



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



**ΠΜΣ «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας,
Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική»**

ΘΕΜΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:

«Draft a protocol for an observational study for a fixed-dose combination product including metformin & Linagliptin in patients with type 2 diabetes»

ΦΟΙΤΗΤΗΣ: ΚΑΡΑΟΥΛΗΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ

A.M: 00065

ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΕΣ ΚΑΘΗΓΗΤΕΣ:

ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

ΖΙΝΤΖΑΡΑΣ ΗΛΙΑΣ

ΔΟΞΑΝΗ ΧΡΥΣΟΥΛΑ

ΘΕΣΣΑΛΙΑ 2016

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	2
1. Εισαγωγή	3
2. Μέθοδος- Υλικό.....	5
3. Αποτελέσματα.....	6
4. Συμπεράσματα	11
Βιβλιογραφία.....	12

Περίληψη

Εισαγωγή: Ο διαβήτης τύπου 2 ονομάζεται επίσης και διαβήτης των ενηλίκων ή διαβήτης καθυστερημένης έναρξης, καθώς εμφανίζεται μετά την ηλικία των 40 ετών, αντιπροσωπεύοντας το 85-90% των περιπτώσεων του διαβήτη. Οφείλεται τόσο στην αλλαγή των συνθηκών διαβίωσης όσο και σε κληρονομικούς παράγοντες, όπως γονείς ή συγγενείς με διαβήτη τύπου 2, ιστορικό υψηλής χοληστερόλης και άλλων λιπαρών στο αίμα ή ιστορικό καρδιακών προβλημάτων. Αξίζει να σημειωθεί ότι το μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων τα οποία πάσχουν από το συγκεκριμένο τύπο διαβήτη είναι υπέρβαρα. Στο διαβήτη τύπου 2, η ικανότητα παραγωγής ινσουλίνης δεν εξαφανίζεται εντελώς, αλλά το σώμα αναπτύσσει όλο και μεγαλύτερη αντοχή στην ινσουλίνη με αποτέλεσμα να απαιτείται φαρμακευτική αντιμετώπιση. Για τη διαχείριση του διαβήτη τύπου 2, η βασική φαρμακευτική αγωγή περιλαμβάνει τη μετφορμίνη (Metformin). Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς επωφελούνται από τη συνδυαστική φαρμακευτική αγωγή, με απώτερο στόχο τη διατήρηση του ελέγχου της γλυκόζης των ασθενών. Οι αναστολείς της διπεπτιδικής πεπτιδάσης-4 (DPP-4) αποτελούν μία πρόταση συνδυαστικής αγωγής. Ακόμη, η λιναγλιπτίνη (Linagliptin) αποτελεί τον ιδανικό συνδυαστικό φαρμακευτικό παράγοντα, καθώς προσδίδει αμελητέα νεφρική απέκκριση.

Υλικό- Μέθοδος: Για τη μελέτη της αποτελεσματικότητας της συνδυαστικής φαρμακευτικής αγωγής της μετφορμίνης με τη λιναγλιπτίνη για τη διαχείριση του διαβήτη τύπου 2 διεξήχθη βιβλιογραφική ανασκόπηση πρωτογενών ερευνών, επιλέγοντας 16 έρευνες από το 1995-2012. Απώτερος στόχος της διερεύνησης είναι η μελέτη των αλληλεπιδράσεων του συνδυασμού της μετφορμίνης με τη λιναγλιπτίνη στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, δηλαδή της επιρροής της δοσολογίας, των οφελών και των ανεπιθύμητων παρενεργειών των φαρμάκων στον ανθρώπινο οργανισμό (PK/ PD).

Αποτελέσματα: Διαπιστώθηκε ότι ο συνδυασμός των φαρμάκων (μετφορμίνη με τη λιναγλιπτίνη) δεν επηρεάζει αρνητικά τον ανθρώπινο οργανισμό. Μπορεί, λοιπόν, να χορηγηθεί με ασφάλεια ο συνδυασμός τους ή ακόμη και διαχωρισμένα, με σταθερό συνδυασμό δόσεων (FDC), βάσει των μελετών της βιοισοδυναμίας. Η προσθήκη του φαρμάκου της λιναγλιπτίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη μετφορμίνη συμβάλλει στο έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης του οργανισμού, χωρίς να επιβαρύνει με υπογλυκαιμία, με αύξηση σωματικού βάρους ή με γαστρεντερικά προβλήματα.

