, Kim D, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007; 50: 259–267.
- Bergental RM, Wysham C, Macconell L, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): A randomised trial. *Lancet* 2010; 376 (9739): 431–439.
- Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): An open-label randomised trial. *Lancet* 2010; 375 (9733): 2234–2243.
- Schmidt WE. Early clinical studies with liraglutide. *Int J Clin Pract Suppl* 2010; 64: 12–20.
- Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, et al. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 1163–1172.
- Mundil D, Cameron-Vendrig A, Husain M. GLP-1 receptor agonists: a clinical perspective on cardiovascular effects. *Diab Vasc Dis Res* 2012; 9: 95–108.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–840.
- Okerson T, Yan P, Stonehouse A, et al. Effects of exenatide on systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2010; 23: 334–339.
- Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: A 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374: 39–47.
- Fonseca V, Falahati A, Zychma M, et al. A meta-analysis of six clinical trials demonstrates that the once-daily human GLP-1 analogue liraglutide reduces systolic blood pressure. *Diabetologia* 2009; 52 (Suppl 1): S299.
- Crajoias RO, Oricchio FT, Pessoa TD, et al. Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301: F355–F363.
- Koska J, Schwartz EA, Mullin MP, et al. Improvement of postprandial endothelial function after a single dose of exenatide in individuals with impaired glucose tolerance and recent-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 1028–1030.

40. Herzlinger S, Horton ES. Extraglycemic effects of glp-1-based therapeutics: Addressing metabolic and cardiovascular risks associated with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013 Jan 14. pii: S0168-8227(12)00453-6. doi: 10.1016/j.diabres.2012.11.009. (Epub ahead of print)
41. Forst T, Weber MM, Pfützner A. Cardiovascular benefits of GLP-1-based therapies in patients with diabetes mellitus type 2: effects on endothelial and vascular dysfunction beyond glycemic control. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 635472.
42. Forst T, Michelson G, Ratter F, et al. Addition of liraglutide in patients with Type 2 diabetes well controlled on metformin monotherapy improves several markers of vascular function. *Diabet Med* 2012; 29: 1115–1118.
43. Zhong J, Rao X, Rajagopalan S. An emerging role of dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) beyond glucose control: potential implications in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2013; 226: 305–314.
44. Plutzky J. The incretin axis in cardiovascular disease. *Circulation* 2011; 124: 2285–2289.
45. Courrèges JP, Vilsbøll T, Zdravkovic M, et al. Beneficial effects of once-daily liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 1129–1131.
46. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: A randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008; 372 (9645): 1240–1250.
47. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; 344: d7771. doi: 10.1136/bmj.d7771.
48. Anagnostis P, Athyros VG, Adamidou F, et al. Glucagon-like peptide-1-based therapies and cardiovascular disease: looking beyond glycaemic control. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 302–312.
49. Lønborg J, Kelbæk H, Vejstrup N, et al. Exenatide reduces final infarct size in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction and short-duration of ischemia. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 288–295.
50. Lønborg J, Vejstrup N, Kelbæk H, et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011; 10.1093/eurheartj/ehr309
51. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004; 109: 962–965.
52. Read PA, Khan FZ, Dutka DP. Cardioprotection against ischaemia induced by dobutamine stress using glucagon-like peptide-1 in patients with coronary artery disease. *Heart* 2011; 10.1136/hrt.2010.219345
53. Fields AV, Patterson B, Karnik AA, et al. Glucagon-like peptide-1 and myocardial protection: more than glycemic control. *Clin Cardiol* 2009; 32: 236–243.
54. Aghili N, Devaney JM, Alderman LO, et al. Polymorphisms in dipeptidyl peptidase IV gene are associated with the risk of myocardial infarction in patients with atherosclerosis. *Neuropeptides* 2012; 46: 367–371.
55. Younce C, Burmeister MA, Ayala JE. Exendin-4 attenuates high glucose-induced cardiomyocyte apoptosis via inhibition of endoplasmic reticulum stress and activation of SERCA2a. *Am J Physiol Cell Physiol* 2013 Jan 9. [Epub ahead of print]
56. 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: 313–323.
57. Theiss HD, Brenner C, Engelmann MG, et al. Safety and efficacy of sitagliptin plus granulocyte-colony-stimulating factor in patients suffering from acute myocardial infarction (SITAGRAMI-Trial): rationale, design and first interim analysis. *Int J Cardiol* 2010; 145: 282–284.
58. Fadini GP, Boscaro E, Albiero M, et al. The oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin increases circulating endothelial progenitor cells in patients with type 2 diabetes mellitus. Possible role of stromal derived factor-1 $\alpha$ . *Diabetes Care* 2010; 33: 1607–1609.
59. Kuo LE, Kitlinska JB, Tilan JU, et al. Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome. *Nat Med* 2007; 13: 803–811.
60. Moilanen AM, Rysä J, Mustonen E, et al. Intramyocardial BNP gene delivery improves cardiac function through distinct context-dependent mechanisms. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 483–495.
61. Bremholm L, Hornum M, Andersen UB, et al. The effect of glucagon-like peptide-2 on arterial blood flow and cardiac parameters. *Regul Pept* 2010; 159: 67–71.
62. Paragh Gy, Balogh Z. A DPP-4-gátlók jelentősége a 2-es típusú cukorbetegség korszerű terápiájában. *Metabolizmus* 2009; 7: 212–219.
63. Best JH, Hoogwerf BJ, Herman WH, et al. Risk of cardiovascular disease events in patients with type 2 diabetes prescribed the Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) receptor agonist exenatide twice daily or other glucose-lowering therapies: a retrospective analysis of the lifelink database. *Diabetes Care* 2011; 34: 90–95.
64. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Experimental Diabetes Research.* 2011; 2011: 10 pages. Article ID 215764.
65. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes.* 2009; 58: 975–983.
66. Noyan-Ashraf MH, Shikata EA, Schuike I, et al. A glucagon-like peptide-1 analog reverses the molecular pathology and cardiac dysfunction of a mouse model of obesity. *Circulation* 2013; 127: 74–85.
67. Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, et al. Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: Evaluation of the risks and benefits. *Diabetes Care* 2010; 33: 428–433.