

Prof. Dr. Gerő László
SE ÁOK I. Belgyógyászati Klinika

Új lehetőség a 2-es típusú DM kezelésében: DPP-4 gátlás. Sitagliptinnel szerzett tapasztalatok.

BEVEZETÉS

A DPP-4 gátló vegyületek „karrierje” 1964-ben indult el, amikor egy német és egy amerikai munkacsoport (egymástól függetlenül) egészséges önkéntesek egy csoportján ismételt glukózterhelés során vizsgálta az inzulinválaszt. Minden személyen az egyik alkalommal per os, a másik alkalommal intravénásan végezték a terhelést, úgy kalkulálva a bevitt glukóz mennyiségét, hogy a vércukorszint a két terhelés során azonos mértékben emelkedjen. A vizsgálók azt várták, hogy ha a vércukorszint emelkedése hasonló, akkor az inzulin válasz is azonos mértékű lesz.

Az eredmények azonban meglepetést okoztak: a per os terhelés során csaknem kétszer annyi inzulin választódott el, mint az intravénás terhelés során. Ennek a meglepő jelenségnek egyetlen lehetséges magyarázata az, hogy a gastrointestinalumban a glukózterhelés hatására olyan anyag(ok) keletkeznek, amelyek jelentősen fokozzák a vércukorszint-emelkedés által kiváltott inzulin szekréción válasz.

Mai ismereteink szerint a bélben termelt inzulinotrop vegyületek (un. inkretinek) két legfontosabb képviselője a GIP (glukózdependens inzulinotrop peptid) és a GLP-1 (glucagon-like peptide-1, glukagonszerű peptid-1). A későbbiekben a gyógyszergyártó cégek a GLP-1-et találták megfelelőbbnek arra, hogy inkretin hatású gyógyszert fejlesszenek ki.

A GLP-1 HATÁSAI ÉS ALKALMAZÁSÁNAK KORLÁTAI

A GLP-1 mind állatkísérletekben, mind humán vizsgálatokban jelentősen fokozta az inzulin szekréciónját. Fontos megemlíteni, hogy ez a hatás glukózdependens, azaz annál kifejezettebb, minél magasabb a vércukorszint. Ennek egyik előnyös gyakorlati következménye, hogy a GLP-1 hatáson alapuló gyógyszerek csak nagyon ritkán okoznak hypoglykaemiát.

Másik fontos előnye a GLP-1-nek, hogy – ellentétben a sulfonylureákkal - a korai inzulinválaszt is fokozza, és így jelentősen mérsékeli a posztprandiális (PP) vércukorszintet.

A GLP-1 gátolja a glukagon elválasztását, és így szuprimálja a 2-es típusú diabetetesben (2TD) étkezés után kialakuló hyperglukagonaemiát. Ezen kívül lassítja a gyomor ürülését. E két utóbbi hatás is a PP vércukorszint csökkenését eredményezi.

Állatkísérletekben a GLP-1 gátolta a béta-sejtek apoptózist, fokozta e sejtek replikációnját, és szövettanilag segítette megőrizni a Langerhans-szigetek integritását. Ezen kívül elősegítette az új béta-sejtek keletkezését, részben extra-inzulárisan is (béta-sejt neogenezis). Az apoptózist gátló és replikációnt fokozó hatást *in vitro* körülmények között izolált humán Langerhans-szigeteken is kimutatták, de humán *in vivo* adatok egyelőre nem állnak rendelkezésre.

Korai klinikai vizsgálatokban 2TD betegek egy csoportján infúziós pumpában folyamatosan adagolták a GLP-1-et. Az eredmény igen imponáló volt: a hat hetes kezelés végére az éhomi vércukorszint 5,0 mmol-lal, a HbA1c szintje pedig 1,2%-kal csökkent.

A pumpa-kezelést természetesen csak kisszámú, szelektált betegcsoporton végezték, hiszen ez a beviteli mód tömegesen nem alkalmazható. Kiderült viszont, hogy a GLP-1 szérumszintje (éppen úgy, mint a GIP vérszintje) az étkezést követően csak rövid ideig (1-2 percig) marad magas. Mindkét inkretin vegyületet elbontja egy enzim, a dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4), és a metabolitok már nem rendelkeznek inzulinotróp hatással. A DPP-4 hatásának kivédésére két lehetőség mutatkozott:

1. A GLP-1 molekulát úgy módosították, hogy az enzim hatása ne érvényesüljön. Így alakították ki az ún. *inkretin mimetikumokat* ill. GLP-1 receptor agonistákat. Ezek a vegyületek tehát kötődnek a béta-sejteken lévő GLP-1 receptorhoz, glukózdependens módon fokozzák az inzulinelválasztást, de rezisztensek a DPP-4 enzim hatásaival szemben.

