

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA
FACULTATEA DE MEDICINĂ**



**Studiu clinic asupra eficienței terapeutice a
unor inhibitori de dipeptidil peptidază 4,
în diabetul zaharat tip 2**

Conducător științific:

Prof. Univ. Dr. POPESCU FLORICA

Doctorand:

Dr. Rigas Nikolaos

CRAIOVA

2012

CUPRINS

1. INTRODUCERE	3
2. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII PRIVIND TERAPIA INCRETINICĂ ȘI DIABETUL ZAHARAT DE TIP 2.....	4
2.1 Diabetul zaharat de tip 2- epidemiologie și necesitatea unor noi opțiuni terapeutice.....	4
2.1.1 Acțiunea Glucagon-like peptide-1(GLP-1)	6
2.1.2 Dipeptidil-peptidaza IV	6
2.2 Terapia incretinică: asemănări și deosebiri	7
2.3 Indicațiile terapiliilor bazate pe incretine în ghidurile de tratament pentru DZ tip 2.....	8
3. CONTRIBUȚII PROPRII.....	10
3.1 Motivarea studiului și ipoteza de lucru	10
3.2 Scopul și obiectivele studiului.....	12
3.3 Material și metode.....	12
3.3.1 Caracteristicile pacienților investigați, organizarea studiului, criteriile de includere și criteriile de excludere.....	12
3.3.2 Metode de investigație	14
3.3.2.1 Anamneza.	14
3.3.2.2 Examenul clinic.	14
3.3.2.3 Investigații de laborator.	14
3.3.2.4 Oscilometria	15
3.3.2.5 Urmărirea profilului de siguranță	15
3.3.3 Metode de prelucrare statistică	16
3.4 REZULTATE.....	17
3.4.1 Caracteristicile demografice și antropometrice ale pacienților incluși în studiu	17
3.4.2 Influența tratamentului cu inhibitori de dipeptidil peptidază-4 asupra parametrilor biochimici sanguini.....	18
3.4.2.1 Caracteristicile parametrilor metabolismului glucidic	18
3.4.2.2 Caracteristicile parametrilor metabolismului lipidic	19
3.4.2.3 Caracteristicile albuminuriei și oscilometriei.....	20
3.4.2.4 Caracteristicile ureei, creatininei și acidului uric.....	20
3.4.2.5 Caracteristicile parametrilor metabolismului glucidic, pe subgrupuri de pacienți.	21

3.4.3 Caracteristici ale valorilor tensiunii arteriale	21
3.4.4 Caracteristici ale examenului fundului de ochi	22
3.4.5 Profilul de siguranță al terapiei cu inhibitori de DDP-4	22
3.5 DISCUȚII	23
3.5.1 Analiza comparativă a parametrilor metabolismului glucidic, la întregul lot de pacienți	23
3.5.2 Analiza comparativă a eficacității sitagliptinei comparativ cu vildagliptina, asupra parametrilor metabolismului glucidic	25
3.5.3 Analiza acțiunii inhibitorilor de DPP-4 asupra tensiunii arteriale	27
3.5.4 Analiza comparativă a parametrilor metabolismului lipidic, la întregul lot de studiu	28
3.5.5 Analiza evoluției albuminuriei, în timpul terapiei cu inhibitori de DPP-4	30
3.5.6 Profilul de siguranță al tratamentului cu inhibitori de DDP-4	31
4. CONCLUZII FINALE	31
LISTA ABREVIERILOR	34
Bibliografie selectivă	35

1. INTRODUCERE

Diabetul zaharat a devenit o problemă de importanță majoră pentru individ, medicină și societate. Aceasta pentru că este o boală tot mai frecventă, de lungă durată și devastatoare, dacă nu este bine gestionată. Prin urmare, impactul său este multiplu: epidemiologic, biologic, socio-familial, economic, etc.

În 2005 au fost introduse noi opțiuni terapeutice pentru diabetul zaharat de tip 2 (DZ tip 2), bazate pe acțiunea hormonului incretinic glucagon-like peptid-1 (GLP-1). Terapiile bazate pe incretine sunt împărțite în 2 clase (1) agoniști ai receptorului GLP-1, injectabili, care acționează doar pe receptorul GLP-1 și (2) inhibitorii de dipeptidil-peptidază 4 (DPP-4), ca medicație orală, care crește nivelul GLP-1 endogen și al altor hormoni, prin inhibiția degradării enzimei DPP-4.

În tratamentul DZ tip 2 terapiile bazate pe incretine sunt atractive și des folosite datorită acțiunii și profilului terapeutic sigur. Stimularea secreției de insulină și inhibiția celei de glucagon de către agenții menționați mai sus, se produc printr-un mecanism dependent de glucoză. Deci, terapia bazată pe incretine nu prezintă riscuri de hipoglicemie. Agoniștii receptorilor permit scăderea în greutate; inhibitorii de DPP-4 nu au nici un efect asupra greutății corporale.

În prima parte a tezei am realizat o trecere în revistă, care aduce o vedere de ansamblu asupra fiziologiei incretinelor, mecanismului lor de acțiune, substanțelor implicate în acest sistem și datelor clinice actuale, în ceea ce privește terapia bazată pe incretine, în tratamentul DZ tip 2.

2. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII PRIVIND TERAPIA INCRETINICĂ ȘI DIABETUL ZAHARAT DE TIP 2

2.1 Diabetul zaharat de tip 2- epidemiologie și necesitatea unor noi opțiuni terapeutice

Incidența și prevalența diabetului zaharat de tip 2 (DZ tip 2) crește foarte mult la nivel mondial, mai ales în țările în care stilul de viață este sedentar iar dieta este bogată în calorii și compusă din alimente ieftine. Se așteaptă o creștere dublă a prevalenței în următorii 20 de ani. Se estimează că 440 milioane de persoane vor fi diagnosticate cu DZ tip 2 până în 2030 (Federația Internațională de Diabet 2009).¹ Mai mult, DZ tip 2 își schimbă prevalența afectând din ce în ce mai mult categorii tinere din populație, cu o incidență mare și în creștere la copii și adolescenți.²

Prevalența diabetului zaharat diferă semnificativ în funcție de populația studiată, vârstă, sex, statutul socio-economic și stilul de viață. Predicțiile pentru anul 2025 sunt îngrijorătoare și conform aprecierilor Asociației Americane de Diabet, prevalența diabetului zaharat va atinge 9%. Un element important, care a dus în ultimii ani la creșterea incidenței bolii, a fost reprezentat de urmărirea mai atentă a populației și de îmbunătățirea metodelor de diagnostic. Cu toate acestea, există cel puțin 30% din cazuri cu diabet zaharat tip 2 (DZ tip 2) nediagnosticat.³

Impactul diabetului zaharat asupra populației este enorm datorită complicațiilor cronice (în principal cardiovasculare) pe care acesta le poate genera. Complicațiile cronice, odată apărute, scad calitatea vieții, capacitatea funcțională, autonomia pacienților, cresc numărul zilelor de spitalizare, a consultațiilor medicale și a cheltuielilor pentru medicație. În același timp pacientul diabetic devine treptat dezinteresat familial, profesional. Se înregistrează, de asemenea, dublarea ratei mortalității, care în procent de 70-80% este determinată de complicațiile cardiovasculare.

Reducerea acestor grave consecințe ale diabetului zaharat este posibilă prin: depistarea precoce activă a persoanelor cu diabet zaharat în grupurile populaționale cu risc, tratarea pacienților odată diagnosticați conform protocoalelor terapeutice bazate pe evidențe internaționale, prevenirea instalării complicațiilor cronice și a agravării lor prin screening-ul sistematic al complicațiilor și tratamente specifice în cazul agravării complicațiilor cronice, în colaborare cu specialiștii cardiologi, nefrologi, neurologi, oftalmologi.

La o mare parte dintre pacienții cu DZ tip 2 tratamentul nu este eficace și nu îndeplinește obiectivele terapeutice, în principal nu atinge un nivel aproape de normal al hemoglobinei glicozilate (HbA1c), acesta reprezentând un criteriu pentru un control glicemic acceptabil. Parametri importanți, cum sunt scăderea în greutate și prevenirea hipoglicemiei, sunt atinși deseori. Controlul metabolic insuficient în DZ tip 2 este asociat cu apariția de complicații micro și macrovasculare, crescând riscul mortalității cardiovasculare, respectiv 75% din pacienții cu DZ tip 2 decedază datorită unor evenimente cardiovasculare. Riscul complicațiilor micro și macrovasculare poate fi scăzut prin îmbunătățirea controlului metabolic.^{4,5}

Vechea schemă de tratament cu sulfonilureice sau meglitinide este asociată cu o incidență crescută a hipoglicemiei sau cu creșterea în greutate. Glitazonele sunt, de asemenea, asociate cu creșterea în greutate, insuficiență cardiacă și fracturi. Tratamentul cu insulină duce la creșterea în greutate și crește riscul apariției episoadelor hipoglicemice.⁶ Tratamentele respective nu opresc evoluția DZ tip 2, cauzată de scăderea funcțiilor celulelor pancreatice beta. Această pierdere a funcției este caracterizată de afectarea răspunsului insulinic la glucoză și o pierdere, în timp, a masei beta-celulare.

Dezvoltarea și progresia DZ tip 2 reprezintă rezultatul unor interacțiuni complexe între multiple căi metabolice și hormoni. Având în vedere faptul că există mai mulți factori responsabili pentru diabetul zaharat tip 2 și complicațiile sale, un tratament ideal ar trebui să ofere un control glicemic durabil, să mențină funcția celulară, să nu influențeze greutatea corporală, să reducă riscul de boală cardiovasculară (BCV) și să minimizeze riscul de hipoglicemie.

Deși sunt disponibile diferite clase de medicamente pentru tratamentul DZ tip 2, multe dintre acestea se adresează în principal unui singur mecanism fiziopatologic, cum ar fi secreția de insulină sau sensibilitatea tisulară la insulină. Ca urmare, medicii prescriu, din ce în ce mai mult, regimuri terapeutice combinate pentru a atinge obiectivele glicemice.

Terapiile bazate pe incretine se adresează multiplelor aspecte ale mecanismelor fiziopatologice ale bolii. Agoniștii receptorilor GLP-1 imită efectele endogene ale GLP-1, în timp ce inhibitorii de DPP-4 previn degradarea rapidă a hormonului. Ambele clase de medicamente demonstrează eficacitate și un profil de tolerabilitate acceptabilă. Cu toate acestea, cele 2 terapii bazate pe incretine, nu produc efecte identice asupra parametrilor cheie, cum ar fi controlul și efectul asupra

greutății corporale. Toate terapiile de tip incretinic scad nivelurile glucozei; cele mai mari scăderi au fost raportate la administrarea exenatidei o dată pe săptămână (față de două ori pe zi).

Atât agoniștii receptorilor GLP-1, cât și inhibitorii de DPP-4 minimizează riscul de hipoglicemie întâlnit la insulină și unele medicamente antidiabetice orale. Tratamentul cu un agonist al receptorilor GLP-1 sau un inhibitor de DPP-4 ar putea produce o îmbunătățire a funcției celulelor β , la om. Acest lucru ar fi important, deoarece masa β -celulară și funcția celulelor β sunt deja semnificativ scăzute la momentul diagnosticului de diabet zaharat tip 2, în general.

În sfârșit, terapia cu exenatidă sau liraglutidă este însoțită de pierderea în greutate, un rezultat benefic, neîntâlnit la inhibitorii de DPP-4.

În plus, sunt necesare date din studii randomizate, controlate, cu terapii bazate pe incretine, pentru a stabili durabilitatea răspunsului glicemic și impactul pe termen lung asupra funcției celulelor β .

2.1.1 Acțiunea Glucagon-like peptide-1(GLP-1)

GLP-1 este clivată post-tranșlațional din preproglucagon în celulele neuroendocrine L din mucoasa intestinală și din sistemul nervos, dar nu și în celulele pancreatice alfa. Se leagă de receptorii GLP-1 ce aparțin receptorilor cuplați cu proteina G.⁶ GLP-1 stimulează secreția celulelor pancreatice beta și în plus, inhibă secreția de glucagon a celulelor alfa. Aceste două acțiuni se produc strict dependent de glucoză și duc la o normalizare a glicemiei atât a jeun, cât și postprandial. În condiții de hipoglicemie, contrareglarea prin glucagon nu este afectată, iar secreția de insulină nu este stimulată. GLP-1 nu este deci capabilă să producă singură hipoglicemie.

