

Šećerna bolest i inhibitori DPP IV/CD26

Diabetes mellitus and DPP IV/CD26 Inhibitors

Lara Batičić^{1*}, Lara Ivanović², Antonijo Grčić², Ester Pernjak Pugel³, Jadranka Varljen¹,
Dijana Detel¹

¹ Zavod za medicinsku kemiju, biokemiju i kliničku kemiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka

² Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka

³ Zavod za histologiju i embriologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka

Sažetak. Šećerna bolest ili dijabetes (lat. *diabetes mellitus*) metabolička je bolest kronične naravi, karakterizirana perzistentnom hiperglikemijom te poremećajima u metabolizmu ugljikohidrata, masti i proteina. Bolest se dijeli na dijabetes tipa 1 i 2, gestacijski dijabetes te ostale, manje zastupljene oblike. Zbog velikog rasta incidencije i prevalencije bolesti, riječ je o značajnom javno-zdravstvenom problemu te jednom od deset vodećih uzroka smrtnosti u svijetu. Dipeptidil-peptidaza IV, odnosno molekula CD26 (DPP IV/CD26, EC 3.4.14.5), ubikvitarn je multifunkcionalan transmembranski i solubilni glikoprotein te serinska peptidaza, prepoznat kao ključan čimbenik u održavanju homeostaze glukoze u krvi, prije svega zbog mogućnosti razgradnje inkretina. Znanstvena i klinička ispitivanja ukazala su na visok terapijski potencijal inhibitora enzimske aktivnosti DPP IV/CD26 kod oboljelih od dijabetesa. Ovaj se pregledni rad fokusira na različite aspekte dijabetesa tipa 1 i 2 te novije mogućnosti terapije ovih oboljenja, s posebnim osvrtom na inhibitore DPP IV/CD26 kao efikasne terapijske opcije.

Ključne riječi: CD26; *diabetes mellitus*; dipeptidil-peptidaza IV; inhibitori DPP IV; šećerna bolest

Abstract: Diabetes (lat. *Diabetes mellitus*) is a chronic metabolic disease characterized by persistent hyperglycaemia and carbohydrate, fat and protein metabolism disorders. Diabetes could be classified as type 1 or 2, gestational diabetes, and other, less common forms. Due to a prominent increase in the incidence and prevalence of the disease, it represents a significant public-health problem, being between the ten leading causes of mortality in the world. Dipeptidyl peptidase IV, or molecule CD26 (DPP IV / CD26, EC 3.4.14.5), is an ubiquitous multifunctional transmembrane and soluble glycoprotein and serine peptidase, recognized as a crucial factor in maintaining glucose homeostasis, primarily due to the ability to hydrolyze incretins. Scientific and clinical studies have shown a high therapeutic potential of DPP IV/CD26 inhibitors in diabetic patients. This review focuses on various aspects of type 1 and 2 diabetes and newer treatment approaches for these diseases, with a special focus on DPP IV/CD26 inhibitors as effective therapeutic options.

Key words: CD26; *Diabetes mellitus*; dipeptidyl peptidase IV; DPP IV/CD26 inhibitors

***Dopisni autor:**

Doc. dr. sc. Lara Batičić

Zavod za medicinsku kemiju, biokemiju

i kliničku kemiju, Medicinski fakultet,

Sveučilište u Rijeci

Braće Branchetta 20, 51 000 Rijeka

e-mail: lara.baticic@medri.uniri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Šećerna bolest ili dijabetes (lat. *diabetes mellitus*) metabolička je bolest kronične naravi, karakterizirana perzistentnom hiperglikemijom te poremećajima u metabolizmu ugljikohidrata, masti i proteina. Osnovni tipovi šećerne bolesti su tip 1 (predstavlja 7 – 10 % svih slučajeva dijabetesa) te tip 2, od kojeg boluje više od 85 % pacijenata s dijabetesom. Osim toga, razlikujemo i gestacijski dijabetes koji se javlja u trudnoći te može, ali i ne mora, potrajati nakon poroda te ostale, manje zastupljene vrste dijabetesa¹.

U posljednjih pedesetak godina, broj *de novo* zabilježenih slučajeva šećerne bolesti te prevalencija ove bolesti u stalnom su porastu. U svijetu je od šećerne bolesti 1980. godine bolovalo 108 milijuna ljudi, dok je 2014. godine broj oboljelih iznosio čak 422 milijuna, što ukazuje na izraziti trend porasta šećerne bolesti u svijetu. Prevalencija šećerne bolesti na svjetskoj razini u 1980. godini bila je 4,7 %, dok je u 2014. godini iznosila 8,5 %, što predstavlja gotovo dvostruki porast. Nadalje, dijabetes je bio uzrokom smrti 1,5 milijuna ljudi u svijetu u 2012. godini². Procjenjuje se da će 2035. godine broj oboljelih od šećerne bolesti u svijetu iznositi 592 milijuna³.

Incidencija šećerne bolesti tipa 1 varira ovisno o kontinentu, državi te pojedinačnim regijama unutar država. Na primjer, incidencija dijabetesa tipa 1 u Kini je 0,1 na 100 000 stanovnika u godinu dana, 37,8 na 100 000 stanovnika na Sardiniji te 40,9 na 100 000 stanovnika u Finskoj⁴. Procjenjuje se kako u svijetu trenutno oko 285 milijuna ljudi boluje od šećerne bolesti tipa 2, a u idućih dvadesetak godina broj novooboljelih mogao bi iznositi oko čak 438 milijuna⁵.

Uzevši u obzir podatke CroDiab registra, od šećerne bolesti u Republici Hrvatskoj 2014. godine bolovalo je 254 296 osoba. Pretpostavlja se, međutim, kako za oko 50 % pacijenata nije još otkriveno da boluju od šećerne bolesti, pa se može procijeniti da je broj oboljelih u Hrvatskoj preko 400 000. Dijabetes je jedan od deset najčešćih uzroka smrti u Republici Hrvatskoj. Uzevši u obzir podatke Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u 2013. godini, šećerna bolest nalazi se na osmom mjestu vodećih uzroka smrti u Republici Hrvatskoj s udjelom od 2,47 %⁶.

ČIMBENICI RIZIKA

Šećerna bolest tip 1

Točan uzrok nastanka šećerne bolesti tipa 1 nije u potpunosti razjašnjen. S obzirom na to da je riječ o multifaktorijalnoj bolesti, veliku ulogu u njenu nastanku imaju genetska predispozicija, autoimunost te okolišni faktori. Pokazano je kako geni regije HLA (engl. *human leucocyte antigen*), smješteni na kraćem kraku šestog kromosoma,

Povećana koncentracija inkretina GLP-1 i GIP-a u cirkulaciji, koja se postiže primjenom inhibitora DPP IV/CD26 kod pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2, dovest će posljedično do povećane stimulacije lučenja inzulina te smanjenog lučenja glukagona, što će naposljetku dovesti do sniženja koncentracije glukoze u krvi.

imaju najveći stupanj povezanosti s nastankom šećerne bolesti tipa 1. Produkti navedenih gena su proteini koji imaju ulogu u procesu predočenja i preradbe antigena limfocitima T⁷. U više od 90 % pacijenata koji boluju od šećerne bolesti tipa 1 nailazi se na haplotip DR3, DQB1*0201 (DR3-DQ2) i/ili DR4, DQB1*0302 (DR4-DQ8)⁸. Budući da je nastanak šećerne bolesti tipa 1 poligenske naravi, postoje i druge kromosomske regije koje određuju sklonost nasljeđivanju ove bolesti. Vrlo bitnu ulogu u nastanku bolesti imaju limfociti T kao izvor interferona gama, bitnog medijatora u nastanku inzulinitisa. Poznato je kako se destrukcija beta-stanica gušterače može zaustaviti primjenom anti-interferon gama protutijela. Interleukin-18 i interleukin-12 snažno potiču lučenje interferona gama te progresija inzulinitisa započinje paralelno s povećanom koncentracijom navedena dvaju interleukina⁹. Nadalje, autoimunost zauzima vrlo značajno mjesto među čimbenicima rizika za nastanak ove bolesti. Najvažniji autoimunosni biljezi u nastanku šećerne bolesti tipa 1 jesu autoantitijela na beta-stanice gušterače (engl. *islet cell autoantibodies* – ICA). Predstavlja prvi biljeg detektiran u serumu pacijenata koji je prisutan u 85 % ispitanika s novodijagnosticiranom šećernom bolesti tipa 1¹⁰. Od osobitog su značaja za proces nastanka šećerne bolesti tipa 1

i okolišni čimbenici. Ostali čimbenici rizika su perinatalni čimbenici, infekcije određenim virusima te prehrana (među kojima se ističe kravljje mlijeko). U istraživanju u kojem je sudjelovalo 892 djece s dijabetesom te 2291 zdrave djece zaključeno je kako su rizični čimbenici dob majke u trudnoći veća od 25 godina, preeklampsija i respiratorni distres novorođenčeta, dok su protektivni čimbenici niska porođajna masa te smanjena porođajna dužina¹¹. Nadalje, određeni virusi mogu uzrokovati šećernu bolest tipa 1 u pokusnih životinja, direktno inficirajući te uništavajući beta-stanice ili pak mogu potaknuti autoimuno oštećenje beta-stanica. Neki od virusa za koje se smatra da mogu potaknuti šećernu bolest tipa 1 su Cocksackie virus, Epstein-Barr virus te Citomegalovirus. Istraživanja su pokazala kako je titar antitijela Cocksackie virusa bio značajno povišen u trudnica čija su djeca razvila šećernu bolest tipa 1, uspoređujući s trudnicama čija djeca nisu razvila šećernu bolest¹². Dosadašnja saznanja ukazuju i na činjenicu kako prehrana igra vrlo značajnu ulogu u nastanku šećerne bolesti. Osobito su zanimljivi podaci o povezanosti konzumacije proteina kravljeg mlijeka u ranom djetinjstvu i nastanka šećerne bolesti. Naime, pokazano je kako neke komponente albumina u kravljem mlijeku (koji čine osnovu većine mliječnih formula) mogu potaknuti autoimuni odgovor. Epidemiološki podatci u Finskoj ukazuju na povećan rizik od nastanka šećerne bolesti tipa 1 u djece koja su tijekom djetinjstva konzumirala veće količine kravljeg mlijeka¹³.