2. A GLP-1 hatás elnyújtásának másik kézenfekvő módja a DPP-4 enzim gátlása. Jelenleg a világon már két *DPP-4 gátló* készítmény is klinikai forgalomban van, és nagyszámú további vegyület áll kipróbálás ill. kifejlesztés alatt.

INKRETIN MIMETIKUMOK

Az első inkretin mimetikum, amely a világon gyógyszerként forgalomba került, az *exenatide* (Byetta[®]) volt. Számos humán klinikai vizsgálat szerint 2TD-ben a gyógyszer jelentősen, 1,0-1,2%-kal csökkentette a HbA1c szintet, miközben csökkent a testsúly is. A gyógyszert naponta kétszer kell beadni, szubkután injekció formájában. Gasztrointesztinális mellékhatások (hányás, hasmenés, puffadás) nem ritkák, és a kezelés során kialakuló pancreatitis eseteit is leírták. A kezelt betegek mintegy felében alakultak ki exenatid-ellenes antitestek, ennek klinikai jelentősége nem ismert.

A másodikként kifejlesztett inkretin mimetikum (receptor-agonista) a *liraglutid* e kézirat írásakor került klinikai bevezetésre. Elhúzódóbb hatású, mint az exenatid, ezért elég naponta 1-szer beadni (szintén szubkután injekcióban). Mind a HbA1c szintet, mind a testsúlyt jelentősen csökkenti. Alkalmazása során antitestek kialakulását nem figyelték meg, aminek magyarázata az lehet, hogy a liraglutid kémiai szerkezete közelebb áll a GLP-1-hez, mint az exenatid kémiai szerkezete (a liraglutid aminosav összetétele 97%-ban azonos a GLP-1 szerkezetével, az exenatid esetében az azonosság kb. 50%). A liraglutid mellékhatás profilja is igen kedvező.

DPP-4 GÁTLÓK

A DPP-4 enzim a GLP-1 molekuláról az első két aminosavat (egy histidint és egy alanint) hasít le, s ezáltal inaktíválja a vegyületet. Ha az enzimet gátoljuk, az aktív GLP-1 mennyisége mintegy négyszeresre, a félidő 1-2 percről több órára nő.

A DPP-4 gátlók („gliptinek”) első képviselője a sitagliptin volt, amely 2008 nyara óta hazánkban is forgalomban van. A második gyógyszer, amelyik a piacon megjelent, a

vildagliptin volt, amelyik hazánkban 2008 őszén szintén forgalomba került. Jelenleg mindkét gyógyszernek metforminnal képzett fix kombinációja is elérhető.

KLINIKAI EREDMÉNYEK SITAGLIPTINNEL

A korai vizsgálatokban a sitagliptint mind önmagában, mind más orális antidiabetikumhoz utólagos kiegészítésként adva (un. add-on vizsgálatok) is kipróbálták. Egy további vizsgálatban a metformin és a sitagliptin különböző dózisaival végzett mono- és kombinációs terápia hatékonyságát tanulmányozták. A felsorolt tanulmányokban a sitagliptin hatásosságát elsősorban a HbA1c, az éhomi és a posztprandiális vércukorszint csökkenésének mértéke alapján ítélték meg.

2TD betegeken a sitagliptin monoterápia (napi 1x100 mg) hatására a HbA1c szintje 0,6-0,8%-kal csökkent. Ennél nagyobb fokú csökkenést is megfigyeltek azonban akkor, ha a kiindulási HbA1c szint magasabb volt. Így pl. 8,5% feletti kiindulási HbA1c szint esetén a sitagliptin 12 hét már alatt 1,13%-os HbA1c szint csökkenést okozott ($p < 0,001$ a kiinduláshoz képest).

