

Inhibitory DPP-4 – v čom sú si podobné a v čom sa líšia?

Matthias Blüher

Lekárska fakulta, Lipská univerzita, Lipsko, Nemecko, a Univerzitná nemocnica Lipsko, III. interná klinika, oddelenie endokrinológie a nefrológie, Lipsko, Nemecko

Abstrakt

Narastajúca prevalencia diabetu typu 2 a jeho komplikácií na celom svete prináša potrebu efektívnych a bezpečných liečebných stratégií. Dôležitými perorálnymi antidiabetikami pre starostlivosť o pacientov s diabetom typu 2 sa stali inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4). Všetky inhibitory DPP-4 pôsobia na inkretínový systém s cieľom znížiť hyperglykémiiu, majú podobný bezpečnostný profil, sú dobre znášané, nespôsobujú významné zvýšenie telesnej hmotnosti a majú relatívne nízke riziko hypoglykémie. Medzi štyrmi agensmi, ktoré sú v súčasnosti schválené Americkým úradom pre potraviny a lieky prípadne Európskou agentúrou pre lieky, sitagliptínom, vildagliptínom, saxagliptínom a linagliptínom, sú však klinické rozdiely. Tento článok pojednáva o podobnostiach a rozdieloch v účinnosti, bezpečnosti a znášanlivosti týchto štyroch inhibitorov DPP-4.

Kľúčové slová: inhibitory DPP-4 – vildagliptín – sitagliptín – saxagliptín – linagliptín – diabetes typu 2 – inkretínový systém – GLP-1

Úvod

Prijem živín stimuluje uvoľňovanie inkretínových hormónov glukózodependentného inzulínotropného polypeptidu (GIP) a glukagónu podobného peptidu 1 (GLP-1) do krvného obehu [1,2]. Medzi dôležité funkcie oboch inkretínov patrí potenciovanie sekrécie inzulínu závislej od glukózy z beta-buniek pankreasu a inhibícia sekrécie glukagónu, čo zasa znižuje pečenoú glukoneogénu [2]. Inkretínový efekt je výrazne znížený u pacientov s diabetes mellitus typu 2 (DM2T), prispieva k zhoršeniu sekrécie inzulínu a chronickej hyperglykémii [3]. Za normálnych fyziologických podmienok dipeptidylpeptidáza-4 (DPP-4) rýchlo odbúrava GIP aj GLP-1 [2]. Inhibícia DPP-4 je jednou z terapeutických možností na zníženie hyperglykémie u pacientov s DM2T. DPP-4 je serínová proteáza so 766 aminokyselinami asociovaná s membránou [4]. Enzým sa v hojnej miere vyskytuje v mnohých tkanivách, ako sú obličky, pečeň, črevá, slezina, lymfatické orgány, placenta, nadobličky a cievny endotel [4]. Inhibitory DPP-4 sú relatívne novou skupinou perorálnych liekov na zníženie hladiny cukru. Svoj hypoglykemický účinok realizujú nepriamo zvyšovaním plazmatickej koncentrácie, trvania a účinku inkretínov [2,4]. Inhibitory DPP-4 sú perorálne účinné lieky nízkej molekulovej hmotnosti, ktoré môžu inhibovať viac ako 90 % plazmatickej aktivity DPP-4 po dobu viac ako 24 hodín [4]. Tieto látky zvyšujú aktívne hladiny GLP-1 tým, že bránia ich rýchlemu odbúravaniu. Preto sú inhibitory DPP-4 závislé od endogénnej inkretínovej sekrécie a mohli by tak byť efektívne využité v skorých fázach vývoja DM2T, keď funkcie beta-buniek pankreasu ešte nie sú úplne vyčerpané [1,2,4].

