

PARAGH GYÖRGY DR., BALOGH ZOLTÁN DR.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. Belgyógyászati Klinika,
Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

A DPP-4-GÁTLÓK JELENTŐSÉGE A 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉG KORSZERŰ TERÁPIÁJÁBAN

AZ INZULINSZEKRÉCIÓ KÁROSODÁSA, A PROGRESSZÍV BÉTA-SEJT PUSZTULÁS ALAPVETŐ TÉNYEZŐ A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS KIALAKULÁSÁBAN. AZ UTÓBBI ÉVEKBEN AZ INKRETIN HORMONOKNAK A BÉTA-SEJT MŰKÖDÉSÉRE GYAKOROLT HATÁSÁNAK RÉSZLETES MEGISMERÉSE ALAPJÁN AZ INKRETIN ALAPÚ ANTIDIABETIKUS GYÓGYSZERES TERÁPIA ESÉLYT AD A PROGRESSZÍV BÉTA-SEJT PUSZTULÁS ÉS A DIABÉTESZ FOKOZATOS ROMLÁSÁNAK MEGÁLLÍTÁSÁRA, ILLETVE LASSÍTÁSÁRA. JELEN DOLGOZAT ÁTTEKINTÉST NYÚJT A DPP-4-GÁTLÓKNAK A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS KEZELÉSÉBEN NYÚJTOTT ELŐNYEIRŐL.

Kulcsszavak: inkretin hormonok, DPP-4-gátlók, béta-sejt megőrzés

IMPORTANCE OF DPP-4 INHIBITORS IN THE MODERN TREATMENT OF 2 TYPE DIABETES MELLITUS. IMPAIRED INSULIN SECRETION PLAYS A KEY ROLE IN THE PATHOGENESIS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS, AND PROGRESSIVE LOSS OF BETA-CELL FUNCTION IS A PATHOPHYSIOLOGIC HALLMARK OF TYPE 2 DIABETES. RECENT RESEARCH HAS ELABORATED ON THE ROLE OF THE INCRETIN HORMONES ON BETA-CELL FUNCTION AND INSULIN SECRETION, AS WELL AS THE ROLE THAT INCRETIN-BASED PHARMACOTHERAPIES MAY HAVE ON GLYCEMIC CONTROL AND BETA-CELL FUNCTION, BY POSSIBLY ALTERING THE PROGRESSIVE LOSS OF BETA-CELL FUNCTION AND CONSEQUENTLY REVERSING DISEASE PROGRESSION. THIS ARTICLE PROVIDES AN OVERVIEW OF THE ADVANTAGES OF THE CLINICAL USE OF DPP-4 INHIBITORS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS.

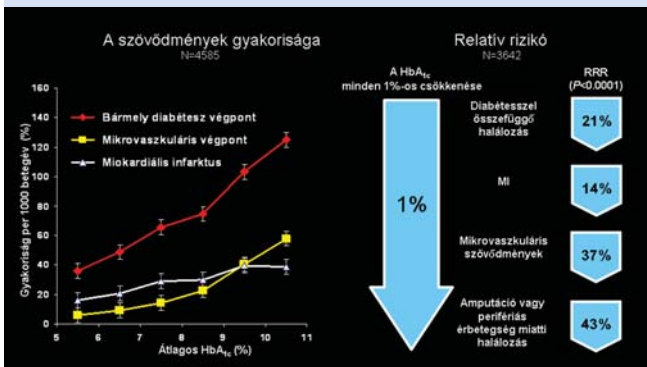
Keywords: incretin hormones, DPP-4 inhibitors, beta-cell preservation

EPIDEMIOLOGIAI ADATOK

A diabetes mellitus gyakorisága a fejlett nyugati országokban fokozatosan növekszik. A megváltozott, mozgásszegény életmód, a fokozott kalória-bevitel, a kevesebb fizikai aktivitás a populáció súlygyarapodásához és ezzel arányosan a 2-es típusú diabétesz gyakoriságának növekedéséhez vezet. Így a diabétesz a 21. század egyik legégetőbb egészségügyi problémájává válik. Prevalenciája 8-11% közé tehető a felnőtt lakosság körében (1). Magyarországon végzett korábbi felmérés alapján 1998-ban, a nyugati országrészben, ahol a lakosság feltételei jobban megközelítették a nyugat-európai viszonyokat, mind férfiak, mind nők körében nagyobb százalékban fordul elő 2-es típusú diabetes mellitus, a keleti országrészhez képest. Ezek az adatok arra utalnak, hogy hazánkban is komoly, a lakosság jelentős részét érintő népegészségügyi problémával állunk szemben, amelynek kialakulásáért az életmód és a táplálkozás nagymértékben felelős (66). Ennek jelentőségét

az adja, hogy a diabetes mellitus kardiovaszkuláris major rizikótényező, egyúttal fokozza a felnőttkori vakság, a krónikus veseelégtelenség kialakulását. A nem traumás eredetű lábamputáció vezető oka a diabetes mellitus. Kettő-négyszeresére nő a cerebrovaszkuláris betegségek gyakorisága a diabéteszes populációban. Tíz diabéteszes betegből 8 kardiovaszkuláris esemény következtében hal meg, és 5-10 évvel csökkenti az egyének várható élettartamát (2). A DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) elsőik között hívta fel a figyelmet arra, hogy az 1-es típusú diabéteszes betegek szem-, vese- és neuropátiás szövődményei jelentős mértékben csökkennek a jól kontrollált vércukorértékek mellett. Ezt követően a UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) tanulmányban 2-es típusú diabéteszes betegek között szintén kimutatták azt, hogy az alacsonyabb HbA_{1c}-értékek mellett mind a miokardiális infarktus, mind a mikrovaszkuláris szövődmények gyakorisága kisebb (3, 4). Az elemzések arra is felhívták a figyelmet, hogy 1%-os HbA_{1c}-csökkenés a diabéteszrel összefüggő halálo-

1. ÁBRA: UKPDS: A GLIKÉMIÁS KONTROLL (HbA_{1c}) JAVULÁSA CSÖKKENTETTE A DIABÉTESZES SZÖVŐDMÉNYEKET (4)