Συμπεράσματα: Ο συνδυασμός της λιναγλιπτίνης με τη μετφορμίνη προσδίδει σημαντικότερα οφέλη, συγκριτικά με το συνδυασμό της σουλφονουρίας-μετφορμίνης. Η λιναγλιπτίνη αποδεικνύεται ασφαλής, ακόμη και σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, ωστόσο, ο συνδυασμός της με τη μετφορμίνη παραμένει αμφιλεγόμενος στο πληθυσμό.

Λέξεις κλειδιά: γλυκόζη, συνδυασμός σταθερής δόσης, λιναγλιπτίνη, μετφορμίνη, διαβήτης τύπου 2

1.Εισαγωγή

Η μετφορμίνη αποτελεί το φαρμακευτικό σκεύασμα πρώτης γραμμής για τη διαχείριση του διαβήτη τύπου 2 (Bennett et al, 2011. Inzucchi et al, 2012). Ωστόσο, παράγοντες υπογλυκαιμίας επιδρούν στη μακροπρόθεσμη κλινική αποτελεσματικότητα. Ωστόσο επηρεάζει την επιλογή του, λόγω χαμηλού κόστους, αν και μπορεί να εκθέσει τον οργανισμό σε σοβαρή υπογλυκαιμία, σε αύξηση σωματικού βάρους, με τον συνδυασμό του με άλλα φάρμακα να ωθούν στην επιδείνωση των εν λόγω παρενεργειών. Επειδή οι αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 ωθούν σε αναστολή της αδρανοποίησης των πεπτιδίων της γλυκαγόνης 1 (GLP- 1) και του ινσουλινοτροπικού πολυπεπτιδίου (GIP), για το λόγο αυτό προτείνονται δύο γαστρεντερικές ορμόνες ινκρετίνης, που συμβάλλουν στη βέλτιστη διαχείριση του T2DM (Bonora, 2007. Karagiannis et al, 2012. Scheen, 2012).

Το GLP- 1 προκαλεί διέγερση της έκκρισης της ινσουλίνης και αναστολή της έκκρισης της γλυκαγόνης, συνεπώς συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου της υπογλυκαιμίας (Scheen, 2012). Ακόμη, συμβάλλει στη ρύθμιση της όρεξης, οπότε περιορίζεται το ενδεχόμενο της αύξησης του σωματικού βάρους, παρόλο τον έλεγχο της βελτίωσης των επιπέδων της γλυκόζης (Bonora, 2007. Karagiannis et al, 2012. Scheen, 2012. Scheen, 2012). Βέβαια, η χορήγηση των αναστολέων DPP-4 στη διαχείριση του T2DM και συγκριτικά με τις σουλφονουλουρίες και έπειτα από την αποτυχία της αποτελεσματικότητας της μετφορμίνης αποτελεί ένα θέμα προς διερεύνηση (Scheen, 2012. Scheen, 2012b. Scheen & Paquot, 2012).

Διατίθενται πολλοί αναστολείς DPP-4 σήμερα, όπως είναι η σιταγλιπτίνη, η σαξαγλιπτίνη, η βιλνταγλιπτίνη, η αλογλιπτίνη και πρόσφατα η λιναγλιπτίνη (Baetta & Corsini, 2011. Karagiannis et al, 2012. Scheen, 2012). Αναφέρεται πώς έχουν παρόμοια δράση φαρμακοδυναμικής PD, με τη διαφορά ότι έχουν διαφορετική φαρμακοκινητική ιδιότητα PK (Scheen, 2010. Golightly, Drayna & McDermott, 2012). Έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με το συνδυασμό αυτών των φαρμάκων μαζί με τη μετφορμίνη (Scheen & Radermecker, 2010. Scheen, 2012a. Lajara, 2012). Οι περισσότεροι αναστολείς είναι ήδη διαθέσιμοι ως σταθερής δόσης συνδυασμοί με τη μετφορμίνη και κυρίως η βιλνταγλιπτίνη (Guarino et al, 2012), η σιταγλιπτίνη (Scheen, 2010. Chwieduk, 2011) και η σαξαγλιπτίνη (Scheen, 2012), που συνεισφέρουν στην εύκολη λήψη, τη μείωση του σωματικού βάρους και την απλούστερη διαχείριση του T2DM (Bailey & Day 2009. Hutchins et al, 2011).