La nivelul tractului gastrointestinal, GLP-1 încetinește evacuarea gastrică după masă. Acest efect contribuie la o normalizare a hiperglicemiei postprandiale. GLP-1 se leagă în plus de receptorul său din neuronii hipotalamici și stimulează sațietatea prin acțiune directă. Aceste două efecte explică de ce tratamentul de lungă durată, cu agoniști ai receptorului GLP-1, duce la o scădere în greutate.

2.1.2 Dipeptidil-peptidaza IV

DPP-4 este responsabilă pentru degradarea GLP-1, rezultând un timp biologic de înjumătățire de 1-2 minute după injecția intravenoasă de GLP-1.⁸ Injectarea subcutanată a GLP-1 nu conduce la nivele suficient de înalte și de durată ale

concentrației acesteia, pentru a utiliza GLP-1 nativ ca agent terapeutic în tratamentul DZ tip 2.

Un studiu pe rozătoare a demonstrat ca expresia DPP-4 în intestin și în rinichi este, de asemenea, dependentă de factori metabolici și este crescută cu alimente bogate în grăsimi și DZ tip 2.⁷

În vederea acestei căi fiziologice, pentru DZ tip 2 au fost prezentate două opțiuni disponibile:

1. Agoniști ai receptorului GLP-1-compuși injectabili,
2. Inhibitori ai DPP-4- compuși cu administrare orală.

2.2 Terapia incretinică: asemănări și deosebiri

Opțiunea pentru tratamentul cu incretine în cazul diabetului de tip 2 are în vedere următorii factori :

- mecanismul de reglare a homeostaziei glucozei ;
- capacitatea de reducere a HbA1c ;
- rata de scădere a hiperglicemiei postprandiale ;
- efectele asupra funcției celulelor beta pancreatice ;
- efecte nonglicemice ;
- siguranță și tolerabilitate ;
- efectul asupra greutateii corporale ;
- ușurința de administrare ;
- cost.⁸

Agoniștii receptorilor GLP-1 și inhibitorii de DPP-4 oferă o alternativă bună medicamentelor antidiabetice tradiționale, datorită eficacității antihiperglicemice dependentă de glicemie, lipsa riscului cauzat de hipoglicemie, ca și efectele lor pozitive asupra greutateii corporale- scăderea în greutate prezentă la agoniștii GLP-1 sau lipsa efectului asupra greutateii corporale întâlnită la inhibitorii de DPP-4. Un avantaj suplimentar este efectul pozitiv asupra funcției celulelor beta. În acest moment nu se cunoaște dacă tratamentul bazat pe incretine va duce la un efect pozitiv durabil asupra funcțiilor celulelor și masei celulare beta în condiții clinice, la pacienții cu DZ tip 2. Modelele animale sugerează că noii compuși pot duce la o întârziere sau oprire a evoluției DZ tip 2.

Un studiu comparativ prin administrarea de 1,2 mg/zi și 1,8 mg/zi liragliptină și 100 mg sitagliptină la pacienți cu diabet de tip 2 arată după 26 săptămâni de tratament o diferență semnificativă în scăderea HbA1C între cele 2 loturi cu liragliptin

și lotul cu sitagliptin (1,2-1,5 versus 0,9%). Scăderea glicemiei postprandial a fost semnificativ mai mare cu liragliptină (-34 mg/dl la 1, mg/zi, -39 mg/dl la 1,8 mg/zi față de -15 mg/dl la 100 mg sitagliptin pe zi). Aceeași diferență s-a constatat după 52 săptămâni de tratament (Pratley, 2010, 2011).^{9,10}

Într-un trial ce cuprinde un studiu pentru 26 săptămâni Buse și colab. (2009) observă că hipoglicemia severă s-a întâlnit în 2 cazuri din 231 pacienți tratați cu exenatidă și sulfoniluree, nu s-a observat nici un caz în tratamentul cu liraglutidă. Hipoglicemia minoră (56mg/dl) există în 34% pacienți tratați cu exenatidă și în 26% cu liraglutidă. În cazul asocierii unei sulfoniluree cu exenatidă hipoglicemia ușoară s-a întâlnit în proporție de 42%, iar la asocierea cu liraglutida în proporție de 33%.¹¹

Cel mai comun efect advers, greața, s-a întâlnit la 57% diabetici tip 2 tratați cu exenatidă și 29% la cei cu tratați cu liraglutidă (Reid T 2012).⁸

Așadar, numai agoniștii GLP-1 determină o reducere a greutateii corporale, în timp ce inhibitorii de DPP-4 nu au nici un efect asupra acesteia. Efecte cardiovasculare pozitive au fost observate la agoniștii GLP-1.

Greața, cel mai obișnuit efect advers a fost observată în tratamentul cu agoniști GLP-1, dar nu și în tratamentul cu inhibitori de DPP-4.

Până acum, nu s-a observat un model al efectelor adverse la inhibitorii de DPP-4. DPP-4 este exprimată și pe membrana plasmatică a limfocitelor T, unde a fost descris pentru prima dată ca receptor CD-26. Nu s-au observat însă, modificări imunologice în timpul tratamentului cu inhibitori de DPP-4. Mai mult, DPP-4 are substraturi multiple (toate peptidele cu alanină sau prolină în antepenultima poziție a lanțului N-terminal); efectul fiziologic al inhibării DPP-4 asupra tuturor substraturilor nu a fost caracterizat încă în detaliu. Sunt necesare studii de durată, pentru a clarifica efectele pe termen lung și siguranța inhibitorilor de DPP-4.

Pentru a clarifica posibila asociere între terapia cu incretine și pancreatita acută, FDA a cerut firmelor producătoare investigații în plus asupra exenatidei, liraglutidei, sitagliptinei, saxagliptinei, linagliptinei. Ele nu trebuie prescrise pacienților cu factori de risc în antecedente: colelitiază, hipertrigliceridemie, abuz de alcool.

2.3 Indicațiile terapilor bazate pe incretine în ghidurile de tratament pentru DZ tip 2

Inhibitorii DPP-4 Sitagliptina, Vildagliptina și Saxagliptina sunt aprobați în multe țări pentru folosirea în terapia orală combinată, atunci când nu sunt atinse țintele tratamentului doar prin modificarea stilului de viață și tratament cu metformin.

În acest sens, inhibitorii de DPP-4 dețin un loc în ghidurile germane și o recomandare de către "British National Institute for Health and Clinical Excellence" (NICE) pentru pacienți care nu trebuie tratați cu sulfonilureice pentru a evita hipoglicemia și creșterea în greutate.^{12,13} Un studiu retrospectiv recent a demonstrat că incidența crescută a hipoglicemiei poate promova dezvoltarea demenței.¹⁴ După cum indică NICE, evitarea hipoglicemiei este o țintă importantă.

De asemenea, inhibitorii de DPP-4 scad HbA1c cu aproximativ 1.0%, însă dacă HbA1c este crescută cu mai mult de 1% sau controlul metabolic este decompensat, trebuie considerate și alte opțiuni terapeutice (în principal insulină). Combinația metformin și inhibitori de DPP-4 asociază două principii de tratament sinergice: metforminul acționează asupra rezistenței la insulină, iar inhibitorii de DPP-4 acționează asupra secreției de insulină dependentă de glicemie și inhibiției glucagonului (aceleși principiu de acțiune sinergic se aplică și combinației de glitazonă cu un inhibitor de DPP-4). Inhibitorii de DPP-4 nu sunt inferiori sulfonilureicelor în combinație cu metformin, în ceea ce privește parametrii glicemici (HbA1c, glicemia a jeune).¹⁵ Teoretic, inhibitorii de DPP-4 pot înlocui sulfonilureea ca agenți insulinootropi, dacă avantajele mai sus menționate sunt întărite de rezultate pozitive, în studii pe termen lung referitoare la controlul glicemic și la siguranța lor.

Tratamentul bazat pe incretine poate să ajute un mare număr de pacienți în atingerea țintei lor glicemice. Combinații cu doze fixe de inhibitori de DPP-4 cu metformin pot fi o alternativă viabilă la pacienții care nu trebuie să își administreze mai multe tablete când suplimentează terapia antidiabetică orală cu un inhibitor de DPP-4. Pacienții obezi care necesită scădere în greutate pot fi avantajați de tratamentul cu agoniști GLP-1.

Prețul ridicat al noilor terapii bazate pe incretine este contrabalansat într-o anumită măsură de posibilitatea scăderii costurilor cu monitorizarea glicemiei, care nu mai este necesară pentru satisfacerea nevoii de siguranță atât timp cât pacientul nu este tratat simultan cu sulfonilureice și/ sau insulină.

Prevenirea evenimentelor hipoglicemice și a unor creșteri suplimentare în greutate sunt ținte terapeutice importante, dacă se iau în considerare rezultatele trial-ului ACCORD, care au arătat o creștere a mortalității la pacienții cu DZ tip 2, care au primit tratament intensiv de scădere a HbA1c < 6.0%, fiind tratați cu multiple combinații de agenți antidiabetici clasici.¹⁶ Creșterea ratei mortalității în acest grup poate fi explicată printr-o mai mare creștere în greutate și prin creșterea incidenței

episoadelor hipoglicemice. Pe de altă parte, datele ce au urmat timp de 10 ani studiului UKPDS, arată că tratarea timpurie a diabetului scade semnificativ nu numai complicațiile microvasculare, dar și pe cele macrovasculare.¹⁷ Raportându-se la rezultatele acestui studiu, pacienții nou diagnosticați cu DZ tip 2 ar trebui să dispună de un tratament care să le permită atingerea normoglicemiei într-un mod sigur, fără riscul hipoglicemiei sau creșterii în greutate.

O declarație de consens publicată în 2008 de către American Diabetes Association (ADA) și European Association for the Study of Diabetes (EASD) separă compușii antidiabetici existenți și algoritmi de tratament în tratamente bine validate ("nivel 1" compus din metformin, sulfoniluree și insulină) și tratamente mai puțin validate ("nivel 2" compus din pioglitazonă și agoniști GLP-1). În această declarație, substanțele stabilite sunt preferate în funcție de informațiile publicate despre siguranța lor, date despre farmaco-economie. În tratamentul mai puțin validat, agoniștii GLP-1, însă, au locul în tratamentul de linia a 2-a, după eșecul metforminului, pe același loc cu tratamentul cu pioglitazonă, folosit pe scară largă.¹⁸

În ghidurile Germane, inhibitorii DPP-4 și agoniștii GLP-1 sunt plasați în linia 2-a după eșecul metforminului, dacă HbA1c nu depășește 7.5%.¹²

Ambele tratamente bazate pe incretine au fost plasate în stadii inițiale sau avansate ale DZ tip 2, unde li s-a demonstrat eficiența. Date preliminare au arătat că adăugarea unui inhibitor de DPP-4 la o terapie existentă cu insulină scade HbA1c și poate să aibă efecte pozitive asupra evenimentelor hipoglicemice.^{19,20}

3. CONTRIBUȚII PROPRII

3.1 Motivarea studiului și ipoteza de lucru

În anul 2006, a fost introdusă pe piața din SUA, o nouă clasă de medicamente pentru DZ tip 2. Denumiți inhibitori de DPP-4, aceștia acționează pe o cale diferită de cea a oricărui tratament antidiabetic cunoscut anterior, ceea ce constituie o provocare pentru desfășurarea unui studiu clinic.

ADA nu a decis încă definitiv, modul în care ar trebui să fie utilizați inhibitorii de DPP-4, ci pur și simplu afirmă că aceștia pot juca un rol important în îngrijirea DZ tip 2. Acest fapt se datorează studiilor relativ puține, efectuate cu noii agenți terapeutici, comparativ cu multitudinea de informații disponibile pentru alte medicamente, ca și noutății datelor privind inhibitorii de DPP-4.

