Prog.Med.
34：2213～2220, 2014

原　著

2型糖尿病患者における リナグリプチン(トラゼンタ®)の上乗せ投与の有効性

Takegoshi Sou 竹越　聡　Miyata Yuki 宮田　由紀　Ogata Nobuyuki 小片　展之　Saito Takehiro 斉藤　丈洋*

要　約

当院に外来通院中でDPP-4阻害薬を投与されていない2型糖尿病患者を対象に，既存の治療薬にリナグリプチンを上乗せ投与した87例について有効性を検討した．「熊本宣言2013」で提唱された合併症の予防のための目標値であるHbA1c 7.0%未満を達成できたのは，試験開始時わずか17.7%であったが，リナグリプチンを上乗せ投与3カ月後は49.4%(p＜0.001)，6カ月後は46.8%(p＜0.001)と大幅に増加した．また，リナグリプチンを上乗せ投与してからの6カ月間に，臨床上問題となる有害事象，薬剤関連の有害事象は認められず，低血糖も発現しなかった．以上より，DPP-4阻害薬が投与されておらずHbA1c 7.0%未満を達成できていない2型糖尿病患者に対して，リナグリプチンの上乗せ投与は非常に有効な治療法であると考える．

緒　言

DDP-4阻害薬は確実な血糖降下作用があり，単独では低血糖を起こしにくく，体重増加を認めないことから，現在わが国では経口血糖降下薬の60%以上を占めるまで多くの患者に処方がされている．DPP-4阻害薬は2009年12月に国内ではシタグリプチン(ジャヌビア®/グラクティブ®)が上市され，その後，2010年4月にビルダグリプチン(エクア®)，同年6月にアログリプチン(ネシーナ®)，それに引き続き2011年9月に国内第4番目のDPP-4阻害薬としてリナグリプチン(トラゼンタ®)が上市された．現在，国内では7種類のDPP-4阻害薬が発売されているが，リナグリプチンは唯一の胆汁排泄型選択的DPP-4阻害薬であり，腎機能が低下している場合でも用量調節が必要ないため安全に投与できるという特徴がある[1]．

糖尿病の治療目標は血糖，体重，血圧，血清脂質の良好なコントロール状態を維持することによって，糖尿病細小血管合併症(網膜症，腎症，神経障害)および動脈硬化性疾患(冠動脈疾患，脳血管障害，末梢動脈疾患)の発症，進展を阻止し，その結果，健康な人と変わらない日常生活の質(QOL)の維持，寿命を確保することである[2]．2013年に開催された第56回日本糖尿病学会年次学術集会において「熊本宣言2013」が提唱された．これは，多くの糖尿病患者における血糖管理目標値をHbA1c 7.0%未満とし，日本糖尿病学会がこれからも糖尿病発症予防に尽力するとともに，より良い血糖管理などを通じて糖尿病の合併症で悩む人々を減らすための努力を惜しまないことを宣言したものである[3]．今回新しく提唱された合併症の予防のための目標値HbA1c 7.0%未満は，実臨床においては高いハードルである．糖尿病データマネジメント研究会(JDDM)が公表しているデータでは，2013年において53,664名の2型糖尿病の平均HbA1cは6.96%になっている[4]．このことは，まだ約半数の2型糖尿病患者がHbA1c 7.0%未満を達成できていないことを示している．今回，DPP-4阻害薬が投与されていない2型糖尿病患者に対

*医療法人社団明芳会 イムス記念病院糖尿病・腎不全・透析センター

してリナグリプチンを上乗せ投与することによって，合併症の予防のための目標値であるHbA1c 7.0%未満をどれだけ達成することが可能であるのか有効性について検討した．

対象と方法

当院に外来通院加療している2型糖尿病患者を対象とし，患者の同意を得てから既存の治療薬にリナグリプチン5 mgを上乗せ投与した．登録した患者から除外基準(透析患者，アドヒアランス不良群，HbA1c 10%以上の血糖コントロール不良群，糖尿病治療薬の投与量を変更したなど)に従い，最終的には87例について検討した．

評価項目はHbA1c，体重，BMI，血清脂質(LDL-C，HDL-CおよびTG)，eGFRとし，切り替え時(0カ月)，3カ月，6カ月後について解析を行った．併用している糖尿病治療薬については投与量を変更しないで6カ月間治療を継続した．

統計処理はソフトウエアとしてSPSS Statistics22を使用し，統計学的有意差は$p<0.05$であると判定した．

結　　果

対象となった2型糖尿病患者のeGFRは66.8±24.4 mL/min/1.73 m^2(Mean±SD)で，eGFR<60 mL/min/1.73 m^2の慢性腎臓病(CKD：chronic kidney disease)は32.9%であり，糖尿病患者は潜在的に腎機能低下を認めることが明らかとなった．