Η λιναγλιπτίνη αποτελεί ένα νέο αναστολέα του DPP-4 και περιλαμβάνει συγκεκριμένες PK ιδιότητες (Scheen, 2011. Scott, 2011. Neumiller & Setter, 2012. Deeks, 2012). Αναφορικά με τη κλινική αποτελεσματικότητά της, η λιναγλιπτίνη μειώνει τη νεφρική απέκκριση και την απέκκριση χοληφόρου, χωρίς προηγούμενο ηπατικό μεταβολισμό (Scheen, 2010. Graefe-Mody et al, 2011). Συνεπώς, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ακόμη και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, χωρίς να είναι απαραίτητη η προσαρμογή, σε αντίθεση με τους υπόλοιπους αναστολείς DPP-4, στους οποίους απαιτείται η μείωση της δόσης, βάσει της μείωσης του εκτιμώμενου ρυθμού της σπειραματικής διήθησης (Mikhail, 2012).

Η λιναγλιπτίνη, λοιπόν, θεωρείται η πολύτιμη εναλλακτική λύση για όλους τους ασθενείς με T2DM με μειωμένη νεφρική λειτουργία, με τη μετφορμίνη να αντενδείκνυται (Lipska, Bailey & Inzucchi, 2011. Barnett et al, 2012). Από την άλλη, σε περιπτώσεις ασθενών, οι οποίοι έχουν καλή γαστρεντερική ανοχή και μειωμένη νεφρική λειτουργία, οπότε μπορεί να τους χορηγηθεί η μετφορμίνη, μπορεί να συνδυαστεί με τη λιναγλιπτίνη, σε περιπτώσεις αποτυχίας της μονοθεραπείας. Η λιναγλιπτίνη, λοιπόν, θεωρείται ως η αποτελεσματικότερη και ασφαλέστερη ακόμη και στη τριπλή θεραπεία με τη μετφορμίνη και τη σουλφονυλουρία (Owens et al, 2011). Συνεπώς, η λιναγλιπτίνη μπορεί να ληφθεί συνδυαστικά με τη μετφορμίνη (Deeks, 2012), καθώς τελικά η λιναγλιπτίνη συνδυαστικά με την υδροχλωρική μετφορμίνη (jentaducto®) αποδίδουν στη κλινική χρήση.

2.Μέθοδος- Υλικό

Στη συγκεκριμένη εργασία θα γίνει μελέτη σχετικά με την αξιολόγηση των PK και των PD ιδιοτήτων της λιναγλιπτίνης συνδυαστικά με τη μετφορμίνη, διερευνώντας την αποτελεσματικότητα και την ανεκτικότητα και ασφάλεια του συγκεκριμένου συνδυασμού στη διαχείριση του T2DM. Η ανάλυση εστιάζεται στο προφίλ της ασφάλειας του εν λόγω συνδυασμού, ακόμη και σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και ακόμη και σε ηλικιωμένα άτομα.

Για το σκοπό αυτό, λοιπόν, έγινε αναζήτηση πρωτογενών ερευνών στη βάση δεδομένων της MEDLINE, με προσπάθεια εντοπισμού όσο το δυνατόν πιο πρόσφατων ερευνών χρονικά. Οι βασικές λέξεις κλειδιά που πληκτρολογήθηκαν ήταν «μετφορμίνη» και «λιναγλιπτίνη». Επιλέχθηκαν αγγλικά άρθρα, λόγω γνώσης του ερευνητή επί της συγκεκριμένης γλώσσας. Τελικά, επιλέχθηκαν έρευνες από το 2008 με τις πιο πρόσφατες να δημοσιεύτηκαν το 2012.

Οι έρευνες που επιλέχθηκαν έχουν ως βασική βιβλιογραφική αναφορά τα εξής στοιχεία:

1. DeFronzo & Goodman, 1995
2. Sambol et al, 1996
3. Bonora, 2007
4. Cuthbertson et al, 2009
5. Graefe-Mody et al, 2009
6. Butler et al, 2010
7. Drucker et al., 2011
8. Graefe-Mody et al, 2011
9. Scheen, 2011
10. Richard, Shelburne & Kirk, 2011.
11. Elashoff et al., 2011
12. Haak, 2012
13. Scherthaner et al., 2012
14. Goossen & Graber, 2012
15. Araki et al., 2012

3.Αποτελέσματα

Αναφορικά με τα οφέλη που προσδίδει ο συνδυασμός της μετορμίνης με τη λιναγλιπτίνη περιλαμβάνουν το περιορισμό του DDiS, τόσο σε υγιείς, όσο και σε ασθενείς με T2DM (Scheen, 1996. Tornio, 2012. Ishiguro et al, 2012). Η μετορμίνη