Deoarece sitagliptina este metabolizată, sau clivată, în primul rând în rinichi și metabolizată de către ficat numai într-o mică măsură, potențialul de a interacționa cu

alte medicamente este relativ scăzut, această constatare a fost confirmată în studii care au testat în mod direct interacțiunile medicamentoase la om. Totuși, acest lucru înseamnă, de asemenea, că doza de sitagliptină poate fi necesar să fie redusă pentru pacienții aflați în stadiul final al bolii renale (SFBR).

Rezultatele studiilor cu sitagliptină evidențiază o incidență scăzută a hipoglicemiei, comparabilă cu cea a placebo, atunci când medicamentul este testat ca o terapie de sine stătătoare. Acesta este asociat cu o rată oarecum mai mare de hipoglicemie atunci când este utilizat în asociere cu alte medicamente, în special cu o sulfoniluree, cum ar fi glimepirida sau glipizida.

A fost descoperit că DPP-4 este asociată cu sistemul imunitar, iar unii cercetători au gândit că inhibarea acesteia ar putea afecta sistemul imunitar. Până în prezent, datele din studiile clinice nu au demonstrat un efect grav imunosupresor. Ele indică, totuși, faptul că sitagliptina crește riscul de infecții respiratorii superioare și rinofaringită, constatate la 6,3% și 5,2% din subiecții luați în studiu, respectiv, care au luat sitagliptină, față de 3,3% și 3,4%, pentru placebo.

Efectele secundare cele mai îngrijorătoare sunt cele raportate din piață. Aceste reacții par a fi de natură alergică și includ anafilaxie, o reacție considerabilă care duce la scăderea tensiunii arteriale și edem angioneurotic, edem al limbii, al feței, și al gâtului. Două dintre acestea pot pune viața în pericol. Reacțiile au apărut oricând, imediat după administrarea primei doze, până la trei luni de la începerea de tratamentului. De asemenea, au fost raportate cazuri de reacții cutanate, inclusiv un tip foarte sever de reacții la medicament, sindromul Stevens-Johnson. Alte medicamente utilizate pentru DZ nu sunt, de obicei, asociate cu sindromul Stevens-Johnson.

Inhibitorii DPP-4 nu par să aibă avantaje majore, tranșate, comparativ cu alte terapii, dar aceștia pot fi o alternativă rezonabilă pentru pacienții care nu pot lua anumite medicamente antidiabetice.

Sunt necesare studii clinice suplimentare, pentru a stabili dacă aceste medicamente ar putea fi folosite pentru a menține sau îmbunătăți funcția celulelor beta-pancreatice.

Cum opțiunile pentru tratarea DZ tip 2 se extind, noi medicamente, inclusiv inhibitorii de DPP-4, contribuie la posibilitatea ca mai mulți pacienți cu DZ, să urmeze un plan terapeutic eficient, individualizat.

3.2 Scopul și obiectivele studiului

Scopul studiului - Evaluarea eficacității și siguranței terapiei cu inhibitori ai DPP-4, comparativ cu metforminul, la pacienți cu DZ tip 2, într-un studiu prospectiv, randomizat desfășurat pe o perioadă de 12 luni.

Obiectivul principal

Evaluarea eficacității inhibitorilor de DPP-4, ca terapie adăugată la ADO, în reducerea hemoglobinei glicozilate, la pacienții cu DZ tip 2, insuficient controlat.

Obiective secundare

1. Evaluarea eficacității terapiei cu sitagliptină, în reducerea glicemiei a jeun, ca terapie adăugată la ADO, timp de 12 luni, administrată pacienților cu DZ tip 2 slab controlat.

2. Evaluarea eficacității terapiei cu vildagliptină, în reducerea glicemiei a jeun, ca terapie adăugată la ADO, timp de 12 luni, administrată pacienților cu DZ tip 2 slab controlat.

3. Evaluarea acțiunii inhibitorilor de DPP-4 asupra parametrilor metabolismului lipidic (colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride), asupra funcției renale (albuminurie, uree, creatinină, acid uric), asupra greutatei corporale, tensiunii arteriale și oscilometriei, la pacienții cu DZ tip 2, tratați timp de 12 luni.

4. Identificarea, înregistrarea și evaluarea reacțiilor adverse apărute în timpul terapiei cu inhibitori ai DPP-4, pe durata celor 12 luni de studiu.

3.3 Material și metode

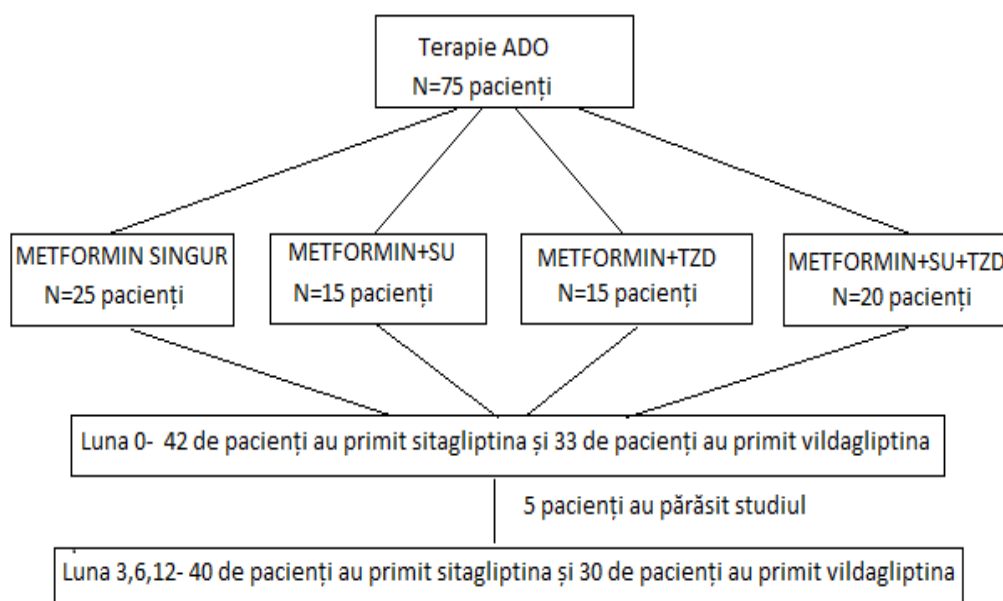
3.3.1 Caracteristicile pacienților investigați, organizarea studiului, criteriile de includere și criteriile de excludere

Pacienții incluși în studiu au fost recrutați din ambulator, în urma consimțământului informat semnat de către fiecare pacient. Studiul s-a desfășurat în conformitate cu principiile Declarației de la Helsinki intitulată "Ethics and Epidemiology: International Guidelines", publicată de Consiliul pentru Organizațiile Internaționale de Științe Medicale.

Recrutarea pacienților a fost efectuată în baza protocolului de studiu, aprobat de comisia de etică a UMF Craiova.

Studiul a fost efectuat în perioada ianuarie 2010 – ianuarie 2012, în Grecia, regiunea Messinia, Centrul de Sănătate Messinia, cabinetul din orașul Koroni.

Designul studiului



În studiu au fost incluși 75 de pacienți diagnosticați cu DZ tip 2, slab controlat, tratați cu antihyperglicemice cunoscute, la care s-au adăugat inhibitori de DPP-4, și care au fost urmăriți timp de 12 luni de la inițierea terapiei incretinice, evaluați clinico-biologic la începutul terapiei, la 3 luni, la 6 luni și la 12 luni.

Terapia cu antihyperglicemice cunoscute, la nivelul lotului de studiu, a fost următoarea: 25 de pacienți au fost tratați exclusiv cu metformin, 15 pacienți au fost tratați cu metformin + sulfonilureice (10 pacienți au primit gliclazid 30 mg o dată până la de 3 ori pe zi, 3 pacienți au primit glibenclamid 5 mg o dată până la de 3 ori pe zi, 2 pacienți au primit glimepirid 3 mg o dată pe zi), 15 pacienți au fost tratați cu metformin + TZD (12 pacienți au primit rosiglitazonă 4 mg/zi, 3 pacienți au primit pioglitazonă 30 mg/zi), iar 20 pacienți au fost tratați cu metformin + SU + TZD (10 pacienți au primit gliclazid 30 mg o dată până la de 3 ori pe zi, 7 pacienți au primit glimepirid 1mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg sau 6 mg o dată pe zi, 3 pacienți au primit glibenclamid 5 mg o dată până la de 3 ori pe zi - 14 pacienți au primit rosiglitazonă 4 mg/zi, 6 pacienți au primit pioglitazonă 30 mg/zi).

În prima lună de tratament cu inhibitori de DPP-4, 5 pacienți au abandonat studiul datorită unei reacții adverse digestive (diareea).

3.3.2 Metode de investigație

3.3.2.1 Anamneza.

Fiecare pacient a fost examinat, conform chestionarului care a inclus întrebări referitoare la modul de viață, prezența factorilor de risc cardiovascular (fumatul, consumul de alcool), a unor patologii asociate diabetului zaharat, despre starea generală a pacientului, precum și apariția reacțiilor adverse la tratamentul administrat.

Diabetul zaharat a fost confirmat prin prezența bolii în anamneză și prin administrarea tratamentului hipoglicemic anterior includerii în studiu.

3.3.2.2 Examenul clinic.

Examenul clinic al pacienților a inclus examen cardiologic, oftalmologic, neurologic și nefrologic, determinarea datelor antropometrice (înălțimea, greutatea și indexul masei corporale), parametrilor hemodinamicii centrale- frecvența contracțiilor cardiace, tensiunea arterială sistolică, tensiunea arterială diastolică.

Aprecierea excesului de masă corporală s-a făcut atât prin evaluarea IMC, cât și a perimetrului abdomenului, care a fost determinată la nivelul punctului de mijloc între marginea inferioară a arcului costal și creasta iliacă laterală, folosind o ruletă flexibilă sau un centimetru de croitorie. Perimetrul șoldurilor a fost determinat la nivelul trohanterului mare.

Obezitatea viscerală a fost definită după criteriile Adult Treatment Panel III (ATP III) ale National Cholesterol Education Program (NCEP) ca perimetrul abdomenului > 102 cm, pentru bărbați > 88 cm pentru femei.

Conform recomandărilor OMS drept indice indirect al insulinorezistenței au fost considerate valorile raportului talie/șold mai mari de 0,95 pentru bărbați și 0,85 pentru femei și a perimetrului taliei ≥ 102 cm pentru bărbați și ≥ 88 cm pentru femei.

3.3.2.3 Investigații de laborator.

Investigațiile de laborator au fost efectuate în Grecia, Laboratorul Centrului de Sănătate Messinia, orasul Koroni.

Explorarea paraclinică a inclus următoarele:

1. Aprecierea metabolismului glucidic

La pacienții incluși în studiu a fost determinată glicemia bazală prin metoda enzimatică din sângele venos. După rezultatele obținute, toți pacienții aveau DZ tip 2 (glicemia bazală >7,0 mmol/l (126 mg/dl), conform recomandărilor OMS (1999).

2. Aprecierea metabolismului lipidic

Pentru aprecierea metabolismului lipidic a fost colectată o probă de sînge dimineața, după cel puțin 12 ore de post alimentar. Colesterolul total, trigliceridele și colesterolul lipoproteinelor cu densitate moleculară înaltă au fost determinate prin metoda enzimatică.

Modificările lipidogramei au fost interpretate conform recomandărilor NCEP ATP III și a Ghidului European de prevenție a maladiilor cardiovasculare.²¹

Dislipidemia a fost considerată la valorile CT>5,0 mmol/ (>190 mg/dl), trigliceride > 1,7 mmol/l (150 mg/dl), LDL-C > 3,0 mmol/l (>115 mg/dl) și HDL-C<1,0 mmol/l (<40 mg/dl) pentru bărbați și 1,2 mmol/l (<46 mg/dl) pentru femei.

3.3.2.4 Oscilometria

Reprezintă o investigație instrumentală a arterelor extremităților prin care se poate verifica permeabilitatea arterelor. Oscilometria se face comparativ stînga dreapta avînd în vedere că indicele oscilometric nu are valori foarte precise, ele încadrîndu-se între două valori maxime și minime.

