

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Aktuelles: Typ-2-Diabetes: Betazellmasse schützen und erhalten

Rohrmoser L

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2011; 4 (4), 46-47

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Typ-2-Diabetes: Betazellmasse schützen und erhalten

L. Rohrmoser

Wie das Inkretin GLP-1 in den Insulinstoffwechsel eingreift, ist seit etwa 30 Jahren bekannt [1]. Jünger sind allerdings jene Medikamente, die genau an diesem Punkt ansetzen und die Therapie des Typ-2-Diabetes revolutionieren: die Inkretin-Analoga und vor allem die DPP-4-Hemmer. Sie waren Schwerpunkt einer Veranstaltung, bei der Univ.-Prof. Dr. Monika Lechleitner, Ärztliche Direktorin am LKH Hochzirl, Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang E. Schmidt, Direktor der Med. Klinik I, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum, und GLP-1-Forscher der ersten Stunde, sowie der Entdecker von Vildagliptin, Edwin Villhauer, PhD, Novartis, über moderne Diabetestherapien informierten.

DPP-4-Hemmer verhindern den normalerweise sehr raschen Abbau des GLP-1 und erhöhen so die Plasmaspiegel für aktives GLP-1 [2, 3]. GLP-1 ist ubiquitär und wirkt nicht nur auf die endokrine Funktion des Pankreas, sondern auch direkt auf das Appetitzentrum im Gehirn (was u. a. erklärt, warum DPP-4-Hemmer im Gegensatz zu vielen anderen Antidiabetika gewichtsneutral sind), positiv auf die kardiale Funktion und ein nicht zu unterschätzender Effekt ist die positive Wirkung

auf die Masse der Betazellen im Pankreas [4]. Schon Patienten mit gestörter Nüchternglukose (IFG) zeichnen sich durch einen massiven Verlust an Betazellen aus [5]. Sie zu schützen ist in den Augen vieler Experten eine wichtige Aufgabe.

Direkte Vergleiche zwischen DPP-4-Hemmern gibt es kaum. In einer Arbeit [6] zum Thema liegt der größte Unterschied zwischen Sitagliptin und Vildagliptin darin, dass die GLP-1-Plasmaspiegel interprandial unter Vildagliptin signifikant höher sind als unter Sitagliptin.

Die praktischen Aspekte lagen Lechleitner besonders am Herzen. Vildagliptin interagiert nicht mit dem Cytochrom-P450-Enzymsystem und in Studien mit gesunden Freiwilligen waren keine klinisch relevanten Interaktionen mit Ramipril [7], Digoxin [8], Warfarin [9], Simvastatin [10], Valsartan [7] und Amlodipin [7] feststellbar. Auch bei älteren Patienten fand sich bei der Kombination von Vildagliptin und Insulin eine starke HbA_{1c}-Senkung versus Placebo mit Insulin – bei gleichzeitig weniger Hypoglykämien unter Vildagliptin „Add-on“-Insulin und keinen schweren Hypoglykämien unter dieser Kombination [11]. Das Thema Hypoglykämien sei schon deswegen nicht