Sitagliptín, vildagliptín, saxagliptín a linagliptín sú inhibitory DPP-4 v súčasnej dobe schválené Americkým

úradom pre potraviny (US FDA) a liečivá alebo Európskou agentúrou pre lieky, kým ostatné na schválenie ešte len čakajú alebo sú vo vývoji. Alogliptín je schválený iba v Japonsku a niekoľko ďalších inhibitorov DPP-4 vrátane denagliptínu a dutogliptínu je predmetom klinických testov [4]. Inhibitory DPP-4 sú perorálne účinné lieky nízkej molekulovej hmotnosti, ktoré môžu inhibovať viac ako 90 % plazmatickej aktivity DPP-4 po dobu viac ako 24 hodín [4]. Tieto látky zvyšujú aktívne hladiny inkretínov tým, že bránia ich rýchlemu odbúravaniu. Inhibitory DPP-4 sú tak závislé od endogénnej inkretínovej sekrécie a mohli by tak byť efektívne využité v skorých fázach vývoja DM2T, keď zásoby inzulínu v beta-bunkách pankreasu ešte nie sú úplne vyčerpané [4]. V klinických skúškach preukázali inhibitory DPP-4 priaznivý profil bezpečnosti a znášanlivosti u pacientov s DM2T [4]. Medzi ďalšie priaznivé účinky pozorované na zvieratách a v *in vitro* štúdiách patrí inhibícia apoptózy beta-buniek [5] spôsobená glukotoxicitou alebo lipotoxicitou [6], modulácia beta-buniek a proliferácia buniek Langerhansových ostrovčekov [7].

V nedávnej metaanalýze 19 štúdií zahŕňajúcich 7 136 pacientov randomizovaných na inhibitor DPP-4 a 6 745 pacientov užívajúcich iný hypoglykemický liek sa konštatovalo, že pri monoterapii je metformín účinnejší pri znižovaní HbA_{1c} a telesnej hmotnosti než inhibitory DPP-4, je však spojený s vyššou incidenciou hnačky, nevoľnosti a vracania [8]. Zdá sa, že v kombinácii s metformínom majú inhibitory DPP-4 podobnú glykemickú účinnosť ako deriváty sulfonylmočoviny, ale bez rizika prírastku telesnej hmotnosti a hypoglykémie [8]. Preto sa inhibitory DPP-4 môžu používať v druhej línii liečby u pacientov

s diabetom typu 2, u ktorých sa nedarí dosiahnuť cieľové hodnoty glykémie užívaním samotného metformínu, alebo ako monoterapia u pacientov, ktorí metformín netolerujú [8]. Dlhodobú bezpečnosť všetkých inhibítorov DPP-4 musia ešte potvrdiť prebiehajúce štúdie.

Inhibitory DPP-4 dostupné v súčasnosti

Vyvinulo sa niekoľko inhibítorov DPP-4 vrátane vildagliptínu, sitagliptínu, saxagliptínu a linagliptínu. Inhibitory DPP-4 sa pri perorálnom podávaní rýchlo vstrebávajú a maximálna koncentrácia sa pozoruje do 1–2 hodín od podania [4]. Udávaná biologická dostupnosť inhibítorov DPP-4 po perorálnom podaní je viac ako 80 % [4]. Vildagliptín je hydrolyzovaný na neaktívne látky vylučované obličkami do moču a približne 20 % vildagliptínu sa z tela vylučuje bezo zmien [4]. Naproti tomu sitagliptín sa prevažne vylučuje obličkami vo forme molekúl a renálna insuficiencia preto môže zvýšiť hladinu sitagliptínu v obehu [9], čo vedie k abnormálnym koncentráciám lieku v plazme. Predávkovanie sitagliptínom môže prípadne viesť k hypoglykémii [4,9]. Saxagliptín sa metabolizuje predovšetkým v pečeni, kým aktívna látka, nekonvertovaný saxagliptín a ďalšie metabolity sa vylučujú obličkami [4]. Pečeňová nedostatočnosť preto pravdepodobne farmakokinetiku týchto látok neovplyvňuje. Riziko liekovej interakcie sa u pacientov užívajúcich inhibitory DPP-4 nejaví ako významný problém [4,9]. Linagliptín je inhibitor DPP-4 na báze xantínov, vylučovaných najmä v stolici [10].