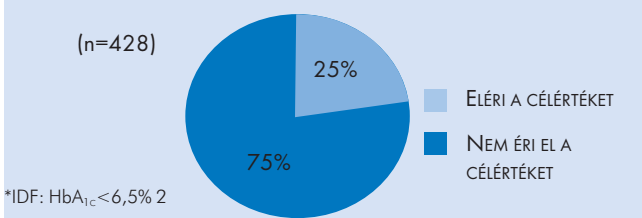


zás relatív rizikóját 21%-kal, a miokardiális infarktusz rizikóját 14%-kal, a mikrovaszkuláris szövődmények rizikóját 27%-kal, az amputáció vagy perifériás érbetegség miatti halálozás rizikóját 43%-kal csökkentette (4) (1. ábra). A skandináv országokban 23 kórház bevonásával, több ezer beteg adatait elemezve kimutatták azt, hogy a klinikai komplikációk incidenciája szignifikánsan összefüggött a vércukorértékekkel. Minden 1%-os HbA_{1c}-csökkenés 25%-os rizikócsökkentést eredményezett, 21%-kal csökkent a diabétesszel összefüggő halálozás, 14%-kal a miokardiális infarktus és 37%-kal a mikrovaszkuláris szövődmények gyakorisága (4). Ezek az eredmények is arra készítettek a diabetológiával foglalkozókat, hogy meghatározzák azokat a terápiás célértékeket, amelyek mellett nagy valószínűséggel a legkisebb a makro- és mikrovaszkuláris szövődmények gyakorisága.

Az ADA és az EASD az éhomi vércukornak 5-7,2 mmol/l-es értéket, az IDF 5,5 mmol/l alatti értéket, posztprandiális vércukornak az ADA/EASD 10 mmol/l alatti, az IDF 7,8 mmol/l alatti értéket, HbA_{1c} vonatkozásában az ADA/EASD/MDT 7% alatti, az IDF 6,5% alatti célértéket fogalmazott meg (5-7).

A Magyar Diabetes Társaság 2009. évi Szakmai Irányelvében célértékként a HbA_{1c} ≤7,0%, éhomi/preprandiális vércukor ≤6,0 mmol/l, posztprandiális vércukor (laborban mérve) <7,5 mmol/l-es értékkel szerepelnek (6). Ezek a

2. ÁBRA: A MAGYAR RECAP-DM (THE REAL-LIFE EFFECTIVENESS AND CARE PATTERNS OF DIABETES MANAGEMENT) VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI (6)



A METFORMIN-TERÁPIA MELLETT SZULFONILUREA- VAGY TIAZOLIDINDION-KEZELÉST ELKEZDŐ MAGYAR BETEGEK HbA_{1c}-ÉRTÉKEINEK RETROSPEKTÍV FELDOLGOZÁSA A KLINIKAI DOKUMENTÁCIÓK ALAPJÁN A KOMBINÁCIÓS KEZELÉS KEZDETEKOR ÉS AZUTÁN LEGALÁBB 1 ÉVEL (2006. JANUÁR ÉS 2007. MÁRCIUS KÖZÖTT). A KEZELÉS A KÉT VIZIT KÖZÖTT VÁLTOZHATOTT (TÖBBSÉGÉBEN TOVÁBBI ANTIDIABETIKUMOK ADTAK HOZZÁ). A BETEGEK (n=428) ÁTLAGELETKORA 60,5 ÉV, 50%-UK NŐ, AZ ÁTLAGOS KIINDULÁSI HbA_{1c} A KOMBINÁCIÓ ELKEZDÉSEKOR 8,2% VOLT. MIVEL NEM VOLT SZISZTEMATIKUS MINTAVÉTEL, AZ EREDMÉNYEK NEM ÁLTALÁNOSÍTHATÓK AZ ÖSSZES 2. TÍPUSÚ, METFORMIN-MONOTERÁPIÁVAL NEM KONTROLLÁLHATÓ MAGYAR CUKORBETEGRE.

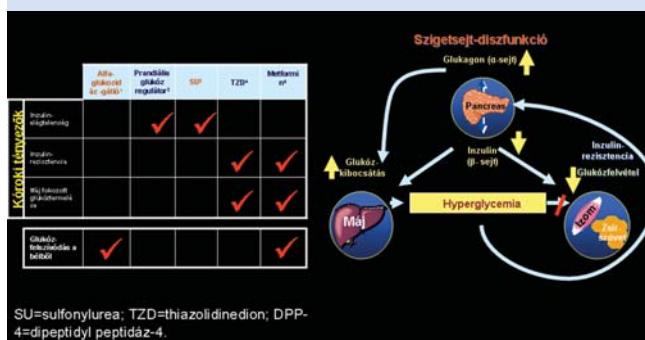
célértékek irányt mutatnak arra vonatkozóan, hogy a mindennapi kezelés során betegeink anyagcsere-állapota mennyiben közelíti meg az egészséges egyének anyagcsere-állapotát. Minél nagyobb százalékban érik el betegeink a különböző célértékeket, annál jobb anyagcsere-állapot alakul ki, és így az előbb említett makro- és mikrovaszkuláris szövődmények gyakorisága is jelentős mértékben csökken. Ezzel javíthatjuk betegeink életésélyeit. A betegek megkeresésében és a terápia hatásának követésében fontosabb szerep hárulhatna a háziorvosokra (67). Ez azért is fontos, mert a metabolikus szindróma tünetei gyakran az ő szemük előtt alakulnak ki hosszú évek alatt (68).

A magyarországi RECAP-DM-vizsgálat (The Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management) során retrospektíven vizsgálták a 2-es típusú diabéteszes betegek HbA_{1c}-értékét, és nézték azt, hogy a betegek hány százaléka éri el a 6,5%-os célértéket. A vizsgálat arra hívta fel a figyelmet, hogy a betegek 75%-a nem éri el a célértéket (5, 8) (2. ábra). Ez azért is elgondolkodtató, mert az utóbbi években több irányelv, terápiás algoritmus segíti az orvosok munkáját abban, hogy milyen esetekben melyik terápiás rezsimet használják.