Valorile orientative ale indicelui oscilometric la nivelul membrelor inferioare ar fi următoarele:

- La gambă: 1/3 inferioară – 2-4 unități cu medie de 3, iar 1/3 superioară – 4-6 unități cu medie de 5
- La coapsă: 1/3 inferioară – 6-7 unități cu medie de 6, iar 1/3 superioară – 8-10 unități cu medie de 9

În interpretarea oscilometriei se iau în considerare doar diferențele mai mari de 2 unități în două regiuni simetrice. Scăderea indicelui oscilometric pînă la zero apare în arteritele obliterante acute și cronice.

3.3.2.5 Urmărirea profilului de siguranță

Urmărirea profilului de siguranță al sitagliptinei

S-a monitorizat funcția hepatică prin determinarea transaminazelor serice și funcția renală prin determinarea ureei, creatininei și acidului fosforic din ser, a micro sau macroalbuminuriei.

S-a evaluat riscul retinitei diabetice și al arteritei obliterante, al presiunii arteriale crescute sau ale altor manifestări cardiovasculare (insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică, aritmii).

Urmărirea profilului de siguranță al vildagliptinei

Stabilirea parametrilor urmăriți pentru profilul de siguranță are la bază datele din trialurile clinice cu vildagliptin. Datele referitoare la reacțiile adverse au fost colectate

prin examinarea fizică, a semnelor vitale, ECG și a greutății corporale. Evaluarea de laborator a inclus biochimia completă a sângelui, hematologie și analize de urină.

-S-a monitorizat funcția hepatică (teste funcționale de hepatotoxicitate), eventual apariția ascitei;

- evaluarea riscului digestiv (dureri abdominale, greață, vomă, diaree) sau toxicitatea cutanată;

-riscul hipoglicemiei în terapia combinată (metformin, sulfonilureice, glitazone).

3.3.3 Metode de prelucrare statistică

Pentru a decide efectul tratamentului cu inhibitori de DPP-4 și incidența reacțiilor adverse, la pacienții incluși în studiu, a fost necesară o analiză statistică de detaliu, pentru a putea accepta sau respinge ipoteza de nul: - TRATAMENTUL NU ARE EFECT – în limitele unui risc de 5% (0.05) risc unanim acceptat în astfel de studii.

Deoarece datele nu au îndeplinit condițiile de folosire a testului Student (t) de comparare prin medii – în cazul nostru mediile și abaterile medii pătratice (deviația standard) nu au fost egale pentru eșantioanele statistice de comparat, am aplicat Wilcoxon Signed Ranks Test (testul semnului șirurilor), o alternativă la testul Student-t, utilizat atunci când populația nu are distribuție normală.

Coeficientul de corelație Spearman, a fost utilizat pentru a analiza legătura dintre seturile de date din studiul nostru.

În această lucrare, nivelul p a fost stabilit la valoarea de $p \leq 0,05$.

În analiza rezultatelor, *ipoteza nulă* a fost considerată ipoteza conform căreia, orice diferențe apărute la nivelul valorilor medii ale constantelor biologice măsurate la pacienții din studiu, erau datorate întâmplării.

În condițiile în care, în urma prelucrării statistice a datelor obținute, pragul de semnificație, p , a avut valori mai mici decât valoarea de 0,05 ($p < 0,05$), atunci ipoteza nulă a fost respinsă și diferențele apărute au fost considerate statistic semnificative. În concluzie, diferențele apărute s-au datorat cu o probabilitate de 95%, tratamentului administrat și nu întâmplării.

În cazul în care, în urma prelucrării statistice a datelor obținute, pragul de semnificație, p , a avut valori mai mari decât valoarea de 0,05 ($p > 0,05$), atunci ipoteza nulă a fost acceptată, iar diferențele apărute au fost considerate, cu o probabilitate de 95%, ca fiind rezultatul întâmplării și nu al tratamentului administrat.

3.4 REZULTATE

3.4.1 Caracteristicile demografice și antropometrice ale pacienților incluși în studiu

În studiu au fost incluși 75 de pacienți cu DZ tip 2, dintre care:

- 25 de pacienți (33,33%) tratați cu metformin în monoterapie,
- 15 pacienți (20%) tratați cu metformin + sulfonilureice (10 gliclazid, 3 glibenclamid, 2 glimepirid),
- 15 pacienți (20%) tratați cu metformin+ tiazolidindione (12 rosiglitazonă, 3 pioglitazonă),
- 20 de pacienți (26,66%) tratați cu metformin + sulfonilureice + tiazolidindione (10 gliclazid, 7 glimepirid, 3 glibenclamid - 14 rosiglitazonă, 6 pioglitazonă).

Tuturor pacienților li s-au administrat inhibitori de DPP-4, respectiv sitagliptină- 42 de pacienți (56%) și vildagliptină- 33 de pacienți (44%)..

În timpul primei luni de terapie cu inhibitori de DPP-4, 5 pacienți (6,66%) -2 pacienți tratați cu sitagliptină și 3 pacienți tratați cu vildagliptină, au abandonat studiul, datorită reacțiilor adverse (diaree),.

Diagnosticul de DZ tip 2 a fost stabilit pe baza datelor anamnestice, clinice și a explorărilor paraclinice. Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost de $74,43 \pm 7,63$ ani (limitele de vârstă - 46 și 88 de ani).

La nivelul întregului lot de pacienți luați în studiu, predomină grupa de vârstă 71-80 ani (55%), urmată de grupa 61-70 ani (21,42%) (figura 1).

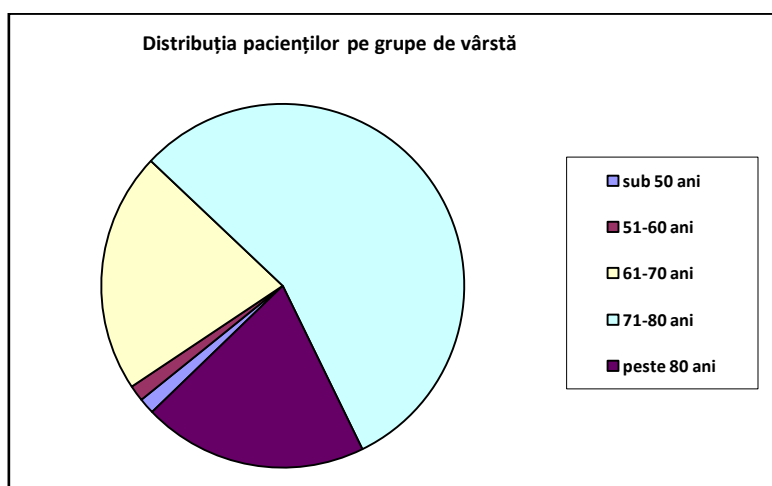


Figura 1. Reprezentarea grafică a pacienților cu DZ tip 2 pe grupe de vârstă.

Vârsta diabetului, în cadrul lotului studiat, variază de la 1 lună, la 20 de ani, cu o medie de $74,43 \pm 7,63$ luni (figura 2).

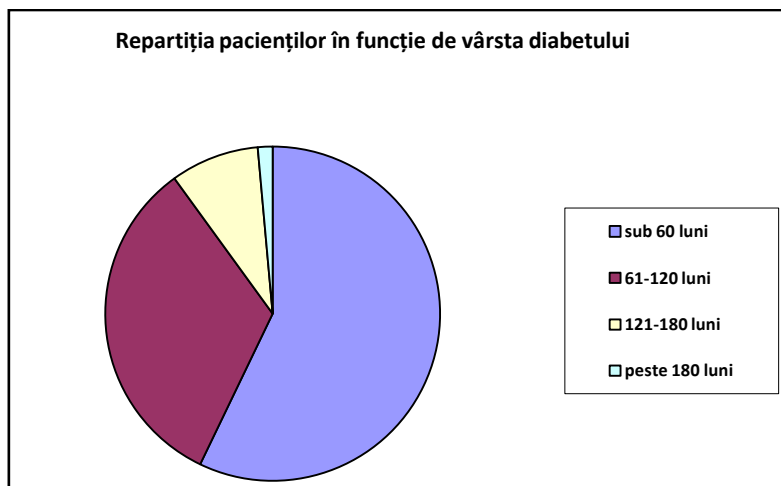


Figura 2. Reprezentarea grafică a pacienților în funcție de vârsta diabetului.

Se observă preponderența pacienților cu o vechime a diabetului sub 60 de luni (40 de pacienți - 57,14%), urmată de cei cu o vechime situată între 61-120 de luni (23 de pacienți - 32,86%), 6 pacienți (8,57%) cu vârsta diabetului situată între 121-180 de luni și 1 pacient (1,43%) cu 20 de ani de vechime a diabetului.

Din cei 70 de pacienți rămași în studiu, 35 au fost femei (50%) și 35 au fost bărbați (50%).

3.4.2 Influența tratamentului cu inhibitori de DPP-4 asupra parametrilor biochimici sanguini

3.4.2.1 Caracteristicile parametrilor metabolismului glucidic

Toți pacienții incluși în studiu, indiferent de terapia antihyperglicemiantă administrată anterior, după introducerea inhibitorului de DPP-4 (sitagliptină sau vildagliptină), au prezentat scăderi semnificative ale valorilor glicemiei și HbA1c.

Momentul evaluării/parametru	N	Min	Max	Mean	Std. Deviation	Variance
Luna0_glicemie_mg/dl	70	92,00	379,00	148,2714	44,68600	1996,838
Luna3_glicemie_mg/dl	70	90,00	182,00	128,9429	22,71173	515,823
Luna6_glicemie_mg/dl	70	80,00	217,00	131,2571	27,83475	774,773
Luna12_glicemie_mg/dl	70	100,00	199,00	127,5857	20,91979	437,637
Luna 0_HbA1c (%)	70	6,20	16,20	7,4057	1,39335	1,941
Luna 3_HbA1c (%)	70	5,50	9,00	6,9386	,78432	,615
Luna 6_HbA1c (%)	70	5,60	9,50	6,8329	,75656	,572
Luna 12_HbA1c (%)	70	5,80	8,00	6,7271	,52140	,272

Tabel 1. Valorile parametrilor biochimici ai metabolismului glucidic.

După primele 3 luni de tratament cu inhibitor de DPP-4, valoarea glicemiei a jeun (mg/dl) s-a redus de la $148,27 \pm 44,68$ la $128,94 \pm 22,71$, iar valoarea HbA1c (%) de la $7,40 \pm 1,39$ la $6,93 \pm 0,78$ (tabelul 1).

Valorile celor doi parametri au continuat să scadă, până în luna 12 de urmărire, dar într-o mai mică măsură, astfel încât valoarea medie a glicemiei a jeun (mg/dl) a fost de $127,58 \pm 20,91$ și HbA1c (%) a fost $6,72 \pm 0,52$ (tabelul 1).

3.4.2.2 Caracteristicile parametrilor metabolismului lipidic

În ceea ce privește metabolismul lipidic, s-a observat o scădere ușoară, dar susținută, a valorilor colesterolului total (mg/dl), astfel încât de la $199,58 \pm 42,06$, la începutul studiului, s-au înregistrat valori de $185,58 \pm 28,60$, în luna 12 (tabelul 2).

Valorile LDL-colesterolului (mg/dl) au scăzut ușor de la $116,42 \pm 31,51$, la începutul studiului, la $104,30 \pm 26,74$, la finalul studiului, respectiv după 12 luni de terapie cu inhibitor de DPP-4 (tabelul 2).

În ceea ce privește valorile HDL-colesterolului și trigliceridelor, nu s-au înregistrat modificări semnificative, în timpul celor 12 luni (tabelul 2).

