

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Rola leków inkretynowych w leczeniu cukrzycy typu 2

## Incretinomimetics in therapy of second type diabetes mellitus

GRZEGORZ MIZERSKI<sup>A, B, E-G</sup>, ANDRZEJ JAROSZYŃSKI<sup>A, B, E-G</sup>Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
Kierownik: dr hab. med. Andrzej Jaroszyński**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** W jelicie pod wpływem posiłku wydzielane są: glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1) oraz glukozozależny peptyd insulinotropowy (GIP) – hormony zwiększające wydzielanie insuliny zależne od glikemii, normalizujące glikemię poposiłkową, nie powodujące hipoglikemii. Syntetyczne analogi inkretyn oraz gliptyny – inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 – enzymu rozkładającego inkretyny są nowymi lekami stosowanymi w terapii cukrzycy typu 2. Umożliwiają one zastąpienie insuliny, nie powodując przyrostu masy ciała ani hipoglikemii. W pracy omówiono właściwości farmakokinetyczne oraz kliniczne zastosowanie analogów GLP-1 oraz gliptyn.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca typu 2, leczenie, inkretyny, gliptyny.

**Summary** Glucagon-like Peptide-1 and Glucose-dependent Insulinotropic Peptide 1 – are the hormones secreted in intestine after the meal. They increase glycemia-dependent insulin secretion, normalise prandial glycemia, do not cause hypoglycemia. Their synthetic analogues and gliptins – inhibitors of dipeptidyl-peptidase IV – enzyme disposing incretins are the new drugs in therapy of type 2 diabetes mellitus. They make possible the replacement of insulin, cause neither obesity nor hypoglycemia. In this paper the pharmacokinetic properties as well as clinical applications of incretin analogues and gliptins are described.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, incretin, gliptin, therapy.

## Układ inkretynowy

Odkryty w latach 60. XX wieku „efekt inkretynowy” polega na zwiększaniu wydzielania insuliny w trzustce pod wpływem podanej doustnie glukozy, w stopniu większym niż po dożylnym podaniu glukozy. Wytłumaczeniem tego zjawiska jest, zależne od cukru obecnego w jelitach, wydzielanie w jelicie cienkim i okrężnicy hormonów, zwanych inkretynami (od łac. *intestinum* oraz gr. *pancreas*): glukagonopodobnego peptydu-1 (Glucagono Like Peptid-1, GLP-1) oraz glukozozależnego peptydu insulinotropowego (Glucose-dependent Insulinotropic Peptide, GIP) [1–3, 7].

Większe znaczenie przypisuje się wydzielanemu pod wpływem pokarmu przez komórki L błony śluzowej jelit GLP-1. W ciągu 5–10 minut po posiłku stężenie GLP-1 wzrasta 3–5-krotnie w stosunku do wartości przed posiłkiem. Z krwią układu wrotnego przedostaje się on do trzustki, gdzie stymuluje wydzielanie insuliny, hamuje zaś wydzielanie glukagonu. Blisko połowa poposiłkowego wydzielania insuliny uwarunkowana jest obecnością GLP-1. Hormon ten wydłuża również czas pasaży pokar-

mu i zmniejsza łaknienie, powodując spadek masy ciała, a także nasila proliferację i stymuluje przeżycie komórek  $\beta$  [1, 6].

GIP to 42-aminokwasowy peptyd wydzielany przez komórki K błony śluzowej jelita cienkiego [3]. On także stymuluje sekrecję insuliny w sposób zależny od stężenia glukozy oraz prawdopodobnie zwiększa proliferację i przeżycie komórek  $\beta$  w hodowlach. W przeciwieństwie do GLP-1 słabo hamuje sekrecję glukagonu, a ponadto wykazuje minimalny wpływ na opróżnianie żołądka oraz nie wpływa na uczucie sytości i masę ciała [6]. Zarówno GLP-1, jak i GIP stymulują wydzielanie insuliny wyłącznie w przypadku podwyższonego stężenia glukozy w surowicy krwi, tzn. że nie powodują one hipoglikemii [8]. Oba hormony są rozkładane przez dipeptydylopeptydazę 4 (DPP-4), z grupy proteaz serynowych, obecną w osoczu i śród-błonku naczyń. Czas ich półtrwania wynosi około 2 minut [4, 13]. U osób z cukrzycą typu 2 wydzielanie inkretyn oraz ich wpływ na komórki  $\beta$  są znacznie mniejsze niż u osób zdrowych [5, 9]. Prawdopodobnie to zjawisko jest główną przyczyną niedoboru insuliny w cukrzycy typu 2, dlatego