TERÁPIÁS IRÁNYELVEK, GYÓGYSZERES LEHETŐSÉGEK

A 2-es típusú diabéteszes betegeknél első terápiás megközelítés az életmódbeli változtatás és – ellenjavallat hiányában – a metforminkezelés. Amennyiben ez a terápia nem vezet eredményre, és a HbA_{1c} 7% fölött marad, akkor vagy bazális inzulinnal vagy szulfonilurea készítménnyel vagy glitazonokkal lehet kiegészíteni a kezelést a célérték elérése érdekében (6, 9). Az ajánlásokból is látható, hogy az életmód-változtatás mellett az első terápiás ajánlás a metformin, amely a 2-es típusú diabéteszben kialakult inzulinrezisztencia mérséklése révén javítja a szénhidrát-anyagcserét, csökkenti a májból történő glukózkibáramlást, elősegíti a sejtek fokozott glukózfelvételét (9). Ennek a kedvező hatásnak megfelelően a metformin a leggyakrabban használt per os antidiabetikum mind monoterápiában, mind kombinációs kezelésben (10, 11). A metformin a májból történő glukózkibáramláson kívül némi testsúlycsökkentő hatással is rendelkezik (10-12). A metformin tartós alkalmazása mellett annak ellenére, hogy javul az inzulinrezisztencia és csökken a máj glukózkibáramlása, megfigyelhető az inzulinszekrécióért felelős béta-sejtek számának fokozatos csökkenése (13). Ez azt eredményezi, hogy a keze-

3. ÁBRA: A 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZ PATOFIZIOLÓGIÁJA ÉS TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEI (19, 20)



4. ÁBRA: AZ IDEÁLIS TERÁPIA JELLEMZŐI

AZ IDEÁLIS ORÁLIS ANTIDIABETIKUM JELLEMZŐI

Í	CSÖKKENTI A HYPERGLYKAEMIÁT ÉS NORMÁL ÉRTÉK KÖZELÉBE CSÖKKENTI A HbA _{1c} -SZINTET
Í	CSÖKKENTI AZ INZULINREZISZTENCIÁT ÉS A MÁJ GLÜKÓZLEADÁSÁT
Í	MEGŐRZI VAGY JAVÍTTJA A β -SEJTEK FUNKCIÓJÁT ÉS HELYREÁLLÍTTJA AZ INZULIN-SZEKRÉCIÓ ELSŐ FÁZISÁT
Í	NEM NÖVELI A TESTTÖMEGET
Í	NEM NÖVELI A HYPOGLYKAEMIA RIZIKÓJÁT
Í	JÓL TOLERÁLHATÓ ÉS NEM OKOZ ÖDÉMÁT VAGY SZÍVELÉGTELENSÉGET

és ellenére tovább romlik a betegek szénhidrát-anyagcsereje és a megfelelő célértékek eléréséhez ilyen esetben már nem elég csak egy gyógyszer alkalmazása, hanem az antidiabetikus szerek kombinációja szükséges (13–18) (3. ábra). A rendelkezésre álló per os antidiabetikus készítmények közül az alfa-glükozidáz-gátlók a glükóz bélből való felszívódását befolyásolva, a prandiális glükózregulátorok a korai inzulinszekréció fokozásával, a szulfonilureák az inzulinszekréció fokozásával, a thiazolidindionok és a metformin az inzulinszekréció csökkentésével érik el a szénhidrát-anyagcsere javulását. Az inzulinszekréció mellett megfigyelhető a béta-sejtek kimerülése. Akkor, amikor diagnosztizáljuk a cukorbetegséget már csak a béta-sejtek funkciójának 50%-a észlelhető. Ezért a normoglykaemia tartós biztosítása érdekében olyan szerek alkalmazása szükséges, amelyek képesek a béta-sejt funkcióját és ezáltal azok inzulinszekretáló képességét megőrizni (19–21). Az előzőek alapján az ideális orális antidiabetikumra jellemző az, hogy csökkenti a hyperglykaemiát és biztosítja a célértékek elérését, csökkenti az inzulinszekréciót és a máj glükózleadását, megőrzi a béta-sejtek funkcióját és helyreállítja az inzulinszekréció első fázisát, nem növeli a testtömeget és nem fokozza a hypoglykaemia rizikóját és ezen kívül jól tolerálható (4. ábra). Ezen kritériumoknak az előbb említett gyógyszerek közül egyik sem felel meg. Ezért intenzív kutatások folytak annak érdekében, hogy az ideális per os antidiabetikus készítményt megtalálják.