Šećerna bolest tipa 2

Značajnu ulogu u nastanku šećerne bolesti tipa 2 zasigurno ima pozitivna obiteljska anamneza. Naime, ako pacijent u obiteljskoj anamnezi, najčešće u prvom koljenu srodstva, posjeduje nekog tko boluje od šećerne bolesti tipa 2, utvrđeno je kako je kod njega 2 – 3 puta veći rizik za obolijevanje od šećerne bolesti tipa 2 u odnosu na pacijente kod kojih ne postoji opterećena obiteljska anamneza. Rizik od obolijevanja od šećerne bolesti tipa 2 je 5 do 6 puta veći ako pacijent ima i s majčine i s očeve strane nekoga u srodstvu koji boluje od ove bolesti¹⁴. Osim obiteljske anamneze opterećene šećernom bolesti tipa 2, veliku ulogu imaju i okolišni faktori te prehrana i način

života. Naime, istraživanja pokazuju usku povezanost tjelesne mase i rizika nastanka ovog oboljenja: što je veća tjelesna masa osobe to je veća mogućnost nastanka šećerne bolesti tipa 2. U jednoj od studija dokazano je kako je rizik za obolijevanje od šećerne bolesti tipa 2 bio 100 puta veći ako su pacijenti imali BMI (engl. *Body Mass Index*; indeks tjelesne mase) > 35 kg/m², uspoređujući s onim ispitanicima čiji je BMI bio < 22 kg/m²¹⁵. Također je i distribucija masti u tijelu vrlo važan čimbenik rizika u nastanku šećerne bolesti tipa 2, u smislu povećane inzulinske rezistencije. Povećan rizik od nastanka ove bolesti utvrđen je u pacijenata kod kojih dominira centralni ili abdominalni tip pretilosti koji je specifičan pretežito za muškarce. U žena dominira nakupljanje masti u glutealnom području te u području bedara, a takva se preraspodjela masti ne povezuje izravno s povećanim rizikom za nastanak šećerne bolesti tipa 2¹⁶. Nadalje, prospektivne studije potvrdile su kako pušenje povećava rizik od nastanka šećerne bolesti tipa 2. U meta-analizi 25 prospektivnih kohortnih studija pušači su imali značajno povećan rizik od nastanka šećerne bolesti tipa 2, uspoređujući sa skupinom nepušača¹⁷. Rizik od nastanka ove bolesti proporcionalan je s količinom duhanskih proizvoda koje osoba puši tijekom dana. Osim toga, pokazano je kako i pasivni pušači imaju povećan rizik od nastanka šećerne bolesti tipa 2, u odnosu na osobe koje nisu izložene duhanskom dimu¹⁸.

ETIOPATOGENEZA

Šećerna bolest tipa 1 karakterizirana je autoimunim oštećenjem beta-stanica Langerhansovih otočića gušterače, što dovodi do apsolutnog manjka inzulina. Pacijenti koji imaju genetsku predispoziciju za nastanak šećerne bolesti tipa 1 u trenutku rođenja imaju očuvane beta-stanice gušterače, ali slijedom autoimunskih zbivanja, koje su najčešće potaknute i okolišnim čimbenicima, dolazi do njihova razaranja. Smanjenjem količine beta-stanica, lučenje inzulina se posljedično znatno smanjuje. Vrlo veliki broj beta-stanica (više od 80 %) postaje uništen autoimunskim procesom prije nego što pacijent ima simptome ove bolesti¹⁹. Genetska predispozicija šećerne bolesti tipa 1 povezana je s alelima HLA sustava^{20,21}.

Šećerna bolest tipa 2 karakterizirana je smanjenim lučenjem inzulina, povećanom perifernom inzulinskom rezistencijom te povećanom glukoneogenezom u jetri. Hiperglikemija, kao jedan od osnovnih simptoma ove bolesti, može djelovati na beta-stanice gušterače tako da pogorša inzulinsku rezistenciju, vodeći u začarani krug hiperglikemije te pogoršavajući metabolički status pacijenta²². Šećerna bolest tipa 2 najčešće je udružena s komorbiditetima kao što su: hipertenzija, visoke vrijednosti koncentracije LDL-kolesterola te niske vrijednosti koncentracije HDL-kolesterola. Smanjena inzulinska rezistencija i smanjeno izlučivanje inzulina najvažnija su obilježja šećerne bolesti tipa 2 uz hiperglikemiju. Kao što je pokazano u prospektivnoj studiji u kojoj je sudjelovalo 6500 ispitanika koji nisu bolovali od šećerne bolesti, tijekom 9,7 godina 505 ispitanika oboljelo je od šećerne bolesti tipa 2 i pokazivalo smanjenu osjetljivost na inzulin²³. Vezano uz genetsku predispoziciju, uočeno je kako u 39 % pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 barem jedan od roditelja boluje od ove bolesti²⁴. U monozigotnih blizanaca kod kojih jedan boluje od ove bolesti, mogućnost obolijevanja drugog blizanca iznosi 90 %²⁵. Nadalje, i životne navike poput sjedilačkog načina života bitno utječu na mogućnost obolijevanja. Pretilost potiče perifernu rezistenciju na inzulin te smanjuje osjetljivost beta-stanica na glukozu²⁶. Koncentracija slobodnih masnih kiselina povećana je u plazmi kod pretilih pacijenata, a visoke koncentracije slobodnih masnih kiselina povećavaju rizik od inzulinske rezistencije te posljedično nastanka šećerne bolesti tipa 2, s obzirom na to da, između ostalog, i inhibiraju lučenje inzulina²⁷.

KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA ŠEĆERNE BOLESTI

Šećerna bolest tipa 2 je najčešći tip šećerne bolesti od koje boluje više od 90 % pacijenata te je karakterizirana hiperglikemijom, manjkom inzulina te inzulinskom rezistencijom. Dobro poznati simptomi šećerne bolesti su poliurija, polidipsija, polifagija („3P“) i kroničan umor. Dijabetička ketoacidoza najčešće je prvi simptom pri dijagnosticiranju šećerne bolesti tipa 1 u odraslih (u 25 % slučajeva). Uspoređujući s djecom koja boluju od šećerne bolesti tipa 1, u odraslih se apsolutni ma-

njak inzulina razvija sporije te imaju produženi period s tipičnim simptomima hiperglikemije^{28,29}. U 2 – 12 % odraslih klinička slika je ista kao i u osoba koje boluju od šećerne bolesti tipa 2³⁰. Većina pacijenata je asimptomatska te se hiperglikemija otkrije najčešće slučajno, pri redovitom sistematskom pregledu³¹. Poliurija u pacijenata postoji ako koncentracija glukoze u urinu prelazi 10 mmol/L. Glikozurija pak uzrokuje osmotsku diurezu i hipovolemiju, što dovodi do polidipsije³². Rijetko se u odraslih šećerna bolest može prezentirati kao hiperosmolarno-hiperglikemijsko stanje karakterizirano hiperglikemijom, bez ketoacidoze, s dehidracijom. Međutim, za razliku od šećerne bolesti tipa 1, dijabetička ketoacidoza nije čest simptom u odraslih koji boluju od šećerne bolesti tipa 2. Osim toga, u oboljelih su česte rekurirajuće kožne infekcije, balanitis, pruritis vulve i nokturija³³.