Vildagliptín

Vildagliptín bol prvým vyvinutým inhibítorom DPP-4, ktorý v Európskej únii v roku 2008 schválili ako druhý inhibitor DPP-4 (po sitagliptíne) [4]. Vildagliptín má vysokú afinitu na DPP-4, zvyšuje hladinu GLP-1 nalačno a po jedle a indukuje citlivosť pankreatických beta-buniek na glukózu a inzulín [11]. Vildagliptín tiež významne znižuje postprandiálnu lipémiu a zvyšuje uvoľňovanie inzulínu pri súčasnom znížení koncentrácie glukagónu, a to najmä po jedle [4,12]. To spôsobuje zníženie pomeru glukagón – inzulín a výrazne znižuje endogénnu produkciu glukózy tak v postprandiálnej, ako aj v postabsorpčnej fáze [12]. V najrozsiahlejšom programe klinických skúšaní inhibítorov triedy DPP-4 sa preukázalo, že vildagliptín spôsobuje významné zlepšenie kompenzácie diabetu u pacientov s DM2T, keď sa podáva samostatne alebo v kombinácii s ďalšími hypoglykemikami, ako napríklad metformín [4]. Vildagliptín zlepšuje pankreatické funkcie beta buniek u pacientov s DM2T bez rizika nárastu hmotnosti [4]. Okrem toho sa u pacientov liečených vildagliptínom významne znižujú plazmatické koncentrácie proinzulínu [11]. Vildagliptín môže znížiť lipolýzu, ako aj postprandiálnu hypertriacylglycerolémiu [4]. Dôležité je, že v nedávnej pilotnej štúdii u ľudí sa preukázalo, že vildagliptín zlepšuje periférne využitie glukózy a inzulínovej senzitivity [13].

Sitagliptín

Sitagliptín je prvý inhibitor DPP-4 s osvedčením US FDA pre monoterapiu DM2T, ktorý sa tiež môže podávať v kombinácii s metformínom alebo glitazónom, keď cieľové hodnoty glykémie nemožno dosiahnuť pomocou metformínu a úpravy životného štýlu [4]. Z informácií z poslednej doby vyplýva, že sitagliptín sa môže pridávať k metformínu, ku glitazónu alebo k sulfonylmočovine, alebo do trojkombinácie s metformínom a sulfonylmočovinou, nie však s glinidom [4]. Ak sa sitagliptín podáva ako monoterapia, vyvoláva významnú, 80% až 96% inhibíciu aktivity DPP-4, čo vedie k zvýšenej odpovedi GLP-1 pri orálnom glukózovom tolerančnom teste [4]. Podávanie sitagliptínu potkanom s diabetom indukovaným streptozocínom, ktoré dostávali krmivo s vysokým obsahom tuku, spôsobilo veľké a výrazné zvýšenie počtu beta-buniek pankreasu v Langerhansových ostrovcích, čo viedlo k nárastu beta-buniek a zlepšeniu pomeru beta- a alfa- buniek [4,14]. Sitagliptín okrem toho bráni vzniku metabolických a hormonálnych porúch, zvýšenej apoptóze beta-buniek, steatóze pečene vyvolanej stravou bohatou na fruktózu u normálnych potkanov [14].

Celkovo teda sitagliptín znižuje HbA_{1c} a koncentráciu triacylglycerolov a voľných mastných kyselín v sére pacientov s DM2T.

Saxagliptín

Saxagliptín je neskoršie schválený selektívny a reverzibilný inhibitor DPP-4. Je ďalším silným inhibítorom DPP-4, ktorý vyžaduje asi 10-krát nižšie dávky ako vildagliptín alebo sitagliptín [4]. Pokiaľ ide o ďalšie inhibitory DPP-4, ukázalo sa, že saxagliptín účinne znižuje hyperglykémii u pacientov s DM2T, ktorí ho doposiaľ nedostávali, ale aj pri stratégiách kombinovanej liečby [4,8].