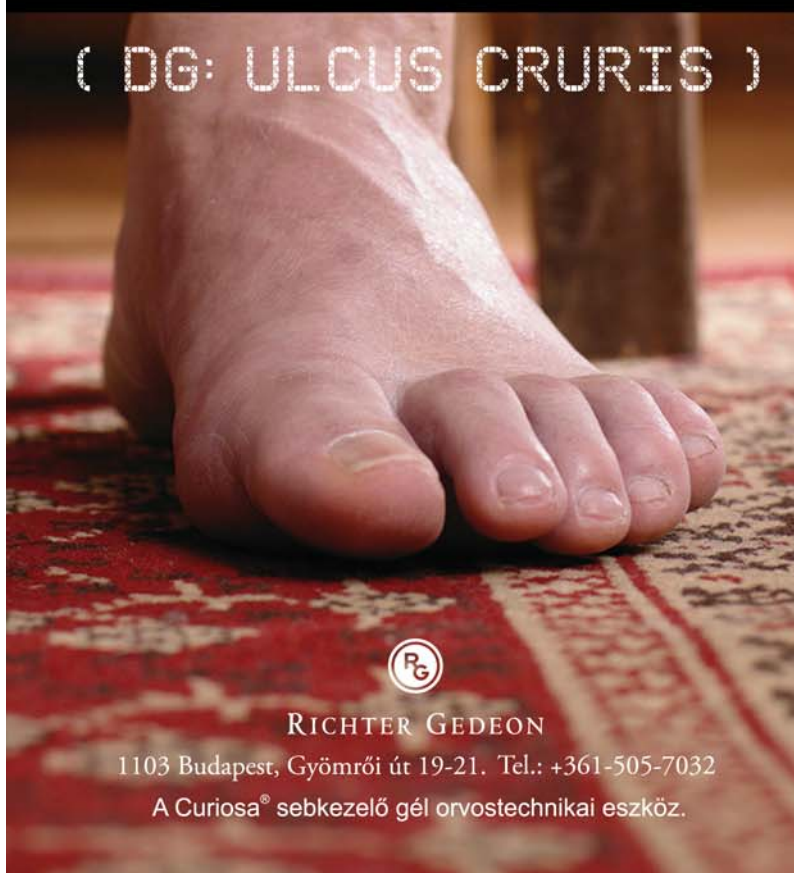
INKRETIN MECHANIZMUSON ALAPULÓ TERÁPIA

Az utóbbi évek kutatásainak eredményeként jöttek rá arra, hogy a tápcsatorna L-sejtjei a glucagon-like peptide 1-et (GLP-1), míg a duodenum K-sejtjei a GIP-et (glükózfüggő inzulintropic polipeptid) termelik. Ezek glükózfüggő módon stimulálják a béta-sejt szekrécióját, serkentik a béta-sejt proliferációt, a GLP-1 ezen kívül csökkenti az alfa-sejtek glükagonszekrécióját és a táplálékfelvételt is, valamint lassítja a gyomor ürülését (22, 23). Nauck és munkatársai kimutatták azt, hogy a GLP-1 infúzió a plazma glükózszintet csökkenti, az inzulinszintet növeli, míg a plazma glükagonszekrécióját csökkenti (24). Zander és munkatársai 6 hétig folyamatosan alkalmazva a GLP-1 infúziót szignifikáns éhomi vércukorszint csökkenést észleltek (25). A GLP-1 vércukorfüggő módon fokozza étkezés után az inzulinszintézist és szekrécióját, egyúttal az α -sejtek glükagonszekrécióját gátolja, lassítja a gyomorürülést, jóllakottságérzést

Ez a legtöbb, amit
egy lábszárfekélyes beteg
szívesen megmutat
a lábából...

Curiosa® kezelés előtt.

(DG: ULCUS CRURIS)

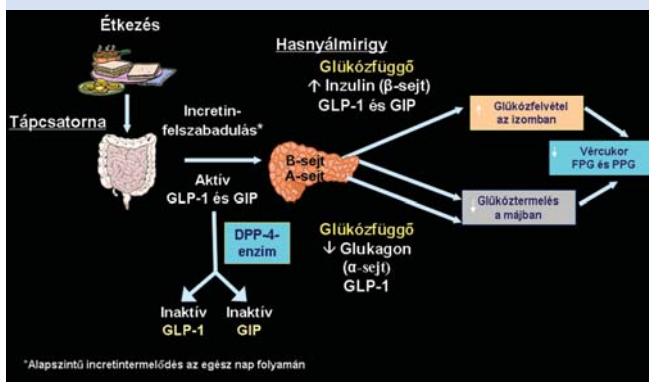


RICHTER GEDEON

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Tel.: +361-505-7032

A Curiosa® sebkezelő gél orvostechikai eszköz.

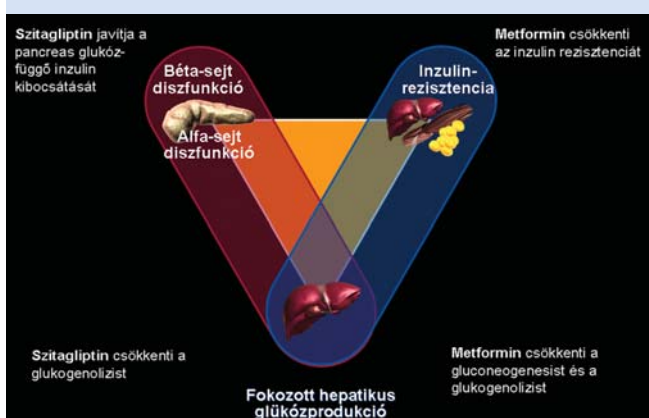
5. ÁBRA: AZ INKRETINEK SZEREPE A GLÜKÓZ-HÁZTARTÁS FENNTARTÁSÁBAN (26)



eredményez a hipotalamuszban, valamint állatkísérletekben a β -sejtek apoptózisát gátolva a működő β -sejttömeget megőrzi. A GLP-1-analógokkal ellentétben a DPP-4-gátlóknak nincs klinikailag jelentős hatása a gyomorürülésre, a jóllakottság-központra, valamint a testsúlyt nem csökkentik, hanem testsúlysemlegesnek tekinthetők (5. ábra).

Hogyan hatnak az inkretinek? Milyen módon befolyásolják a glükózháztartást? A táplálékkal felvett élelmiszerek a lebontásuk során a duodenumba, a jejunumba és az ileumba, majd a vastagbélbe kerülve fokozzák a GLP-1 és a GIP szekrécióját, amelyek félélettideje rövid, 1 perc. Ugyanis a szintén a bélcsatornában lévő DPP-4 (dipeptidyl peptidáz-4) enzim lebontja azokat. Amíg intaktak az előbb említett hormonok, fokozzák a béta-sejt inzulinsekrecióját, ezáltal csökkentik a vércukorszintet, fokozzák a sejtek perifériás glükózfelhasználását és csökkentve a glukagon termelődését, gátolják a májból a glükóz kiáramlását (26, 27). Ez a szabályozó mechanizmus biztosítja a szénhidrát-háztartás egyensúlyát. Mivel rövid az inkretineknek a felezési ideje és diabéteszben csökken a termelődésük, a cél az lenne, hogy valamilyen formában növeljük a plazmaszintjüket. Egyik lehetőség az, hogy a lebontásukért felelős enzimet, a DPP-4 működését gátoljuk és ezáltal elősegítjük ezen hormonoknak a tartósabb jelenlétét a keringésben és ezáltal fokozzuk a hatását (sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, saxagliptin). A másik lehetőség, hogy szintetizálnak olyan peptideket, amelyek ugyanazokon a receptorokon hatnak, ahol GLP-1. Ilyen pl. a liraglutid, exenatid (az ún. inkretinmimetikumok). A DPP-4-gátlók alkalmazása lehetővé teszi azt, hogy