Hatékonyak bizonyult a sitagliptin akkor is, ha egy másik OAD készítménnyel már folyamatban lévő kezelés során, utólagos kiegészítő gyógyszerként alkalmazták. Így pl. pioglitazonnal kezelt betegeket, akik már nem voltak kellő anyagcsere-egyensúlyban (átlagos HbA1c szint 8,0%, éhomi vércukor szint átlagosan 9,2 mmol/l) két csoportra osztottak: a betegek egyik csoportjában a kezelést sitagliptinnel, a másik csoportban placeboval egészítették ki. A 12 hetes obszerváció végére a sitagliptin kiegészítés 0,7%-kal csökkentette a HbA1c szintjét ($p < 0,001$), és ebben a csoportban a betegek 45,4%-a érte el a HbA1c < 7,0% célértéket, ez az arány a placebo-csoportban 23,0% volt ($p < 0,001$).

Egy másik tanulmányban 2TD betegeken ($n=701$), akik az addigi metformin monoterápia mellett már nem voltak kellő egyensúlyban, sitagliptinnel vagy placeboval egészítették ki a monoterápiát. A 24 hetes kezelés végére a sitagliptin csoportban a HbA1c 0,65%-kal, a posztprandiális vércukor szint 2,8 mmol-lal csökkent ($p < 0,001$ minkét változásra nézve). A HbA1c < 7,0 % szintet a betegek 47%-a érte el a sitagliptinnel, és 18,3 % a placeboval kiegészített kezelési csoportban.

Sulfonylurea terápiával (SU) is összehasonlították a sitagliptin kezelést. Olyan 2TD betegeken, akik a metformin monoterápiával már nem voltak megfelelően kezelhetők, az addigi terápiát a betegek egyik csoportján ($n=382$) sitagliptinnel, a másik csoportban ($n=411$) glipiziddel egészítették ki. A HbA1c szint csökkenése azonos volt a két csoportban (0,51 % ill. 0,56 %, NS). Jelentős különbség mutatkozott viszont a mellékhatásokban: a testsúly a sitagliptin kiegészítés mellett enyhén csökkent, a glipizid terápia mellett nőtt (a különbség a két csoport között 2,5 kg volt, $p < 0,001$). Hypoglykaemiás reakció a betegek 4,9%-án fordult elő a sitagliptin, és 32 %-án a glipizid kiegészítés mellett.

Egy további vizsgálatban a metformin és a sitagliptin különböző dózisaival végzett mono- és kombinációs terápia hatékonyságát tanulmányozták. A vizsgálatban 1091 2TD beteg vett részt, HbA1c szintjük a kiinduláskor 7,5-11,2 % között volt. A betegeket randomizált módon a következő kezelési csoportokba sorolták: 1/. napi 100 mg sitagliptin; 2/. napi 1000 mg metformin; 3/. napi 2000 mg metformin; 4/. napi 100 mg sitagliptin+napi 1000 mg

metformin; 5/. napi 100 mg sitagliptin+2000 mg metformin. A kezelés 24 héten át folyt, az eredményeket placeboval kezelt csoport eredményeivel vetették össze.

Meg kell még jegyezni, hogy azokat a betegeket, akik HbA1c szintje a kiinduláskor 11,0% felett volt, nem randomizálták, hanem automatikusan a maximális dózisú kombinációs kezelési csoportba (napi 100 mg sitagliptin+2000 mg metformin) sorolták, ez tehát a fenti randomizált tanulmányon belül egy nyílt vizsgálat volt.

A 24 hetes kezelés végére a HbA1c - mindkét gyógyszer adagját, ill. a kombinációt is figyelembe véve - dózisdependens módon csökkent. A legnagyobb csökkenést (2,07%) abban a csoportban érték el, ahol a kezelés 100 mg sitagliptin+2000 mg metforminnal történt (1. táblázat). A nyílt vizsgálatban, a magas kiindulási HbA1c-vel (átlagérték: 11,2%) rendelkező betegeken a csökkenés ennél is nagyobb, 2,9% volt. A mellékhatások a sitagliptin növekvő dóziséval nem, csupán a metformin kezeléssel mutattak összefüggést.

1. táblázat. A HbA1c szint változása különböző dózisokban adott sitagliptin és metformin kezelés (mono- és kombinált terápia) hatására.

