

Janusz Gumprecht

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4)

Cardiovascular safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Gumprecht J. Cardiovascular safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors. Clin Diabet 2015; 4, 6: 238–242. DOI: 10.5603/DK.2015.0027.

Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

Leki opierające się w swym działaniu na efekcie inkretyny nowym, tzw. gliptyny, czyli inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), stanowią współcześnie jeden z obiecujących wyborów terapeutycznych. Od dłuższego czasu wiadomo, że skutecznie poprawiają kontrolę glikemii, co znajduje odzwierciedlenie w istotnej redukcji odsetka HbA_{1c}, nie przyczyniają się do częstszego występowania hipoglikemii ani przyrostu masy ciała i nie wywołują istotnych działań niepożądanych. Ale czy te informacje wystarczają do określenia ich mianem bezpiecznych? Z pewnością nie, gdyż współcześnie bezpieczeństwo terapii hipoglikemizującej musi uwzględniać również i przede wszystkim aspekt wpływu na układ sercowo-naczyniowy. Gliptyny, oprócz działania przeciwcukrzycowego, mają wszechstronne działanie pleiotropowe, a dodatkowo są bezpieczne w aspekcie ryzyka sercowo naczyniowego, co udowodniono na podstawie dużych badań klinicznych, takich jak SAVOR-TIMI, EXAMINE czy najnowszego — badania TECOS. Przyszłość pokaże, czy długoterminowa obserwacja chorych leczonych przy zastosowaniu gliptyn, kolejne badania z ich udziałem potwierdzą dotychczasową wiedzę i oczekiwania związane z tą klasą leków.

Słowa kluczowe: DPP-4, bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe, cukrzyca typu 2

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Janusz Gumprecht
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze
Tel.: +48 (32) 271 25 11
Faks: +48 (32) 271 46 17
Nadesłano: 08.12.2015

Przyjęto do druku: 07.01.2016

ABSTRACT

Incretin-based agents, called gliptins or dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4), are currently considered a promising therapeutic option. It has been known for a long time that these drugs effectively improve glycaemic control, which is reflected by significant HbA_{1c} level reduction, without increasing the rate of hypoglycaemia or body weight gain, and that they do not have significant adverse effects. Is it however enough to consider them as 'safe'? No, certainly not. Currently, when assessing the safety of glucose-lowering drugs, the effect on cardiovascular system must be also (and first of all) taking into account. Except for glucose-lowering activity, gliptins have multiple pleiotropic effects and, additionally, are safe in terms of cardiovascular risk, which was proved based on the results from large clinical trials such as SAVOR-TIMI, EXAMINE and, the most recent, TECOS. The future will show whether long-term follow-up of patients treated with gliptins and the results of further trials will confirm current knowledge about DPP-4 inhibitors and expectations associated with this class of drugs.

Key words: DPP-4, cardiovascular safety, type 2 diabetes

Wstęp

Powikłania naczyniowe cukrzycy, pomimo upływu lat i towarzyszącego mu postępu zarówno w zakresie diagnostyki, jak i terapii, pozostają najistotniejszym problemem współczesnej diabetologii, w sposób zasadniczy wpływając na jakość życia chorych. Przyczyniają się one do zwiększenia zachorowalności i śmiertelności związanej z cukrzycą, a ostatecznie do skrócenia ocze-

kiwanej krzywej przeżycia w porównaniu z populacją ogólną. Kluczowym czynnikiem prowadzącym do wystąpienia i następnej progresji powikłań naczyniowych, poza wpływem szeroko rozumianych czynników środowiskowych oraz predyspozycją genetyczną, pozostaje w dalszym ciągu przewlekła hiperlikemia. Pomimo intensyfikacji terapii u większości pacjentów chorujących na cukrzycę obserwuje się niestety złe wyrównanie metaboliczne. Dlatego też, pomimo dostępności wielu grup leków doustnych, a także insulinoterapii, wciąż poszukuje się nowych leków przeciwcukrzycowych, jak najbardziej zbliżonych swym działaniem do ideału obserwowanego w warunkach fizjologii [1–4].