6. ÁBRA: A SITAGLIPTIN+METFORMIN KOMPLEMENTER HATÁSÚ OPTIMÁLIS KOMBINÁCIÓ (40, 48)



az étkezés során felszabaduló GLP-1- és GIP-szintje kétszeresére megemelkedjen és a hatásuk tartósabb legyen. Ezzel a tartós hatással biztosítani tudják azt, hogy a béta-sejtek az adott vércukorszinthez igazodva megfelelő mértékben termeljenek inzulint és ugyanakkor ez a hatás nem meríti ki a béta-sejteket, hanem elősegíti azoknak a további működését és funkciójának megőrzését (28–32). A kérdés az, hogy ezek a szerek milyen mértékű vércukorcsökkenést tudnak kiváltani? Létre tudnak-e hozni olyan HbA_{1c} -szintet csökkenést, amellyel elérik a betegek a kívánt célértéket? Összehasonlítva a különböző orális antidiabetikumokat megállapítható az, hogy a metformin, thiazolidin-dionok, szulfanilureák 1-1,5%-os HbA_{1c} -szint csökkenést képesek kiváltani. A DPP-4-gátlók 0,5-0,8%-os HbA_{1c} -csökkenést tudnak kiváltani. Ennek értéke függ a kiindulási vércukorértéktől, magasabb kiindulási vércukorérték esetén kifejezettebb a hatásuk (9). Metforminnal kezelt betegeknél kimutatták azt, hogy a hozzáadott sitagliptin további 1%-os HbA_{1c} -csökkenést hozott létre (33). A sitagliptin igen szelektív DPP-4-gátló (34). Egy olyan orális, napi 1 \times alkalmazható DPP-4-gátló, amely csökkenti a glükózkoncentrációt, azáltal, hogy emeli a GLP-1 és GIP plazmaszintet és vércukorszinttől függő módon serkenti az inzulin kiáramlását és csökkenti a glukagonsekreciókat 2-es típusú diabéteszes betegeknél (35). A korábban felvetett ideális per os antidiabetikum kritériumainak jelenleg egyik gyógyszer sem felel meg, ennek kiküszöbölésére a más krónikus betegségeknek is alkalmazott kombinációs kezelések kerülnek előtérbe, amelyben a különböző hatásmechanizmusú gyógyszerek együttes alkalmazásával a fő hatás erősödik, de ugyanakkor a nemkívánt mellékhatások gyakorisága nem növekszik. Klinikai tanulmányokban a sitagliptint a folyamatban lévő metformin terápiához adva azt találták, hogy segítette a β -sejt funkciójának megőrzését 2-es típusú diabéteszes betegeknél (36–38). Ugyanakkor ezeknél a betegeknél úgy normalizálta a vércukorszintet, hogy nem fokozta a hypoglykaemia gyakoriságát és kedvező hatást gyakorolt a lipidprofilra (38). Az LDL/HDL-arány előnyösen alakult. Ennek azért is van jelentősége, mert a korábban alkalmazott orális antidiabetikumok mellett – a magyarországi felmérések alapján – a betegek 27%-a számolt be hypoglykaemiáról (8). A szulfanilureák és a thiazolidin-dionok alkalmazása mellett a betegek jelentős részénél megfigyelhető a súlygyarapodás (39). A DPP-4-gátlók metforminnal történő kombinálása olyan lehetőséget ad számunkra, amelyben így közel ideális per os antidiabetikumot tudunk biztosítani a betegek számára, hiszen javítja a vércukorszintet, úgy, hogy megőrzi a bétasejt-funkciót, egyúttal meggátolja az inzulin szekretáló képesség kimerülését és ezt a hatást úgy feje ki, hogy a betegek hypoglykaemia gyakorisága, illetve a testsúlya sem nő.

ADATOK A SITAGLIPTIN KLINIKAI ALKALMAZÁSÁRÓL

A napi 100 mg, illetve 200 mg dózisban monoterápiaként alkalmazott sitagliptin egy 24 hetes fázis III. vizsgálatban 0,79%-kal, illetve 0,94%-kal csökkentette a HbA_{1c} -értéket (placebóval szemben), egyaránt csökkentve a reggeli éhomi és a posztprandiális vércukorértékeket (40). Metfor-

min mellé kombinációban 701, átlagosan 8%-os (7-10% közötti tartományban levő) HbA_{1c}-értékű betegnél alkalmazott napi 100 mg sitagliptin – egy 24 hetes tanulmányban – 0,65%-kal mérsékelte a HbA_{1c}-értéket (vs. placebo). A kombinációs kezelésben részesülő betegek 47%-a érte el a 7% alatti, 17%-a érte el a 6,5% alatti HbA_{1c}-célértéket (a metformin mellé placebót kapó csoportban sorrendben 18%, illetve mindössze 5% volt a fenti arány) (41) (6. ábra). 353 – korábban pioglitazont szedő – betegnél 24 hétig, napi 100 mg sitagliptint (vagy placebót) hozzáadva a napi 30-45 mg dózisú pioglitazon kezeléshez a HbA_{1c}-érték 0,7%-os javulását észlelték, míg a placebo csoportban nem volt szignifikáns változás a HbA_{1c}-érték tekintetében (42). A fentiek alapján a sitagliptin monoterápiaként, valamint metforminnal vagy pioglitazonnal kombinációban egyaránt hatékony vércukorcsökkentő gyógyszer.

Mellékhatások ritkán jelentkeztek: nasopharyngitis 5,2%-ban, felső légúti fertőzés 6,3%-ban, fejfájás 5,1%-ban. A hypoglykaemia gyakorisága nem nőtt a kontrollcsoporthoz képest.

A sitagliptin igen szelektív gátlója a DPP-4-nek, ugyanis >2600-szor nagyobb affinitással kötődik a DPP-4 enzimhez, mint a szerkezetileg hasonló DPP-8 és -9 enzimekhez. Orális alkalmazást követően gyorsan felszívódik (csúcskoncentrációját 1-4 óra múlva éri el), plazmafehérjékhez alig (38%-ban) kötődik, nagyrészt (79%-ban) változatlan formában, aktív tubuláris szekrécióval a vizeletben ürül ki. A májban a citokróm P450 3A4 és 2C8 metabolizmust a sitagliptin csak kismértékben veszi igénybe, emiatt a várható gyógyszer-interakciók esélye minimális (43).

Korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy a sitagliptin jó tolerálható mellékhatás-spektruma a placebo mellékhatás-spektrumával egyezett meg. Azoknál a középkorú – egyre növekvő számban előforduló – 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél, akik a tartós metformin kezelés mellett sem érik el a 7%-os HbA_{1c}-értéket, a sitagliptin a kombináció lehetővé teszi azt, hogy betegeink nagyobb részénél elérjük a célértékeket, remélhetően csökkentve ezzel a kardiovaszkuláris szövődésményeik gyakoriságát. Jól-lehet a DPP-4-gátlóknak a kardiovaszkuláris kemény végpontokra gyakorolt hatásairól adatok még nem állnak rendelkezésünkre, a sitagliptin biztonságosságát alátámasztja a 2-es típusú diabéteszes betegek körében végzett (leghosszabbban 2 évig tartó) kettős vak, kontrollált klinikai vizsgálatok 6 139 betegének összesített elemzése. A sitagliptin 100 mg/nap kezelés jól tolerálható és biztonságos volt (63). Megerősíti továbbá a világszerte napjainkig több, mint 10 millió sitagliptin vényfelírás tapasztalata (40, 59–61).