Kezelés/adag (mg)	SITA 100	MET 2x500	MET 2x1000	SITA+MET 2x (50+500)	SITA+MET 2x (50+1000)
HbA1c szint változása	-0,8%	-1,0%	-1,3%	-1,6%	-2,1%

Rövidítések: SITA: sitaliptin; MET: metformin;

Az ismertetett eredmények alapján a sitagliptin hatékony OAD, amely olyan betegeken is képes volt szignifikánsan csökkenteni a HbA1c szintet, amikor az már más gyógyszerrel (pioglitazon, metformin) monoterápiában nem sikerült. Hatékonysága azonosnak bizonyult a glipizidével, de a mellékhatások lényegesen enyhébbek voltak a sitagliptin kezelés mellett.

A gliptinek metforminnal való kombinációja különösen előnyösnek bizonyult. Ennek élettani hátterét a közelmúltban tisztázták dán és amerikai kutatók. A vizsgálatot 16 egészséges önkéntesen végezték, akik - váltott sorrendben, cross-over módon - sitagliptint vagy metformint vagy a kettő kombinációját kapták. A betegeken teszt-étkezést követően mérték az összes és az aktív GLP-1 vérszintjét, az eredményeket placebo kezelés során mért hasonló értékekkel vetették össze.

Az összes GLP-1 vérszintje a metformin kezelés alatt szignifikánsan nőtt a placebo kezelés során mért vérszinthez képest. Más szóval: a metforminról kiderült, hogy fokozni képes a GLP-1 szekrécióját – de ez a fokozottan termelődő GLP-1 is percekben belül elbomlik a DPP-4 enzim hatására. Ha az enzimet egyidejűleg gátoljuk, akkor a fokozottan termelődő GLP-1 nem bomlik el. Ennek megfelelően, a sitagliptin-metformin kombináció mellett az aktív GLP-1 szintje mintegy négyszerese volt a placebo kezelésén mért szintnek ($p < 0,001$).

MELLÉKHATÁSOK

Amint az ismertetett vizsgálatokból is kiderült, a sitagliptinnek alig van mellékhatása. A fontosabb mellékhatások közül kiemelhető néhány gastrointestinalis (GI) tünet (hányinger, hányás, hasmenés), ezen kívül felsőlégúti hurutos tünetek, urininfekció és fejfájás. Ezek a tünetek csak nagyon ritkán voltak olyan súlyosak, hogy a terápia felfüggesztését vonták maguk után. Az idézett tanulmányok döntő többségében a GI mellékhatások gyakorisága nem tért el szignifikánsan a DPP-4 gátlókkal és a placeboval kezelt betegcsoportokban. Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a sitagliptint metforminnal kombinálták, a gyakoribb GI mellékhatások kizárólag a metforminnak voltak betudhatóak. Amikor a sitagliptint SU-készítménnyel kombinálták, a hypoglykaemiás reakciók számának növekedését elsősorban a SU okozta, ezért az ilyen kombinációban a SU dózisát célszerű csökkenteni.

A sitagliptin alig ad más gyógyszerrel interakciót, ennek magyarázata az, hogy - normális vesefunkció esetén - a gyógyszer metabolizmusában nem játszik fontos szerepet a CYP 450 rendszer (és ezen belül a 3A4 alegység, amely igen sok gyógyszer metabolizmusában szerepel). Csupán a cyclosporin növelte a sitagliptin szérumszintjét. A sitagliptin 80%-ban a vesén át választódik ki, ezért beszűkült vesefunkció esetén a CYP3A4 rendszer szerepe megnő a sitagliptin eliminációjában, és így azok a gyógyszerek, amelyek szintén ezt a metabolikus utat veszik igénybe (makrolid antibiotikumok, ketokonazol, statin készítmények a fluvastatin kivételével) kölcsönhatásba léphetnek a sitagliptinnel, és a gyógyszer vérszintjét növelhetik. Ezt a gyógyszer dozírozásában figyelembe kell venni.

A sitagliptin farmakokinetikai félideje 12,4 óra, ha azonban a GFR 30-50 ml/min közé süllyed, a félidő már 19,0 óra, veseelégtelenségben (GFR < 15 ml/min) 28,4 óra. Hivatalosan a gyógyszer adása nem ajánlott beszűkült vesefunkció esetén (más vélemények szerint, ha a GFR még nem süllyedt 30 ml/min alá, akkor fél adag adható).

Elméleti megfontolások alapján a sitagliptin (és általában a DPP-4 gátlók) alkalmazásakor még néhány speciális mellékhatásról szólni kell. Mivel a DPP-4 enzim más - részben metabolikus, részben inflammatorikus aktivitású - peptidok bontását is végzi, az enzim gátlásakor e peptidok felszaporodása lenne várható. Az eddigi megfigyelések azonban ezt nem igazolták. Ennek lehetséges magyarázata az, hogy az említett peptidok eliminációjához más bontó enzimek is rendelkezésre állnak.