Podstawą zainteresowania glukagonopodobnym peptydem typu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) stała się obserwacja, że spożycie pokarmu lub dojelitowa podaż glukozy prowadzą do istotnie silniejszej stymulacji wydzielania insuliny przez komórki β wysp trzustki w porównaniu z obciążeniem glukozą podaną dożylnie. Powyższe zjawisko przyjęto określać mianem efektu inkretynowego.

Efekt inkretynowy odgrywa kluczową rolę w regulacji metabolizmu glukozy u osób zdrowych i jest on odpowiedzialny za około 50–70% odpowiedzi insulinowej na posiłek. Mediatorami powyższego efektu są aktywne peptydy wydzielane przez komórki jelitowe, spośród których najbardziej istotną rolę w stymulowanej posiłkiem sekrecji insuliny odgrywają GLP-1 oraz glukozozależny peptyd insulinotropowy (GIP, *glucose-dependent insulinotropic peptide*). U zdrowych osób uwalnianie GLP-1 w odpowiedzi na posiłek następuje bardzo szybko (poniżej 10 min) i jest skorelowane z wydzielaniem insuliny do układu krążenia wrotnego. U osób chorujących na cukrzycę typu 2 lub wykazujących nieprawidłową tolerancję glukozy reakcja ta jest nieprawidłowa, co przyczynia się do zmniejszenia wydzielania insuliny w odpowiedzi na posiłek [5–8].

Leczenie cukrzycy musi być dobrane indywidualnie dla każdego pacjenta zarówno w zakresie celu terapii, jak i możliwości jego osiągnięcia. Powinno ono uwzględniać różne mechanizmy prowadzące do wystąpienia choroby, wymaga stałej i ścisłej współpracy z chorym, musi również być wielokierunkowe oraz zgodne z obowiązującymi standardami postępowania. Dopasowując indywidualny schemat terapii, nie należy także zapominać o jakości życia pacjenta. Dążenie do normalizacji glikemii, tak bezpieczne, jak to tylko możliwe, ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu i hamowaniu postępu przewlekłych powikłań naczyniowych cukrzycy. Jednocześnie jednak wpływ intensywnej kontroli glikemii na ryzyko powikłań w zakresie dużych naczyń, w tym naczyń wieńcowych,

budzi wątpliwości. Zaprojektowane i przeprowadzone w celu udowodnienia korzystnego wpływu intensywnego leczenia cukrzycy na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród osób chorujących na cukrzycę typu 2 duże badania kliniczne — ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease-Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation*) oraz VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) — nie wykazały redukcji ryzyka powikłań w zakresie dużych naczyń w grupie chorych intensywnie leczonych przeciwcukrzycowo. Jedynie w badaniu ADVANCE zaobserwowano 12-procentowy trend w kierunku zmniejszenia liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie leczonej intensywnie. Co więcej, w badaniu ACCORD ujawniono większą śmiertelność w grupie osób leczonych intensywnie. Przyczyna tego zjawiska pozostaje nadal niewyjaśniona, jednak wyniki powyższych badań wpłynęły na zmianę obowiązujących wytycznych dotyczących celów leczenia cukrzycy typu 2. Uznano, iż wymagają one dużo większej indywidualizacji niż dotychczas. Każdorazowo należy uwzględnić stopień ryzyka niedocukrzeń, stopień edukacji chorego oraz wzajemne zależności korzyści i ryzyka z uzyskania określonego celu leczenia [9–13].

Cukrzyca typu 2 jest jednym z podstawowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Dane epidemiologiczne wskazują, że powikłania sercowo-naczyniowe odpowiadają za około 65% zgonów chorych na cukrzycę. Ponadto u 60% chorych ze zdiagnozowaną chorobą wieńcową, stabilną lub niestabilną, rozpoznaje się zaburzenia gospodarki węglowodanowej pod postacią nieprawidłowej glikemii na czczo, upośledzonej tolerancji glukozy czy jawnej cukrzycy typu 2.