VILDAGLIPTIN

Több mint 15.000, 2-es típusú diabéteszben szenvedő beteg vett részt kettős vak, placebo- vagy aktívkontrollós, több mint 2 évig tartó kezelési időtartamú klinikai vizsgálatban. Ezekben a vizsgálatokban több mint 9000 beteg napi egyszer 50 mg vagy napi kétszer 50 mg vagy napi egyszer 100 mg vildagliptint kapott (44).

A vildagliptin napi 100 mg dózisban 24 hétig monoterápiaként alkalmazva 1,1%-kal csökkentette a HbA_{1c}-értéket, míg metformin kezelés mellé kombinációban vildagliptint

Egy sikeres
Curiosa® kezelés után
örömmel mutatják
a betegek a lábukat...



A Curiosa® gélt krónikus sebeknél eredményesen alkalmazhatja, a sebalap előkészítése után a kezelés teljes befejezéséig.

A Curiosa® sebkezelő gél optimálisan hidratálja a nehezen gyógyuló szöveteket, a cink-hialuronát segíti a sejtek regenerációját, védőrétege pedig távol tartja a kórokozókat.

**Újítsa
a krónikus sebkezelésben!**



RICHTER GEDEON

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Tel.: +361-505-7032

A Curiosa® sebkezelő gél orvostechikai eszköz.

adva egy 1 éves vizsgálatban 41,7% volt a 7% alatti HbA_{1c}-célértéket elérők aránya, szemben a metformin mellé placebót kapók között észlelt 10,7%-kal (45).

Egy 24 hetes, kettős vak, randomizált vizsgálatban a naponta 1×50 mg (n=143), és a naponta 2×50 mg adagban adott vildagliptin kezelés (n=143) illetve a placebo (n=130) hatását értékelték metforminnal nem kellően kontrollálható betegek esetén (átlagos dózis 2,1 g/nap). A placebohoz viszonyított HbA_{1c}-változás -0,7% és -1,1% volt a naponta 1×50 mg és naponta 2×50 mg vildagliptin kezelés hatására (p<0,001 a placebo+metformin kezeléshez képest) (46).

Állandó dózisú metformin (átlagos dózis 2,0 g) kezeléssel nem megfelelően beállított T2DM-betegekben egy 24 hetes vizsgálatban hasonlították össze a naponta 2×50 mg adagban adott vildagliptin és a naponta 30 mg pioglitazon hatékonyságát és tolerálhatóságát. A metformin+vildagliptin kezelés hasonlóan hatékonyan csökkentette a HbA_{1c}-értéket, mint a pioglitazon+metformin (non-inferiority). Azonban a 24. héten a kezelések közötti testsúlyváltozás különbsége 1,6 kg volt (p<0,001) a vildagliptinnel kezelt betegek javára (47).

Ferranini és munkatársai metforminnal nem megfelelően kontrollált 2-es típusú diabéteszes betegekben kiegészítőleg alkalmazott vildagliptin (2×50 mg, n=1396) és glimepirid (átlagos adag 4,5 mg, n=1393) hatékonyságát és biztonságosságát hasonlították össze. Ötvenkét hét elteltével a két szer glikémiás hatékonysága nem különbözött. A vizsgálat kezdetén mindkét csoportban a HbA_{1c}-érték 7,3%-os volt, amely vildagliptin adása mellett 0,53%-kal csökkent. A hypoglykaemia gyakorisága nagyságrenddel volt magasabb glimepirid adása mellett (glimepirid csoportban 554, vildagliptin csoportban 39 hipoglikémiás esemény). Súlyos, külső segítséget igénylő hypoglykaemia csak a glimepiriddel kezelték körében fordult elő (48). A naponta 50mg (n=132) és a naponta 2×50 mg dózisban (n=132) adott vildagliptin hatékonyságát és biztonságosságát szulfanilurea SU (glimepirid) kezelés kiegészítéseként értékelték és placebóval hasonlították össze (n=144) 2-es típusú cukorbetegknél, akiknél az SU monoterápiás kezelés mellett nem sikerült megfelelően beállítani a szénhidrát anyagcserét.

A 24. hét végére a glimepirid kezelés kiegészítésére adott 50 mg és 2×50 mg vildagliptin klinikailag jelentős, -0,6% és -0,7% HbA_{1c}-érték csökkenést eredményezett a placebohoz képest, míg a két különböző dózisban adott vildagliptin kezelés között szignifikáns eltérés nem igazolódott. Ugyanakkor jelentősebb csökkenést észleltek a 65 éves vagy annál idősebb betegeknek, mint a fiatalabb pácienseknél (-0,7% illetve -0,5% és -0,8% illetve -0,5%, a naponta 50 mg és a naponta 2×50 mg dózisban adott vildagliptin kezelés mellett, annak ellenére, hogy a kiindulásnál a fiatalabb betegek HbA_{1c}-szintje némiképp alacsonyabb volt. Általánosságban a HbA_{1c} jelentősebb, 1,0%-os csökkenését figyelték meg azoknál a betegeknek, akiknél a kiindulás-kor a HbA_{1c} >9,0% volt a naponta 50 mg vildagliptin esetén (49).

A vildagliptin jól tolerálhatónak bizonyult az eddigi vizsgálatokban, egy esetben észlelték perifériás ödéma kialakulását vildagliptin+metformin kombináció mellett. Mellékha-

tásként nasopharyngitis, fejfájás, szédülés fordult elő leginkább. A vildagliptint kapó betegek körében a gasztrointesztinális nemkívánatos események és a hypoglykaemiás esetek incidenciája alacsony volt.

A vildagliptin tetszőlegesen tekinthető (50). A vildagliptin farmakológiailag inaktív metabolitá hidrolizálódik, majd ez az inaktív metabolit 85%-ban a vizelettel, 15%-ban pedig a széklettel ürül ki. Úgy tűnik, hogy a vildagliptin nem érinti a citokróm P450 enzimszisztémát.