Moment evaluare/parametru	N	Min	Max	Mean	Std. Deviation	Variance
Luna 0_col_total_mg/dl	70	54,00	295,00	199,5857	42,06120	1769,145
Luna 3_col_total_mg/dl	70	120,00	305,00	190,2286	37,05936	1373,396
Luna 6_col_total_mg/dl	70	114,00	264,00	187,7000	28,89228	834,764
Luna 12_col_total_mg/dl	70	120,00	245,00	185,5857	28,60044	817,985
Luna 0_LDL_col_mg/dl	70	52,00	200,00	117,80	31,02295	962,423
Luna 3_LDL_col_mg/dl	70	38,00	255,00	110,7143	36,18557	1309,395
Luna 6_LDL_col_mg/dl	70	46,00	164,00	103,8000	27,41924	751,814
Luna 12_LDL_col_mg/dl	70	42,00	155,00	104,3000	26,74320	715,199
Luna 0_HDL_col_mg/dl	70	31,00	95,00	52,08571	14,38371	206,891
Luna 3_HDL_col_mg/dl	70	36,00	90,00	51,32857	11,07383	122,6296
Luna 6_HDL_col_mg/dl	70	34,00	81,00	51,9857	11,68238	136,478
Luna 12_HDL_col_mg/dl	70	28,00	120,00	53,2286	16,43976	270,266
Luna 0_trigliceride_mg/dl	70	23,00	714,00	173,2143	120,57482	14538,287
Luna 3_trigliceride_mg/dl	70	45,00	448,00	151,1571	92,91770	8633,700
Luna 6_trigliceride_mg/dl	70	56,00	529,00	147,1714	84,61455	7159,622
Luna 12_trigliceride_mg/dl	70	39,00	1128,00	163,6143	149,79457	22438,414

Tabel 2. Valorile parametrilor biochimici ai metabolismului lipidic.

3.4.2.3 Caracteristicile albuminuriei și oscilometriei

Pentru un management corespunzător al nefropatiei diabetice este necesară monitorizarea albuminuriei, parametru pe care noi l-am evaluat și asupra căruia nu s-au înregistrat modificări semnificative (tabelul 3).

Oscilometria realizează o evaluare grosieră a arterelor mari, necesară pentru cunoașterea permeabilității sistemului arterial al membrului inferior, la pacienții cu diabet zaharat, întrucât, în special la aceștia, boala arterială periferică (BAP) reprezintă un factor major de risc pentru amputația membrului inferior.

Valorile indicelui oscilometric nu s-au modificat în timpul studiului (tabelul 3).

Moment evaluare/parametru	N	Min	Max	Mean	Std. Deviation	Variance
Luna 0_albuminurie_mg/24ore	70	30,00	200,00	79,6000	36,57527	1337,751
Luna 3_albuminurie_mg/24ore	70	30,00	180,00	74,4429	32,04238	1026,714
Luna 6_albuminurie_mg/24ore	70	25,00	180,00	76,7000	35,53376	1262,648
Luna 12_albuminurie_mg/24ore	70	34,00	190,00	81,5286	37,84550	1432,282
Luna 0_indice_oscilometric	70	,80	1,30	,9929	,10944	,012
Luna 3_indice_oscilometric	70	,90	1,30	1,0157	,09268	,009
Luna 6_indice_oscilometric	70	,90	1,30	1,0257	,09118	,008
Luna 12_indice_oscilometric	70	,90	1,30	1,0271	,07971	,006

Tabel 3. Valorile albuminuriei și oscilometriei.

3.4.2.4 Caracteristicile ureei, creatininei și acidului uric

Moment evaluare/parametru	N	Min	Max	Mean	Std. Deviation	Variance
L0_uree_mg/dl	70	18	82	45,85714	13,61509	185,371
L3_uree_mg/dl	70	18	210	45,77	23,52	553,4
L6_uree_mg/dl	70	14	78	42,27143	13,0982	171,5629
L_12_uree_mg/dl	70	16	82	44,92857	14,25983	203,3427
L0_creatinina_mg/dl	70	0,5	1,85	0,995942	0,293117	0,085917
L3_creatinina_mg/dl	70	0,54	1,9	1,033913043	0,253645209	0,064335
L6_creatinina_mg/dl	70	0,6	1,96	1,041857	0,252393	0,063702
L_12_creatinina_mg/dl	70	0,54	2	1,065429	0,252062	0,063535
L0_acid.uric_mg/dl	70	2	10,3	6,085714	1,604819	2,575445
L3_acid.uric_mg/dl	70	1,7	9,6	5,755857143	1,454297473	2,114981
L6_acid.uric_mg/dl	70	3,1	10	5,707143	1,247992	1,557484
L_12_acid.uric_mg/dl	70	3,2	8,7	5,79	1,15057	1,323812

Tabelul 4. Evoluția valorilor parametrilor funcției renale.

Valorile ureei au înregistrat o scădere ușoară, ne semnificativă statistic (tabelul 4). Valorile creatininei nu au suferit modificări de-a lungul studiului, iar valorile acidului uric au scăzut ușor, dar ne semnificativ (tabelul 4).

3.4.2.5 Caracteristicile parametrilor metabolismului glucidic, pe subgrupuri de pacienți.

Pentru a face posibilă o analiză comparativă între efectele antihyperglicemice ale celor două medicamente inhibitori de DPP-4 utilizate în studiu, am împărțit lotul de pacienți incluși în studiu, în două subgrupuri, respectiv pacienți tratați cu sitagliptină și pacienți tratați cu vildagliptină, evidențind valorile parametrilor glicemici (tabelul 5).

Parametru	Sitagliptină N=40	Vildagliptină N=30
L0_glicemie_mg/dl	155,125 ± 52,46986	139,1333 ± 29,95829
L3_glicemie_mg/dl	128,8 ± 22,64124	129,1333 ± 23,19146
L6_glicemie_mg/dl	129,5 ± 27,64226	133,3438 ± 28,359
L12_glicemie_mg/dl	127,6316 ± 20,42577	127,5313 ± 21,82036
L0_HbA1c%	7,6025 ± 1,582028	7,143333 ± 1,062425
L3_HbA1c%	7,0525 ± 0,775585	6,786667 ± 0,782892
L6_HbA1c%	6,815789 ± 0,771284	6,853125 ± 0,750477
L12_HbA1c%	6,721053 ± 0,570992	6,734375 ± 0,464626

Tabelul 5. Valorile glicemiei și HbA1c la pacienții tratați cu sitagliptină și la cei tratați cu vildagliptină.

3.4.3 Caracteristici ale valorilor tensiunii arteriale

Valorile tensiunii arteriale nu au înregistrat modificări semnificative, în timpul studiului (tabelul 6), dar s-a observat că mediile valorilor TA, la începutul studiului, au fost crescute moderat.

Momentul evaluării	TAs_mmHg				TAd_mmHg			
	Min.	Max.	Mean	Standard deviation	Min.	Max.	Mean	Standard deviation
Luna 0	110	170	138,542	15,744	50	85	73,214	7,662
Luna 3	111	168	136,456	13,655	51	80	72,540	6,99
Luna 6	109	159	135,964	12,874	55	81	70,891	6,423
Luna 12	111	164	136,201	14,520	52	79	69,430	6,771

Tabel 6. Valorile TA sistolice și TA diastolice, la începutul studiului, la 3 luni, la 6 luni și la 12 luni.

3.4.4 Caracteristici ale examenului fundului de ochi

La pacienții incluși în studiul nostru examenul fundului de ochi (FO) a evidențiat următoarele:

Aspect FO	Luna 0	Luna 3	Luna 6	Luna 12
	N	N	N	N
Normal	33	34	37	37
Microanevrisme	29	28	26	26
Hemoragii retiniene	8	8	7	7

Tabelul 7. Caracteristici ale examenului FO. N = număr de pacienți.

3.4.8 Profilul de siguranță al terapiei cu inhibitori de DDP-4

La pacienții incluși în lot, biochimia sângelui (ALAT, ASAT, creatinină, uree, acid uric) nu s-a modificat semnificativ după 12 luni de asociere a unui inhibitor de DDP-4 la tratamentul clasic al diabetului zaharat de tip 2. Nu s-a înregistrat nici un caz de pancreatită acută. Cinci pacienți au fost scoși din studiu datorită efectelor adverse digestive (diaree).

Parametrii biochimici	Luna 0	Luna 12	P
ALAT	14±12 U/L	16±13 U/L	P =0,12
ASAT	17±11U/L	15±13 U/L	P= 0,14
Creatinină	0,99±0,29 mg/100 ml	1,06±0,25 mg/100 ml	P=0,16
Uree	45,85±13,61 mg/100 ml	23±19 mg/100 ml	P=0,18
Acid uric	6,08±1,60 mg/100 ml	5,79±1,15mg/100 ml	P=0,13
Hemoleucograma			
Hematii	3,6 mil±1,2mil cel/microL	3,8 mil±1,6 mil cel/microL	P=0,19
Hb	10,8±2,06 g/dl	10,3±1,54 g/dl	P=0,076
Leucocite	6234,42±1234,05 cel/microL	6894,46±1642,54 cel/microL	P=0,85

Tabel 8. Caracteristici ale unor parametri biochimici, la începutul și la finalul studiului.

3.5 DISCUȚII

3.5.1 Analiza comparativă a parametrilor metabolismului glucidic, la întregul lot de pacienți

În studiu au fost evaluați un număr de 70 de pacienți, 35 de bărbați și 35 de femei, care au avut vârsta medie de $74,429 \pm 7,634$, așadar lotul nostru de pacienți poate fi încadrat în categoria vârstnicilor.

Toți pacienții evaluați în studiu, indiferent de terapia antihyperglicemiantă administrată anterior, după introducerea inhibitorului de DPP-4, au prezentat scăderi semnificative ale valorilor glicemiei a jeun.

După primele 3 luni de tratament cu inhibitor de DPP-4, valoarea glicemiei a jeun (mg/dl) s-a redus de la $148,27 \pm 44,68$ la $128,94 \pm 22,71$ (figura 3).

Din reprezentarea grafică, se observă că administrarea inhibitorilor de DPP-4 a condus la o scădere rapidă, puternic semnificativă ($p < 0,0001$) a valorilor glicemiei a jeun, în primele 3 luni, după care acestea nu au mai suferit modificări semnificative, pe toată durata de desfășurare a studiului.

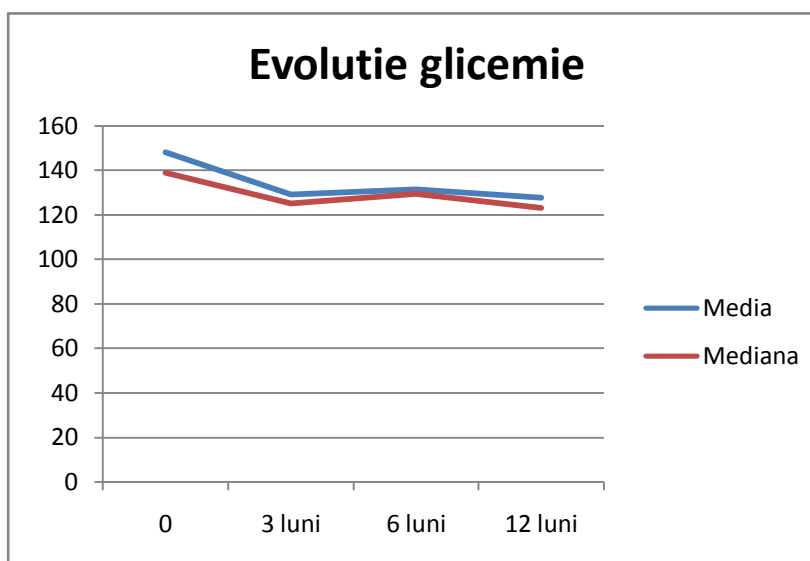


Figura 3. Reprezentarea grafică a evoluției glicemiei a jeun, la toți pacienții evaluați.

Așadar, putem concluziona că datele studiului nostru arată că inhibitorii de DPP-4 prezintă eficacitate crescută în scăderea glicemiei a jeun, ca terapie adăugată la metformin, SU sau TZD, la pacienții cu DZ tip 2 insuficient controlat. Mai mult, efectul terapeutic se instalează destul de rapid, în primele 3 luni, după care se observă mai degrabă menținerea valorii scăzute a glicemiei a jeun, decât scăderea acesteia, în următoarele luni de terapie.

Este cunoscut faptul că în diabetul zaharat există un risc crescut de a se dezvolta complicații micro- și macrovasculare. Controlul eficient al glicemiei, cât mai precoce, previne apariția ulterioară a complicațiilor.

Scăderea glicemiei a jeun prin introducerea în tratamentul antidiabetic a unui inhibitor DDP-4, în cadrul studiului nostru, demonstrează că acesta intervine eficient în controlul glicemiei, întârziind apariția complicațiilor de mai sus.