Niektoré štúdie skúmali účinnosť saxagliptínu a iných liekov u nedostatočne kontrolovaných pacientov s DM2T, pokiaľ ide o stupeň zníženia HbA_{1c}. Podávanie saxagliptínu v dávkach 2,5–10 mg raz denne v kombinácii s metformínom viedlo k štatisticky významnému zníženiu HbA_{1c} v porovnaní s placebom [4]. Podľa zverejnených údajov pacienti znášajú saxagliptín dobre, pretože nespôsobuje významnú hypoglykémii a nárast hmotnosti, a je teda podobný ostatným schváleným inhibítorom DPP-4 [4].

Linagliptín

Linagliptín, veľmi účinný a dlhodobopôsobiaci nepeptidomimetický inhibitor DPP-4 na báze xantínu, bol nedávno schválený pre liečbu DM2T v Spojených štátoch [4]. Na zvieratách a v štúdiách *in vitro* sa pri linagliptíne preukázala väčšia inhibícia DPP-4 ako pri alogliptíne, saxagliptíne, sitagliptíne alebo vildagliptíne [14]. Po vstrebaní sa linagliptín viaže na plazmatické bielkoviny v závislosti od koncentrácie a dáva lieku nelineárny farmakokinetický profil [14]. Na rozdiel od iných inhibítorov DPP-4 vylučovaných obličkami je linagliptín

vylučovaný prevažne v stolici [10]. Vysoký terapeutický index a bezpečnostný profil podobný placebo podporujú u pacientov s DM2T dávkovanie raz denne bez požiadavky na úpravy dávkovania u pacientov s poruchou funkcie obličiek [15].

Rozdiely medzi inhibítormi DPP-4 z hľadiska inhibície DPP-4

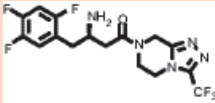
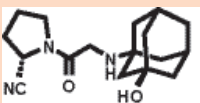
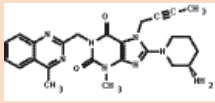
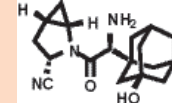
Inhibitory DPP-4 vykazujú významnú štrukturálnu heterogenitu, čo by mohlo mať za následok rozličné farmakologické vlastnosti [15]. Na farmakokinetickej úrovni sú medzi inhibítormi DPP-4 dôležité rozdiely vrátane polčasu, systémovej expozície, biologickej dostupnosti, väzby na bielkoviny, metabolizmu, prítomnosti aktívnych metabolitov a ciest vylučovania (tab). Tieto rozdiely by mohli byť relevantné, a to najmä u pacientov s poškodením obličiek alebo pečene, a pri zvažovaní kombinovanej terapie. Na farmakodynamickej úrovni dostupné údaje zatiaľ ukazujú na podobný účinok inhibítorov DPP-4 na zníženie hladiny cukru [15,16], a to buď v monoterapii alebo v kombinácii s inými hypoglykemikami, podobne neutrálny účinok na hmotnosť a porovnateľný profil bezpečnosti a znášanlivosti [17]. Údaje o neglykemických parametroch vrátane účinkov na krvný tlak, endotelové funkcie, lipidové parametre, cirhózou pečene a zápal sú sporé a v súčasnej dobe porovnanie medzi inhibítormi DPP-4 neumožňujú [17].

Molekulárne štruktúry a farmakokinetika inhibítorov DPP-4 je odlišná (tab). Mechanizmus účinku rôznych inhibítorov DPP-4 sa však zdá byť podobný. Všetky z uvedených terapií inhibujú aktivitu DPP-4 o viac ako 80 %, čo je úroveň inhibície, pri ktorej prichádza k maximálnemu zníženiu hladiny glukózy.