Ezek az adatok arra utalnak, hogy mindkét forgalomban lévő DPP-4 gátló biztonságos és hatékony eszköze lehet a diabetes mellitus per os antidiabetikus kezelésének.

FIX GYÓGYSZER-KOMBINÁCIÓK

A krónikus betegségben szenvedő egyéneknek a gyógyszereket évtizedekig kell szedni, és nagyon sokszor azt tapasztaljuk, hogy az ilyen tartós gyógyszereszedések esetén a betegek együttműködése jelentős mértékben csökken, ami nagymértékben rontja a terápia sikerességét. A korábbi vizsgálatok kimutatták azt, hogy a tabletták napi száma csökkenti a betegek együttműködését. Minél több tablettát szed a beteg, annál inkább várható az, hogy kihagyja a gyógyszereinek egy részét. A kevesebb tablettá mellett viszont egyértelműen jobb a betegek együttműködése. Ezért örvendetesek azok a megoldások, amelyekben fix kombinációban találhatjuk meg azokat a gyógyszereket, amelyek egymás hatását erősítve nagyobb mértékű vércukorcsökkenést hoznak létre, anélkül, hogy a mellékhatások gyakoriságát és súlyosságát növelnék (51). A metformin-DPP-4 gátló komplementer hatású optimális kombináció (6. ábra). Hazánkban vildagliptin és metformin, valamint sitagliptin és metformin kombináció is rendelkezésre áll. Ezen kombinációk racionális választási lehetőségek a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésében. A metformin kombinálása vildagliptinnel racionális kezelési választás, tekintettel a két készítmény kiegészítő hatásmechanizmusára (52, 53). A metformin csökkenti az inzulinrezisztenciát és a hepatikus glükóz kibocsátást, míg a vildagliptin javítja a szigetsejtek működését (54–57). Klinikai vizsgálat igazolta, hogy 6 hetes, napi 2×50 mg dózisban alkalmazott vildagliptin kezelés a posztprandiális GLP-1 szintet szignifikánsan nagyobb mértékben növelte azoknál a betegeknek, akik metformint is kaptak, mint a gyógyszer-naív alcsoportban a placebohoz képest (58). Ez arra utal, hogy szinergia áll fenn a vildagliptin és a metformin kezelés között, s ez maximalizálja az aktív GLP-1 szinteket. A sitagliptin+metformin kombináció egy tablettában történő alkalmazása javítja a betegek együttműködését, és elősegíti a tartós gyógyszeres kezelés és ezáltal a CH-háztartás normalizálódását, valamint a bétasejt-funkció megőrzését. A korai sitagliptin-metformin kombinációs kezelés hatékonyságát 1091, 2-es típusú diabéteszes betegen vizsgálták. A 24 hetes vizsgálat során a HbA_{1c} és éhomi vércukorszint csökkenése az összes aktív kezelési csoport esetében a megfigyelési időszak 6. hetében érte el a maximumát, majd értéke a vizsgálati periódus végéig viszonylag stabil maradt. A vizsgálat egyértelműen bizonyította a kezdeti kombinációs terápia hatékonyságát és biztonságosságát. A legnagyobb HbA_{1c} (-2,07%) és éhomi vércukorszint (-3,8 mmol/l) csökkentő

hatást a napi két részletben alkalmazott 100 mg sitagliptin/2000 mg metformin kombináció eredményezte, a betegcsoport 66%-a érte el a 7,0% alatti HbA_{1c} célértéket (64). A terápia hatékonyságának és biztonságosságának hosszabb távú megítélése céljából a vizsgálat időtartamát kiterjesztették 54 hétre. A kiterjesztett tanulmány a 24 hetes vizsgálattal azonos eredményeket hozott mind az elért glycaemiás állapotot tükröző paraméterek tartóssága, mind a kombinációs kezelés tolerálhatóság szempontjából (65).

Az eddigi tapasztalatok kedvezőek, de ahhoz, hogy végleges véleményt tudjunk kialakítani szükségesek azok a multicentrikus, prospektív, randomizált vizsgálatok, amelyek egyértelmű evidenciákat adnak majd a klinikai végpontokat illetően. Ilyen tanulmány a TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin), amelyben 14.000 – 2-es típusú, koronáriabetegségben szenvedő diabéteszes – beteget vontak be 23 országból. A kiindulási HbA_{1c}-érték 6,5–8% közötti és azt vizsgálják, hogy a sitagliptin metforminhoz történő adása hogyan befolyásolja ezen betegek kardiovaszkuláris kimenetelét.

Az eredmények 2015-re várhatók. Reméljük, ezek az eredmények is megerősítik a jelenlegi tapasztalatokat és így az antidiabetikus kezelés kiegészül egy nagyon hatékony, kevés mellékhatással rendelkező terápiás eszközzel, ami lehetővé teszi azt, hogy a betegek többségéről tartósan, inzulinkezelés nélkül is biztosítani tudjuk a megfelelő szénhidrát-egyensúlyt.

KÖVETKEZTETÉS

A DPP-4-gátlók új lehetőséget jelentenek a 2-es típusú diabetes mellitus orális antidiabetikus kezelésében újabb lehetőségét nyújtják, szignifikáns hypoglycaemia veszélye nélkül, testsúlysemleges módon.

Metforminal fix kombinációban az inzulinrezisztencia mellett a béta- és alfa-sejt funkcióra hatva a 2-es típusú diabetes mellitus komplex kezelését teszi lehetővé. A hatásos és biztonságos vércukorkontrollt nyújtó kombinációs terápia bevezetésére a betegség minél korábbi stádiumában van szükség.