Dijagnostika šećerne bolesti vrlo je jednostavna ako pacijent opisuje specifične simptome, a to su poliurija, polidipsija, polifagija, gubitak tjelesne težine uz glikemiju > 11 mmol/L³⁴. Ako je pacijent asimptomatski, dijagnoza ove bolesti vrši se sukladno određenim kriterijima, a to su: a) vrijednost koncentracije glukoze natašte viša od 7,0 mmol/L; b) oralni test tolerancije glukoze (OGTT-test, engl. *oral glucose tolerance test*): vrijednost koncentracije glukoze viša od 11,1 mmol/L dva sata nakon opterećenja sa 75 g glukoze te c) vrijednost HbA1c (glikozilirani hemoglobin) veća ili jednaka 6,5 %. Ako je glikemija natašte u pacijenata ispod 6,1 mmol/L, onda se nalaz smatra urednim, a ako je glikemija natašte između 6,1 – 7,0 mmol/L, govori se o poremećenom podnošenju glukoze natašte. Za potvrdu dijagnoze šećerne bolesti (glikemija natašte > 7 mmol/L) potrebna su najmanje dva uzastopna mjerenja³⁵.

KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI

Komplikacije šećerne bolesti dijele se na akutne i kronične. *Akutne komplikacije* šećerne bolesti su:

a) Dijabetička ketoacidoza – nastaje kao posljedica manjka inzulina te dolazi do porasta takozvanih „hormona stresa“ (hormon rasta, glukagon, kortizol, adrenalin). Za dijabetičku ketoacidozu specifična je hiperglikemija (vrijednost koncentracije glukoze viša od 11,1

mmol/L), glikozurija, ketonurija, ketonemija, acidoza (pH krvi < 7,3, koncentracija NaHCO_3 u serumu < 15 mmol/L). Povećana koncentracija hormona stresa i manjak inzulina pospješuju kataboličko stanje te dolazi do povećanog stvaranja glukoze glukoneogenezom i glikogenolizom, a smanjuje se potrošnja glukoze, što dovodi do hiperglikemije i hiperosmolarnosti. Uslijed toga dolazi do povećanja lipolize i ketogeneze, što dovodi do ketonemije i metaboličke acidoze. U pacijenata su uočljivi znakovi dehidracije, Kussmalovo disanje, miris daha po acetonu te poremećeno stanje svijesti. Dijabetička ketoacidoza jedan je od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u djece koja boluju od šećerne bolesti tipa 1 (0,15 % – 0,31 %) ³⁶.

- b) Hiperosmolarna koma – karakterizirana je hiperosmolarnošću, dehidracijom i hiperglikemijom. U hiperosmolarnoj komi nije prisutna ketonemija i nema promjene pH vrijednosti krvi. U kliničkoj slici prevladavaju učestalo mokrenje, mučnine i povraćanje te kardiovaskularne poteškoće. Pri pregledu pacijenta nailazi se na suhoću kože i sluznice, prisutna je hipotenzija i tahikardija, dok zadaha po acetonu nema. U laboratorijskim nalazima specifična je hiperglikemija (koncentracija glukoze u krvi > 33,3 mmol/L). Hiperosmolarna koma specifična je za pretile pacijente oboljele od šećerne bolesti tipa 2 ³⁷.
- c) Laktoacidoza – nastaje zbog povećanog stvaranja i/ili smanjenog iskorištavanja laktata. U laboratorijskim nalazima nailazimo pH krvi < 7,25, a razina laktata iznosi > 5 mmol/L. U kliničkoj slici prevladavaju tahipneja, hiperpnėja, hipotenzija, poremećaj svijesti, grčevi, a najčešće se javlja u pacijenata koji boluju od šećerne bolesti tipa 2 ³⁸.
- d) Hipoglikemijska koma – stanje koje podrazumijeva koncentraciju glukoze u krvi manje od 2,5 mmol/L. Uzroci ove komplikacije su različiti, a obuhvaćaju neprikladnu dozu inzulina, pretjeranu tjelesnu aktivnost te poremećaje u radu bubrega. Ovo stanje je najčešće praćeno simptomima kao što su smetenost, poremećaji vida, slabost, motorički deficit, umor, znojenje, drhtavica, glad, mučnina ³⁹.

Kronične komplikacije dijabetesa dijele se na mikroangiopatije (dijabetička nefropatija, dijabetička neuropatija, dijabetička retinopatija) te makroangiopatije (dijabetičko stopalo, dijabetička makroangiopatija).

- a) Dijabetička retinopatija – najčešći je uzrok sljepoće diljem svijeta u pacijenata između 25. i 74. godine ⁴⁰. Pri dijabetičkoj retinopatiji dolazi do strukturnih promjena malih krvnih žila uslijed glikolizacije proteina. Retinopatija se dijeli na neproliferacijsku (jednostavnu) i proliferacijsku. Neproliferacijska retinopatija obuhvaća mikroinfarkte, mikroaneurizme, krvarenja, eksudate. Pri ovoj vrsti retinopatije pacijenti nemaju subjektivne simptome smetnje vida, već samo sitna krvarenja vidljiva pri pregledu očne pozadine. Proliferativnu retinopatiju karakterizira stvaranje novih krvnih žila koje prodiru u staklovinu te na taj način povlače i odvajaju retinu. Pri ovoj vrsti proliferacije pacijent ima subjektivne smetnje gubitka vida koje mogu progredirati do potpunog gubitka vida ⁴¹.
- b) Dijabetička nefropatija – razlikuju se dva patološka oblika, a to su: nodularni (pozitivna zrnca na periferiji glomerula) i difuzni tip (zadebljanje glomerularne membrane). Tijek bolesti sličan je u šećernoj bolesti tipa 1 i 2. U početku neregulirane šećerne bolesti dolazi do glomerularne hiperperfuzije i hipertrofije bubrega te povećanja glomerularne filtracije. U daljnjih pet godina dolazi do zadebljanja membrane glomerula te do glomerularne hipertrofije dok se glomerularna filtracija vraća na normalnu vrijednost. U periodu od pet do deset godina u ponekih pacijenata se počinju izlučivati male količine albumina u urinu (mikroalbuminurija). Kada nastupi proteinurija (koncentracija proteina u urinu > 300 mg/L), tada se mijenja i proces glomerularne filtracije, te se razvija završni stadij bolesti ⁴². U pacijenata koji 15-ak godina boluju od dijabetesa tipa 1, specifično je da će oko 20 – 30 % oboljelih razviti umjerenu albuminuriju ⁴³.
- c) Dijabetička polineuropatija podrazumijeva nekoliko podtipova: 1) periferna polineuropatija (najčešće se odnosi na donje ekstremitete te obuhvaća oba ekstremiteta. Od subjektivnih simptoma specifične su hiperestezije, bol

te parestezije); 2) poliradikulopatija (bol koji polazi od jednog ili više spinalnih živaca; najčešće se odnosi na prsni koš ili trbuh); 3) mononeuropatija (slabost šake, stopala); 4) autonomna neuropatija (poremećaj u funkciji probavnog sustava poput opstipacije, dijareje i otežanog gutanja)⁴⁴.

- d) Dijabetičko stopalo – obuhvaća promjene na stopalu koje nastaju radi dijabetičke neuropatije, mikroangiopatije te makroangiopatije. Posljedice navedenih čimbenika su deformacija, ulceracija, gangrene te posljedično napsljjetku i amputacija dijelova ili pak cijelog stopala. Dijabetičko stopalo može se podijeliti na neuropatsko stopalo (s karakterističnim pulzacijama arterija, a stopalo je toplo) i neuroishemično stopalo (smanjeni protok krvi s oslabljenom ili potpuno odsutnom pulzacijom). Neuropatski ulkusi javljaju se na hiperkeratotski promijenjenoj koži u metatarzalnog području. Neuroishemične ulceracije su vrlo bolne, a okolna koža karakteristično je blijeda i atrofična⁴⁵. U osoba koje boluju od šećerne bolesti tipa 1 i tipa 2 postoji 25 %-tni rizik obolijevanja od dijabetičkog stopala tijekom života⁴⁶.

TERAPIJA ŠEĆERNE BOLESTI

U liječenju šećerne bolesti najviše se koriste beta-citotropni lijekovi, ne-beta-citotropni lijekovi te pripravci inzulina. Beta-citotropni lijekovi stimuliraju beta-stanice gušterače na lučenje inzulina. Ne-beta-citotropni lijekovi su tiazolidindioni, bigvanidi, inhibitori alfa-glukozidaze, inhibitori suprijenosnika natrija-glukoze 2 (SGLT2; engl. *sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors*). U skupinu lijekova u kojoj stimuliranje beta-stanica gušterače može biti neovisno o glikemiji ubrajaju se derivati sulfonilureje i glinidi. Novija skupina antihiperглиkemijskih terapeutika su i inhibitori dipeptidil-peptidaze IV odnosno molekule CD26 (DPP IV/CD26)⁴⁷.

Bigvanidi

Najčešće korišten lijek iz skupine bigvanida je metformin te predstavlja lijek izbora u liječenju šećerne bolesti tipa 2. Uz ovaj lijek obavezno je provođenje dijete, smanjenje tjelesne težine te tjelovježba. Osnovni mehanizam djelovanja met-

formina je inhibicija glukoneogeneze i glikogenolize, povećavanje osjetljivosti mišićnog tkiva na inzulin te smanjenje apsorpcije glukoze u crijevima. Najčešće nuspojave pri primjeni ovog lijeka su mučnina, nadutost, gubitak apetita i proljev. Vrlo rijetka nuspojava ovog lijeka je laktična acidoza. Kontraindicirano je metformin primjenjivati u dijabetičkoj ketoacidozi, dijabetičkoj komi ili insuficijenciji jetre. Apsolutna kontraindikacija u primjeni ovog lijeka je teško oštećenje bubrega (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²)⁴⁸.