αποτελεί ένα υπόστρωμα για τη μεταφορά των οργανικών κατιόντων OCT1 και OCT2 (Graham et al, 2011). Η λιναγλιπτίνη εμφανίζει ανασταλτική δραστηριότητα σε OCT1 και OCT2 (Ishiguro et al, 2012). Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη το χαμηλό θεραπευτικό πλάσμα συγκέντρωσης της λιναγλιπτίνης, υπάρχουν in vitro δεδομένα που αναφέρονται στο χαμηλό κίνδυνο μεσολάβησης του μεταφορέα DDiS, συμπεριλαμβανομένης της μετορμίνης, στη κλινική χρήση (Ishiguro et al, 2012).

Σύμφωνα με μία τυχαιοποιημένη έρευνα αμφίδρομης μελέτης (Graefe-Mody et al, 2009), διερευνήθηκαν οι αλληλεπιδράσεις της συνδυαστικής φαρμακευτικής αγωγής της μετορμίνης με τη λιναγλιπτίνη σε ένα δείγμα 16 υγιών ανδρών, στους οποίους χορηγήθηκε 10mg/ ημέρα λιναγλιπτίνης και 850mg, τρεις φορές ημερησίως μετορμίνης, που χορηγήθηκαν ξεχωριστά, αλλά και ταυτόχρονα. Από τη συγχορήγηση των δύο φαρμάκων δεν έδειξε κάποια σημαντική επίδραση στη καμπύλη συγκέντρωσης χρόνου του φαρμάκου στο πλάσμα (AUC) της μετορμίνης. Ακόμη δεν επηρέασε σημαντικά το $C_{max, ss}$ της λιναγλιπτίνης, αυξήθηκε ελάχιστα το AUC της λιναγλιπτίνης κατά 20%. Κατά τη μονοθεραπεία με μετορμίνη, δεν σημειώθηκε σημαντική επίδραση στη δραστηριότητα DPP-4, ενώ η αναστολή του DPP-4 που προκλήθηκε από τη λιναγλιπτίνη δεν επηρέασε τη ταυτόχρονη χορήγηση των φαρμάκων. Συνεπώς, η συγχορήγηση δεν έδειξε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική ή το PD παράγοντα.

Στα πλαίσια τριών τυχαιοποιημένων, ανοικτών, ενιαίων μελετών, σε 94-96 υγιείς ανθρώπους διερευνήθηκε η συγχορήγηση της μετορμίνης με τη λιναγλιπτίνη, σε διαφορετικές περιεκτικότητες σε κάθε έρευνα. Χορηγήθηκε, λοιπόν, στο δείγμα 2.5mg/ 500mg (Sambol et al, 1996), 2.5 mg/ 800mg (Cuthbertson et al, 2009) και 2.5mg/ 1000mg (Graefe-Mody et al, 2011). Τα αποτελέσματα έδειξαν ως προς το AUC ότι είναι βιοισοδύναμα με τη συγχορήγηση των αντίστοιχων δόσεων της λιναγλιπτίνης και της μετορμίνης σε μεμονωμένες δόσεις.

Σύμφωνα με έρευνα (Graefe-Mody et al, 2011), η διατροφή ίσως να επηρεάσει τη βιοδιαθεσιμότητα της συγχορήγησης της μετορμίνης με τη λιναγλιπτίνη. Ακλομη και εάν η βιοδιαθεσιμότητα της μετορμίνης μειωθεί ελαφρώς, συστήνεται η χορήγηση της μετορμίνης με ένα γεύμα, ώστε να προκληθεί η βελτίωση της

γαστρεντερικής ανοχής. Από την άλλη, η πρόσληψη ενός γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά συμβάλλει στη μείωση του ποσοστού απορρόφησης της λιναλιπτίνης και δεν επιδρά στην απορρόφηση. Συνεπώς, η λιναλιπτίνη μαζί με τη μετφορμίνη μπορούν να λαμβάνονται κατά τη διάρκεια του γεύματος. Η επίδραση της τροφής στη βιοδιαθεσιμότητα των δύο φαρμάκων μπορεί να αξιολογηθεί μέσω της μεγαλύτερης ανοχής της μετφορμίνης. Βάσει την εν λόγω έρευνας, η χορήγηση 2.5mg λιναλιπτίνης και 1000mg μετφορμίνης σε συνδυασμό με τροφή πλούσια σε λιπαρά συμβάλλει στη συνολική έκθεση της λιναλιπτίνης. Από τη δοκιμή, δεν διαπιστώθηκε μεταβολή στο AUC της μετφορμίνης, με τη συγκέντρωση της μετφορμίνης να μειώνεται κατά 18%. Τέλος, παρατηρήθηκε καθυστέρηση χρόνου συγκέντρωσης μετφορμίνης στον ορό κατά 2 ώρες, υπό συνθήκες θρέψης. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές κλινικές μεταβολές (Agency, 2012).