În studiul nostru am demonstrat că efectul benefic asupra glicemiei a jeune s-a menținut peste 12 luni, ceea ce ne face să afirmăm că cele două incretinmimetice folosite îmbunătățesc funcția de răspuns a celulelor beta-pancreatice la creșteri ale glicemiei pentru timp îndelungat, chiar în formele de diabet zaharat cu durată de peste 10 ani și de subliniat, chiar la vârsta a treia.

În ceea ce privește valoarea hemoglobinei glicozilate (%), s-a observat, de asemenea, o scădere semnificativă statistic ($p < 0,0001$), de la $7,40 \pm 1,39$ la $6,93 \pm 0,78$ (figura 4).

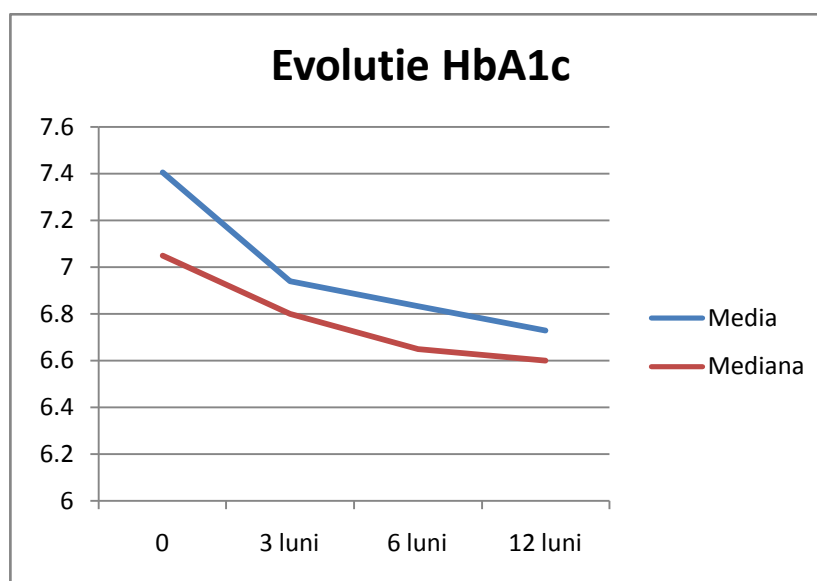


Figura 4. Reprezentarea grafică a valorilor HbA1c, la toți pacienții evaluați.

Din analiza graficului, se observă că reducerea valorilor mediei HbA1c a fost rapidă, în primele 3 luni după administrarea inhibitorilor de DPP-4, după care scăderea a fost lentă, pe toată perioada de urmărire a pacienților. Valorile medianei HbA1c arată o reducere susținută a acesteia, pe parcursul a 6-7 luni de terapie cu inhibitori de DPP-4, urmată mai degrabă de o menținere a valorii, decât de o reducere a acesteia, ceea ce sugerează că numărul pacienților care au înregistrat valori din ce în ce mai scăzute ale HbA1c, a crescut în mod constant, mai mult de jumătate din perioada de urmărire.

Terapia cu insulină, la pacienții cu DZ tip 2, este frecvent inițiată în timp ce antihyperglicemiantele orale sunt menținute, cel puțin în parte. Așadar, poate fi, de asemenea, posibil să speculăm eficacitatea clinică a combinației unui inhibitor de DPP-4 cu insulina. Patru studii placebo-controlate, au investigat eficacitatea clinică și siguranța adăugării unui inhibitor de DPP-4 la tratamentul de bază cu insulină (cu sau fără metformin sau SU).^{22,23,24}

Toate studiile au raportat rezultate consistente, cu o reducere medie a nivelurilor HbA1c de 0,5-0,6%, dacă dozajul insulinei s-a menținut neschimbat. Aceste rezultate favorabile erau obținute fără creșteri în greutate sau creșteri ale incidenței hipoglicemiei.

În studiul nostru, este de subliniat faptul că vârsta medie a pacienților care au primit insulină a fost $80 \pm 5,50$ ani, comparativ cu $74,42 \pm 7,63$ ani vârsta medie a întregului lot de studiu, vechimea diabetului la acești pacienți a fost de $147,5 \pm 30,11$ luni, comparativ cu $78,82 \pm 46,31$ luni la întregul lot de studiu și IMC a fost $30,62 \pm 4,10$, comparativ cu $31,01 \pm 3,32$ la lotul întreg. Analizând aceste valori am constatat că atât vârsta pacienților cât mai ales vechimea diabetului, au fost puternic semnificativ mai mari la cei 8 pacienți care au primit insulină pe perioada de desfășurare a studiului comparativ cu întregul lot de studiu ($p < 0,05$; $p < 0,0001$), ceea ce ar putea explica rezultatul mai slab al terapiei cu inhibitori de DPP-4, în obținerea unui control optim al diabetului și implicit introducerea terapiei cu insulină.

3.5.2 Analiza comparativă a eficacității sitagliptinei comparativ cu vildagliptina, asupra parametrilor metabolismului glucidic

Vârsta medie a pacienților tratați cu sitagliptină a fost $74,9 \pm 8,33$ ani, iar a celor tratați cu vildagliptină a fost de $73,8 \pm 6,68$ ani.

Adăugarea sitagliptinei (100 mg/zi) la terapia cu metformin a condus la o reducere înalt semnificativă a HbA1c (- 0,88%, $p < 0,001$, diferența intragrup) și a glicemiei a jeun (- 27,49 mg/dl diferența intragrup), decât metforminul singur.

Sitagliptina (100 mg/zi) adăugată la dubla terapie metformin + SU, a condus la - 0,7% reducere a HbA1c și -15 mg/dl reducere a glicemiei a jeun. Totuși, sitagliptina a provocat puține evenimente hipoglicemice (5% versus 31% cu SU) și a determinat o reducere în greutate cu 1,5 kg comparativ cu o creștere a greutatei în cazul terapiei cu SU.

Când sitagliptina (100 mg/zi) a fost adăugată la tripla terapie (metformin + SU + TZD), a rezultat o scădere semnificativă a HbA1c față de valoarea de la bază (-0,7%, $p < 0,001$).

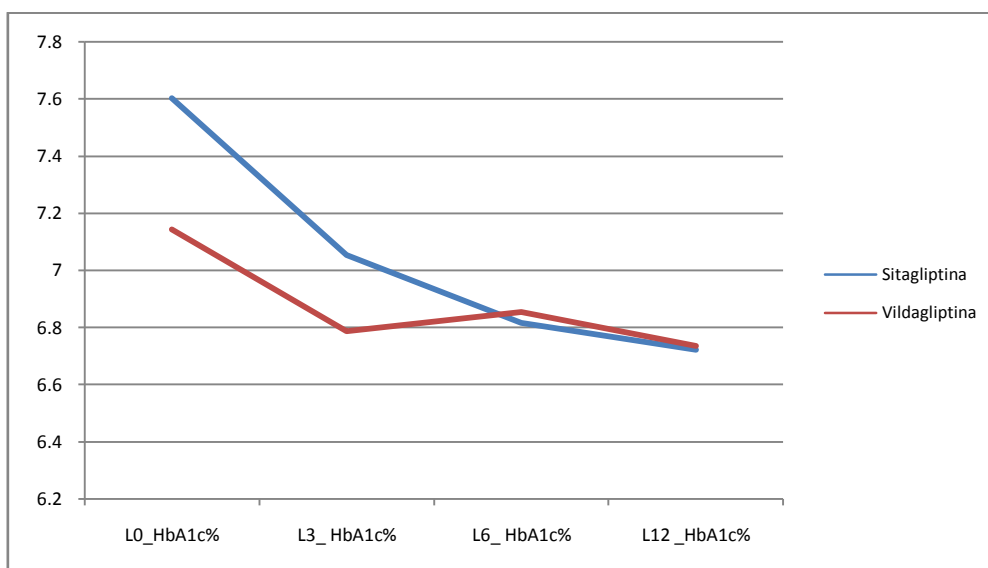


Figura 5. Reprezentarea grafică a evoluției valorilor hemoglobinei glicate la pacienții tratați cu sitagliptină, comparativ cu cei tratați cu vildagliptină.

Graficul evidențiază o scădere rapidă a valorilor HbA1c, atât în cazul pacienților tratați cu sitagliptină, cât și în cel al pacienților tratați cu vildagliptină, ceea ce demonstrează faptul că cei doi inhibitori de DPP-4, au o eficacitate antihyperglicemiantă similară (figura 5).

S-a constatat că pacienții care au avut valori mai mari ale HbA1c, au beneficiat de o reducere mai rapidă, decât cei cu valori mai mici ale HbA1c.

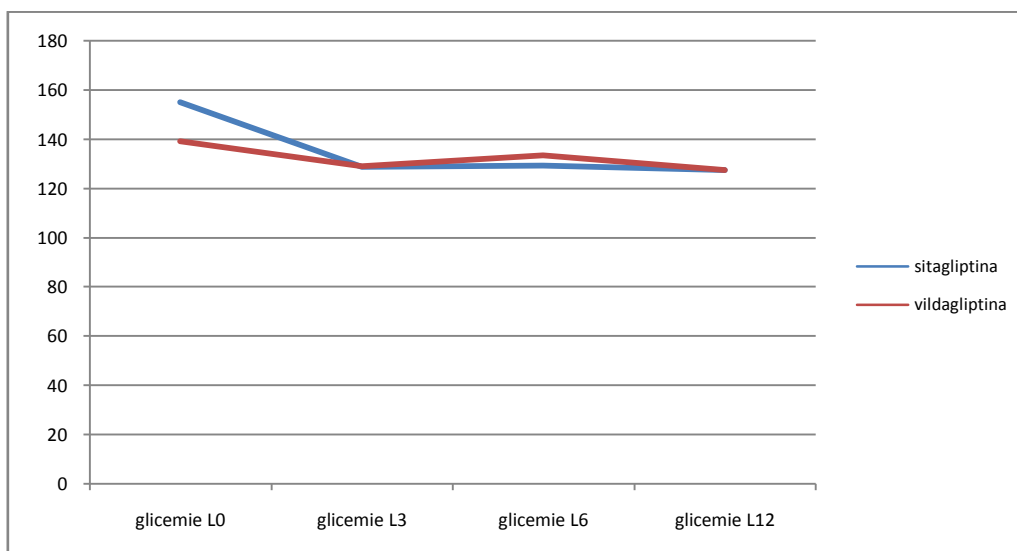


Figura 6. Reprezentarea grafică a evoluției valorilor glicemiei a jeun, la pacienții tratați cu sitagliptină, comparativ cu cei tratați cu vildagliptină.

În mod asemănător, comparând acțiunea celor doi inhibitori de DPP-4, asupra valorilor glicemiei a jeun, se constată că nu există diferențe și valoarea glicemiei a jeun a scăzut rapid în primele 3 luni ale studiului, s-a menținut pe toată perioada de urmărire, dar fără o reducere suplimentară semnificativă (figura 6).

Menționăm faptul că pe parcursul întregii perioade de desfășurare a studiului, nu s-au înregistrat episoade hipoglicemice semnificative, nici chiar în cazul pacienților tratați cu metformin + SU, ca medicație de primă linie. Aceasta demonstrează că administrarea inhibitorilor de DPP-4, ca terapie adăugată, nu prezintă risc de hipoglicemie.

Studiile comparative pentru sitagliptină și vildagliptină sunt reduse. Un studiu italian de cohortă, paralel nerandomizat, cu sitagliptină și vildagliptină nu a constatat diferențe semnificative statistic în eficacitatea privind reducerea HbA1c sau glicemiei a jeune, dar a evidențiat un control glicemic mai consistent cu vildagliptină, măsurat printr-o mai mare scădere a amplitudinii excursiei glicemice. Atât vildagliptina, cât și sitagliptina au fost asociate cu un control glicemic mai bun decât placebo sau vogliboza, în trialuri randomizate cu pacienți japonezi și în meta-analize ale trialurilor care au implicat populații multiple.²⁵

3.5.3 Analiza acțiunii inhibitorilor de DPP-4 asupra tensiunii arteriale

Țintele terapeutice ale tensiunii arteriale, urmărite în DZ tip 2 sunt menținerea tensiunii arteriale sistolice <130 mmHg și diastolice < 80 mmHg.