W badaniach przeprowadzonych w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego bez wcześniejszego wywiadu w kierunku cukrzycy stwierdzono ją u 20–45% badanej populacji. Cukrzyca w tej grupie pacjentów występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn (41,6 vs. 30,7%). Haffner i wsp. już wiele lat temu opublikowali wyniki badań, które sugerowały uznanie cukrzycy za ekwiwalent choroby wieńcowej [10]. Poza obecnością cukrzycy *per se* ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych na cukrzycę jest podwyższone poprzez obecność innych czynników tego ryzyka [14–16].

Istotnym zagadnieniem w odniesieniu do nowych grup leków, jakimi w dalszym ciągu pozostają leki inkretynowe, jest zatem określenie zasad długoterminowej, bezpiecznej, dobrze tolerowanej i jednocześnie skutecznej terapii u chorych charakteryzujących się różnym stopniem zaawansowania powikłań naczyniowych, w tym przede wszystkim powikłań sercowo-

-naczyniowych. Nowe leki przeciwcukrzycowe nie powinny wpływać tylko na kontrolę glikemii, ale także przyczynić się do zmniejszenia chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2. Biorąc powyższe pod uwagę, w grudniu 2008 roku Komitet Naukowy *Food and Drug Administration* (FDA) opublikował wymogi określające konieczność oceny ryzyka sercowo-naczyniowego każdej nowej cząsteczki mającej zastosowanie w terapii cukrzycy typu 2. Rekomendacje te precyzują metodologię prowadzenia badań klinicznych i rejestru zdarzeń sercowo-naczyniowych określanych jako śmiertelność spowodowaną chorobami sercowo-naczyniowymi, zawał serca i/lub udar niedokrwieny niezakończone zgonem, a także hospitalizację z powodu ostrych zespołów wieńcowych oraz konieczność leczenia rewaskularyzacyjnego. Rekomendowane jest przeprowadzanie powyższych badań u chorych na cukrzycę ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, u pacjentów starszych > 65. roku życia oraz u pacjentów z dysfunkcją nerek przy założeniu, że powinny one trwać ≥ 2 lat [17].

Badania są zaprojektowane w celu wykazania braku wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego (bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego) leków przeciwcukrzycowych w porównaniu z placebo, jako jedna z alternatyw standardowego leczenia cukrzycy. Należy jednak podkreślić, że badania te nie są zaprojektowane w celu wykazania korzyści sercowo-naczyniowych w wyniku redukcji wartości hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe oraz korzyści sercowo-naczyniowe powinny być oceniane niezależnie od redukcji HbA_{1c} .

Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), określane także mianem gliptyn, stanowią grupę doustnych leków hipoglikemizujących, których mechanizm działania polega na konkurencyjnym zahamowaniu aktywności enzymu dipeptydylopeptydazy 4, co prowadzi do wzrostu stężenia hormonów inkretynowych, głównie GLP-1 i GIP. Zwiększają one w sposób zależny od glukozy wydzielanie insuliny przez komórki β oraz zmniejszają stężenie glukagonu. Poprawiają kontrolę glikemii, zarówno na czczo, jak i po posiłkach. Dostępne badania wskazują również na możliwą regenerację komórek β wysp trzustkowych. Grupę inhibitorów DPP-4 dostępnych w Polsce reprezentują cztery leki — sitagliptyna (Januvia — Merck Sharp & Dohme), wildagliptyna (Galvus — Novartis), saksagliptyna (Onglyza — Bristol Myers Squibb/AstraZeneca) i linagliptyna (Trajenta — Boehringer Ingelheim).

Jako klasa leków przeciwcukrzycowych, biorąc pod uwagę fakt, że ekspresję receptorów dla GLP-1 stwierdzono nie tylko w wyspach trzustkowych, ale także

w sercu, śródbłonku naczyń, przewodzie pokarmowym, ośrodkowym (podwzgórze) i obwodowym układzie nerwowym oraz w płucach i nerkach, oferują one niewątpliwie unikatowe korzyści dla chorych na cukrzycę typu 2, wykraczające poza wpływ na kontrolę glikemii [18, 19].