Άλλη έρευνα αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της συνδυαστικής θεραπείας των δύο φαρμάκων, της μετφορμίνης και της λιναλιπτίνης. Το χρονικό διάστημα παρατήρησης του δείγματος των 791 ατόμων ήταν 24 εβδομάδες. Πρόκειται για μία διπλή- τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη, όπου συνδυάστηκε λιναλιπτίνη 2.5mg λήψης δύο φορές ημερησίως και χαμηλή (500mg) ή υψηλή (1000mg) δόση μετφορμίνης, δύο φορές ημερησίως. Μόνο 4 ασθενείς του δείγματος της έρευνας έλαβαν λιναλιπτίνη 5mg μία φορά την ημέρα, μετφορμίνη 500mg ή 1000mg δύο φορές την ημέρα. Ασθενείς με γλυκοζηλιωμένη αιμοφαιρίνη (HbA1c)¹ $\geq 11.0\%$ έλαβαν λιναλιπτίνη ανοικτή + μετφορμίνη υψηλής δόσης. Η μέση μεταβολή του HbA1c από την αρχική τιμή του 11.8% ήταν -3.7%. Τέλος, η υπογλυκαιμία εμφανίστηκε σε χαμηλό ποσοστό ασθενών που έλαβαν τη συνδυαστική θεραπεία, συγκριτικά με τους ασθενείς, που τους χορηγήθηκε μόνο η μετφορμίνη (Haak, 2012).

Αναφορικά με την αξιολόγηση της ασφάλειας των δύο φαρμάκων, στα πλαίσια ερευνητικών ευρημάτων, διακρίνονται οι παρενέργειες των δύο. Συγκεκριμένα, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες παρενέργειες της μετφορμίνης είναι οι γαστρεντερικές και συγκεκριμένα το κοιλιακό άλγος, η διάρροια, η ναυτία και η ανορεξία. Ωστόσο,

¹ Ποσοστό αιμοσφαιρίνης του αίματος που επηρεάζεται από τη γλυκόζη και αναφέρεται στις τιμές του σακχάρου κατά το τελευταίο τρίμηνο. Ο συνήθης θεραπευτικός στόχος είναι αν μειωθεί η τιμή της, σε περιπτώσεις σακχαρώδους διαβήτη, στο <7%, δηλαδή περίπου 154mg/dl. Όταν ο στόχος είναι ανώτερος, τότε τροποποιείται η αγωγή.

μπορεί να περιοριστούν με την λεαχιστοποίηση της δόσης της μετφορμίνης και τη βαθμιαία αύξηση της δόσης, μαζί με τα γεύματα του ασθενούς. Στα πλαίσια ερευνών, διαπιστώθηκε ότι μόνο το 10% των ασθενών εκδήλωσε πεπτικά συμπτώματα, διάρροια μόνο το 8% και ναυτία μόνο το 4% (DeFronzo & Goodman, 1995). Η πιο σοβαρή παρενέργεια ήταν η γαλακτική οξέωση, ωστόσο παραμένει μία σπάνια επιπλοκή της μονοθεραπείας με μετφορμίνη. Παραμένει, επίσης, σημαντική αντένδειξη για ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (Scheen, 2011).

Αναφορικά με την ασφάλεια της μονοθεραπείας με λιναλιπτίνη, χαρακτηρίζεται γενικά καλή και παρόμοια με αυτή των υπολοίπων αναστολέων DPP-4 (Richard, Shelburne & Kirk, 2011. Goossen & Graber, 2012). Έτσι, στα πλαίσια της έρευνας, παρατηρήθηκε μακροχρόνια ασφάλεια των ασθενών (52 εβδομάδες) και ανεκτικότητα με τη λήψη της δια στόματος λιναλιπτίνης, δόσης 5-10mg, σε ασθενείς με T2DM (Araki et al., 2012). Γενικά, η ασφάλεια και η ανεκτικότητα της συχορήγησης της μετφορμίνης μαζί με τη λιναλιπτίνη είναι ίδια με αυτά στη μονοθεραπεία με μετφορμίνη μόνο.