Dosadašnja klinička istraživanja ukazuju kako su inhibitori DPP IV/CD26 učinkoviti lijekovi koji se dobro podnose kod pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2, uz minimalan rizik uzrokovanja hipoglikemije, minimalan utjecaj na promjenu tjelesne mase i na gastrointestinalne funkcije, te bez značajnije interakcije s drugim lijekovima.

Tiazolidindioni (glitazoni)

Ova skupina lijekova aktivira nuklearni transkripcijski čimbenik, receptor koji se nalazi u jezgri te regulira transkripciju inzulino-odgovarajućih gena. Lijekovi ove skupine smanjuju stvaranje glukoze u jetri te pojačavaju osjetljivost na inzulin u mišićima i jetri. Prije negoli se započinje liječenje lijekovima ove skupine, posebno pioglitazonom, potrebno je provjeriti aktivnosti jetrenih enzima. Liječenje pioglitazonom ne smije se započeti ako su aktivnosti jetrenih enzima povećani (posebno alanin trasaminaza) ili ako postoji poremećaj u funkciji jetre⁴⁹.

Inhibitori alfa-glukozidaze (akarboza)

Lijekovi ove skupine smanjuju apsorpciju glukoze iz tankoga crijeva tako da inhibicijom enzima alfa-glukozidaze usporavaju razgradnju složenih šećera i posljedično usporavaju apsorpciju monosaharida iz tankog crijeva. Lijekove ove skupine treba davati u kombinaciji s drugim oralnim hipoglikemicima jer se ipak velik dio apsorpcije glukoze odvija u debelom crijevu⁵⁰.

Derivati sulfonilureje i glinidi

Lijekovi ove skupine djeluju tako da stimuliraju izlučivanje inzulina iz beta-stanica gušterače neovi-

sno o glikemiji. Da bi lijekovi ove skupine djelovali, mora postajati očuvanost beta-stanica gušterače. Ipak, derivati sulfonilureje uzrokuju povećanje tjelesne mase te dovode do visceralnog nakupljanja masti, što dovodi do povećane inzulinske rezistencije i povišenog arterijskog tlaka⁵¹.

Inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze IV

Predstavljaju skupinu oralnih hipoglikemika čija je funkcija inhibicija razgradnje endogenih inkretinskih hormona GLP-1 (engl. *glucagone like peptide 1*; glukagonu sličan peptid 1) i GIP (engl. *gastric inhibitory peptide*; гастриčni inhibicijski peptid). Lijekovi ove skupine koriste se *per os*, a u pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 dokazano djeluju na poboljšanje regulacije glikemije⁵². Sukladno rezultatima metaanaliza kliničkih istraživanja, primjenom lijekova ove skupine postiže se sniženje HbA1c od 0,65 % do 0,8 %⁵³. Inhibitori DPP IV/CD26 ne dovode do porasta tjelesne težine u pacijenata koji su liječeni ovom skupinom lijekova, odnosno imaju učinak koji je neutralan u usporedbi s placebo skupinama u kliničkim istraživanjima⁵⁴. O ovoj skupini relativno novih lijekova detaljnije se raspravlja u nastavku ovog teksta.

Agonisti GLP-1 receptora

Lijekovi ove skupine vežu se na GLP-1 receptor, aktiviraju ga te se na taj način pojačava lučenje inzulina iz beta-stanica u ovisnosti o koncentraciji glukoze. Primjena ovih lijekova je supkutana. Budući da se ovi lijekovi po molekularnoj strukturi razlikuju od endogenog inkretinskog hormona GLP-1, lijekovi ove skupine otporni su na enzimsku razgradnju enzimom DPP IV/CD26. Primjenom ovih lijekova postiže se sniženje HbA1c u razini 0,75 %-1,5 %⁵⁵. Najčešće nuspojave ovog lijeka su povraćanje, glavobolja i proljev⁵⁶.

SGLT-2 inhibitori

Inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 predstavljaju lijekove najnovijeg datuma. Svoj učinak ostvaruju tako da smanjuju apsorpciju glukoze koja se filtrira te smanjuju prag bubrega za glukozu čime se povećava izlučivanje glukoze putem urina. Lijek se primjenjuje *per os* jednom na dan⁵⁷. Njegov diuretski učinak dovodi do sniženja sistoličkog i dijastoličkog tlaka te povećanog gubitka tjelesne mase. Najčešće nuspojave su infekcija mokraćnog sustava, poliurija te vulvovaginalna kandidijaza⁵⁸.

Inzulinska terapija

Naposljetku, liječenje inzulinom terapija je izbora u osoba koje boluju od šećerne bolesti tipa 1 te u pacijenata koji boluju od šećerne bolesti tipa 2 kod kojih nisu postignuti zadovoljavajući učinci liječenja oralnim hipoglikemicima. Inzulin se aplicira supkutano, osim u iznimnim slučajevima kada se daje intravenski. Inzulini se najčešće proizvode rekombinantnom DNK tehnologijom čime se postiže sintetaza humanog oblika inzulina⁵⁹. Inzulinski pripravci dijele se na brzodjelujuće, srednjedugodjelujuće, dugodjelujuće te inzulinske pripravke s bifaznim djelovanjem. U skupini brzodjelujućih inzulina razlikuju se pripravci humanih inzulina i pripravci inzulinskih analoga. Ova skupina inzulina ima brz početak djelovanja te se ovi inzulini primjenjuju prije obroka, zbog čega se nazivaju prandijalnim inzulinama. U terapiji se ova skupina inzulina primjenjuje i sa srednjedugodjelujućim ili dugodjelujućim inzulinom, odnosno s oralnim hipoglikemicima⁶⁰. Humani brzodjelujući inzulini počinju djelovati 30 min od primjene, a maksimalan učinak postižu nakon 1 h i 30 min do 3 h i 30 min, a ukupno djelovanje ovog lijeka traje 7 do 8 sati. Srednjedugodjelujući inzulini su suspenzije inzulina u kombinaciji s protaminom i ionima cinka. U Hrvatskoj su dostupni neutralno protaminski Hagedornovi inzulini (NPH). Djelovanje nakon primjene ovih inzulina nastupa nakon 1 h i 30 min, maksimalni učinak se postiže nakon 4 – 12 sati, dok ukupno djelovanje traje 18 – 20 sati te se primjenjuju u dvije dnevne doze⁶¹. Bazalni inzulini su dugodjelujući inzulini. Budući da je njihovo djelovanje dugotrajno, primjenjuju se jednom dnevno. Prvi sintetizirani inzulin je *Glargin*, analog humanom inzulinu. Navedeni inzulin postaje aktivan kada se metabolizira jer tada nastaju aktivni metaboliti M1 i M2 koji imaju afinitet vezanja za inzulinski receptor⁶². *Detemir* je dugodjelujući analog inzulina, a primjenjuje se kao bazalni inzulin. Učinak ovog inzulina traje 24 sata, te se primjenjuje jednom ili dva puta na dan, ovisno o dozi. Istraživanja su pokazala da je kod osoba koje boluju od šećerne bolesti tipa 2, a liječene su bazalnim inzulinom, regulacija bolesti jednakog učinka kao i s *glarginom*, ali je povezana s manjim prirastom tjelesne mase⁶³. Inzulinski pripravak *Degludek* predstavnik je druge generacije dugodjelujućih inzulinskih priprema

ka. Nakon primjene ovog inzulina dolazi do stvaranja stabilnih i topljivih multihexamera koji supkutano tvore depoe inzulina. Djelovanje ovog lijeka dulje je od 42 sata. U istraživanjima je potvrđeno kako je *Degludek* bio uspješniji u liječenju od *Glargina* jer je zamijećen manji broj epizoda hipoglikemija tijekom dana⁶⁴.

Predmiješani pripravci inzulina su mješavine brzo djelujućih inzulina (humani inzulin ili analog inzulina) te istog inzulina kombiniranog s protaminom. Predmiješani analozi inzulina primijenjuju se prije ili tijekom obroka, a predmiješani humani inzulin se primjenjuje 30 min prije obroka. Prednost primjene ovih inzulina je u tome što djeluju na bazalnu količinu inzulina te na prandijalne potrebe⁶⁵. Najčešće nuspojave liječenja inzulinom su hipoglikemija te povećanje tjelesne mase⁶⁶.