患者背景について**表1**に示す．それぞれ，年齢は65.8±12.9歳(Mean±SD)，高齢者の比率は58.6%，男性の比率は62.1%であった．併存疾患の保有率は高血圧(63.2%)が最も高く，次いで脂質異常症(48.3%)などであった．

併用している糖尿病治療薬およびその他の薬剤を**表2**に示す．併用している糖尿病治療薬はインスリン製剤が最も多く，次いでSU薬，速効型インスリン分泌促進薬などであった．高血圧治療薬としてはARBが最も多く，次いでCa拮抗薬，ACE阻害薬などであった．脂質異常症治療薬としてはそのほとんどがスタチンであった．

HbA1cはベースラインの7.96±0.14%(Mean±SE)から3カ月後には7.23±0.13%($p<0.001$)，6カ月後には7.27±0.12%($p<0.001$)と有意に低下した(**図1A**)．

表1　患者背景(87例)

年齢	65.8±12.9歳
高齢者	51例(58.6%)
男性	54例(62.1%)
高血圧	55例(63.2%)
脂質異常症	42例(48.3%)
高尿酸血症	11例(12.6%)
脳梗塞	15例(17.2%)
虚血性心疾患	12例(13.8%)
糖尿病性腎症	8例(9.2%)
閉塞性動脈硬化症	2例(2.3%)
糖尿病性網膜症	6例(6.9%)

Mean±SD.

HbA1cの分布を**図2A，B**に示す．試験開始時HbA1c 7.0%未満はわずか17.7%であったが，リナグリプチンを上乗せ投与3カ月後は49.4%($p<0.001$)，6カ月後は46.8%($p<0.001$)と大幅に増加した．

3カ月後および6カ月後のHbA1cの個別推移について示す(**図1C，D**)．横軸に開始時のHbA1cをとり，縦軸に3カ後および6カ月後のHbA1cの変化量をそれぞれ示した．上向きは上乗せ投与して悪化した症例で，下向きは改善した症例を示し，バーの長さはHbA1cの変化量を示した．リナグリプチンを上乗せ投与することによって，そのほとんどの症例でHbA1cが低下しており，その効果は3カ月後だけでなく，6カ月後も継続していた．また，開始時のHbA1c値が高くなるに従って，3カ月後および6カ月後のHbA1cの低下度が大きくなる傾向にあった．

体重はベースラインの68.2±1.69 kgから3カ月後には68.0±1.69 kg($p=0.379$)，6カ月後には68.3±1.69 kg($p=0.765$)と推移し，有意な変化は認めなかった(**図1B**)．また，BMIも体重と同様に有意な変化は認めなかった．

血清脂質およびeGFRについても試験期間中で有意な変化は認めなかった．

次に，併用糖尿病治療薬別のHbA1cの推移について示す．

併用なし($n=23$)では，HbA1cはベースラインの7.23±0.29%(Mean±SE)から3カ月後には6.56±0.13%($p=0.023$)，6カ月後には6.39±0.12%($p=0.018$)と有意に低下した(**図3A**)．

インスリン製剤との併用($n=33$)では，HbA1cはベースラインの8.61±0.24(Mean±SE)から3カ月後には7.88±0.23%($p<0.001$)，6カ月後には7.90±0.22

表２　併用している糖尿病治療薬およびその他の薬剤（87例）

糖尿病治療薬（重複あり）	
インスリン製剤	33例（37.9％）
SU薬	14例（16.1％）
速効型インスリン分泌促進薬	13例（14.9％）
ビグアナイド薬	5例（5.7％）
α−グルコシダーゼ阻害薬	4例（4.6％）
チアゾリジン薬	2例（2.3％）
なし	23例（26.4％）
高血圧治療薬（重複あり）	54例（62.1％）
ARB	52例（59.8％）
Ca拮抗薬	35例（40.2％）
ACE阻害薬	10例（11.5％）
α遮断薬	3例（3.4％）
β遮断薬	1例（1.1％）
αβ遮断薬	3例（3.4％）
利尿薬	12例（13.8％）
脂質異常症治療薬（重複あり）	42例（48.3％）
スタチン	41例（47.1％）
フィブラート	1例（1.1％）
小腸コレステロールトランスポーター阻害薬	0例（0.0％）
高尿酸血症治療薬	11例（12.6％）
抗血小板薬	31例（35.6％）
抗凝固薬	2例（2.3％）