Sitagliptín a linagliptín sú kompetitívne antagonisti DPP-4, kým vildagliptín, rovnako ako saxagliptín, sú substrátmi pre DPP-4, čím inhibujú cieľovú molekulu [4]. Inhibitory DPP-4 sa môžu tiež líšiť metabolizáciou a spôsobom vylučovania. Vildagliptín sa pred vylúčením metabolizuje v obličkách, saxagliptín sa čiastočne metabolizuje v pečeni a sitagliptín je pred vylúčením obličkami vo veľkej miere nemetabolizovaný [15,16]. Sitagliptín je síce schválený pre použitie u pacientov s renálnou insuficienciou, ale u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek je potrebné zníženie dávky. Sitagliptín by sa mal znížiť na 50 mg denne pri klírense kreatinínu 30 až < 50 ml/min a až na 25 mg denne pri klírense kreatinínu < 30 ml/min [16]. Sitagliptín neindukuje systém CYP3A4 a nepredpokladá sa jeho interakcia s liekmi metabolizovanými touto cestou [16]. Nežiaduce liekové interakcie sa nepozorovali ani v štúdiách hodnotiacich kombinácie s glyburidom, metformínom, rosiglitazónom a pioglitazónom [15]. Metabolizmus liekov sa nelíši medzi obéznymi a štíhlymi subjektmi, ani medzi pacientmi z rôznych etnických skupín, vrátane subjektov z Japonska, Kórey, Číny a Indie s podobnou aktivitou vo všetkých týchto skupinách [16].

Vildagliptín môže byť predpísaný v dávke 50 mg 1-krát alebo 2-krát denne [15,16]. Vildagliptín sa nedávno skúmal u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou renálnou dysfunkciou [18,19]. Tieto štúdie ukázali, že vildagliptín v dávke 50 mg 1-krát denne je bezpečný a účinný u pacientov s poruchou funkcie obličiek [18]

Tab. Podobnosti a rozdiely medzi inhibítormi DPP-4 sitagliptín, vildagliptín, linagliptín a saxagliptín
Upravené podľa [15]

	sitagliptín	vildagliptín	linagliptín	saxagliptín
chemická štruktúra				
väzba substrátu	nekovalentná	kovalentná	nekovalentná	kovalentná
doba trvania väzby substrátu	veľmi krátka	~ 55 min.	krátka	> 30 min.
podávanie	perorálne, OD	perorálne, BID	perorálne, OD	perorálne, OD
terapeutická dávka	100 mg	2 x 50 mg	5 mg	5 mg
renálny klírens (%)	70	31	NA	5
zníženie dávky pri poruche funkcie obličiek	áno	nie	nie	áno
vylučovanie stolicou (%)	13	4	22	> 90
klinické účinky		zníženie HbA _{1c} , zlepšenie postprandiálnej glukózy lepší účinok GLP-1 potlačenie glukagónu, potlačenie endogénnej produkcie glukózy		
ďalšie výhody		znížená priemerná amplitúda glykemickej variability (MAGE) zlepšenie inzulín. senzitivity	zlepšenie inzulínovej senzitivity	

vrátane pacientov na hemodialýze [19]. Podobne ako sitagliptín sa vylučuje prevažne močom [15]. Metabolizmus sa odohráva na úrovni obličiek a nie cez systém CYP3A4, takže vildagliptín nemá vplyv na tento enzymatický systém [16]. Súčasné podávanie metformínu a vildagliptínu u pacientov s DM2T malo za následok malé a klinicky nevýznamné účinky na farmakokinetiku jednotlivých liekov; ani jeden z týchto liekov však nevyžadoval úpravu dávky pri súčasnom podávaní druhého [16]. Významné liekové interakcie s vildagliptínom sa nepozorovali v štúdiách s glyburidom, pioglitazónom, ramiprilom, amlodipínom, valsartanom, simvastatínom, digoxínom ani warfarínom [16]. Metabolizmus liekov sa nezdá byť ovplyvnený pohlavím, indexom telesnej hmotnosti alebo etnickým pôvodom [15,16]. Na rozdiel od sitagliptínu a vildagliptínu sa saxagliptín metabolizuje cez CYP 3A4/A5 [15]. Po podaní 5 mg inhibítora DPP-4 pri linagliptíne bolo renálne vylučovanie nezmeneného lieku nižšie ako 1 % [15]. Keďže absolútna biologická dostupnosť bola stanovená na cca 30 %, renálna exkrécia je vedľajšou cestou eliminácie linagliptínu v terapeutických dávkach (na rozdiel od iných inhibítorov DPP-4), takže úprava dávkovania linagliptínu nie je u pacientov s poruchou obličiek potrebná [15]. Treba ešte určiť, či sa tieto rozdiely v profile štyroch aktuálne dostupných inhibítorov DPP-4 premietajú aj do klinicky významných rozdielov v profile účinnosti a bezpečnosti u pacientov s DM2T. Najviditeľnejší rozdiel v klinickej praxi je v tom, že denná dávka vildagliptínu by sa mala rozdeliť na dve časti (2 × 50 mg), zatiaľ čo iné gliptíny sa podávajú raz denne (sitagliptín 100 mg/deň, saxagliptín 5 mg/deň, linagliptín 5mg/deň). Účinnosť jednotlivých inhibítorov DPP-4 je ťažké porovnávať, pretože získané údaje pochádzajú z jednotlivých randomizovaných klinických štúdií. Poznatky z poslednej doby však ukazujú na to, že v porovnaní s ostatnými inhibítormi DPP-4 je zlepšenie HbA_{1c} pri vildagliptíne výraznejšie pri určitej východiskovej hodnote HbA_{1c} [20].