DIPEPTIDIL-PEPTIDAZA IV I INKRETINI

Dipeptidil-peptidaza IV, također poznata kao limfocitni površinski antigen CD26, sveprisutna je serinska proteaza koja djeluje kao proteolitička molekula, receptor i vezujući protein izražen na površini različitih tipova stanica kao što su imunosne, endotelne i epitelne stanice. Osim što je izražen na površini stanica, također je prisutan i u topljivom obliku koji najvjerojatnije nastaje cijepanjem membransko-vezujućeg oblika, a nalazi se u cirkulaciji u mnogim tjelesnim tekućinama poput plazme, urina, sjemene i amnionske tekućine⁶⁷. DPP IV/CD26 je prolin-specifična proteaza koja cijepa dvije aminokiseline s N-terminalnog dijela proteinskog lanca s prolinom ili alaninom na pretposljednem mjestu⁶⁸. Kako mnogi biološki aktivni peptidi poput citokina, kemokina, faktora rasta, hormona i neuropeptida imaju evolucijski očuvani prolin ili alanin na pretposljednem mjestu u proteinskom lancu, upravo oni predstavljaju potencijalne supstrate DPP IV/CD26⁶⁹. Stoga, vidljivo je kako DPP IV/CD26 ima vrlo važnu ulogu u moduliranju aktivnosti mnogih biološki aktivnih peptida⁷⁰. Ključnu ulogu u metabolizmu glukoze imaju hormoni inkretini kao što su GLP-1 i GIP koji sadrže alanin na pretposljednem mjestu u proteinskom lancu, pa zbog toga na njih proteolitički djeluje DPP IV/CD26⁷¹. Izlučivanje inkretina potiče se konzumacijom hrane, pogotovo one koja je bogata mastima i ugljikohidratima⁷². GLP-1 se izlučuje

iz crijevnih endokrinih L-stanica u distalnom ileumu i debelom crijevu, dok se GIP izlučuje iz intestinalnih K-stanica u duodenumu i jejunumu^{73,74}. Značajniju ulogu u metabolizmu glukoze ostvaruje GLP-1 jer potiče sekreciju inzulina, suzbija sekreciju glukagona, usporava pražnjenje želuca, smanjuje unos hrane te poboljšava osjetljivost na inzulin. S druge strane, GIP ima značajniju ulogu u metabolizmu lipida te utječe na proliferaciju beta-stanica gušterače. Također, istraživanja su pokazala kako GLP-1 utječe na beta-stanice tako što im povećava masu, održava im učinkovitost i smanjuje proces njihove apoptoze⁷⁵. Beta-stanice su od velike važnosti u metabolizmu glukoze jer stvaraju inzulin koji je potreban za regulaciju koncentracije glukoze u krvi, a sinteza inzulina u tim stanicama regulirana je upravo s GLP-1 koji preko svog receptora GLP-1R šalje signal za sintezu⁷¹. Iako oba inkretina utječu na beta-stanice, možemo primijetiti da je GLP-1 odgovoran za većinu inkretinskog učinaka na njima⁷⁵. Naime, učinak inkretina vrlo je kratak jer na njih proteolitički djeluje DPP IV/CD26. Nakon konzumacije hrane dolazi do povećanog izlučivanja inkretina, ali većina njih je odmah inaktivirano pomoću DPP IV/CD26, jer je membranski oblik ovog enzima smješten neposredno uz područje inkretinskog izlučivanja. Zbog toga, manja količina izlučenih inkretina ulazi u sustavnu cirkulaciju i dolazi do beta-stanica. Također, na njih još dodatno djeluje i topljivi oblik DPP IV/CD26 u sustavnoj cirkulaciji što im dodatno skraćuje životni vijek. Stoga, u fiziološkim uvjetima, poluživot GLP-1 u serumu je svega 1 do 2 minute, dok je poluživot GIP 5 do 7 minuta⁷⁶.

Kako su istraživanja pokazala da su inkretini, pogotovo GLP-1, glavni regulatori metabolizma glukoze, to je dovelo do razvoja novog terapijskog pristupa u liječenju šećerne bolesti tipa 2⁷⁷. S obzirom na to da je utvrđeno kako je koncentracija GLP-1 u serumu smanjena kod pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2⁷⁵, pokušalo se nadomjestiti manjak pomoću mimetika inkretina ili analoga GLP-1 koju su otporni na djelovanje DPP IV/CD26⁷⁸. Drugi, efikasniji terapijski pristup u liječenju šećerne bolesti tipa 2 pružili su upravo inhibitori DPP IV/CD26 s obzirom na to da se za njih pokazalo kako sprječavaju degradaciju inkretina,

ali i drugih peptida uključenih u regulaciju homeostaze glukoze, što je predstavljalo novu nadu u terapijskom pristupu liječenja te bolesti^{79,80}.

INHIBITORI DPP IV/CD26

Inhibitori DPP IV/CD26 su novija vrsta oralnih antihiperglikemijskih agensa koji se koriste za liječenje šećerne bolesti tipa 2, a razvijeni su na temelju razumijevanja mehanizma djelovanja i poznavanja strukture ciljanog enzima DPP IV/CD26. Do sada je poznat veći broj inhibitora DPP IV/CD26 koji su u različitim fazama ispitivanja, a među prvim odobrenima su: *sitagliptin* (2006.), *vildagliptin* (2007.), *saxagliptin* (2009.) i *alogliptin* (2010.). Međusobno se razlikuju u farmakokinetici i farmakodinamici, a zajednička im je mogućnost inhibicije proteolitičke aktivnosti DPP IV/CD26⁵⁴. Ono što je važno za sve inhibitore DPP IV/CD26 jest da budu što specifičniji, odnosno selektivniji⁷⁵. Naime, DPP IV/CD26 pripada velikoj obitelji serinskih proteaza, to jest obitelji DPP IV-sličnih proteina u koju još ubrajamo sljedeće članove: protein aktivacije fibroblasta (FAP, engl. *fibroblast activation protein*), dipeptidil-peptidazu 8 i 9 (DPP8 i DPP9)⁸¹. Stoga je ključno svojstvo efikasnog DPP IV/CD26 inhibitora upravo sposobnost inhibicije ciljano samo proteolitičke aktivnosti DPP IV/CD26.

Određena istraživanja na laboratorijskim životinjama ukazuju kako neselektivni inhibitori DPP IV/CD26 mogu utjecati na ulogu DPP IV/CD26 u patološkim procesima kao što su rast stanica karcinoma i metastaziranje, te mogu dovesti do sprječavanja enzimske aktivnosti DPP8, DPP9 i QPP (od engl. *quiescent cell proline dipeptidase*; DPP7) što može dovesti do određenih patoloških procesa, te u konačnici do smrtnog ishoda⁸². Od navedena četiri inhibitora DPP IV/CD26 visokoselektivni su *sitagliptin* i *alogliptin* koji ne pokazuju inhibicijsku aktivnost prema ostalim članovima obitelji DPP IV proteina, dok su *vildagliptin* i *saxagliptin* nešto manje selektivni, te mogu utjecati na inhibiciju DPP8 i DPP9 u *in vitro* uvjetima. No, upitno je djeluju li *vildagliptin* i *saxagliptin* u *in vivo* uvjetima na DPP8 i DPP9, s obzirom na njihovu, do sada poznatu, intracelularnu lokalizaciju⁵⁴.

Farmakokinetika inhibitora DPP IV/CD26

Svi inhibitori DPP IV/CD26 uzimaju se *per os* i brzo se apsorbiraju u cirkulaciju gdje inhibiraju

proteolitičku aktivnost DPP IV/CD26 u serumu unutar 5 minuta od primjene. Oralna bioraspoloživost *sitagliptina* i *vildagliptina* je vrlo visoka, čak viša od 85 %, dok je bioraspoloživost *saxagliptina* i *alogliptina* nešto niža. Ova četiri najpoznatija inhibitora DPP IV/CD26 vrlo se dobro distribuiraju u tkivu, stvaraju vrlo slabu reverzibilnu vezu s proteinima u serumu, a utvrđeno je kako jedino *vildagliptin* može prijeći staničnu membranu, što znači da teoretski može doći u kontakt s DPP8 i DPP9 koji se nalaze u citosolu⁵⁴. Naime, samo pri vrlo velikim dozama (većim od 600 puta od one primjenjivane u ljudi) *vildagliptin* može inhibirati DPP8 i DPP9 kod štakora, što upućuje da *vildagliptin* ima pristup intracelularnom dijelu stanice. No, ova sposobnost inhibicije ostalih članova DPP IV-obitelji nije potvrđena kod ljudi⁸³. Najveća koncentracija ovih lijekova nalazi se u crijevima, bubrezima i jetri, dok se u mozgu nalaze u vrlo malo količinama, skoro zanemarivim, što upućuje da ovi spojevi gotovo i ne mogu prijeći krvno-moždanu barijeru⁵⁴.