Állatkísérletekben azok a DPP-4 gátlók, amelyek más hasonló enzimeket (pl. DPP-8/9) is gátoltak, súlyos adverz eseményeket okoztak (cytopenia, splenomegalia, GI toxicitás). A jelenleg forgalomban lévő DPP-4 gátlók azonban abszolút szelektívek a DPP-4-re nézve, ezért az állatkísérletekben észlelt adverz reakcióktól nem kell tartani.

A DPP-4 enzim nem csak peptidázként működik, hanem egyúttal a T-lymphocyták felszíni antigénje is (CD26⁺), és szerepet játszik a lymphocyták aktiválásában. Gátlása tehát csökkent celluláris immunválaszt okozhatna. Az eddigi eredmények azonban csak az infekciók (felső légúti hurut, urininfekciók) enyhe mértékű, klinikailag nem számottevő megszorodását mutatták. Ilyen irányban azonban obszerváció és gondos poszt-marketing adatgyűjtés szükséges.

A SITAGLIPTIN LEHETSÉGES HELYE A 2-ES TÍPUSÚ DM KEZELÉSÉBEN

A DPP-4 gátlók potenciális terápiás helyének kijelölésekor mind a nagy nemzetközi, mind a hazai diabetológiai terápiás irányelveket figyelembe kell vennünk.

Ma világszerte általánosan elfogadott, hogy a 2TD-ben az elsőként alkalmazandó OAD készítmény a metformin. E szabálytól csak akkor szabad eltérni, ha a beteg a metformint (leginkább a gastrointestinalis mellékhatások miatt) nem tolerálja, vagy ha a metformin adása kontraindikált. Ilyen esetekben megengedett a SU, mint első gyógyszer.

Amennyiben az első OAD készítménnyel nem érhető el a HbA1c célértéke (<7,0%), akkor a kezelést ki kell egészíteni. 8,5 % feletti HbA1c szint esetén bed time inzulin, alacsonyabb HbA1c szint esetén egy második OAD készítmény jön szóba. Ez a legtöbb ajánlásban SU (ha a metformin volt az első szer) vagy valamelyik glitazon készítmény (a közös amerikai-európai ajánlás harmadik, 2008 decemberében publikált változatában a glitazonok közül csak a pioglitazon szerepel. Egyéb további lehetőségként szerepelnek más OAD csoportok, így DPP-4 gátlók is).

A szintén 2008-ban publikált kanadai ajánlás tágabb választási lehetőséget nyújt: a beteg egyedi sajátosságai alapján összesen 8 gyógyszercsoportból választható ki a megfelelő második vonalbeli gyógyszer - közöttük szerepelnek a DPP-4 gátlók is.

A Magyar Diabetes Társaság megújult terápiás irányelvei 2009. januárban kerültek publikálásra. A hazai irányelvek szorosan követik a közös amerikai-európai ajánlást, a DPP-4 gátlók itt is említésre kerülnek (a SU-k és a pioglitazon után), mint lehetséges kiegészítő gyógyszerek, ha a metformin monoterápia már nem elegendő az anyagcsere rendezésére.

A DPP-4 gátlók - és így a sitagliptin is - tehát szóba jöhetnek második vonalbeli gyógyszerként a metformin terápia kiegészítésére, de az ajánlások a SU és a glitazonok után említik őket. Ha azonban összehasonlítjuk az említett gyógyszerek mellékhatásait és CV hatásait is, akkor a sorrend módosulhat (2. táblázat).

2. táblázat. A négy legfontosabb OAD készítmény (metformin, SU-k, glitazonok és DPP-4 gátlók) befolyása a hypoglykaemiára, a testsúlyra, a szívelégtelenség és a cardiovascularis szövődmények kialakulására.