Στα πλαίσια της έρευνας του Haak και των συνεργατών του (2012), διερευνήθηκε η ασφάλεια της συχορήγησης της λιναλιπτίνης (ημερήσια δόση 5 mg) και μετφορμίνη (μέση ημερήσια δόση περίπου 1800 mg), σε δείγμα των 2.816 ασθενών με T2DM, στους οποίους χορηγήθηκε αγωγή για πάνω από 12 εβδομάδες. 2 μελέτες είχαν διάρκεια παρατήρησης των 24 εβδομάδων και μία μελέτη διήρκεσε 12 εβδομάδες. Από τις τρεις μελέτες, διαπιστώθηκαν ανεπιθύμητες παρενέργειες στο 5% των ασθενών (875 ασθενείς) με τις συχνότερες σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συνδυαστικά με μετφορμίνη (539 ασθενείς) και περιελάμβανα ρινοφαρυγγίτιδα (Agency, 2012). Στη μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων, παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες παρενέργειες στο 5% των ασθενών με συχορήγηση φαρμάκων με συχνότερες σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (ρινοφαρυγγίτιδα: 6.3 αντί 1.4%, διάρροια: 6.3 έναντι 2.8%) και ελαφρώς υψηλότερο ποσοστό ασθενών με ανεπιθύμητες παρενέργειες στη μονοθεραπεία (Haak et al., 2012). Γενικά, στη συχορήγηση μετφορμίνης με λιναλιπτίνη διαπιστώθηκε μικρότερη συχνότητα γαστρεντερικών επιπλοκών, συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με μετφορμίνη.

Σύμφωνα με έρευνα του Bonora (2007), δεν φαίνεται να εντοπίζονται μεταβολές στο σωματικό βάρος των ασθενών, στους οποίους χορηγήθηκε μετορμίνη συνδυαστικά με τη λιναλιπτίνη. Συγκεκριμένα, έγινε παρατήρηση 24 εβδομάδων. Διαπιστώθηκε ότι η θεραπεία με λιναλιπτίνη δεν σχετίζεται κλινικά με την αύξηση του σωματικού βάρους. Από την άλλη, έγινε σύγκριση σε ασθενείς με T2DM που λάμβαναν μετορμίνη και λιναλιπτίνη, όπου διαπιστώθηκε ότι το σωματικό βάρος μειώθηκε κατά -1.4kg και αυξήθηκε με τη θεραπεία με γλιμεπιρίδη (1.3kg), σημειώνοντας διαφορά των 2.7kg ((97,5% CI -3,2 έως -2,2, $p < 0.0001$).

Σύμφωνα με την ίδια έρευνα, οι τρεις διαφορετικές δοσολογικές ποσότητες της συνδυαστικής θεραπείας, που πρέπει να χορηγείται 2 φορές ημερησίως στους ασθενείς με T2DM είναι:

- Δοσολογία λιναλιπτίνης 2,5 mg και μετορμίνης 500 mg,
- Δοσολογία λιναλιπτίνης 2,5 mg και 850 mg υδροχλωρικής μετορμίνης
- Δοσολογία λιναλιπτίνη 2,5 mg σε συνδυασμό με μετορμίνη 1000 mg

Γενικότερα, η δοσολογία εξατομικεύεται, ωστόσο δεν θα πρέπει να ξεπερνά τη συνιστώμενη δόση των 2,5 mg υδροχλωρικής λιναλιπτίνης / 1000 mg μετορμίνης δύο φορές ημερησίως, εμ κλιμακούμενη δοσολογία, για την αποφυγή των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων παρενεργειών. Δεν συνίσταται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ή υποξικές καταστάσεις, ενώ επίσης αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, αν και στη τελευταία αυτή περίπτωση μπορεί να χορηγείται, αρκεί να υπάρχει συχνή ιατρική επίβλεψη (Bonora, 2007).