Sitagliptin i *alogliptin* slabo se metaboliziraju kod ljudi. Nešto više od 80 % doze oba inhibitora izlučuje se kao prvobitni spoj. Djelovanjem citokromnih enzima CYP3A4 i CYP2C8, *sitagliptin* se metabolizira u šest metabolita u tragovima od kojih su samo tri aktivna (M1, M2, M5)⁸⁴. S druge strane, *alogliptin* se metabolizira pomoću citokromnih enzima CYP2D6 i CYP3A4 u dva manja metabolita u tragovima: N-demetilirani (aktivni) i N-acetilirani (neaktivni) *alogliptin*⁸⁵. Za razliku od njih, *vildagliptin* i *saxagliptin* prolaze opsežan metabolički put kod ljudi. *Vildagliptin* se metabolizira hidrolitički putem CYP450 nezavisnog mehanizma. Hidrolizom *vildagliptina* nastaje metabolit karboksilne kiseline (M20.7) i četiri manja metabolita. Prvobitni spoj i glavni metabolit M20.7 je neaktivan, te čini većinu *vildagliptin*-vezanih spojeva na proteinima u plazmi^{54,86}. *Saxagliptin* se metabolizira pomoću citokromskih enzima CYP3A4/5, pri čemu nastaje glavni metabolit 5-hidroksi *saxagliptin* (BMS-510849) koji zadržava oko 50 % aktivnosti prvobitnog spoja za inhibiciju DPP IV/CD26, te manji neidentificirani monohidroksilirani metaboliti^{75,87}. Sva četiri najpoznatija inhibitora DPP IV/CD26 eliminiraju se prvenstveno putem bubrega, pri čemu brzina bu-

brežnog klirensa prelazi glomerularnu filtraciju, što ukazuje da se eliminacija odvija aktivnim transportom. Putem mokraće, *sitagliptin* i *alogliptin* se izlučuju oko 70 % kao prvobitni spojevi, dok se *saxagliptin* izlučuje oko 24 % kao prvobitni spoj i 36 % kao metabolit BMS-510849, a *vildagliptin* se izlučuje oko 22 % kao prvobitni spoj i 50 % kao metabolit M20.7. Također, vrlo se mali dio ovih inhibitora izlučuje i putem fecesa⁵⁴.

Farmakodinamika inhibitora DPP IV/CD26

Inhibicija DPP IV/CD26 ovisi o dozi, stoga razina inhibicije DPP IV/CD26 u plazmi može biti veća od 80 % ako se primjenjuje odgovarajuća doza inhibitora⁸⁸. *Sitagliptin* i *vildagliptin* će u dozama od 100 mg unutar 24 sata inhibirati više od 80 % aktivnosti DPP IV/CD26 i pri tome dovesti do dvostrukog povećanja razine GLP-1 u plazmi^{87,89}. Za razliku od njih, *saxagliptin* će u puno manjoj dozi (2,5 mg) unutar 24 sata inhibirati 50 % aktivnosti DPP IV/CD26 i utrostručiti razinu GLP-1 u plazmi⁸⁷. Povećana koncentracija GLP-1 u plazmi koja se postiže primjenom inhibitora DPP IV/CD26 kod pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 dovest će posljedično do povećane stimulacije lučenja inzulina jer će veća količina GLP-1 doprijeti do beta-stanica gušterače i stimulirati njihovu funkciju, a veća razina inzulina će naposljetku sniziti koncentraciju glukoze u krvi. Također, povećana razina GLP-1 dovest će do smanjene sekrecije glukagona, što će dodatno poboljšati kontrolu glikemije kod pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2⁸⁹. S obzirom na to da su istraživanja pokazala kako inhibitori DPP IV/CD26 ne utječu na citokromski enzimski sustav, oni ne dolaze u interakciju s drugim lijekovima koji su uključeni u te sustave. Stoga se inhibitori DPP IV/CD26 mogu koristiti u kombiniranim terapijama s drugim antidijabetičkim agensima kao što su *metformin*, *pioglitazonom*, *rosiglitazonom*, *gliburid* i *simvastatin*⁵⁴. Istraživanja koja su provedena u pacijenata s kombiniranim terapijom, *vildagliptin-metformin* ili *sitagliptin-metformin*, pokazuju kako dolazi do bolje regulacije glukoze u krvi kod pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 koji primjenjuju ovakvu terapiju u odnosu na pacijente koji primjenjuju pojedinačnu terapiju (*vildagliptin* ili *sitagliptin*)⁸⁹. Zamijećena poteškoća koja se javlja u kombinira-

nim terapijama kod *saxagliptina* je stvaranje njegovog aktivnog metabolita BMS-510849 koji ovisi o citokromnim enzimima. Istraživanja su pokazala kako u kombiniranoj terapiji *saxagliptina* s *keto-konazolom*, jakim inhibitorom CYP450 3A4/5, dolazi do povećane koncentracije prvobitnog spoja, a smanjuje se koncentracija metabolita *saxagliptina*. Stoga se preporučuje smanjena doza inhibitora u slučaju kada se *saxagliptin* koristi s jakim inhibitorima CYP450 3A4/5⁸⁷.

Mehanizam inhibicije DPP IV/CD26

Berger i suradnici dokazali su u svojem istraživanju kako svi inhibitori DPP IV/CD6 dijele zajedničko vezujuće mjesto u interakciji s DPP IV/CD26, bez obzira na to što se međusobno razlikuju u strukturi, ali se razlikuju u sposobnosti inhibicije aktivnosti ove molekule⁹⁰. Kao primjer mehanizma inhibicije DPP IV/CD26 navest ćemo samo za *vildagliptin*. Nakon unosa *vildagliptina* u organizam, on se natječe s GLP-1 i GIP kako bi ušao u aktivno mjesto DPP IV/CD26. Kako ima veći afinitet za vezanje od GLP-1 i GIP, *vildagliptinova* nitrilna skupina brzo stvara kovalentnu vezu i tako stabilizira *vildagliptin* u aktivnom mjestu DPP IV/CD26. Raskidanje veze između *vildagliptina* i aktivnog mjesta odvija se veoma sporo, s poluživotom od oko sat vremena. Sve dok je *vildagliptin* kovalentno vezan, DPP IV/CD26 ne može proteolitički djelovati na bilo koji drugi supstrat. Nakon što se neaktivni *vildagliptin* odvoji od aktivnog mjesta, onda ubrzo dolazi druga molekula *vildagliptina* koja se natječe s GLP-1 i GIP kako bi ušao u aktivno mjesto. Ovakvo djelovanje *vildagliptina* rezultira potpunim blokiranjem aktivnosti DPP IV/CD26 sve dok je razina *vildagliptina* veća ili jednaka 50 nM. Zbog toga *vildagliptin* omogućuje povećanu razinu GLP-1 i GIP u krvi koji su inducirani unosom hrane u organizam⁹¹.

Učinkovitost inhibitora DPP IV/CD26

Za svaki inhibitor DPP IV/CD26 proveden je niz različitih istraživanja kao pojedinačna ili kombinirana terapija kako bi se provjerila njihova učinkovitost, a navest ćemo samo neke od njih za *sitagliptin* i *vildagliptin* kao primjere.

Scott i suradnici proveli su istraživanje sa *sitagliptinom* kao pojedinačna terapija na 743 pacijenata

sa šećernom bolesti tipa 2 kroz period liječenja od 12 tjedana. Pacijenti su imali prosječnu bazičnu razinu HbA1c od 7,9 % te su bili razvrstani u različite skupine koje su bile podijeljene ovisno o dozi *sitagliptina* (5, 12,5, 25 i 50 mg dva puta dnevno) i posebna skupina koja je dobivala placebo. Nakon 12. tjedna liječenja sa *sitagliptinom* kod svih skupina je primijećeno značajno smanjenje razine HbA1c u odnosu na placebo, a najveće smanjenje (-0,77 %) primijećeno je kod skupine koja je uzimala terapiju od 50 mg dvaput dnevno. Na temelju ovog istraživanja, pokazalo se da *sitagliptin* poboljšava kontrolu glikemije, a najučinkovitija doza je od 50 mg dvaput dnevno⁹². Aschner i suradnici proveli su istraživanje u kojem su usporedili djelovanje *sitagliptina* i *metformina* kao pojedinačne terapije kroz period liječenja od 24 tjedna. Istraživanje je provedeno na 1050 pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2. Jedna skupina pacijenata dobila je terapiju *sitagliptinom* 100 mg jednom dnevno, a druga skupina dobila je terapiju *metforminom* 1000 mg dva puta dnevno. Prosječna bazična razina HbA1c pacijenata je 7,2 %, a nakon 24. tjedna liječenja sa *sitagliptinom* primijećeno je značajno smanjenje razine HbA1c za 0,43 %, dok je s *metforminom* primijećeno značajno smanjenje razine HbA1c za 0,57 %. *Sitagliptin* je doveo do manjeg smanjenja razine HbA1c u odnosu na *metformin*, ali je zato bila smanjena učestalost gastrointestinalnih poremećaja (proljeva i mučnina) kod pacijenata koji su koristili *sitagliptin* u usporedbi s pacijentima koji su koristili *metformin*⁹³. Charbonnel i suradnici proveli su istraživanje sa *sitagliptinom* u kombiniranoj terapiji s *metforminom*. U istraživanju je sudjelovao 701 pacijent sa šećernom bolesti tipa 2, s prosječnom bazičnom razinom HbA1c od 8,0 %; oni su prva 2 tjedna dobivali terapiju *metformina* od 1500 mg na dan, a zatim je jedan dio pacijenata dobivao terapiju *sitagliptina* 100 mg jednom dnevno, a drugi dio je dobio placebo. Nakon 24. tjedna liječenja sa *sitagliptinom* primijećeno je značajno smanjenje razine HbA1c za 0,65 % u odnosu na placebo. Ovi rezultati upućuju da je kombinirana terapija *sitagliptin-metformin* učinkovitija u kontroli glikemije negoli samostalna terapija s *metforminom*, te se još navodi da je u kombiniranoj terapiji bila manja učestalost hipoglikemijskih ili gastrointestinalnih poremećaja u

odnosu na pacijente koji su uzimali pojedinačnu terapiju *metformina*⁹⁴.