Priame porovnanie sitagliptínu a vildagliptínu

Keďže sitagliptín (ako kompetitívny antagonist DPP-4) a vildagliptín, ktorý funguje ako substrát pre DPP-4, majú odlišné farmakokinetiky, uvažuje sa o rozdieloch v klinicky relevantných parametroch kontroly glykémie [15,16]. Preto sa v nedávnej štúdií zahŕňajúcej celkovo 38 jedincov porovnávala na denných výkyvoch glukózy v krvi u pacientov s DM2T účinnosť sitagliptínu v dávke 100 mg 1-krát denne s účinnosťou vildagliptínu 50 mg 2-krát denne [21]. Do štúdie boli zahrnutí pacienti s DM2T, ak ich glykémia nebola adekvátne upravená metformínom. Charakteristika metabolizmu glukózy vychádzala z 48-hodinového priebežného subkutánneho monitorovania glukózy (CSGM) po dobu 3 mesiacov [21]. Hoci rozdiely medzi sitagliptínom a vildagliptínom z hľadiska účinku pri zlepšovaní koncentrácie glukózy nalačno, postprandiálnej glukózy a priemernej koncentrácie glukózy v plazme boli


nepostrehnuteľné, stredná amplitúda glykemického variability (MAGE) bola signifikantne vyššia v skupine so sitagliptínom než v skupine s vildagliptínom [21]. Rozdiely v zlepšovaní MAGE môžu súvisieť s významne výraznejším nárastom aktivity GLP-1 v interprandiálnom období u pacientov liečených vildagliptínom v porovnaní s pacientmi liečenými sitagliptínom [21]. U subjektov liečených vildagliptínom v porovnaní so subjektmi liečenými sitagliptínom bola tiež viac potlačená sekrecia glukagónu súvisiaca s jedlom [21]. Rozdiel medzi sitagliptínom a vildagliptínom z hľadiska zlepšenia diurnálnej variability glukózy môže byť klinicky dôležitý, pretože je stále viac dôkazov, že glykemické poruchy, ako je rýchle kolísanie glykémie počas dňa, by mohli zohrávať dôležitú úlohu v rozvoji metabolických a kardiovaskulárnych komplikácií [21,22]. Glykemická variabilita je u kriticky chorých pacientov spojená s mortalitou [22]. V rozsiahlom prieskume viac ako 4 000 osôb vyžadujúcich intenzívnu starostlivosť sa preukázalo, že s väčším kolísaním glukózy počas dňa je spojená vyššia mortalita, a to aj po korekcii na závažnosť ochorenia [22]. Účinky väčších výkyvov glukózy nezáviseli od DM2T [22]. Z týchto štúdií možno vyvodit' záver, že minimalizácia priemernej amplitúdy glykemických variácií môže mať významný pozitívny vplyv na výsledky pacientov s DM2T.