też wielką wagę przywiązuje się do przywrócenia prawidłowego działania inkretyn u tych chorych.

Badania prowadzone są dwutorowo: stymulację receptora dla GLP-1 (inkretynomimetyki: eksenatyd, liraglutyd) oraz hamowanie aktywności DPP-4 (gliptyny: sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna) [10].

Wśród analogów GLP-1, w zależności od czasu działania, wyróżniamy:

- pierwszą generację – podawane kilka razy dziennie (eksenatyd),
- drugą generację – stosowane raz na dobę (liraglutyd, liksisenatyd),
- trzecią generację – podawane raz na tydzień (taspoglutyd i albiglutyd).

Pierwszym inkretynomimetykiem wprowadzonym w 2005 r. do leczenia w USA był eksenatyd (Byetta, Eli Lilly). W Polsce dostępny jest obecnie inny syntetyczny analog GLP-1 – liraglutyd (Victoza, Novo Nordisk) [10]. Eksenatyd LAR (*long acting release*) o przedłużonym działaniu podawany raz na tydzień znajduje się w fazie rejestracji. Długo działające analogi, które mogą być podawane raz w tygodniu znajdują się w trakcie badań II i III fazy.

Inkretynomimetyki są odporne na działanie DPP-4, mają więc dłuższy od GLP-1 czas działania [10]. Podawane są w postaci wstrzyknięć podskórnych. Leki te nie wywołują hipoglikemii, nie ma więc potrzeby modyfikacji dawki w zależności od glikemii, a co za tym idzie – możliwe jest ograniczenie liczby pomiarów glikemii w ciągu doby. Agoniści GLP-1 nie powodują przyrostu masy ciała. Korzystnie działają na profil lipidowy osocza oraz na wartości ciśnienia tętniczego krwi, jak też obniżają poziom hemoglobiny glikowanej [10]. Występujące w 15–30% przypadków działania niepożądane: nudności i wymioty – związane są z hamowaniem opróżniania żołądka i przeważnie ustępują w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia [11]. Stosowanie analogów GLP-1 wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia trzustki.

**Eksenatyd** jest syntetyczną postacią 39-aminokwasowego peptydu występującego w ślinie helodermy arizońskiej – eksendyny 4, której sekwencja aminokwasów jest homologiczna w 50% z sekwencją GLP-1 [12]. Jest określany mianem analogu GLP-1 ze względu na aktywację receptora dla GLP-1 i zbliżone do GLP-1 działania: zwiększa zależne od glikemii wydzielanie insuliny, hamuje wątrobową glukoneogenezę oraz wydzielanie glukagonu, nie zaburza odpowiedzi hormonalnej (w tym wydzielania glukagonu) na hipoglikemię. Zwalnia również opróżnianie żołądka i zmniejsza łaknienie, co skutkuje obniżeniem masy ciała [13].

Eksenatyd jest odporny na działanie DPP-IV, ma okres półtrwania 60–90 minut, natomiast jego efektywne stężenie w krwi utrzymuje się przez 4–6 godzin po iniekcji podskórnej [14]. U 40–50% pacjentów leczonych eksenatydem dochodzi do

powstawania przeciwciał, jednak w mianie nieupośledzającym jego biologicznego działania [15]. Wydalanie odbywa się głównie na drodze filtracji kłębuszkowej, a następnie proteolizy. Klirens eksenatydu zmniejsza się nieznacznie u chorych z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, istotnie natomiast zmniejsza się u chorych z krańcową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie. Nie badano farmakokinetyki eksenatydu u chorych z niewydolnością wątroby, u dzieci i młodzieży do 18. r.ż. oraz u osób po 75. r.ż. Dane dotyczące stosowania u osób w podeszłym wieku do 75. r.ż. są ograniczone, ale nie wskazują na istnienie istotnych zmian w ekspozycji na eksenatyd [13, 16].