Wpływ na masę ciała

Otyłość jest jednym z głównych czynników ryzyka wystąpienia i progresji nie tylko cukrzycy typu 2, ale także chorób sercowo-naczyniowych *per se*. Wśród aktualnie stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 leków wiele sprzyja przyrostowi masy ciała (pochodne sulfonilomocznika, tiazolidinediony, insulina). Leki, których działanie opiera się na efekcie inkretynowym, mają obojętny wpływ na masę ciała bądź sprzyjają jej redukcji [5–7, 19–22].

Działanie przeciwmiażdżycowe

Inhibitory DPP-4 wpływają pozytywnie na niezależne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. U chorych na cukrzycę do czynników tych, poza zmiennością glikemii, należą poposiłkowe stężenie lipidów, nadciśnienie tętnicze, otyłość, insulinooporność i kompensacyjna hiperinsulinemia. Wszystkie one nasilają stres oksydacyjny oraz dysfunkcję śródbłonka, działają prozakrzepowo i prozapalnie oraz aktywują układ współczulny, a w konsekwencji stymulują proces aterosogenezy. Inhibitory DPP-4 korzystnie wpływają na parametry profilu lipidowego, obniżając stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, triglicerydów oraz poposiłkowe stężenie lipoprotein bogatych w triglicerydy, a także powodując wzrost stężenia lipoprotein HDL w surowicy krwi. Leki te oddziałują na obniżenie stężenia wysoko-czułego białka C-reaktywnego (hs-CRP, *high-sensitivity C-reactive protein*), zmniejszając aktywność inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*) i peptydu natriuretycznego (BNP, *B-type natriuretic peptide*) oraz podwyższając stężenie adiponektyny. Wpływ ten jest niezależny od redukcji masy ciała [21, 23–25].

Działanie hipotensyjne

Natywne GLP-1 wywiera działanie moczopędne i zwiększa wydalanie sodu w odpowiedzi na obciążenie objętościowe i wzrost osoczonego stężenia sodu, przez co, w ograniczonym stopniu, może wpływać na obniżenie ciśnienia tętniczego. W wyniku zastosowania inhibitorów DPP-4 również obserwuje się łagodne obniżenie ciśnienia tętniczego. W dostępnych badaniach redukcja ciśnienia skurczowego wynosiła 2–5 mm Hg ($p < 0,05$), podczas gdy nie wykazano wpływu na wartości ciśnienia rozkurczowego [21, 23–25].

Wpływ kardioprotekcyjny

Działanie kardioprotekcyjne opierające się na efekcie inkretynowym wykazano nie tylko w przypadku natywnego GLP-1, ale także peptydu GLP-1 (9–36), powstałego z GLP-1 (7–36) pod wpływem DPP-4. Jak stwierdzono, podanie GLP-1 (9–36) w czasie reperfuzji mięśnia sercowego poprawiało jego czynność w modelu zwierzęcym pozbawionym receptora GLP-1, zapewniając istotną ochronę przed uszkodzeniem niedokrwinnym/reperfuzyjnym, i indukowało rozszerzenie naczyń w mechanizmie związanym ze szlakiem tlenu azotu/cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP), niewymagającym czynnego receptora GLP-1.

W badaniu oceniającym wpływ inhibitorów DPP-4 na globalną funkcję lewej komory u pacjentów z niedokrwieniem mięśnia sercowego stwierdzono, że podanie leku istotnie poprawiało globalną i regionalną czynność lewej komory. Wykazano ponadto regenerację mięśnia sercowego w wyniku mobilizacji komórek macierzystych u pacjentów po zawale serca, u których zastosowano inhibitor DPP-4 i czynnik stymulujący wzrost granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*). Stwierdzono ponadto, że inhibicja DPP-4, powodując rozpad niektórych peptydów wazoaktywnych, jak neuropeptydu Y i neuropeptydu P, sprzyja rozszerzeniu naczyń krwionośnych i zmniejszeniu oporu obwodowego [21, 23–26].

Wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe

W opublikowanym w 2012 roku przeglądzie systematycznym, analizującym 18 randomizowanych badań klinicznych, w których wzięło udział niemal 8500 chorych na cukrzycę typu 2, spośród których prawie 5000 leczono inhibitorem DPP-4, a średni czas obserwacji wynosił 46 tygodni, wykazano, że leki te korzystnie wpływają na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w tej szczególnej populacji. Względne ryzyko dla niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych łącznie (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawał serca, ostry zespół wieńcowy, udar, arytmia i niewydolność serca) podczas obserwacji było istotnie niższe w grupie pacjentów stosujących inhibitor DPP-4 [ryzyko względne (RR, *relative risk*) 0,48; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,1–0,75, $p = 0,001$] niż w grupie osób stosujących inne terapie. Dla niezakończony zgonem zawału serca lub ostrego zespołu wieńcowego względne ryzyko wynosiło 0,4 i było znamienne niższe (95% CI 0,18–0,88, $p = 0,02$). Autorzy tego przeglądu systematycznego są jednak ostrożni w określeniu ostatecznych wniosków, sugerując, że uzyskana różnica nie musi być spowodowana zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego przez inhibitory DPP-4, ale być może wynika ze zwiększenia

tego ryzyka przez inne aktywne komparatory (pochodne sulfonilomocznika, tiazolidiendiony czy metforminę) [27].

Dlatego też ostateczna odpowiedź na pytanie, czy i w jakim stopniu terapia inhibitorami DPP-4 wpływa na powikłania sercowo-naczyniowe, będzie wypadkową wyników badań zaprojektowanych, zgodnie z rekomendacją FDA w celu prospektywnej oceny wpływu długoterminowego stosowania tej klasy leków na zdefiniowane punkty końcowe ryzyka sercowo-naczyniowego.

W 2013 roku opublikowano wyniki badania pierwszego z nich o akronimie SAVOR-TIMI 53 (*The Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus–Thrombolysis in Myocardial Infarction*). W tym wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu obejmującym 16 492 pacjentów oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania saksagliptyny w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami hipoglikemizującymi, w tym z insuliną, u chorych na cukrzycę typu 2 z $HbA_{1c} > 6,5\%$, w wieku > 40 lat, ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową lub co najmniej 2 czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Średni okres obserwacji wyniósł 2,1 roku. W badaniu tym wykazano, że saksagliptyna dołączona do standardowego leczenia hipoglikemizującego pacjentów obciążonych kardiologicznie nie przyczyniała się ani do zmniejszenia ani do zwiększenia ryzyka pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego definiowanego jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca czy udar niedokrwienno mózgu, spełniając tym samym kryterium „*non-inferiority*” względem placebo. W grupie leczonej saksagliptyną odnotowano natomiast większą częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca (3,5% vs. 2,8%; RR 1,27; 95% CI 1,07–1,51; $p = 0,007$). Należy jednak podkreślić, że u pacjentów z największym ryzykiem hospitalizacji uprzednio stwierdzono niewydolność serca, podwyższone stężenie peptydu natriuretycznego lub przewlekłą chorobę nerek.

Hospitalizacje z powodu hipoglikemii wystąpiły z podobną częstością w obu grupach, jednak w grupie saksagliptyny u znacząco większej liczby pacjentów odnotowano przynajmniej jeden epizod hipoglikemii [1264 pacjentów (15,3%) vs. 1104 pacjentów (13,4%); $p < 0,001$]. Ciężkie epizody hipoglikemii odnotowano u 177 chorych (2,1%) w grupie saksagliptyny w porównaniu z 140 (1,7%) w grupie placebo ($p = 0,047$) [28].