Ristic i suradnici proveli su istraživanje s *vildagliptinom* kao pojedinačna terapija na 279 pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 kroz period liječenja od 12 tjedana. Pacijenti su bili podijeljeni u različite skupine ovisno o dozi *vildagliptina* (25 mg dvaput dnevno, 25, 50 i 100 mg jednom dnevno), te posebna skupina koja je dobivala placebo. Pacijenti su imali srednju bazičnu razinu HbA1c od 7,7 %, a nakon 12. tjedna liječenja primijećeno je značajno smanjenje razine HbA1c kod skupina koji su uzimale *vildagliptin* 50 (-0,46 %) i 100 mg (-0,40 %) u odnosu na placebo. Na temelju ovih rezultata zaključili su da su doze 50 i 100 mg jednom dnevno učinkovite u kontroli glikemije, a posebno još ističu kako je doza 100 mg jednom dnevno sigurna i dobro podnošljiva terapija⁹⁵. Schweizer A. i suradnici proveli su istraživanje u kojem su usporedili učinkovitost *vildagliptina* i *metformina* kao pojedinačne terapije kod 780 pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 kroz period liječenja od jedne godine. Jedna skupina pacijenata dobivala je *vildagliptin* 50 mg dvaput dnevno, a druga skupina *metformin* 2 g na dan. Srednja bazična razina HbA1c iznosila je 8,7 %, a nakon jedne godine liječenja primijećeno je značajno smanjenje razine HbA1c kod obje skupine: uz *vildagliptin* došlo je do smanjenja za 1,0 %, a uz *metformin* za 1,4 %. Iako je smanjenje razine HbA1c veća uz *metformin*, za *vildagliptin* se pokazalo da je bolje podnošljiva terapija jer je uočeno kako *metformin* uzrokuje učestale gastrointestinalne poremećaje kod pacijenata⁹⁶. Bosi E. i suradnici proveli su istraživanje s *vildagliptinom* u kombiniranoj terapiji s *metforminom* kroz period liječenja od 24 tjedna. U istraživanju su sudjelovala 544 pacijenta sa šećernom bolesti tipa 2 koji uzimaju terapiju *metformina* veću ili jednaku od 1500 mg na dan. Pacijenti su podijeljeni u tri skupine: jedna skupina je dobivala 50 mg *vildagliptina* jednom dnevno, druga 100 mg *vildagliptina* jednom dnevno, a treća placebo. Prosječna bazična razina HbA1c je iznosila 8,4 %, a nakon 24. tjedna liječenja primijećeno je značajno smanjenje razine HbA1c za 0,7 % s 50 mg *vildagliptina* i za 1,1 % sa 100 mg *vildagliptina* jednom dnevno u odnosu na placebo. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je kombinirana terapija *vildagliptin-*

tin-metformin učinkovitija u kontroli glikemije nego samostalna terapija *metformina*. Također se još navodi da u kombiniranoj terapiji *vildagliptin* smanjuje učestalost gastrointestinalnih poremećaja u odnosu na pacijente koji su uzimali pojedinačnu terapiju *metformina*⁹⁷.

Nuspojave inhibitora DPP/CD26

Dosadašnja klinička istraživanja ukazuju da su inhibitori DPP IV/CD26 učinkoviti lijekovi koji se dobro podnose kod svih pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2. Za inhibitore DPP IV/CD26 pokazalo se da imaju minimalan rizik uzrokovanja hipoglikemije, minimalan utjecaj na promjenu tjelesne mase i na gastrointestinalne poremećaje, te da ne pokazuju značajnu interakciju s drugim lijekovima⁹⁸. Određene metaanalize u počecima su ukazivale kako *sitagliptin* i *vildagliptin* mogu povećati rizik od određenih infekcija (infekcije mokraćnog sustava kod oba inhibitora i nazofaringitisa koji je evidentiran u većem postotku kod uporabe *sitagliptina*) te glavobolja (koja je više evidentirana kod uporabe *vildagliptina*). No, pomoću ažuriranih podataka o sigurnosti lijekova, nakon provedenih novih kliničkih istraživanja, pokazalo se kako *sitagliptin* i *vildagliptin* ne povećavaju rizik od infekcija ili glavobolja, te se pokazalo da imaju vrlo mali utjecaj na kardiovaskularni sustav te da ne pokazuju druge štetne učinke⁵⁴. S druge strane, novija istraživanja ukazuju kako *saxagliptin* i *alogliptin* mogu povećati rizik od zatajenja srca, pa je tako 2016. godine provedena metaanaliza, a temeljem dobivenih rezultata zaključeno je kako postoji mogući povećani rizik od hospitalizacije zbog zatajenja srca kod onih pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 koji imaju postojeće kardiovaskularne bolesti ili višestruke čimbenike rizika za kardiovaskularne bolesti⁹⁹. Također se pretpostavlja da se povećan rizik zatajenja srca ne može direktno povezati s inhibicijom DPP IV/CD26, već da najvjerojatnije postoji neki drugi uzrok koji još nije u potpunosti razjašnjen⁹⁸. Određena istraživanja također ukazuju kako inhibitori DPP IV/CD26 mogu biti povezani s povećanjem rizika od nastanka pankreatitisa. Godine 2014. učinjena je metaanaliza koja je ukazala kako korištenje inhibitora DPP IV/CD26 ne dovodi do povećanja rizika nastanka pankreatitisa, ali zbog ograničenosti podataka rizik nije u potpunosti isključen¹⁰⁰.

ZAHVALA

Pregledni članak napisan je u okviru Potpore Sveučilišta u Rijeci, broj 13.06.1.2.26., pod nazivom „Uloga proteina obitelji DPP IV u kroničnim bolestima”.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak, 2008;1244.
2. Zhou B, Lu Y, Hajifathalian K, Bentham J, Di Cesare M, Danaei G et al. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 2016;387:1513-30.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes care* 2014;37:S14-80.
4. DIAMOND Project Group. Incidence and trend of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006;23:857-66.
5. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94:311-21.
6. Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske. Nacionalni program zdravstvene zaštite osoba sa šećernom bolesti 2015.-2020. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. 2015;3. [cited 2018 Jan 5]. Available from: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Nacionalni-program-zdravstvene-za-%C5%A1tite-osoba-sa-%C5%A1e-%C4%87ernom-bole-%C5%A1-%C4%87u-2015_2020.pdf.
7. Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, Copeman JB, Cordell HJ, Pritchard LE et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature* 1994;371:130-6.
8. Khalil I, d'Auriol L, Gobet M, Morin L, Lepage V, Deschamps I et al. A combination of HLA-DQ beta Asp57-negative and HLA DQ alpha Arg52 confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1990; 85:1315-9.
9. Rothe H, Jenkins NA, Copeland NG, Kolb H. Active stage of autoimmune diabetes is associated with the expressions of novel cytokine, IGIF, which is located near Idd2. *J Clin Invest* 1997;99:469-74.
10. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994;331:1428-36.
11. Dahlquist GG, Patterson C, Soltesz G. Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe. The EURO-DIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetes Care* 1999;22:1698-702.
12. Hyöty H, Hiltunen M, Knip M, Laakkonen M, Vähäsalo P, Karjalainen J et al. A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes* 1995;44:652-7.
13. Virtanen SM1, Saukkonen T, Savilahti E, Ylönen K, Räsänen L, Aro A et al. Diet, cow's milk protein antibodies and the