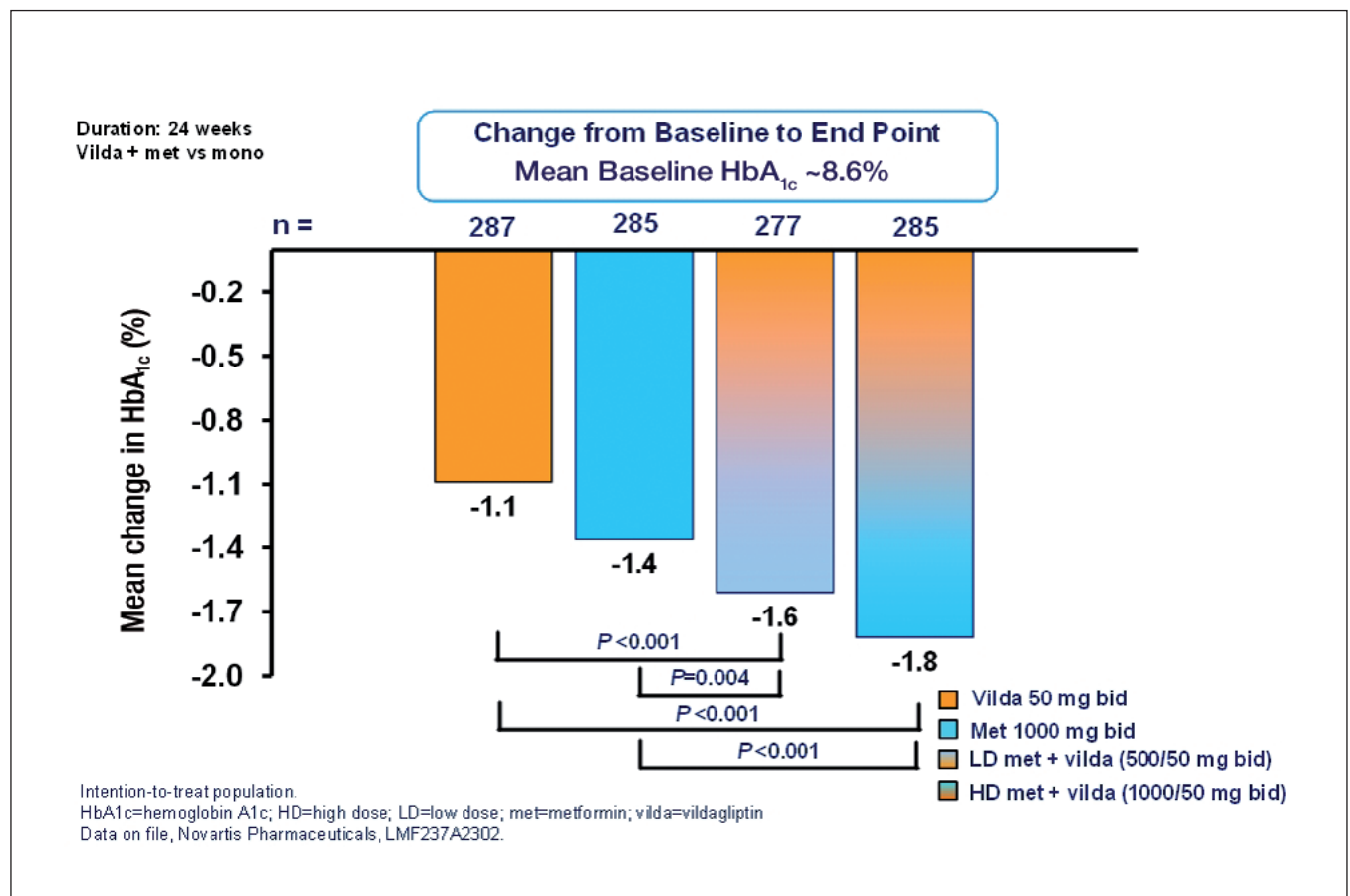


Abbildung 1: Initiale Kombination Vildagliptin + Metformin: Potentere HbA_{1c}-Reduktion als durch die Monotherapie

zu unterschätzen, weil mit jeder schweren Hypoglykämie mitunter das Demenzrisiko stark steigt [12].

Welche Patienten profitieren besonders von Inkretintherapeutika, wie z. B. Vildagliptin? Dazu Schmidt: „Patienten, die ihr Therapieziel mit Metformin-Monotherapie nicht erreichen, die Metformin nicht vertragen oder bei denen es kontraindiziert ist, solche mit häufigen Hypoglykämien unter SU oder Met/SU sowie „Risiko-Gruppen“, wie z. B. Berufskraftfahrer. Bei Patienten mit schlechter Compliance bietet die fixe Kombination Metformin/Vildagliptin (Eucreas®) Vorteile.“ Generell strebt Schmidt aufgrund der Betazellprotektion einen möglichst frühen Einsatz an. In Kombination mit Metformin kann eine Reduktion des HbA_{1c}-Werts um bis zu 1,8 % erreicht werden (Abb. 1) [13].

Der lange Weg zum Medikament

1983 wurden bei der Klonierung des humanen Glukagongens zufällig 2 ähnliche Peptide entdeckt, das „Glukagon-Like Peptid“ (GLP) 1 und 2 [14]. „Kein Mensch wusste, ob die auch exprimiert werden“, erläutert Schmidt. Zwei Jahre später folgte die Erstbeschreibung der biologischen Aktivität [1].

10 Jahre nach der Entdeckung des GLP-1 beschrieben deutsche Forscher seine Inaktivierung durch DPP-4, den „eingebauten Hypoglykämieschutz“ und die Regulation des Glukagonspiegels [15].