Alogliptyna była kolejnym inhibitorem DPP-4, w przypadku którego opublikowano badania dotyczące bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego spełniające wymogi FDA. Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo i podwójnie zaślepienie badanie

o akronimie EXAMINE (*Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes*) objęło obserwacją 5380 pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2 obciążonych wywiadem w kierunku wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego (zawał serca lub dławica piersiowa), do którego doszło w okresie 15–90 dni poprzedzających kwalifikację do badania. Średni okres obserwacji wyniósł 1,5 roku. Pierwszorzędowy punkt końcowy, definiowany jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem oraz udar mózgu niezakończony zgonem występowały z podobną częstością w obu obserwowanych grupach. Nie wykazano też istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania drugorzędowego punktu końcowego, który obejmował dodatkowo konieczność rewaskularyzacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej. Częstość występowania epizodów hipoglikemii była porównywalna w grupie otrzymującej aktywny lek w odniesieniu do placebo jako komparatora. W 2015 roku ukazały się dodatkowo wyniki analizy *post-hoc*, które nie wykazały istotnych różnic w występowaniu złożonego punktu końcowego obejmującego śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizację z powodu niewydolności serca. Ograniczeniem cytowanego badania wydaje się jednak stosunkowo krótki okres obserwacji [29].

W 2015 roku opublikowane także wyniki kolejnego badania — TECOS (*The Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin*) — określającego bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe u pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2 poddanych terapii sitagliptyną. W tym, podobnie jak badania SAVOR-TIMI oraz EXAMINE, randomizowanym, podwójnie zaślepionym i prospektywnym badaniu obserwacji poddano 14 671 chorych na cukrzycę typu 2 obciążonych wyjściowo powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy zdefiniowano jako zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem oraz hospitalizację z powodu niestabilnej dławicy piersiowej. Średni okres obserwacji był najdłuższy z dotychczasowych i wyniósł 3 lata. Pierwszorzędowy punkt końcowy w grupie leczonej sitagliptyną nie różnił się istotnie w porównaniu z komparatorem, spełniając założenie „*non-inferiority*”. Podobnie częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca w obu grupach była podobna (RR 1,00, 95% CI 0,83–1,20, $p = 0,98$). Dodanie do stosowanej terapii sitagliptyny nie wpływało także na wzrost ryzyka hipoglikemii [30].

W 2010 roku rozpoczęło się kolejne badanie dotyczące najmłodszego z zarejestrowanych preparatów inhibitorów DPP-4, linagliptyny. Badanie o akronimie CAROLINA (*Cardiovascular Outcome Study of Li-*

nagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes) to wieloośrodkowa, randomizowana, podwójnie zaślepiona i kontrolowana placebo obserwacja, mająca ocenić, według podobnych kryteriów pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych co badania TECOS, SAVOR-TIMI 53 oraz EXAMINE (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca i udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej), skuteczność i bezpieczeństwo terapii linagliptyną u chorych na cukrzycę typu 2 w wieku 40–85 lat, z udokumentowaną chorobą sercowo-naczyniową lub co najmniej 2 czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Zakończenie i publikacja wyników tego badania są zaplanowane na rok 2018. Należy jednak podkreślić, że jedynie w tym spośród cytowanych wyżej badań zamiast placebo jako punktu odniesienia zostanie zastosowany aktywny komparator dla linagliptyny w postaci glimepirydu. Dostępne dotychczas badania RCT (*randomized controlled trials*) dotyczące linagliptyny, a obejmujące obserwacją ponad 9000 chorych na cukrzycę typu 2, wskazują jednoznacznie na brak zwiększonego ryzyka sercowego nie tylko względem grupy placebo ale także, co szczególnie istotne, względem aktywnych komparatorów [31].