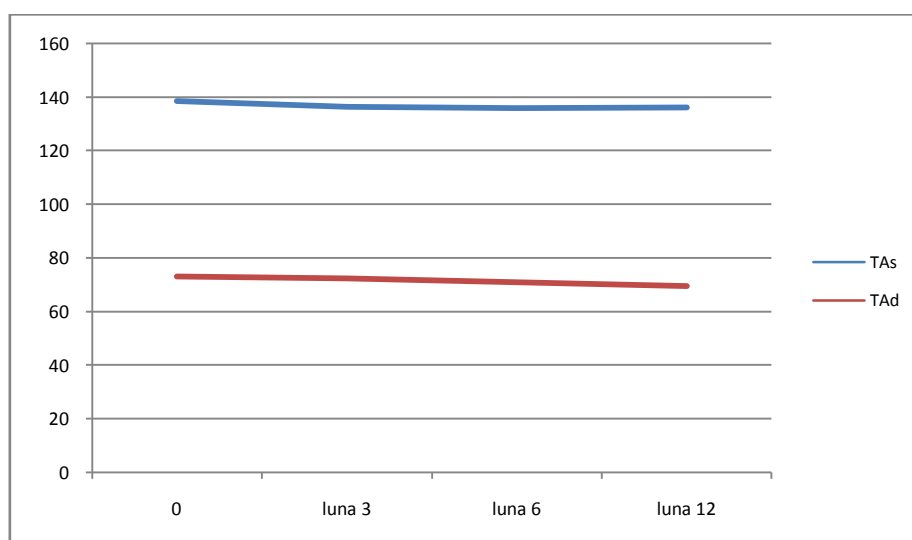


Figura 7. Reprezentarea grafică a evoluției valorilor tensiunii arteriale sistolice și diastolice, pentru toți pacienții tratați cu inhibitori de DPP-4.

În studiul nostru, inhibitorii de DPP-4, ca terapie adăugată la metformin, SU sau TZD, nu au modificat valorile tensiunii arteriale sistolice sau diastolice (figura 7).

Studiile clinice asupra efectelor cardiovasculare ale incretinelor, au evidențiat, în marea lor majoritate, o reducere a tensiunii arteriale (TA).

O meta-analiză a arătat că însăși scăderea în greutate, poate conduce la o reducere semnificativă a TA. Patru studii din șapte, au raportat faptul că efectul antihipertensiv al incretinelor este independent de modificările greutății corporale; au rămas trei studii, care inițial nu au fost concepute pentru a investiga efectul antihipertensiv. Actual, sunt în desfășurare două studii, care evaluează efectul sitagliptinei. Unul dintre aceste studii evaluează efectul asupra TA, rigidității arteriale, stresului oxidativ și inflamației, iar celălalt investighează efectul vascular al sitagliptinei, ambele la pacienții cu DZ tip 2.²⁶

3.5.4 Analiza comparativă a parametrilor metabolismului lipidic, la întregul lot de studiu

La începutul studiului, valoarea mediei colesterolului total a fost de $199,58 \pm 42,06$ mg/dl, iar la finalul studiului $185,58 \pm 28,60$. S-a observat o reducere semnificativă statistic ($p < 0,024$) a valorii colesterolului total începând din luna 6 față de începutul studiului și în luna 12 ($p < 0,019$), față de începutul studiului (figura 8).

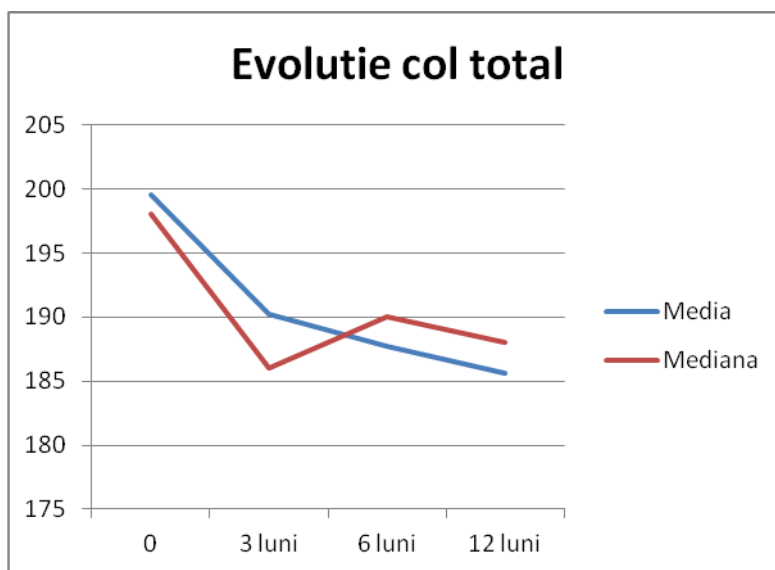


Figura 8. Reprezentarea grafică a valorilor colesterolului total.

Din grafic, se poate observa faptul că, deși media valorilor colesterolului total se află în scădere continuă, pe întreaga perioadă de desfășurare a studiului, mediana are o evoluție diferită, ceea ce înseamnă că aproximativ timp de 4 luni, la mijlocul studiului, pentru jumătate dintre pacienți valorile colesterolului total au crescut ușor, iar pentru cealaltă jumătate au scăzut mai mult. Rezultatele noastre sunt în concordanță cu datele din literatura de specialitate.

În ceea ce privește evoluția LDL- colesterolului, am constatat o scădere semnificativă a valorilor medii și ale mediane (figura 9), iar valoarea de $104,3 \pm 26,74$ mg/dl, la finalul studiului, a fost aproape de ținta terapeutică urmărită în DZ tip 2.

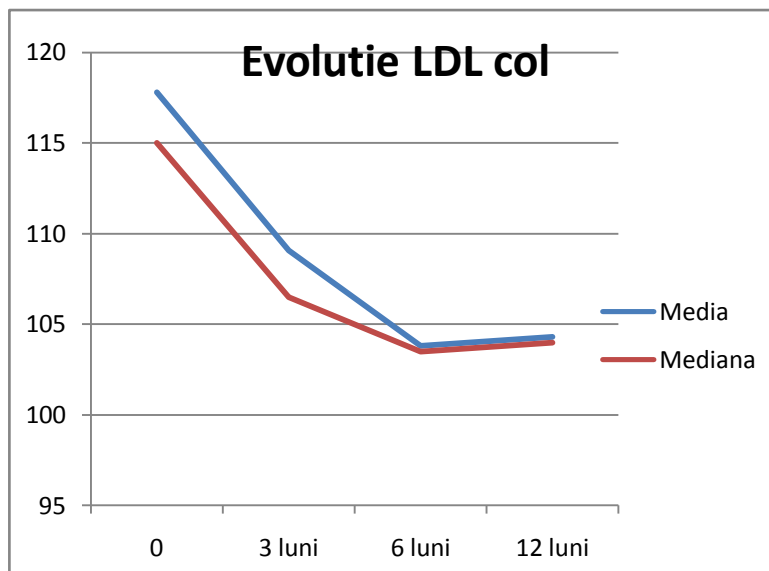


Figura 9. Reprezentarea grafică a valorilor LDL-colesterolului.

Analiza valorilor HDL-colesterolului ne arată că nu există o modificare semnificativă a acestui parametru, în timpul terapiei cu inhibitori de DPP-4 (tabelul 9).

	HDL col. mg/dl L3-L0	HDL col. mg/dl L6-L0	HDL col. mg/dl L12-L0	HDL col. mg/dl L6-L3	HDL col. mg/dl L12-L3	HDL col. mg/dl L12-L6
Z	-.542 ^a	-.175 ^a	-.377 ^b	-.102 ^b	-.313 ^b	-.738 ^a
P	,588	,861	,706	,919	,754	,460

Tabel 9. Diferența medii HDL-colesterol.

Din analiza rezultatelor testului de corelație intergrupuri la finalul studiului (luna 12 de evaluare), am constatat că valorile HDL-colesterolului se corelează, de asemenea, negativ, înalt semnificativ, cu valorile glicemiei a jeun, HbA1c, albuminuriei și coeficientului oscilometric.

Această observație sugerează faptul că îmbunătățirea valorilor HDL-colesterolului exercită o acțiune benefică asupra circulației arteriale periferice, asupra funcției renale, precum și faptul că îmbunătățirea valorilor parametrilor metabolismului glucidic conduce la o îmbunătățire a HDL-colesterolului.

Analizând evoluția valorilor medii ale trigliceridelor, după efectuarea testului de diferență a mediilor, am observat o scădere semnificativă statistic între luna 3 și luna

0 ($p < 0,033$), între luna 6 și luna 0 ($p < 0,006$), precum și între luna 12 și luna 0 ($p < 0,018$).

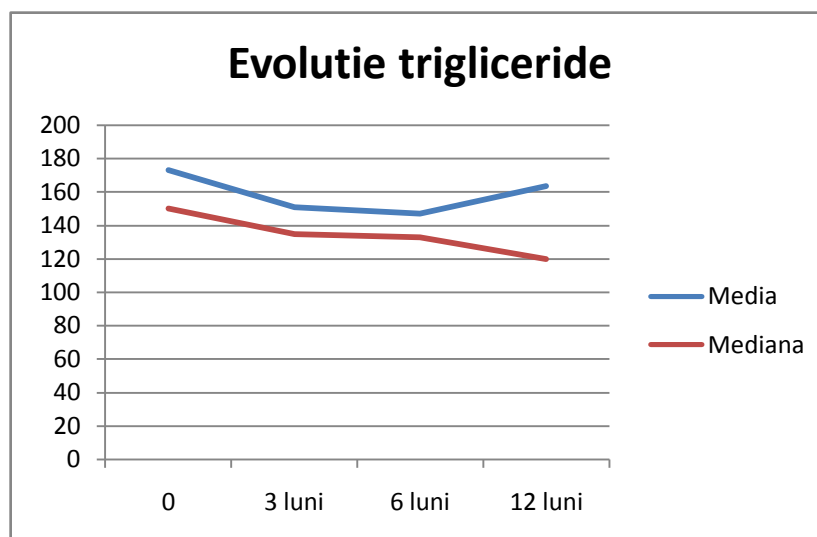


Figura 10. Reprezentare grafică a valorilor trigliceridelor.

Studiul efectuat de Matikainen et al.²⁷ a evidențiat că vildagliptina administrată 4 săptămâni îmbunătățește nivelurile trigliceridelor plasmatică postprandiale și metabolismul particulelor lipoproteice bogate în trigliceride ce conțin apolipoproteina B-48, la pacienții netratați anterior.

3.5.5 Analiza evoluției albuminuriei, în timpul terapiei cu inhibitori de DPP-4

Microalbuminuria, definită prin eliminarea urinară de 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$ (30-300 mg/zi) a fost prezentă cu o valoare medie sensibil egală la toți pacienții incluși în studiu, la fiecare dintre momentele de evaluare pe durata studiului.

Rezultatele testului de corelații intergrupuri, au evidențiat o corelație pozitivă, înalt semnificativă ($p < 0,012$) între valorile albuminuriei și glicemiei a jeun, precum și între valorile albuminuriei și cele ale HbA1c ($p < 0,0001$), măsurate la ultima evaluare.

Această observație confirmă faptul că metabolismul glucidic, insuficient controlat, conduce la deteriorarea funcției renale și instalarea nefropatiei diabetice, precum și la creșterea riscului cardiovascular, la pacienții diabetici.

Analizând rezultatele testului de diferență a mediilor, am constatat o diferență semnificativă ($p < 0,006$) între valoarea medie a albuminuriei din luna 12 și valoarea medie a albuminuriei din luna 3. Aceeași diferență semnificativă ($p < 0,001$) am constatat-o și între valoarea medie a albuminuriei din luna 12 și valoarea medie a albuminuriei din luna 6.

Aceste constatări demonstrează faptul că inhibitorii de DPP-4, administrați pe o perioadă mai mare de timp (peste 6 luni), îmbunătățesc valorile microalbuminuriei, ceea ce conduce la o diminuare a riscului cardiovascular ischemic, la pacienții cu DZ tip 2.