Eksenatyd LAR występuje w postaci wolno uwalniających się do krążenia mikrosfer, co powoduje wydłużenie półokresu eliminacji do 10 dni i umożliwia podawanie leku raz w tygodniu. Eksenatyd LAR silnie obniża stężenie hemoglobiny glikowanej od formy podawanej 2 razy na dobę, przy zbliżonej redukcji masy ciała. Zaobserwowano jednak większe stężenia glukozy po posiłkach w porównaniu do formy krótko działającej. W porównaniu z formą podawaną 2 razy na dobę, eksenatyd LAR powoduje istotnie mniej objawów ubocznych: nudności i wymiotów oraz infekcji górnych dróg oddechowych, znacznie częściej występują jednak skórne podrażnienia lokalne w miejscu wstrzyknięcia [17].

**Liraglutyd** – pochodna GLP-1 – powstała przez przyłączenie fragmentu 16-węglowego kwasu tłuszczowego. Skutkiem modyfikacji jest wydłużenie czasu półtrwania do około 13 godzin. Liraglutyd jest metabolizowany w podobny sposób jak duże białka i nie zidentyfikowano konkretnego organu będącego główną drogą eliminacji. Lek nie jest wydalany przez nerki, co umożliwia jego stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek. Liraglutyd silnie, w porównaniu do eksenatydu, obniża stężenie hemoglobiny glikowanej, przy podobnym spadku masy ciała. Oceniając 7-punktowy profil glikemii w trakcie terapii liraglutylem vs eksenatydem zaobserwowano istotnie niższe glikemie na czczo i po posiłkach po 26 tygodniach terapii każdym z badanych analogów GLP-1. Liraglutyd wykazywał jednak istotnie większy wpływ na zmniejszenie glikemii na czczo, podczas gdy eksenatyd powodował niższy poposiłkowy wzrost glikemii. Częstość objawów ubocznych w trakcie leczenia liraglutylem i eksenatydem była zbliżona. Jednak w grupie otrzymującej liraglutylid istotnie rzadziej występowały wymioty i rzadziej przerywano badanie z powodu nietolerancji terapii. Częstość hipoglikemii, zwłaszcza po kolacji, była niższa w grupie otrzymującej liraglutylid [18].

Wskazaniami do stosowania eksenatydu oraz liraglutylidu jest leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych w skojarzeniu z metforminą lub sulfonilomocni-

kiem (*sulphonyl urea* – SU), albo też w skojarzeniu z metforminą i SU lub metforminą i tiazolidynediem u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy lub SU w monoterapii. Dotychczasowe dawki metforminy i tiazolidynedienu mogą pozostać niezmienione. Na początku terapii może okazać się konieczne monitorowanie stężenia glukozy w krwi, aby zmodyfikować dawkę SU [19, 20].

Dawka początkowa eksenatydu wynosi 5  $\mu\text{g}$  dwa razy na dobę przez co najmniej jeden miesiąc. Następnie można zwiększyć dawkę do 10  $\mu\text{g}$  dwa razy na dobę. Większych dawek nie zaleca się. Eksenatyd może być stosowany 60 minut przed śniadaniem i kolacją (lub dwoma głównymi posiłkami w ciągu dnia, z zachowaniem co najmniej 6-godzinnej przerwy między nimi). Leku nie należy stosować po posiłku. W przypadku pominięcia wstrzyknięcia leczenie należy kontynuować podając kolejną dawkę w wyznaczonym czasie [19]. W przypadku liraglutylu dawka początkowa wynosi 0,6 mg na dobę. Po upływie co najmniej tygodnia dawkę należy zwiększyć do 1,2 mg. Dobowe dawki, większe niż 1,8 mg, nie są zalecane. Liraglutyl stosowany jest podskórnie, raz na dobę o dowolnej porze, niezależnie od posiłków w brzuch, udo lub górną część ramienia. Miejsce wstrzyknięcia i porę podania można zmienić bez dostosowywania dawki [20].