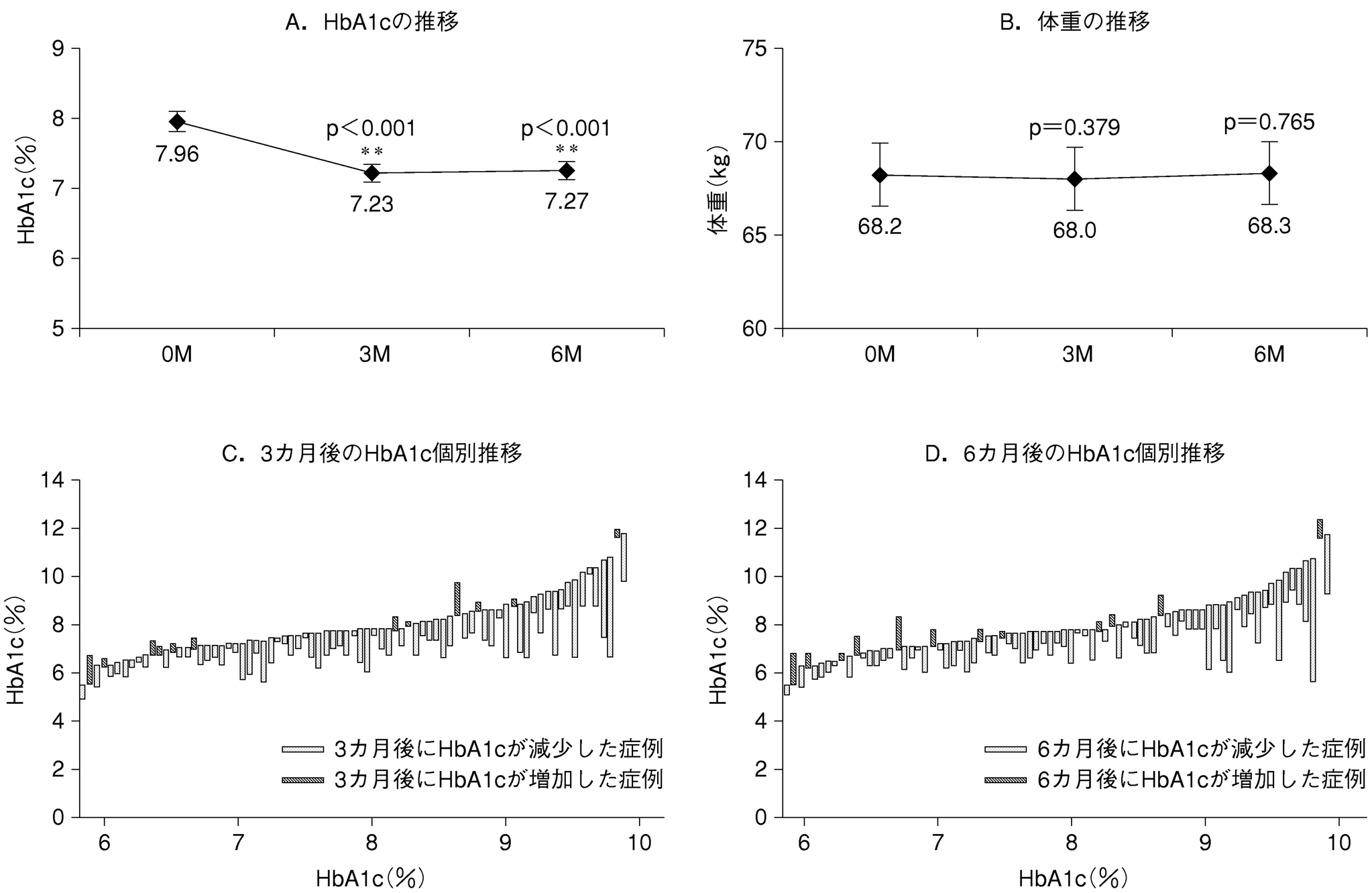

図１　HbA1c，体重の推移，３カ月後，６カ月後のHbA1c個別推移
（Mean±SE，**：p＜0.001）

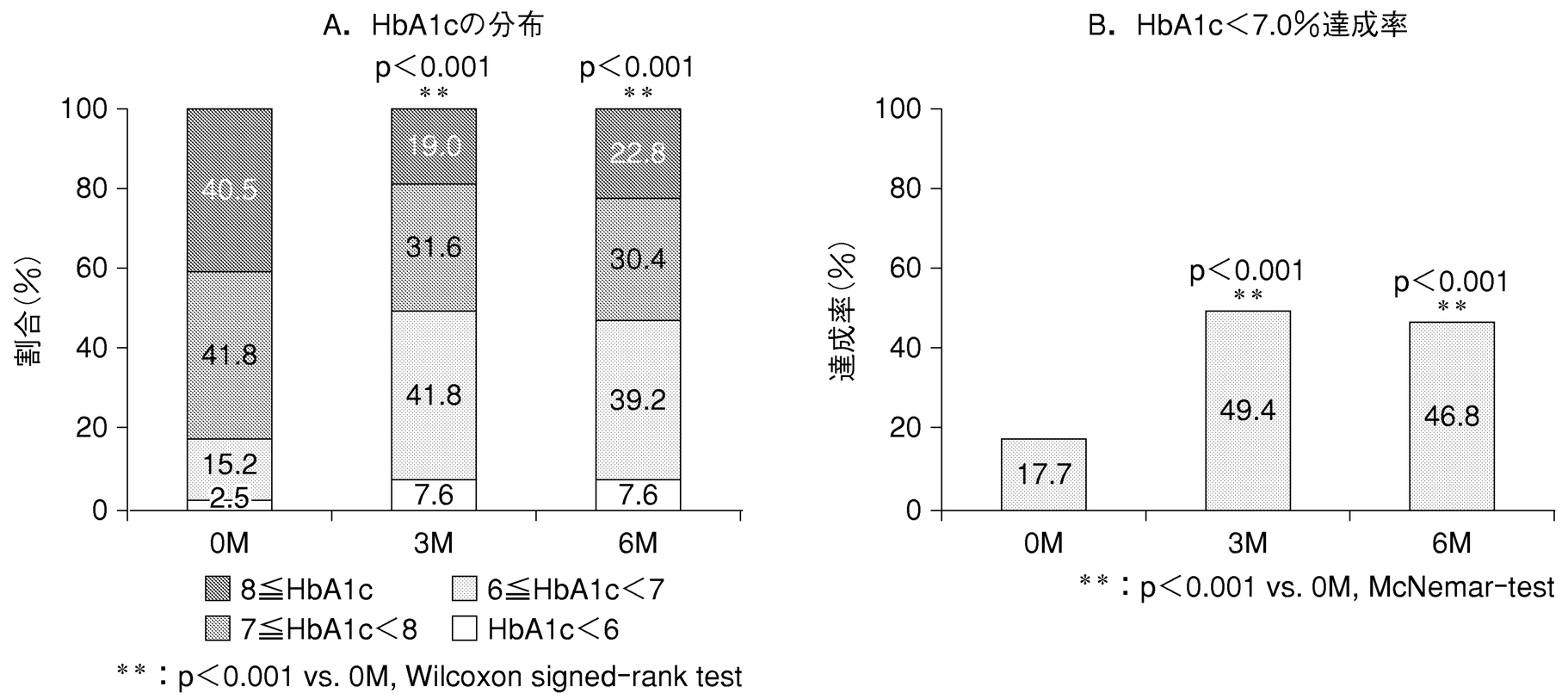

図 2　HbA1cの分布，7.0%未満達成率

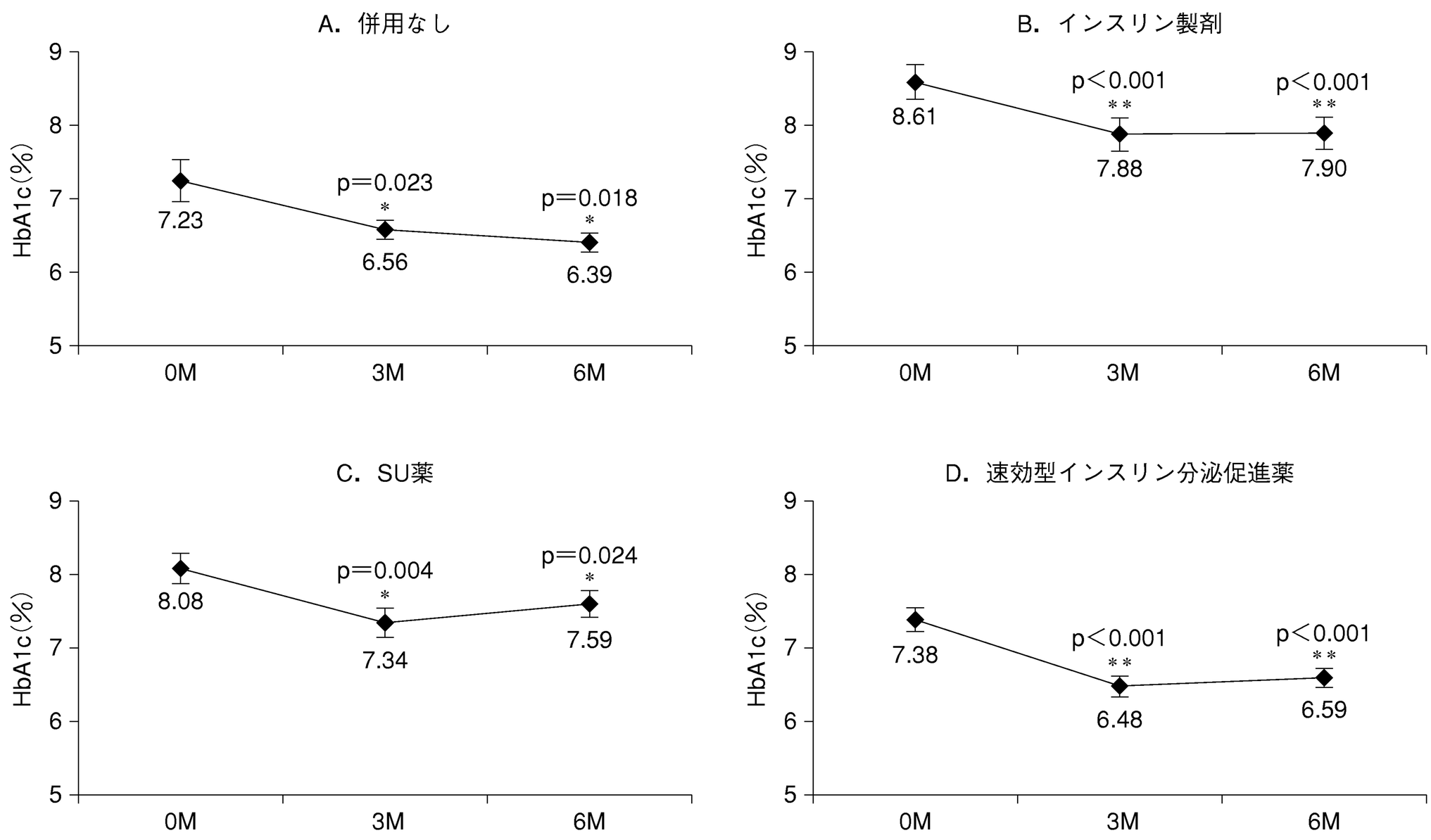

図 3　併用糖尿病治療薬別のHbA1cの推移
(Mean ± SE, *：p＜0.05, **：p＜0.001, paired t-test)

%(p＜0.001)と有意に低下した(**図 3 B**).

SU薬との併用(n＝14)では，HbA1cはベースラインの8.08±0.21(Mean ± SE)から 3 カ月後には7.34±0.20%(p＝0.004)， 6 カ月後には7.59±0.18%(p＝0.024)と有意に低下した(**図 3 C**).