3.5.6 Profilul de siguranță al tratamentului cu inhibitori de DPP-4

În studiul nostru, sitagliptina, administrată în doză de 100 mg o dată pe zi și vildagliptina, administrată în doză de 50 mg de două ori pe zi, timp de 12 luni, nu au produs efecte adverse semnificative, deși vârsta pacienților a fost de $74,429 \pm 7,634$ ani, exceptând cei cinci pacienți care au abandonat studiul în cursul primei luni de terapie (2 pacienți tratați cu sitagliptină și 3 pacienți tratați cu vildagliptină), din cauza unei reacții adverse digestive (diareea). Nu s-au constatat fenomene de pancreatită acută. Transaminazele hepatice, hemoleucograma, creatinina, ureea, nu s-au modificat semnificativ, în timpul tratamentului cu inhibitori de DPP-4.

În studiul nostru, sitagliptina și vildagliptina au fost bine tolerate, deși lotul de studiu a fost alcătuit din pacienți vârstnici.

4. CONCLUZII FINALE

1. Hormonii incretinici au un rol important în menținerea homeostaziei glucozei, iar dezechilibrul sistemului incretinic reprezintă o caracteristică patologică a DZ tip 2.

2. Agoniștii receptorilor GLP-1 și inhibitorii de DPP-4 reprezintă două abordări farmacologice noi pentru corectarea deprecierii sistemului incretinic, la pacienții cu DZ tip 2.

3. Tratamentele clasice nu opresc evoluția DZ tip 2, cauzată de scăderea funcțiilor celulelor pancreatice beta. Utilizând inhibitori de DPP-4, pacienții cu DZ tip 2, beneficiază de reduceri ale nivelului glucozei, risc scăzut de hipoglicemie și potențiale beneficii pe termen lung, în ceea ce privește funcția celulelor beta pancreatice și riscul cardiovascular.

4. În studiul nostru, efectuat cu sitagliptină și vildagliptină în terapie combinată cu alte antidiabetice orale, pe un lot de pacienți cu DZ tip 2, profilul glicemic s-a ameliorat semnificativ după 12 luni de tratament, cu o scădere semnificativă, spre valori normale, a HbA1c.

5. În studiul nostru, toți cei 20 de pacienți care își administrau, la includerea în studiu, triplă terapie cu antidiabetice orale, fără a controla adecvat diabetul, aveau ca unică opțiune introducerea terapiei cu insulină. După administrarea inhibitorilor de

DPP-4 (sitagliptină, vildagliptină), metabolismul glucidic al acestor pacienți, a fost îmbunătățit, astfel încât doar 8 pacienți au primit insulină în timpul celor 12 luni de studiu, ceea ce demonstrează că terapia incretinică poate întârzia momentul introducerii insulinei.

6. Efectele cardioprotectoare ale inhibitorilor de DPP-4 sunt exercitate prin acțiunea lor asupra creșterii cantitative a hormonilor incretinici GLP-1 și GIP, rezultând o sensibilitate crescută a miocardului la insulină, asimilarea glucozei la nivel miocardic și prevenirea apoptozei cardiomiocitelor. În acest studiu, nu am constatat nici o alterare a funcției cardiocirculatorii, cu toate că lotul a fost reprezentat mai ales de pacienți în vârstă.

7. Având în vedere faptul că există mai mulți factori responsabili pentru diabetul zaharat tip 2 și complicațiile sale, un tratament ideal ar trebui să ofere un control glicemic durabil, să mențină funcția celulară, să fie neutru pentru greutatea corporală, să reducă riscul de boală cardiovasculară și să minimizeze riscul de hipoglicemie.

8. Terapia cu inhibitori de DPP-4, ar putea avea efect de reducere a greutateii corporale, numai pentru pacienții cu greutate corporală mare, așa cum a evidențiat studiul nostru, în cazul unui IMC cuprins între 35-39,9.

9. În acest studiu, inhibitorii de DPP-4 (sitagliptină și vildagliptină), ca terapie adăugată la metformin, sulfonilureice sau glitazone, nu au modificat valorile tensiunii arteriale sistolice sau diastolice.

10. Studiul a arătat că media valorilor colesterolului total a scăzut semnificativ în primele 6 luni, apoi a scăzut lent pe întreaga perioadă de desfășurare a studiului, ceea ce demonstrează faptul că sitagliptina și vildagliptina îmbunătățesc valorile colesterolului total, la pacienții cu DZ tip 2.

11. Diferența semnificativă între valorile mediilor albuminuriei, înregistrată la evaluarea din luna 12 și luna 3, precum și între luna 12 și luna 6, demonstrează că inhibitorii de DPP-4, administrați pe o perioadă mai mare de timp (peste 6 luni), îmbunătățesc valorile microalbuminuriei, ceea ce conduce la o diminuare a riscului cardiovascular ischemic, la pacienții cu DZ tip 2, așa cum se afirmă în literatura de specialitate.

12. Aspectul de retinopatie diabetică neproliferativă, forma ușoară, evidențiat la 37 de pacienți dintre cei 70 de pacienți incluși în studiu, nu a evoluat negativ în timp, observându-se chiar o ușoară îmbunătățire a aspectului la 4 pacienți, ceea ce

demonstrează că terapia cu inhibitori de DPP-4 poate combate sau întârzia instalarea retinopatiei diabetice.

13. În studiul nostru, sitagliptina, administrată în doză de 100 mg o dată pe zi și vildagliptina, administrată în doză de 50 mg de două ori pe zi, timp de 12 luni, nu au produs reacții adverse semnificative, deși vârsta pacienților investigați a fost de $74,4 \pm 7,6$ ani.

14. Profilul de siguranță a inhibitorilor de DPP-4 utilizați în studiu (sitagliptină și vildagliptină) a fost bun, funcțiile hepatică și renală, hemoleucograma, au fost nesemnificativ modificate după 12 luni de tratament în terapie combinată cu alte antidiabetice orale.

15. Reacțiile adverse prezente au fost doar cele digestive (diaree) - cinci pacienți (2 tratați cu sitagliptină și 3 tratați cu vildagliptină) au abandonat studiul în prima lună de terapie.

16. Incidența hipoglicemiei raportate a fost similară înainte și după tratamentul cu sitagliptină sau vildagliptină, ceea ce dovedește că inhibitorii de DPP-4 nu prezintă risc de instalare a hipoglicemiei.

17. Acest grup de medicamente noi, este un alt pas în progresul spre medicina personalizată și prescrierea incretinelor în mod specific la pacienți, pe baza unor criterii cu caracter personal.

18. Potențialele dezavantaje ale inhibitorilor de DPP-4 includ costul și lipsa relativă a informațiilor privind eficacitatea și siguranța administrării pe termen lung.

LISTA ABREVIERILOR

- ❖ ADA - Asociația Americană de Diabet
- ❖ ADO - antidiabetice orale
- ❖ ALT - alaninaminotransferază
- ❖ AST - aspartataminotransferază
- ❖ BAP - boală arterială periferică
- ❖ BCV - boală cardiovasculară
- ❖ DPP-4 - dipeptidilpeptidaza-4
- ❖ DZ - diabet zaharat
- ❖ EASD - Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului
- ❖ ECG - electrocardiograma
- ❖ EMEA - Agenția Europeană a Medicamentului
- ❖ FDA - Food and Drug Administration
- ❖ FO - fund de ochi
- ❖ GIP - Polipeptidul insulinotrop glucozo-dependent
- ❖ GLP-1 - Glucagon like peptide-1
- ❖ HbA1c - hemoglobina glicozilată
- ❖ HDL-C - colesterolul lipoproteinelor cu densitate moleculară înaltă
- ❖ HTA - hipertensiune arterială
- ❖ IC - insuficiență cardiacă
- ❖ IMA - infarct miocardic acut
- ❖ IMC - indice de masă corporală
- ❖ IR - insuficiență renală
- ❖ IRA - insuficiență renală acută
- ❖ IRC - insuficiență renală cronică
- ❖ LDL-C - colesterolul lipoproteinelor cu densitate moleculară joasă
- ❖ NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence
- ❖ SFBR - stadiul final al bolii renale
- ❖ SU - sulfonilureice
- ❖ TA - tensiune arterială
- ❖ TAG - toleranță alterată la glucoză
- ❖ TCO - transportorul cationic organic
- ❖ TGL - trigliceride
- ❖ TZD - tiazolidindione

Bibliografie selectivă

- ¹ International Diabetes Federation (IDF) (2009) Diabetes atlas. <http://www.diabetesatlas.org>
- ² Zeitler P (2009) Update on nonautoimmune diabetes in children. *J Clin Endocrinol Metab* 94:2215–2220.
- ³ Burant CF (2008)- Medical Management of Type 2 Diabetes, Sixth Edition, ADA, 111-115.
- ⁴ Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O (2003) Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348:383–393
- ⁵ Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA (2008) 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:1577–1589.
- ⁶ Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B (2006) 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* 49:1711–1721
- ⁷ Yang J, Campitelli J, Hu G, Lin Y, Luo J, Xue C (2007) Increase in DPP-IV in the intestine, liver and kidney of the rat treated with high fat diet and streptozotocin. *Life Sci* 81:272–279
- ⁸ Reid T. Choosing GLP-1 Receptor Agonists or DPP-4 Inhibitors: Weighing the Clinical Trial Evidence *CLINICAL DIABETES* • Volume 30, Number 1, 2012, 3-12
- ⁹ Pratley RE, Nauck M, Bailey T et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010; 375: 1447–56.
- ¹⁰ R. Pratley, M. Nauck, T. Bailey, E. Montanya, R. Cuddihy, S. Filetti, A. Garber et al. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. *Int J Clin Pract*, April 2011, 65, 4, 397–407
- ¹¹ Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, Blonde L: Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 374:39–47, 2009.
- ¹² Mattheaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Hearing HU, Joost HG, Kellerer M, Kloos C, Kunt T, Nauck MA, Scherthaner G, Siegel E, Thienel F (2009) Medicinal antihyperglycemic therapy of type 2 diabetes. Guidelines of the German Diabetes Association. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 117:522–557
- ¹³ National Institute for Health and Clinical Excellence (2009) <http://www.guidance.nice.org.uk/> CG87
- ¹⁴ Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV (2009) Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 301:1565–1572
- ¹⁵ Nauck MA, Meiningner G, Sheng D, Terranella L, Stein PP (2007b) Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonyleurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 9:194–205
- ¹⁶ Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT (2008) Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545–2559
- ¹⁷ Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA (2008) 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:1577–1589
- ¹⁸ Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B (2009) Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 32:193–203
- ¹⁹ Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Jarvinen H, Cefalu WT, Chen Y, Ling Y, Meehan AG, Katz L, Engel SS, Kaufman KD, Amatruda JM (2009) Sitagliptin, a selective DPP-4 inhibitor, improves glycemic control when added to insulin, with or without Metformin, in patients with type 2. *Diabetes* 58(Suppl 1):588
- ²⁰ Fonseca V, Baron M, Shao Q, Dejager S (2008) Sustained efficacy and reduced hypoglycemia during one year of treatment with vildagliptin added to insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 40:427–430
- ²¹ European Guidelines for the prevention of cardiovascular diseases. *Circulation*, 2002, vol.106, p.143-421.
- ²² Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:1148–55.
- ²³ Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Jarvinen H, Cefalu WT, Chen Y, Luo E, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12: 167–77.

²⁴Barnett AH, Charbonnel B, Li J, Donovan M, Fleming D. Saxagliptin add-on therapy to insulin with or without metformin for type 2 diabetes mellitus: 52-week safety and efficacy. *Diabetologia* 2011;54(Suppl. 1):S108–9.

²⁵ Signorovitch E, James et al. Comparative efficacy of vildagliptin and sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. A matching-adjusted indirect comparison of randomised trials. *Clin Drug Investig* 2011;31(9):665-674.

²⁶ Bin WANG, Yinxing NI, Jian ZHONG and Fang SUN. Effects of incretins on blood pressure: A promising therapy for type 2 diabetes mellitus with hypertension. *Journal of Diabetes* 4 (2012) 22–29.

²⁷ 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.