Τέλος, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με T2DM που τους χορηγούνται μετορμίνη μαζί με λιναλιπτίνη εμφανίζουν αυξημένα ποσοστά οξείας παγκρεατίτιδας. Από μελέτες έχει εξακριβωθεί η αντιδιαβητική θεραπεία ότι τροποποιεί το κίνδυνο ανάπτυξης της παγκρεατίτιδας (Drucker et al., 2011). Δεδομένου ότι οι αναστολείς του DPP-4 αυξάνουν τα επίπεδα του GLP-1, υπάρχουν υποψίες για τον αυξανόμενο κίνδυνο παγκρεατίτιδας, ακόμη και καρκίνου του πάγκρεας (Butler et al., 2010). Ωστόσο, βάσει άλλης έρευνας του Elashoff και των συνεργατών του (2011), διαπιστώθηκε ότι συγκριτικά με θεραπείες μείωσης της

γλυκόζης, η θεραπεία με σιταγλιπτίνη θέτει σε 6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης της παγκρεατίτιδας. Άλλη έρευνα αναφέρει ανάμεσα στους αναστολείς του DPP-4 τη γλιπτίνη να συνδέεται με την εμφάνιση της λαγκρεατίτιδας (Richard, Shelburne & Kirk, 2011). Σε έρευνα του Schernthaner και των συνεργατών του (2012) δεν διαπιστώθηκε κανένα κρούσμα ασθενούς, στον οποίο χορηγήθηκε λιναλιπτίνη, να εμφανίζει παγκρεατίτιδα ή καρκίνο του παγκρέατος.

4. Συμπεράσματα

Η έγκαιρη συνδυασμένη θεραπεία για την αντιμετώπιση του T2DM εξηγείται από τη παθοφυσιολογία της νόσου και τα ελαττώματα του οργάνου, όπου η φαρμακευτική παρέμβαση απευθύνεται (DeFronzo, 2009). Ωστόσο, ο συμπληρωματικός τρόπος δράσης τους αποτελεί μία παρέμβαση αρκετά ελκυστική και αποδοτική για τον ασθενή με T2DM (Ahren, 2008. Scheen, 2013). Γενικά, ο συνδυασμός της μετφορμίνης, ως υπογλυκαιμικό φάρμακο, μαζί με έναν αναστολέα DPP-4, όπως είναι η λιναλιπτίνη, αποτελεί τη βέλτιστη και αποτελεσματική θεραπευτική αγωγή σε ασθενείς με T2DM. Ο συνδυασμός τους συνάδει με την αντιμετώπιση της παθοφυσιολογίας του T2DM, όπως είναι η εξασθενημένη έκκριση ινσουλίνης, αυξημένα επίπεδα γλυκαγόνης, αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης και μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, οπότε μειώνεται το επίπεδο του πλάσματος της γλυκόζης. Η λιναλιπτίνη συνίσταται σε κάθε περίπτωση ασθενούς, σε αντίθεση με τη μετφορμίνη που αντενδείκνυται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, λόγω αυξημένου κινδύνου συσσώρευσης του φαρμάκου και της γαλακτικής οξέωσης, με μοιραία επιπλοκή στον οργανισμό.

Βιβλιογραφία

- Agency EM. Jentaduetto, INN-linagliptin/metformin HCl. CHMP assessment report. 2012 [cited published on line;doi; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002279/WC500130972.pdf
- Ahren B. Novel combination treatment of type 2 diabetes DPP-4 inhibition + metformin. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:383-94.
- Araki E, Kawamori R, Inagaki N, et al. Long-term safety of linagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012;published on line 2012/11/21;doi: 10.1111/dom.12039.
- Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences. *Drugs* 2011;71:1441-67.
- Bailey CJ, Day C. Fixed-dose single tablet antidiabetic combinations. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:527-33.
- Barnett AH, Patel S, Harper R, et al. Linagliptin monotherapy in type 2 diabetes patients for whom metformin is inappropriate: an 18-week randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial with a 34-week active-controlled extension. *Diabetes Obes Metab* 2012;published on line 2012/09/15;doi: 10.1111/dom.12011.
- Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154:602-13.
- Bonora E. Antidiabetic medications in overweight/obese patients with type 2 diabetes: drawbacks of current drugs and potential advantages of incretin-based treatment on body weight. *Int J Clin Pract Suppl* 2007;154:19-28.