W przypadku analogów GLP nie ma konieczności modyfikacji dawki w związku z wiekiem pacjenta ani też u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 60–90 ml/min). Leki nie są zalecane u pacjentów z:

- umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek,
- łagodną, umiarkowaną bądź ciężką niewydolnością wątroby,
- poniżej 18 lat,
- leczonych już insuliną,
- z nieswoistym zapaleniem jelit oraz gastroparezą cukrzycową.

Doświadczenie w stosowaniu u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy I–II według NYHA (New York Heart Association) jest ograniczone. Nie ma doświadczenia w stosowaniu u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy III–IV według NYHA. Leków nie należy stosować w okresie ciąży i laktacji, zastępczo zaleca się stosowanie insuliny [19, 20].

Brak jest również badań nad wpływem leków na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Pacjentom powinno doradzić się powzięcie środków ostrożności mających na celu zapobieżenie hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń, szczególnie w skojarzeniu z SU [19]. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję po-

mocniczą jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do stosowania [19, 20].

Obiecującą perspektywą okazała się możliwość wydłużenia czasu półtrwania naturalnych inkretyn przez zablokowanie aktywności DPP-4. U zwierząt pozbawionych aktywności DPP-4 zaobserwowano niższe glikemie po obciążeniu glukozą oraz podwyższone stężenia GLP-1 i insuliny [21, 22]. Nie stwierdzono przyrostu masy ciała ani też obniżenia insulino-wrażliwości u tych zwierząt, mimo stosowania diety bogatotłuszczowej [23]. Leczenie inhibitorami DPP-4 hamuje apoptozę komórek  $\beta$  oraz przyczynia się do ich neogenezy [24]. Dotychczas najlepiej poznano 3 gliptyny, będące wysoce selektywnymi, odwracalnymi inhibitorami DPP-4: sitagliptyna (Januvia, Xelvia Merck Sharp&Dohme), wildagliptyna (Galvus, Novartis) oraz saksagliptyna (Onglyza Astra Zeneca/Bristol-Myers Squibb).

Gliptyny można łączyć z metforminą i SU. Zaobserwowano znaczącą poprawę kontroli glikemii po włączeniu 50–100 mg wildagliptyny na dobę u pacjentów nieskutecznie leczonych glimepirydem, zwłaszcza o osób powyżej 65. r.ż. [25]. Wielką zaletą gliptyn jest możliwość podawania doustnego; są one stosowane 1–2 razy na dobę. Posiłek nie wpływa na ich biodostępność i farmakokinetykę. Metabolizm odbywa się głównie w nerkach, toteż można je stosować u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi uszkodzeniami wątroby. Zaleca się redukcję dawki w zależności od wielkości przesączania kłębuszkowego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Nie stwierdzono wpływu sitagliptyny na farmakokinetykę metforminy, glibenklamidu, simwastatyny, rosiglitazonu, doustnych środków antykoncepcyjnych czy warfaryny, natomiast w niewielkim stopniu zwiększa ona stężenie digoksyny w krwi [26]. Całkowita częstość działań niepożądanych (ból i zawroty głowy, dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego) podczas badań klinicznych była zbliżona do placebo [27]. Sitagliptyna stosowana w monoterapii poprawia 24-godzinną kontrolę glikemii, obniża poziom hemoglobiny glikowanej oraz glikemię poranną, szczególnie w skojarzeniu z metforminą [28, 29]. Sitagliptyna w terapii skojarzonej z metforminą jest równie skuteczna jak metformina z glipizydem, ale nie powoduje hipoglikemii ani nie powoduje przyrostów masy ciała [30]. Wildagliptyna w monoterapii wykazuje podobną skuteczność do akarbozy, ale jest lepiej tolerowana [31]. Gliptyny nie powodują hipoglikemii [32]. Nie stwierdzono ich wpływu na masę ciała.