Zhrnutie a závery

Potreba účinných a bezpečných inováčných stratégií na zlepšenie starostlivosti o pacientov s diabetom typu 2 ešte stále nie je dostatočne uspokojená. Boli vyvinuté nové zlúčeniny na zlepšenie glukózou indukovanej sekrecie inzulínu a kontroly glukózy bez zvýšeného rizika vyvolania hypoglykémie alebo nárastu hmotnosti. Inhibítory dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4) sú nové perorálne antidiabetiká, ktoré môžu byť použité ako monoterapia alebo v kombinácii s inými antidiabetikami. Sitagliptín, vildagliptín, saxagliptín a linagliptín sú schválené v mnohých krajinách, a to buď ako jednotlivé prípravky, alebo v kombinácii s metformínom vo fixnej dávke. Vo všeobecnosti sú inhibítory DPP-4 účinné pri zlepšovaní hyperglykémie a sú dobre znášané bez navodenia hypoglykémie alebo nárastu hmotnosti. Medzi inhibítormi DPP-4 sú dôležité rozdiely vrátane polčasu, systémovej expozície, biologickej dostupnosti, väzby na bielkoviny, metabolizmu, prítomnosti aktívnych metabolitov a ciest vylučovania. Tieto rozdiely môžu vysvetliť rozdiely v účinnosti a bezpečnostnom profile jednotlivých inhibítorov DPP-4.

Reference | Literatura

- Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368(9548): 1696–1705.
- Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med* 2011; 124(Suppl 1): S3–S18.
- Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287(Suppl 2): E199–E206.
- Lotfy M, Singh J, Kalász H et al. Medicinal Chemistry and Applications of Incretins and DPP-4 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Open Med Chem J* 2011; 5(Suppl 2): 82–92.
- Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* 2003; 144(12): 5149–5158.
- Buteau J, El-Asaad W, Rhodes CJ et al. Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipototoxicity. *Diabetologia* 2004; 47(5): 806–815.
- Brubaker PL, Drucker DJ. Minireview: Glucagon-like peptides regulate cell proliferation and apoptosis in the pancreas, gut, and central nervous system. *Endocrinology* 2004; 145(6): 2653–2659.
- Karagiannis T, Paschos P, Paletas K et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344: e1369.
- Bergman AJ, Cote J, Yi B et al. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care* 2007; 30(7): 1862–1864.
- Heise T, Graefe-Mody EU, Hüttner S et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(8): 786–794.
- Ahren B, Pacini G, Tura A et al. Improved meal-related insulin processing contributes to the enhancement of B-cell function by the DPP-4 inhibitor vildagliptin in patients with type 2 diabetes. *Hormone Metab Res* 2007; 39(11): 826–829.
- 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: 12249–12255.
- Azuma K, Rádiková Z, Mancino J et al. Measurements of islet function and glucose metabolism with the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(2): 459–464.
- Thomas L, Eckhardt M, Langkopf E et al. (R)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (BI 1356), a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, has a superior potency and longer duration of action compared with other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 325(1): 175–182.
- Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(8): 648–658.
- Cox ME, Rowell J, Corsino L et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: safety, tolerability, and efficacy. *Drug Healthc Patient Saf* 2010; 2(1): 7–19.
- Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences. *Drugs* 2011; 71(11): 1441–1467.
- Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q et al. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(10): 947–954.
- Ito M, Abe M, Okada K, Sasaki H, Maruyama N, Tsuchida M, Higuchi T, Kikuchi F, Soma M. The dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor vildagliptin improves glycemic control in type 2 diabetic patients undergoing hemodialysis. *Endocr J* 2011; 58(11): 979–987.
- Aroda V et al. Poster Presentation 836. Presented at: 46th Scientific Sessions of the European Association for the Study of Diabetes; September 20–24, 2010; Stockholm, Sweden.
- Marfella R, Barbieri M, Grella R et al. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. *J Diabetes Complications* 2010; 24(2): 79–83.
- Krinsley JS. Glycemic variability and mortality in critically ill patients: the impact of diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3(6): 1292–1301.

Prof. Dr. med. habil. Matthias Blüher
 bluma@medizin.uni-leipzig.de

Doručené do redakcie 23. marca 2012
Prijaté do tlače po recenzii 5. apríla 2012