速効型インスリン分泌促進薬との併用(n＝13)では，HbA1cはベースラインの7.38±0.16(Mean ± SE)から 3 カ月後には6.48±0.14%(p＜0.001)， 6 カ月後には6.59±0.12%(p＜0.001)と有意に低下した(**図 3 D**).

リナグリプチンを上乗せ投与してからの 6 カ月間に，臨床上問題となる有害事象，薬剤関連の有害事象は認められず，低血糖も発現しなかった.

考　察

今回， 2 型糖尿病患者を対象に既存の治療薬にリナ

グリプチンを上乗せ投与した有効性の検討を行った．

糖尿病患者の腎機能は予想以上に低下しており，改めて腎機能低下を考慮した薬剤選択が必要であると考えた．Tsudaらは糖尿病患者において，真の糸球体濾過量を示すイヌリンクリアランスとeGFRは解離しており，血糖コントロールが悪化するに従ってその差は大きくなり，eGFRは過大評価されていることを報告している[5]．すなわち，糖尿病患者においては換算式より算出されるeGFRよりも真の腎機能は低下していることになるため，十分な注意が必要である．現在発売されているDPP-4阻害薬の多くが腎排泄型であり，腎機能低下を認める糖尿病患者に投与する際には薬剤の適切な減量が必要である．しかし，実際には腎機能低下に従って腎排泄型DPP-4阻害薬は適切に減量できていないことが多い．Meyersらは中等度から高度の腎機能低下を認める2型糖尿病患者において，シタグリプチンはわずか15%しか推奨された減量が行われておらず，85%が過量投与されていることを報告している[6]．リナグリプチンは，DPP-4阻害薬の中で唯一の胆汁排泄型選択的DPP-4阻害薬であり，腎排泄率は約5%と非常に低く，肝臓で代謝はほとんど受けずに未変化体のまま約80%が胆汁中に入り，糞便として排泄される．この特徴から高度腎機能障害および高度肝機能障害でもリナグリプチンは減量の必要がなく，安全に投与することが可能となっている[7]．