Sitagliptyna obniża ciśnienie tętnicze u pacjentów bez cukrzycy, z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym [33].

Wskazania do stosowania gliptyn to terapia cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z:

- metforminą, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;

- SU w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie maksymalnej tolerowanej dawki SU nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
- tiazolidynedionem, kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu z tiazolidynedionem w monoterapii nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii;
- leczonych jednocześnie insuliną (z metforminą lub bez niej), kiedy stosowanie insuliny wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie jest wystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii. Sitagliptyna ma dodatkowe rejestracje:
- w monoterapii cukrzycy typu 2 u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których występują przeciwwskazania do stosowania lub nietolerancja metforminy;
- w trójskładnikowej terapii doustnej (sitagliptyna) w skojarzeniu z: SU i metforminą (w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii) lub tiazolidynedionem i metforminą (kiedy zastosowanie tiazolidynedionu jest wskazane i kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu z tymi lekami nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii) [34–36].

## Dawkowanie

Leki podaje się raz na dobę, niezależnie od posiłków w dawce 5 mg (Onglyza), 100 mg (Januvia). Galvus podajemy rano i wieczorem po 50 mg w terapii dwulekowej, w skojarzeniu z metforminą lub tiazolidynodionem bądź też 50 mg rano w skojarzeniu z SU.

## Piśmiennictwo

1. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: 199–206.
2. Holst JJ. Glukagonopodobny peptyd 1: właściwości fizjologiczne i możliwości terapeutyczne. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes* (wyd. polskie) 2005; 4(1): 14–19.
3. Irwin N, Flatt PR. Therapeutic potential for GIP receptor agonists and antagonists. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23(4): 499–512.
4. Deacon CF. What do we know about the secretion and degradation of incretin hormones? *Regul Pept* 2005; 128(2):117–124.
5. Færch K, Waag A, Holst JJ, et al. Impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: similar impairment of pancreatic  $\alpha$  and  $\beta$  cell function but differential role of incretin hormones and insulin action. *Diabetologia* 2008; 51: 853–861.
6. Drucker DJ. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterology* 2002; 122(2): 531–544.
7. Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis. *JCI* 2007; 117: 24–32.
8. Meier JJ, Nauck MA. Is the diminished incretin effect in type 2 diabetes just an epi-phenomenon of impaired beta cell function? *Diabetes* 2010; 59: 1117–1125.
9. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, et al. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29: 46–52.
10. Kołcz M, i wsp. Analogi GLP-1 u chorych na cukrzycę typu 2 – przegląd systematyczny. *Medycyna Praktyczna* 2012; 1(251): 74–81.

W przypadku stosowania w skojarzeniu z metforminą i (lub) tiazolidynedionem należy utrzymać dotychczasową dawkę tych leków i jednocześnie stosować gliptyny. W przypadku stosowania preparatów w połączeniu z SU lub z insuliną można rozważyć mniejszą dawkę tych leków w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii. W przypadku pominięcia dawki należy przyjąć ją jak najszybciej. Nie należy stosować podwójnej dawki tego samego dnia.

Nie ma potrzeby korekty dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, ani u osób powyżej 75 r.ż. Nie zaleca się zastosowania u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w okresie ciąży i laktacji. Należy zalecić szczególne środki ostrożności osobom prowadzącym pojazdy mechaniczne i obsługującym urządzenia w ruchu, aby zapobiec hipoglikemii. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą jest bezwzględny przeciwwskazaniem do stosowania [34–36].

Enzymy z grupy dipeptydylopeptydaz, oprócz inkretyn, metabolizują wiele innych hormonów, cytokin i peptydów regulacyjnych, w związku z czym należy zwrócić uwagę na dalsze badania gliptyn pod kątem ich selektywności oraz długofalowych efektów stosowania.