IRODALOM

- Diabetes Atlas IDF <http://www.eatlas.idf.org/> 2009.
- NIDDK, National Diabetes Statistics fact sheet. HHS, NIH 2006.
- DCCT (The Diabetes control and Complications Trial) <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/control> 2009.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–412.
- IDF Clinical Guidelines Task Force. <http://www.idf.org/home/index.cfm?node=1457> 2005.
- Jermendy Gy. A Magyar Diabetes Társaság Szakmai Irányelve. *Diabetologia Hungarica* 12 (Suppl 1): S5–S67. 2009. Ref Type: Abstract
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2007. *Diabetes Care* 2007; 30: S4–S41.
- Jermendy Gy, Erdesz D, Nagy L, et al. The Hungarian RECAP-DM Group. Poster presented at 10th Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), Dublin, Ireland, 20–23 October. *Value Health* 2007; 6: A253.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1711–1721.
- Riddle MC. Glycemic management of type 2 diabetes: an emerging strategy with oral agents, insulins, and combinations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 77–98.
- Setter SM, Iltz JL, Thams J, et al. Metformin hydrochloride in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical review with a focus on dual therapy. *Clin Ther* 2003; 25: 2991–3026.
- Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA* 2002; 287: 360–372.
- UK prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. UK Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995; 44: 1249–58.
- Lebovitz HE. Oral antidiabetic agents: 2004. *Med Clin North Am* 2004; 88: 847–849.
- Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA* 1999; 281: 2005–2012.
- Warren RE. The stepwise approach to the management of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 65: S3–S8.
- Resnick HE, Foster GL, Bardsley J, et al. Achievement of American Diabetes Association clinical practice recommendations among U.S. adults with diabetes, 1999–2002: the National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2006; 29: 531–537.
- Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, et al. Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report. *Diabetes Care* 2004; 27: 17–20.
- Kahn CR, Saltiel AR. The molecular mechanism of insulin action and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14th ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia: 2005. 145–168.
- Del Prato S, Marchetti P. Beta- and alpha-cell dysfunction in type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2004; 36: 775–781.
- Porte D Jr., Kahn SE. The key role of islet dysfunction in type II diabetes mellitus. *Clin Invest Med* 1995; 18: 247–254.
- Meier JJ, Nauck MA. Clinical endocrinology and metabolism. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 587–606.
- Farilla L, Bulotta A, Hirschberg B, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* 2003; 144: 5149–5158.
- Nauck MA, Klein N, Orskov C, et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7–36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 741–744.
- Zander M, Madsbad S, Madsen JL, et al. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002; 359: 824–830.
- Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev* 1999; 20: 876–913.
- Holst JJ. Therapy of type 2 diabetes mellitus based on the actions of glucagon-like peptide-1. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 430–441.
- Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, et al. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes* 1995; 44: 1126–1131.
- Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology* 1995; 136: 3585–3596.
- Ahren B. Gut peptides and type 2 diabetes mellitus treat-

- ment. *Curr Diab Rep* 2003; 3: 365–372.
31. Deacon CF, Johnsen AH, Holst JJ. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 952–957.
 32. Weber AE. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of diabetes. *J Med Chem* 2004; 47: 4135–4141.
 33. Raz I, Chen Y, Wu M, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 537–550.
 34. Lankas GR, Leiting B, Roy RS, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. *Diabetes* 2005; 54: 2988–2994.
 35. Herman GA, Bergman A, Stevens C, et al. Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4612–4619.
 36. Brazg R, Xu L, Dalla MC, et al. Effect of adding sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, to metformin on 24-h glycaemic control and beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 186–193.
 37. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulphonylurea, 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.
 38. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1979–87.
 39. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.
 40. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2632–2637.
 41. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006; 29: 2638–2643.
 42. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006; 28: 1556–1568.
 43. White JR. Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitors: Pharmacological profile and clinical use. *Clinical Diabetes* 2008; 26: 53–57. Ref Type: Abstract
 44. Galvus Alkalmazási Előírás
 45. Nathwani A. The use of vildagliptin for treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2006; 55 (Suppl.1): 474. Ref Type: Abstract
 46. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007; 30: 890–895.
 47. Bolli G, Dotta F, Rochotte E, Cohen SE. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 82–90.
 48. Kempler P. *Metabolizmus* 2009. 7 (Suppl 1): 4–7.
 49. Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab* 2008.
 50. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 132–138.
 51. Melikian C, White TJ, Vanderplas A, et al. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clin Ther* 2002; 24: 460–467.
 52. Hinkle SA, et al. Metformin effects on dipeptidylpeptidase IV degradation of glucagon-like peptide-1. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291: 1302–1308.
 53. Yasuda N, Inoue T, Nagakura T, et al. Enhanced secretion of glucagon-like peptide 1 by biguanide compounds. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 298: 779–784.
 54. Balas B, Baig MR, Watson C, et al. The dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin suppresses endogenous glucose production and enhances islet function after single-dose administration in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1249–1255.
 55. Matikainen N, Mänttari S, Schweizer A, et al. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 2049–2057.
 56. Rosenstock J, Foley JE, Rendell M, et al. Effects of the DPP-4 inhibitor vildagliptin on incretin hormones, islet function, and postprandial glycemia in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2008; 31: 30–35.
 57. Åhrén B, Landin-Olsson M, Jansson PA, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin. Endocrinol Metab* 2004; 89: 2078–2084.
 58. Dunning BE, Ligueros-Saylan M, D'Alessio DA, et al. Differential effects of DPP-4 inhibition on incretin hormone levels in drug-naïve and metformin-treated patients with type 2 diabetes. 42nd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, 14-17 September 2006, Copenhagen, Denmark; 0174 (abstract).
 59. Abbasi F, Carantoni M, Chen YD, et al. Further evidence for a central role of adipose tissue in the antihyperglycemic effect of metformin. *Diabetes Care* 1998; 21: 1301–5.
 60. Kirpichnikov D, McFarlane SJ, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002; 137: 25–33.
 61. Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001; 108: 1167–1174.
 62. Sira L, Balogh Z. Dipeptidil Peptidáz-4 gátlók: farmakológiai profil és klinikai alkalmazás. *Metabolizmus* 2009; 7: 115. Ref Type: Abstract
 63. Williams-Herman D, Elizabeth Round, Arlene S Swern, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: a pooled analysis. *BMC Endocrine Disorders* 2008, 8:14 et al. *BMC Endocr Disord.* 2008; 8: 14.
 64. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1979–87.
 65. Williams-Herman D, Johnson J, Teng R, et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25: 569–583.
 66. Rurik I, Antal M. Nutritional Habits and Lifestyle Practice of Elderly People in Hungary. *Acta Alimentaria.* 2003; 32 (1): 77–88.
 67. Maier M, Knopp A, Pusarnig S, Rurik I, Orozco-Beltran D, Yaman H, van Eygen L. Diabetes in Europe: role and contribution of primary care-position paper of the European Forum for Primary Care. *Quality in Primary Care* 2008; 16: 197–207.
 68. Rurik I, Sandholzer H, Kalabay L. Does the dynamics of weight gain predict the elements of metabolic syndrome? *Med Science Monit* 2009; 15 (2): CR40–44.