- risk of IDDM in Finnish children. *Childhood Diabetes in Finland Study Group. Diabetologia* 1994;37:381-7.
14. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2000;49:2201-7.
 15. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122:481-6.
 16. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994;17:961-9.
 17. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:2654-64.
 18. Houston TK, Person SD, Pletcher MJ, Liu K, Iribarren C, Kiefe CI. Active and passive smoking and development of glucose intolerance among young adults in a prospective cohort: CARDIA study. *BMJ* 2006;332:1064-9.
 19. McCulloch DK, Pamlor JP. The appropriate use of B-cell function testing in the preclinical period of type 1 diabetes. *Diabet Med* 1991;8:800-4.
 20. Wellcome Trust case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447:661-78.
 21. Gale EA. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes* 2002;51:3353-61.
 22. Li Y, Xu W, Liao Z, Yao B, Chen X, Huang Z et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care* 2004;27:2597-602.
 23. Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet* 2009;373:2215-21.
 24. Klein BE, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental history of diabetes in population-based study. *Diabetes Care* 1996;19:827-30.
 25. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia* 1981;20:87-93.
 26. Henry RR, Scheaffer L, Olefsky JM. Glycemic effect of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:917-25.
 27. Boden G, Chen X. Effects of fate on glucose uptake and utilization in patients with non-insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1995;96:1261-8.
 28. Merger SR, Leslie RD, Boehm BO. The broad clinical phenotype of Type 1 diabetes at presentation. *Diabet Med* 2013;30:170-8.
 29. Karjalainen J, Salmela P, Ilonen J, Surcel HM, Knip M. A comparison of childhood and adult Type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989;320:881-6.
 30. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33:S62-9.
 31. Blunt BA, Barrett-Connor E, Wingard DL. Evaluation of fasting plasma glucose as screening test for NIDDM in older adults. Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1991;14:989-93.
 32. Kramer CK, Araneta MR, Barrett-Connor E. A1C and diabetes diagnosis: The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 2010;33:101-3.
 33. Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2014;15:154-79.
 34. American Diabetes Association. 2. classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:S11-24.
 35. Selvin E, Crainiceanu CM, Brancati FL, Coresh J. Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes. *Arch Intern Med* 2007;167:1545-51.
 36. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin-dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child* 1999;81:318-23.
 37. Rosenbloom AL. Hyperglycemic hyperosmolar state: an emergency pediatric problem. *J Pediatr* 2010;156:180-4.
 38. Mizock Ba, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med* 1992;20:80-93.
 39. Pugh SK, Doherty DA, Magann EF, Chauhan SP, Hill JB, Morrison JC. Does hypoglycaemia following a glucose challenge test identify a high risk pregnancy? *Reprod Health [Internet]* 2009;6:10. [cited 2018 Jan 15]. Available from: <http://reproductive-health-journal.com/content/6/1/10>
 40. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015: summary of revisions. *Diabetes Care* 2015;38:S4.
 41. Mohamed Q, Gilliec MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA* 2007;298:902-16.
 42. Gnudi L, Coward RJ, Long DA. Diabetic nephropathy: perspective on novel molecular mechanism. *Trends Endocrinol Metab* 2016;27:820-30.
 43. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes* 1990;39:1116-24.
 44. Callaghan BC, Chen HT, Stables CL, Smith AL, Feldman L. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* 2012;11:521-34.
 45. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers inpatients with diabetes. *JAMA* 2005;293:217-28.
 46. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologist. *Diabetes care* 2008;31:1679-85.
 47. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Maković B et al. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Liječ Vjesn* 2016;138:1-21.
 48. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574-9.
 49. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
 50. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, de Grauw WJ. Alpha-glucosidase inhibitors for

- people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005061.
51. Bryan J, Crane A, Vila-Carriles WH, Babenko AP, Aguilar-Bryan L. Insulin secretagogues, sulfonylurea receptors and K(ATP) channels. *Curr Pharm Des* 2005;11:2699-716.
 52. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:224-35.
 53. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* [Internet] 2012;344. [cited 2018 Feb 22]. Available from: <https://www.bmj.com/content/bmj/344/bmj.e1369.full.pdf>
 54. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabet Obes Metab* 2011;13:7-18.
 55. Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015;6:19-28.
 56. Monami M, Dicembrin I, Nardini, Fiordelli I, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:269-75.
 57. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:495-502.
 58. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int* 2009;75:1272-7.
 59. Eaton RP, Allen RC, Schade DS, Standefer JC. "Normal" insulin secretion: the goal of artificial insulin delivery systems? *Diabet Care* 1980;3:270-3.
 60. McAulay V, Frier BM. Insulin analogues and other developments in insulin therapy for diabetes. *Exp Opin Pharmacother* 2003;4:1141-56.
 61. Jehle PM, Micheler C, Jehle DR, Breitig D, Boehm BO. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens. *Lancet* 1999;354:1604-7.
 62. Owens DR. Optimizing treatment strategies with insulin glargine in Type 2 diabetes. *Exp Rev Endocrinol Metab* 2012;7:377-93.
 63. King AB. Once-daily insulin detemir is comparable to once-daily insulin glargine in providing glycaemic control over 24 h in patients with type 2 diabetes: a double-blind, randomized, cross-over study. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:69-71.
 64. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabet Obes Metab* 2013;15:175-84.
 65. Hise T, Nosek L, Roepstorff C, Chenji S, Klein O, Haahr H. Distinct prandial and basal glucose-lowering effects of insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) at steady state in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Ther* 2014;5:255-65.
 66. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003;289:2254-64.
 67. Waumans Y, Baerts L, Kehoe K, Lambeir AM, De Meester I. The dipeptidyl peptidase family, prolyl oligopeptidase, and prolyl carboxypeptidase in the immune system and inflammatory disease, including atherosclerosis. *Front Immunol* 2015;6:387.
 68. De Meester I, Koroma S, Van Damme J, Scharpé S. CD26, let it cut or cut it down. *Immunol Today* 1999;20:367-75.
 69. Boonacker E, Van Noorden CJ. The multifunctional or moonlighting protein CD26/DPPIV. *Eur J Cell Biol* 2003;82:53-73.
 70. Van Damme J, Struyf S, Wuyts A, Van Coillie E, Menten P, Schols D et al. The role of CD26/DPP IV in chemokine processing. *Chem Immunol* 1999;72:42-56.
 71. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;132:2131-57.
 72. Brubaker PL. The glucagon-like peptides: pleiotropic regulators of nutrient homeostasis. *Ann NY Acad Sci* 2006;1070:10-26.
 73. Mortensen K, Christensen LL, Holst JJ, Orskov C. GLP-1 and GIP are colocalized in a subset of endocrine cells in the small intestine. *Regul Pept* 2003;114:189-96.
 74. Theodorakis MJ, Carlson O, Michopoulos S, Doyle ME, Juhaszova M, Petraki K et al. Human duodenal enteroendocrine cells: source of both incretin peptides, GLP-1 and GIP. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:E550-9.
 75. Tahrani AA, Piya MK, Barnett AH. Saxagliptin: a new DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Adv Ther* 2009;26:249-62.
 76. Gautier JF, Choukem SP, Girard J. Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2008;34:S65-72.
 77. Creutzfeldt W. The (pre-) history of the incretin concept. *Regul Pept* 2005;128:87-91.
 78. Bray GM. Exenatide. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:411-8.
 79. Gallwitz B. Therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus based on incretin action. *Minerva Endocrinol* 2006;31:133-47.
 80. Nauck MA, El-Ouaghli A. The therapeutic actions of DPP-IV inhibition are not mediated by glucagon-like peptide-1. *Diabetologia* 2005;48:608-11.
 81. Yu DM, Yao TW, Chowdhury S, Nadvi NA, Osborne B, Church WB et al. The dipeptidyl peptidase IV family in cancer and cell biology. *FEBS J* 2010;277:1126-44.
 82. Drucker DJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes Care* 2007;30:1335-43.
 83. Burkey BF, Hoffmann PK, Hassiepen U, Trappe J, Juedes M, Foley JE. Adverse effects of dipeptidyl peptidases 8 and 9 inhibition in rodents revisited. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:1057-61.
 84. Vincent SH, Reed JR, Bergman AJ, Elmore CS, Zhu B, Xu S et al. Metabolism and excretion of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor [14C]sitagliptin in humans. *Drug Metab Dispos* 2007;35:533-8.
 85. Naik H, Czerniak R, Vakilynejad M. Application of pharmacometric approaches to evaluate effect of weight and renal function on pharmacokinetics of alogliptin. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81:700-12.
 86. He H, Tran P, Yin H, Smith H, Batard Y, Wang L et al. Absorption, metabolism, and excretion of [14C]vildagliptin.

- tin, a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37:536-44.
87. Pathak R, Bridgeman MB. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors in the management of diabetes. *PT* 2010;35:509-13.
 88. Gallwitz B. Sitagliptin: Profile of a novel DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Today* 2007; 43:13-25.
 89. Ahrén B. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: clinical data and clinical implications. *Diabetes Care* 2007;30:1344-50.
 90. Berger JP, SinhaRoy R, Pocai A. A comparative study of the binding properties, dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitory activity and glucose-lowering efficacy of the DPP-4 inhibitors alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin and vildagliptin in mice. *Endocrinol Diab Metab* 2018;e2:1-8.
 91. Foley JE, Ahrén B. The vildagliptin experience – 25 years since the initiation of the Novartis glucagon-like peptide-1 based therapy programme and 10 years since the first vildagliptin registration. *Eur Endocrinol* 2017;13:56-61.
 92. Scott R, Wu M, Sanchez M, Stein P. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 week in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2007;61:171-80.
 93. Aschner P, Katzeff HL, Guo H, Sunga S, Williams-Herman D, Kaufman KD et al. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:252-61.
 94. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meiningner G et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006;29:2638-43.
 95. Ristic S, Byiers S, Foley J, Holmes D. Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:692-8.
 96. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007;24:955-61.
 97. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007;30:890-5.
 98. Deacon CF. A review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Hot topics from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:34-46.
 99. Li L, Li S, Deng K, Liu J, Vandvik PO, Zhao P et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ* 2016;352:i610.
 100. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16:48-56.