Znane są działania niepożądane wskutek nieselektywnego zablokowania aktywności dipeptydylopeptydaz DPP-VIII i DPP-IX u szczurów (łysienie, trombocytopenia, hypersplenizm, zaburzenia immunologiczne) [37]. Analogi inkretyn oraz gliptyny wydają się być lekami wygodniejszymi w stosowaniu od insuliny oraz, co najważniejsze, nie wymagającymi korekty dawkowania w zależności od glikemii. Wskazane są jednak dłuższe obserwacje dotyczące ewentualnych długoczasowych skutków ubocznych tych leków.



11. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374: 39–47.
12. Nielsen LL, Young AA, Parkes DG. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. *Regul Pept* 2004; 117: 77–88.
13. Matuszek B, Lenart-Lipińska M, Nowakowski A. Hormony inkretynowe w leczeniu cukrzycy typu 2. Część II. Inkretyny – nowe możliwości farmakoterapii cukrzycy typu 2. *Endokrynol Pol/Polish J Endocrinology* 2008; 4(58): 322–329.
14. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696–1705.
15. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diab Care* 2005; 28: 1083–1091.
16. Linnebjerg H, Kothare PA, Park S, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 317–327.
17. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008; 372 (9645): 1240–1250.
18. Buse JB, Rosenstock J, Seti G, et al. LEAD-6 Study Group Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374(9683): 39–47. Epub 2009 Jun 8.
19. European Medicines Agency. *Charakterystyka produktu leczniczego Byetta*, dostępna na stronie: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000698/WC500051845.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf).
20. European Medicines Agency. *Charakterystyka produktu leczniczego Victoza*, dostępna na stronie [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001026/WC500050017.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf).
21. Marguet D, Baggio L, Kobayashi T, et al. Enhanced insulin secretion and improved glucose tolerance in mice lacking CD26. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6874–6879.
22. Nagakura T, Yasuda N, Yamazaki K, et al. Improved glucose tolerance via enhanced glucose-dependent insulin secretion in dipeptidyl peptidase IV-deficient Fischer rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 284: 501–506.
23. Conarello SL, Li Z, Ronan J, et al. Mice lacking dipeptidyl peptidase IV are protected against obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 6825–6830.
24. Pospisilik JA, Martin J, Doty T, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 2003; 52: 741–750.
25. Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diab Obes Metab* 2008; 18: 422–426.
26. Pham DQ, Nogid A, Plakogiannis R. Sitagliptin: a novel agent for the management of type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 521–531.
27. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Diab Res Clin Pract* 2007; 76: 132–138.
28. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diab Care* 2006; 29: 2632–2637.
29. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, 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. *Diab Care* 2006; 29: 2638–2643.
30. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diab Obes Metab* 2007; 9: 194–205.
31. Pan C, Yang W, Barona JP, et al. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with Type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diab Med* 2008; 25: 435–441.
32. Ahrén B, Landin-Olsson M, Jansson PA, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagons levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2078–2084.
33. Mistry G, Maes AL, Lassefer KC, et al. Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on blood pressure in nondiabetic patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 592–598.
34. European Medicines Agency. *Charakterystyka produktu leczniczego Onglyza*, dostępna na stronie [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001039/WC500044316.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf).
35. European Medicines Agency. *Charakterystyka produktu leczniczego Januvia*, dostępna na stronie [http://www.msd.pl/media/chpl/lekarz/ChPLLekei/JANUVIA/10\\_11\\_26\\_Januvia\\_ChPL\\_WS-046.pdf](http://www.msd.pl/media/chpl/lekarz/ChPLLekei/JANUVIA/10_11_26_Januvia_ChPL_WS-046.pdf).
36. European Medicines Agency. *Charakterystyka produktu leczniczego Galvus*, dostępna na stronie [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000771/WC500020327.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf).
37. Lankas GR, Leiting B, Roy RS, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. *Diabetes* 2005; 54: 2988–2994.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Grzegorz Mizerski

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej UM

ul. Staszica 13

20-081 Lublin

Tel.: 81 532-34-43

E-mail: grzesia3ty@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 26.05.2012 r.

Po recenzji: 12.07.2012 r.

Zaakceptowano do druku: 10.10.2012 r.