- Butler PC, Matveyenko AV, Dry S, et al. Glucagon-like peptide-1 therapy and the exocrine pancreas: innocent bystander or friendly fire? *Diabetologia* 2010;53:1-6.
- Chwieduk CM. Sitagliptin/metformin fixed-dose combination: in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2011;71:349-61.
- Cuthbertson J, Patterson S, O'Harte FP, et al. Investigation of the effect of oral metformin on dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) activity in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2009;26:649-54.
- Deeks ED. Linagliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2012;72:1793-824.
- DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:541-9.
- DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58:773-95.
- Drucker DJ, Sherman SI, Bergenstal RM, et al. The safety of incretin-based therapies--review of the scientific evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2027-31.
- Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011;141:150-6.
- Golightly LK, Drayna CC, McDermott MT. Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:501-14.
- Goossen K, Graber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis.

- Diabetes Obes Metab 2012;published on line 2012/04/24;doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01610.x.
- Graefe-Mody EU, Padula S, Ring A, et al. Evaluation of the potential for steady-state pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between the DPP-4 inhibitor linagliptin and metformin in healthy subjects. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1963-72.
- Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:939-46.
- Graefe-Mody U, Giessmann T, Ring A, et al. A randomized, open-label, crossover study evaluating the effect of food on the relative bioavailability of linagliptin in healthy subjects. *Clin Ther* 2011;33:1096-103.
- Graefe-Mody U, Retlich S, Friedrich C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of linagliptin. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:411-27.
- Graham GG, Punt J, Arora M, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:81-98.
- Guarino E, Nigi L, Patti A, et al. Combination therapy with metformin plus vildagliptin in type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:1377-84.
- Haak T, Meinicke T, Jones R, et al. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:565-74.
- Haak T. Initial combination with linagliptin and metformin in newly diagnosed type 2 diabetes and severe hyperglycemia. *Adv Ther* 2012;29:1005-15.
- Hermansen K, Mortensen LS. Bodyweight changes associated with antihyperglycaemic agents in type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf* 2007;30:1127-42.

- Hutchins V, Zhang B, Fleurence RL, et al. A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1157-68.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55:1577-96.
- Ishiguro N, Shimizu H, Kishimoto W, et al. Evaluation and prediction of potential drug-drug interactions of linagliptin using in vitro cell culture methods. *Drug Metab Dispos* 2012;41:149-58.
- Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e1369.
- Lajara R. Use of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin in combination therapy for type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:2663-71.
- Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34:1431-7.
- Mikhail N. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Postgrad Med* 2012;124:138-44.
- Neumiller JJ, Setter SM. Review of linagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2012;34:993-1005.
- Owens DR, Swallow R, Dugi KA, et al. Efficacy and safety of linagliptin in persons with Type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. *Diabet Med* 2011;28:1352-61.
- Richard KR, Shelburne JS, Kirk JK. Tolerability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a review. *Clin Ther* 2011;33:1609-29.

- Sambol NC, Brookes LG, Chiang J, et al. Food intake and dosage level, but not tablet vs solution dosage form, affect the absorption of metformin HCl in man. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:510-2.
- Scheen AJ. Drug interactions of clinical importance with antihyperglycaemic agents - An update. *Drug Safety* 2005;28:601-31.
- Scheen AJ. Linagliptin for the treatment of type 2 diabetes (pharmacokinetic evaluation). *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7:1561-76.
- Scheen AJ. Linagliptin plus metformin : pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *Exp Opin Drug Metab Toxicol* 2013;published on line;doi:In press.
- Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:648-58.
- Scheen AJ, Paquot N. Gliptin versus a sulphonylurea as add-on to metformin. *Lancet* 2012;380:450-2.
- Scheen AJ, Radermecker RP. Addition of incretin therapy to metformin in type 2 diabetes. *Lancet* 2010;375:1410-12.
- Scheen AJ. A review of gliptins in 2011. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:81-99.
- Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:359-71.
- Scheen AJ. Controversy about the relative efficacy of DPP-4 inhibitors. *Diabetologia* 2012b;55:2848-9.
- Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab* 2012a;38:89-101.
- Scheen AJ. Metformin + saxagliptin for type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:139-46.
- Scheen AJ. Metformin and lactic acidosis. *Acta Clin Belg* 2011;66:329-31. Page 27

Scheen AJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of sitagliptin plus metformin. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010;6:1265-76.

Scherthaner G, Barnett AH, Emser A, et al. Safety and tolerability of linagliptin: a pooled analysis of data from randomized controlled trials in 3572 patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:470-8.

Scott LJ. Linagliptin: in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2011;71:611-24.

Tornio A, Niemi M, Neuvonen PJ, et al. Drug interactions with oral antidiabetic agents: pharmacokinetic mechanisms and clinical implications. *Trends Pharmacol Sci* 2012;33:312-22.