	<u>hypoglykaemia</u>	<u>testsúly</u>	<u>szívelégtelenség</u>	<u>CV szövődmény</u>
metormin	nem okoz	nem növeli	nem okoz	csökkenti
SU-k	növeli	növeli	nem okoz	igen/nem
glitazonok	nem okoz	növeli	okoz	csökkenti/??
DPP-4 gátlók	nem okoz	nem növeli	nem okoz	nincs tapasztalat

A metformin nem véletlenül az elsőként ajánlott készítmény: nem okoz hypoglykaemiát, nem növeli (inkább kissé csökkenti) a testsúlyt, nem okoz szívelégtelenséget és szignifikánsan csökkenti a CV szövődmények kockázatát. Ezzel ellentétben a SU-k hypoglykaemiát és testsúlynövekedést okoznak. A szívelégtelenség kialakulásának kockázatát nem növelik. CV hatásai az alkalmazott készítménytől függően eltérőek: a glibenklamid gátolja a szívizomzat hypoxia-tűrését (az ún. ischaemiás prekondicionálást), a glimepiridnek és a glibenklamidnak nincs ilyen mellékhatása. A glimepirid néhány, kis betegszámú (többségében távolkeleten végrehajtott) tanulmányban csökkentette a CV kockázati tényezőket. A gliklazid az ADVANCE vizsgálatban szignifikánsan csökkentette a mikrovaszkuláris szövődmények kockázatát, de nem csökkentette a CV halálozást.

A glitazonok nem okoznak hypoglykaemiát, de növelik a testsúlyt és (folyadék retenciót okozó hatásuk révén) fokozzák a szívelégtelenség kialakulásának kockázatát. A CV szövődményekre kifejtett hatásukat illetően megoszlanak a vélemények: a pioglitazon a PROACTIVE tanulmányban nem befolyásolta a primer, de szignifikánsan csökkentette egy összevont, másodlagos CV végpont kockázatát. A rosiglitazon CV hatása jelenleg is élénk tudományos vita tárgya.

A sitagliptin (a DPP-4 gátlók általában) nem, vagy alig okoznak hypoglykaemiát. Nem növelik (esetleg kissé csökkentik) a testsúlyt. Nem okoznak szívelégtelenséget. CV hatásai jelenleg még nem ítélték meg, ahhoz hosszabb tapasztalat szükséges.

A leírtakat összefoglalva, a DPP-4 gátlók mellékhatás profilja lényegesen kedvezőbb, mint a SU és a glitazon készítményeké. Ezért metformin monoterápia elégtelensége esetén második vonalbeli alkalmazásuk úgy jön szóba, mint a SU és a glitazon készítményeké. Különösen ajánlottak a gliptinek olyan esetekben, amikor a beteg 1. hypoglykaemiára hajlamos; 2. nagyon elhízott; 3. látens vagy manifeszt szívelégtelenségben szenved. Ugyancsak ajánlott az adásuk glitazonok helyett olyan esetekben, amikor a csonttörés kockázata nagy (pl. menopauzában lévő nőbetegeken).

A jelenlegi OEP rendelet szerint a sitagliptin emelt (Eü. tér. köt), 70%-os támogatással felírható akkor, ha az anyagcsere-egyensúly (HbA1c<7,0%) metformin monoterápia (kontraindikáció vagy intolerancia esetén SU monoterápia) mellett már nem biztosítható. Ugyanez vonatkozik a sitagliptin+metformin összetételű fix kombinációkra is.

A szerző megjegyzése:

Magyarországon a vildagliptin hatóanyagot és annak metforminnal kombinált készítményét is forgalmazzák, melynek klinikai vizsgálatait jelen összefoglaló nem tárgyalja.

AJÁNLOTT HAZAI ÖSSZEFOGLALÓ IRODALOM

Gerő L. Inkretinek - a felfedezéstől a gyógyszerig
Magy Belorv Arch 60: 99-107, 2007

Halmos T. Új lehetőség a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésében.
DPP-IV inhibitorok és incretin-mimetikumok.
Metabolizmus 5: 77-80, 2007

Jermendy Gy. Az inkretin-hatáson alapuló terápia hatékonysága és biztonságossága 2-es típusú diabetesben.
Metabolizmus 6: 137-139, 2007

Winkler G. Inkretin hatáserősítők, inkretin mimetikumok - a terápiás alkalmazás kigondolásától a gyakorlati megvalósításig.
Orv Hetil 148: 579-587, 2007

Wittmann I, Molnár G, Fülöp N, Pintér I. A dipeptidil-peptidáz-4-antagonista sitagliptin klinikai jellemzői.
Diabetologia Hungarica 16: 28-34, 2008

Az itt közölt információk a szerző(k) véleményét tükrözik. A megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.