また，腎機能低下で減量が必要な腎排泄型DPP-4阻害薬はその添付文書において，クレアチニンクリアランス値による投与量の減量について記載がされている．しかし，実際に薬剤を減量したことにより腎排泄型DPP-4阻害薬の有効性は十分であるのか，安全性が担保されているのか否かについては検討されていない．同じ量の薬剤を投与されても患者個々により薬物血中濃度は異なり，また，同じ薬物血中濃度でも患者個々により効果は異なるため，実際に薬剤を減量して投与した際の腎排泄型DPP-4阻害薬の有効性および安全性のエビデンスが必要であり，求められている．

今回の検討では，既存の治療薬にリナグリプチンを上乗せ投与したことによって併用薬剤にかかわらず，HbA1cを6カ月にわたり有意に低下させた．その結果，約半数の患者がHbA1c 7.0%未満を達成できた．リナグリプチン5mgを上乗せ投与したことによりHbA1cはベースラインから3カ月後に0.73%，6カ月後に0.69%低下した．リナグリプチン5mgは国内第3相試験においてHbA1cを0.88%低下させているため，この結果は妥当であると判断した．さらに，3カ月後および6カ月後のHbA1cの個別推移では，開始時の血糖コントロールが不良な症例ほど，リナグリプチンの上乗せ投与によってHbA1cが大きく低下した．このことは，DPP-4阻害薬が血糖依存性にインスリン分泌を促進する特徴と一致している．また，併用糖尿病治療薬別の結果では，インスリン療法で血糖コントロール不良の症例に対しても，リナグリプチンの上乗せ投与が有効であったことは非常に有意義である．インスリン投与量が増加すると低血糖や体重増加のリスクが高まる．DPP-4阻害薬はDPP-4を選択的に阻害することによってGLP-1，GIPを増加させ，膵β細胞膜上にあるそれぞれの受容体に結合し，細胞内でcAMPを増加させる．増加したcAMPによりプロテインキナーゼA（PKA）依存性経路あるいはEpac2を介したPKA非依存性経路である増幅回路が刺激され，惹起回路より引き起こされるカルシウム流入によるインスリン分泌顆粒の開口放出を増強する[8]．膵β細胞から分泌されたインスリンは門脈内へ放出され，腸管からのグルコースと一緒になり肝臓において作用する．外部から投与されたインスリンはこのように選択的に門脈内でインスリン濃度を上昇させることができないため，リナグリプチンを上乗せ投与することは血糖コントロールに非常に有効であり，理にかなった治療法であると考えられた．

全世界で発売されてから3年が経過し，リナグリプチンは血糖降下作用だけではなく，他のDPP-4阻害薬にはない様々な特徴的な効果があることが報告されてきている．Kröller-Schönらはリナグリプチンには血糖降下に依存しない酸化ストレス抑制作用および血管保護作用があることを動物実験で報告している．その中で他のDPP-4阻害薬にはないキサンチン骨格を有するリナグリプチンがキサンチンオキシダーゼを直接阻害することによって抗酸化作用を示す可能性が示唆された[9]．また，GroopらはDPP-4阻害薬以外の経口血糖降下薬およびARB/ACE阻害薬をすでに投与され安定している糖尿病性腎症を合併している患者216名に対してリナグリプチンとプラセボを追加投与し，蛋白尿の減少効果を比較検討した．その結果，12週後で29%および24週後で32%の尿中アルブミンの大幅な減少を認めた．その中で蛋白尿の減少効果は血圧，人種，血糖コントロールとは関係がないことが示され，リナグリプチンには腎保護作用がある可能性が示唆された[10]．ARB/ACE阻害薬は単独でも蛋白尿の減少効果が認められることは広く知られているが，さらに，リナグリ

プチンを上乗せ投与することによって尿中アルブミン排泄量を約3割も減らすことができることは非常に興味深い．今までのところシタグリプチン，ビルダグリプチン，アログリプチンについてはプラセボを対照とした尿蛋白減少効果の試験は行われておらず，リナグリプチンはこの点で他のDPP-4阻害薬と差別化されている．

また，Kanasakiらは，基礎的な動物実験ではあるが，血糖コントロールとは関係なくリナグリプチンにより腎線維化が改善することを報告した[11]．さらに，Panchapakesanらは，糖尿病性腎症の病態に及ぼすDPP-4阻害薬の作用を論じた総説の中で，近位尿細管に存在するTGF-βの活性化で中心的な役割を果たすCIM6PR(cation-independent mannose 6-phosphate receptor)は高血糖状態ではDPP-4により活性化されるが，リナグリプチンはこの活性化をブロックしてTGF-βの活性化を阻害することで腎線維化を抑制すると論じている[12]．これらの知見は，リナグリプチンが糖尿病性腎症の発症および進展抑制に大きく貢献する可能性を示唆するものである．