1995 begann Novartis mit der gezielten Suche nach der Substanz, die die DPP-4-Aktivität hemmen kann.

Am 6. Juli 1996 fand Edwin Villhauer, PhD, DPP728 – den Vorläufer des Vildagliptin (sein Name ist im „Vil“ von Vildagliptin verewigt). Eine kleine Änderung am Molekül brachte schließlich den Durchbruch: Mit einer Halbwertszeit der Bindung von Vildagliptin am DPP-4 von 55 Minuten, während gleichzeitig die Bindungen an DPP-2, -8 und -9 sowie an FAP Alpha nicht vorhanden oder nur schwach und flüchtig sind, war ein sehr spezifischer und wirksamer DPP-4-Hemmer „geboren“.

Nach Durchlaufen des umfangreichen präklinischen und klinischen Studienprogramms (z. B. [6, 11, 16–24]) erfolgte Ende 2007 die europäische Zulassung.

3. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, et al. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes* 1995; 44: 1126–31.

4. Meier JJ, Nauck MA. GLP-1, incretin mimetics and DPP IV inhibitors: New ways in the treatment of type 2 diabetes. *Curr Med Chem Immunol Endocr Metab Agents* 2005; 5: 485–97.

5. Ritzel RA, Butler AE, Rizza RA, et al. Relationship between beta-cell mass and fasting blood glucose concentration in humans. *Diabetes Care* 2006; 29: 717–8.

6. Marfella R, Barbiera M, Grella R, et al. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. *J Diabetes Complications* 2010; 24: 79–83.

7. He YL, Ligueros-Saylan M, Sunkara G, et al. Vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase IV inhibitor, has no pharmacokinetic interactions with the antihypertensive agents amlodipine, valsartan, and ramipril in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 85–95.

8. He YL, Sabo R, Sunkara G, et al. Evaluation of pharmacokinetic interactions between vildagliptin and digoxin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 998–1004.

9. He YL, Sabo R, Riviere GJ, et al. Effect of the novel oral dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 1131–8.

10. Ayalasomayajula SP, Dole K, He YL, et al. Evaluation of the potential for steady-state pharmacokinetic interaction between vildagliptin and simvastatin in healthy subjects. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 2913–20.

11. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 1148–55.

12. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffee K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301: 1565–72.

13. Bosi E, Dotta F, Jia Y, et al. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 506–15.

14. Bell GI, Sanchez-Pescador R, Laybourn PJ, et al. Exon duplication and divergence in the

human preproglucagon gene. *Nature* 1983; 304: 368–71.

15. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7–36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 741–4.

16. Åhrén B, Simonsson E, Larsson H, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 869–75.

17. Villhauer EB, Brinkman JA, Naderi GB, et al. 1-[[[(3-hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine] a potent, selective, and orally bioavailable dipeptidyl peptidase IV inhibitor with antihyperglycemic properties. *J Med Chem* 2003; 46: 2774–89.

18. Åhrén B, Landin-Olsson M, Jansson PA, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2078–84.

19. Åhrén B, Pacini G, Foley JE, et al. Improved meal-related β -cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year. *Diabetes Care* 2005; 28: 1936–40.

20. Burkey BF, Hoffmann PK, Hassiepen U, et al. Adverse effects of dipeptidyl peptidases 8 and 9 inhibition in rodents revisited. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 1057–61.

21. D'Alessio DA, Denney AM, Hermiller LM, et al. Treatment with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves fasting islet-cell function in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 81–8.

22. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, et al. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 485–94.

23. Ligueros-Saylan M, Foley JE, Schweizer A, et al. An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of phase II and III clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 495–509.

24. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, et al. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 947–54.

Literatur:

1. Schmidt WE, Siegel EG, Creutzfeldt W. Glucagon-like peptide-1 but not glucagon-like peptide-2 stimulates insulin release from isolated rat pancreatic islets. *Diabetologia* 1985; 28: 704–7.

2. Rothenberg P, Kalbag J, Smith H, et al. Treatment with a DPP-IV inhibitor, NVP-Dpp728, increases prandial intact GLP-1 levels and reduces glucose exposure in humans. *Diabetes* 2000; 49 (Suppl 1): A39.

Korrespondenzadresse:

Livia Rohrmoser

A-3830 Waidhofen/Thaya, Puch 15

E-Mail: rohrmoser@texte-aktuell.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)