Podsumowanie

W podsumowaniu należy podkreślić, że chociaż inhibitory DPP-4 oferują niewątpliwie unikatowe korzyści dla chorych na cukrzycę typu 2, wykraczające poza wpływ na kontrolę glikemii, to jednak wiedza o możliwościach pełnego wykorzystania terapeutycznego osi inkretynowej, w tym także potencjalnego wpływu protekcyjnego na układ sercowo-naczyniowy, wymaga dalszych badań. Na podstawie analizy dostępnych danych klinicznych można stwierdzić, że leki te obniżają ciśnienie tętnicze, poprawiają frakcję wyrzutową lewej komory, wpływają korzystnie na parametry gospodarki lipidowej oraz poprawiają funkcję śródbłonka, jednak to kolejne badania z udziałem inhibitorów DPP-4 jednoznacznie odpowiedzą, na ile długotrwałe leczenie tą klasą leków przeciwcukrzycowych przekłada się na rzeczywistą redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego.

PIŚMIENICTWO

1. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
2. Koro C.E., Bowlin S.J., Bourgeois N., Fedder D.O. Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report. *Diabetes Care* 2004; 27: 17–20.
3. Saydah S.H., Fradkin J., Cowie C.C. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004; 291: 335–342.

4. DeFronzo R.A. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131: 281–303.
5. Holst J.J., Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004; 287: E199–E206.
6. Nauck M., Stockmann F., Ebert R., Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29: 46–54.
7. Shuster L.T., Go V.L.W., Rizza R.A., O'Brien P.C., Service F.J. Incretin effect due to increased secretion and decreased clearance of insulin in normal humans. *Diabetes* 1988; 37: 200–203.
8. Drucker D.J. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2929–2940.
9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
10. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2560–2572.
11. Nilsson P.M. ACCORD and Risk-Factor Control in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1628–1630.
12. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., Reda D., Emanuele N. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 129–139.
13. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2545–2559.
14. Franklin K., Goldberg R.J., Spencer F. i wsp. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 1457–1463.
15. Hasdai D., Behar S., Wallentin L. i wsp. A prospective survey of characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1190–1201.
16. Haffner S.M., Lehto S., Rönnemaa T., Pyörälä K., Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 229–234.
17. US FDA. Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes (December), 2008. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>.
18. Hinnen D., Nielsen L.L., Waninger A., Kushner A. Incretin Mimetics and DPP-IV Inhibitors: New Paradigms for the Treatment of Type 2 Diabetes. *J. Am. Board Fam. Med.* 2006; 19: 612–620.
19. Ahre 'n B., Landin-Olsson M., Jansson P., Svensson M., Holmes D., Schweizer A. 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.
20. Pratley R.E., Gilbert M. Targeting Incretins in Type 2 Diabetes: Role of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors. *Rev. Diabet. Stud.* 2008; 5: 73–94.
21. Ussher J.R., Drucker D.J. Cardiovascular Biology of the Incretin System. *Endocrine Reviews* 2012; 33: 187–215.
22. Amori R.E., Lau J., Pittas A.G. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 2007; 298: 194–206.
23. Simsek S., de Galan B.E. Cardiovascular protective properties of incretin-based therapies in type 2 diabetes. *Curr. Opin. Lipidol.* 2012; 23: 540–547.
24. Mannucci E., Dicembrini I. Incretin-based therapies and cardiovascular risk. *Curr. Med. Res. Opin.* 2012; 28: 715–721.
25. Matsubara J., Sugiyama S., Akiyama E. i wsp. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, improves endothelial dysfunction in association with its anti-inflammatory effects in patients with coronary artery disease and uncontrolled diabetes. *Circulation Journal* 2013; 12: 1168.
26. Shah Z., Pineda C., Kampfrath T. i wsp. Acute DPP-4 inhibition modulates vascular tone through GLP-1 independent pathways. *Vascular Pharmacology* 2011; 55: 2–9.
27. Patil H.R., Al Badarin F.J., Shami H.A. i wsp. Meta-Analysis of Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2012; 15: 826–833.
28. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. i wsp. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine* 2013; 369: 1317–1326.
29. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. i wsp. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1327–1335.
30. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W. i wsp. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 232–242.
31. Rosenstock J., Marx N., Neubach D. i wsp. Cardiovascular safety of linagliptin in type 2 diabetes: a comprehensive patient-level pooled analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovasc. Diabetol.* 2015; 14: 57. doi: 10.1186/s12933-015-0215-2.