現在，リナグリプチンによる大規模臨床試験であるCAROLINA, MARLINA, CARMELINAが進行中である．CAROLINAはリナグリプチンとSU薬であるグリメピリドとのRCT(Randomized controlled trial)であり，心血管high riskの2型糖尿病患者を対象にリナグリプチンとグリメピリドとの心血管アウトカムを比較した試験である[13]．心血管high riskの2型糖尿病患者の介入試験として，2013年10月にアログリプチンとプラセボ対照試験であるEXAMINE[14]，サキサグリプチンとプラセボ対照試験であるSAVOR-TIMI 53[15]の結果が発表された．EXAMINEについてはアログリプチン投与群の心血管アウトカムはプラセボ投与群に対して非劣性，SAVOR-TIMI53については心血管アウトカムについては非劣性であったが，驚くべきことにサキサグリプチン投与群の方がプラセボ投与群よりも心不全による入院が有意に増加するという結果となった．

また，ビルダグリプチンでは心不全を合併した2型糖尿病患者に対し，その効果を検討したVIVIDD trialが行われている[16,17]．EF＜40%でNYHA ClassⅠ～Ⅲ(ClassⅠ 9.8%，ClassⅡ 52.8%，ClassⅢ 37.4%)の2型糖尿病患者254名に対してビルダグリプチン投与群(以下，V群)128名とプラセボ投与群(以下，P群)126名に割り付け，52週間にわたりその効果を検討した．主要エンドポイントは52週後のEFの変化量で，これについてはV群＋4.1%，P群＋3.5%で非劣性であった．しかし，LVEDV(左室拡張末期容積)およびLVESV(左室収縮末期容積)の増加を認め，心臓の容積が大きくなってしまう結果となった．さらに，試験期間中の心血管イベントはV群35名，P群31名，心不全が悪化したのはV群23名，P群22名であり，全死亡数はV群11名，P群4名とビルダグリプチン投与群の全死亡数が多く，心血管死に限ってみてもV群は7名，P群は4名であり同様の結果であった．ビルダグリプチンはシタグリプチン，サキサグリプチン，アログリプチン，リナグリプチンのような心血管アウトカムに関する大規模臨床試験は現在行われておらず，VIVIDD trialの結果を考慮するとビルダグリプチンは心不全を合併した2型糖尿病患者については安全性が確認されるまでは推奨することは困難であると考える．

シタグリプチンについては現在心血管アウトカムをプラセボ対照で検討しているTECOSが進行中である[18]．最近，retrospective cohort studyで心不全の既往のある2型糖尿病患者に対するシタグリプチンの投与が，対照群と比較して心不全による入院のオッズ比が1.84(95%信頼区間1.16～2.92)と大幅に増加することが報告された[19]．この結果から，シタグリプチンは心不全の既往のある患者に対して，心不全を増悪させる可能性があることが示唆された．したがって，心不全のある2型糖尿病患者にシタグリプチンを投与する際には十分な配慮が必要である．最終的にはTECOSの結果により判断されるべきであろう．

リナグリプチンはメタ解析において対照群に対して心血管アウトカムについてハザード比0.34(95%信頼区間0.16～0.70)と大幅に減少することが報告されている[20]．最終的には，今後明らかとなるCAROLINAの結果が期待され，DPP-4阻害薬の中で初めて心血管アウトカムを改善させることが示される可能性が高いと考える．

結　語

DPP-4阻害薬はその化学構造式が薬剤間で大きく異なるため，各DPP-4阻害薬の特徴を理解することは非常に重要である．リナグリプチンは唯一の胆汁排泄型選択的DPP-4阻害薬であり，高度腎機能障害，高度肝機能障害，心不全，高齢者に対して減量の必要がなく，安全に投与することが可能である．今回，リナグリプチン上乗せ投与の有効性を検討したが，併用糖尿病治

療薬にかかわらず，ほとんどの患者に有効な治療法であることが示された．

以上より，DPP-4阻害薬が投与されておらずHbA1c 7.0%未満を達成できていない2型糖尿病患者に対して，リナグリプチンの上乗せ投与は非常に優れた治療法であると考える．

COI

筆者の本論文に関して，特に開示すべきCOI(conflicts of interest)はない．

文　献

1）Schernthaner G, Schernthaner GH：Diabetic nephropathy：new approaches for improving glycemic control and reducing risk. J Nephrol　2013；**26**：975–985.
2）日本糖尿病学会編：糖尿病診療治療ガイド2014–2015，文光堂，東京，p.24：2014.
3）一般社団法人日本糖尿病学会ホームページより(http://www.jds.or.jp/common/fckeditor/editor/filemanager/connectors/php/transfer.php?file=/uid000025_6 B756D616D 6 F746F323031332E706466)
4）一般社団法人　糖尿病データマネジメント研究会ホームページより(http://jddm.jp/data/index-2013.html)
5）Tsuda A, Ishimura E, Ohno Y, et al：Poor glycemic control is a major factor in the overestimation of glomerular filtration rate in diabetic patients. Diabetes Care　2014；**37**：596–603.
6）Meyers JL, Candrilli SD, Kovacs B：Type 2 diabetes mellitus and renal impairment in a large outpatient electronic medical records database：rates of diagnosis and antihyperglycemic medication dose adjustment. Postgrad Med　2011；**123**：133–143.
7）Tradjenta (linagliptin) [prescribing information]. Ingelheim am Rhein, Germany；Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.；2013. Available from：(http://bidocs.boehringer-ingelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing+Information/PIs/Tradjenta/Tradjenta.pdf.) Accessed July 23,　2013.
8）西　勇一，藤本新平：DPP-4阻害薬，最近の話題　血糖改善作用のメカニズム．糖尿病　2013；**56**：727–729.
9）Kröller-Schön S, Knorr M, Hausding M, et al：Glucose-independent improvement of vascular dysfunction in experimental sepsis by dipeptidyl-peptidase 4 inhibition. Cardiovasc Res　2012；**96**：140–149.
10）Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, et al：Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. Diabetes Care　2013；**36**：3460–3468.
11）Kanasaki K, Shi S, Kanasaki M, et al：Linagliptin-mediated DPP-4 inhibition ameliorates kidney fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition in a therapeutic regimen. Diabetes　2014；**63**：2120–2131.
12）Panchapakesan U, Pollock CA：DPP-4 inhibitors-renoprotection in diabetic nephropathy? Diabetes 2014；**63**：1829–1830.
13）Rosenstock J, Marx N, Kahn SE, et al：Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy：rationale for the active-comparator CAROLINA trial. Diab Vasc Dis Res　2013；**10**：289–301.
14）White WB, Cannon CP, Heller SR, et al；EXAMINE Investigators：Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013；**369**：1327–1335.
15）Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al；SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators：Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med　2013；**369**：1317–1326.
16）Schernthaner G, Sattar N：Lessons from SAVOR and EXAMINE：Some important answers, but many open questions. J Diabetes Complications　2014；**28**：430–433.
17）McMurray J：Vildagliptin shows no adverse effect on ejection fraction indiabetic patients with HF. Presented at the Heart Failure Congress 2013, Lisbon, Portugal, May 25–28, 2013 (abstract).
18）Green JB, Bethel MA, Paul SK, et al：Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. Am Heart J 2013；**166**：983–989.
19）Weir DL, McAlister FA, Senthilselvan A, et al：Sitagliptin use in patients with diabetes and heart failure：a population-based retrospective cohort study. JACC Heart Fail　2014；**2**：573–582.
20）Johansen OE, Neubacher D, von Eynatten M, et al：Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus：a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. Cardiovasc Diabetol　2012；**11**：3.

Efficacy of Linagliptin (Trazenta®) as Add-On to Conventional Anti-Diabetic Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM)

Sou Takegoshi, Yuki Miyata, Nobuyuki Ogata,
and Takehiro Saito*

*Center for Diabetes and CKD and Dialysis, IMS Memorial Hospital, Meihokai Medical Corporation

This study aimed to evaluate the efficacy of the DPP-4 inhibitor, linagliptin, as an add-on to conventional anti-diabetic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).We enrolled 87 outpatients with T2DM treated with linagliptin in addition to conventional anti-diabetic therapy without prior exposure to DPP-4 inhibitors. At the baseline only 17.7% achieved HbA1c < 7.0%, which was proposed by the "Kumamoto Declaration 2013" as a targeted level for prevention of diabetes-related complications. HbA1c significantly improved from baseline to 3 and 6 months after addition of linagliptin : 49.4% achieved the goal at 3 months ($p < 0.001$), and 46.8% at 6 months ($p < 0.001$). No clinically significant adverse events (AEs) or drug related AEs were observed and no hypoglycemia occurred under additional linagliptin therapy for 6 months. The findings demonstrate linagliptin add-on to conventional anti-diabetic therapy has a beneficial effect on glycemic control in T2DM patients who are not achieving an HbA1c < 7.0% target without prior exposure to DPP-4 inhibitors.