

Inhibitory peptydazy dipeptydylowej 4 w leczeniu cukrzycy typu 2

Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes

Agnieszka Kapłon-Cieślicka, Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Inhibitory peptydazy dipeptydylowej 4 (DPP-4) należą do leków inkretynowych, charakteryzujących się odmiennym od dotychczas stosowanych preparatów mechanizmem działania. W wyniku zwiększenia stężeń endogennych inkretyn gliptyny powodują wzrost zależnego od glikemii wydzielania insuliny i zmniejszenie zależnej od glikemii sekrecji glukagonu, dzięki czemu ich stosowanie — zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym — prowadzi do redukcji odsetka hemoglobiny glikowanej (porównywalnej z terapią innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi), bez wzrostu ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Inhibitory DPP-4 wykazują również ochronny wpływ na komórki β wysp trzustkowych. Gliptyny nie powodują przyrostu masy ciała, charakteryzuje je także niska częstość występowania działań niepożądanych. W Europie dostępne są cztery inhibitory DPP-4: sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna i linagliptyna. Preparaty te różnią się między sobą właściwościami farmakologicznymi, co pozwala na indywidualizację terapii.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (5), 263–272

Słowa kluczowe: inhibitor peptydazy dipeptydylowej 4, sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna, cukrzyca typu 2

ABSTRACT

Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) inhibitors belong to a new class of incretin-based medications, characterized by a novel mechanism of action, distinct from conventional oral antidiabetic agents. DPP-4 inhibitors increase concentrations of endogenous incretin hormones and thus improve glucose-induced insulin secretion and suppress glucose-dependent glucagon secretion. Treatment with DPP-4 inhibitors, both in monotherapy and in combined therapy, leads to significant reductions in glycated hemoglobin, comparable to those observed on treatment with other oral antidiabetic drugs, and is associated with a remarkably low risk of hypoglycemia. DPP-4 inhibitors have also been shown to exert a protective effect on pancreatic β cells. Treatment with DPP-4 inhibitors does not cause weight gain and is characterized by a low rate of adverse events. Four DPP-4 inhibitors are now available in Europe: sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin and linagliptin. Differences in pharmacological profiles of these four agents enable therapy individualization.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (5), 263–272

Key words: dipeptidylpeptidase-4 inhibitor, sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, type 2 diabetes

Adres do korespondencji:

dr n. med. Agnieszka Kapłon-Cieślicka
I Katedra i Klinika Kardiologii WUM
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel.: 22 599 29 58
e-mail: agnieszka.kaplon@gmail.com

WPROWADZENIE

Ze względu na swoje światowe rozprzestrzenienie i istotnie zwiększoną śmiertelność cukrzyca uznawana jest przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) za epidemię XXI wieku. Obecnie podstawowym lekiem w terapii cukrzycy typu 2 jest metformina, która zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) powinna być stosowana od momentu rozpoznania cukrzycy typu 2, a następnie na każdym etapie leczenia (pod warunkiem braku przeciwwskazań do jej stosowania) [1]. Terapia metforminą powoduje poprawę insulinowrażliwości, dzięki czemu nie tylko zapobiega powikłaniom cukrzycy na drodze redukcji glikemii, ale może wręcz hamować rozwój choroby. Ponadto metformina wykazuje szeroki zakres korzystnych działań wykraczających poza jej wpływ na gospodarkę węglowodanową (tzw. efekt plejotropowy), a przy ścisłym przestrzeganiu przeciwwskazań do jej stosowania jest lekiem stosunkowo bezpiecznym i wolnym od działań niepożądanych, z wyjątkiem objawów ze strony przewodu pokarmowego. U większości chorych po kilku latach trwania cukrzycy stosowanie metforminy w monoterapii okazuje się jednak niewystarczające i konieczne staje się dołączenie kolejnego leku. W przeciwieństwie do metforminy stosowanie innych dostępnych dotychczas leków nie spowalnia progresji cukrzycy i wiąże się z wieloma istotnymi działaniami niepożądanymi, takimi jak przyrost masy ciała i ryzyko hipoglikemii (insulina, pochodne sulfonilomocznika) czy nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego (akarboza). Nadzieje związane początkowo z tiazolidynedionami nie spełniły się, a leki te zostały wycofane z rynku z powodu zwiększonego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Podjęto zatem próbę wynalezienia substancji o odmiennym od dotychczasowych mechanizmie działania, co zaowocowało stworzeniem nowej, bardzo obiecującej grupy leków przeciwcukrzycowych — leków inkretynowych.

ROLA HORMONÓW INKRETYNYCH W REGULACJI GOSPODARKI WĘGLOWODANOWEJ

Poszukując nowych możliwości terapeutycznych cukrzycy typu 2 zwrócono uwagę na rolę innych, obok insuliny i glukagonu, hormonów regulujących gospodarkę węglowodanową, takich jak amyлина czy hormony inkretynowe. Fizjologicznie, 50–70% poposiłkowej sekrecji insuliny jest zależne od tak zwanego efektu inkretynowego, który polega na znacznie większym wydzielaniu insuliny po doustnym podaniu glukozy w porównaniu z jej dożylnym podaniem,

przy osiągnięciu takich samych wartości glikemii. Mediatorami tego efektu są wydzielane przez komórki endokryne przewodu pokarmowego inkretyny:

- peptyd glukagonopodobny 1 (GLP-1, *glucagon like peptide 1*);
- zależny od glukozy peptyd insulinotropowy (GIP, *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*), zwany również żołądkowym peptydem hamującym (GIP, *gastrointestinal inhibitory peptide*).

W porównaniu z GIP większe znaczenie dla efektu inkretynowego ma GLP-1. Jest on wydzielany przez komórki L dystalnej części jelita cienkiego i okrężnicy (w mniejszym stopniu przez komórki dwunastnicy, trzustki i ośrodkowego układu nerwowego) już w kilka minut po spożyciu posiłku, powodując zwiększenie zależnej od glikemii sekrecji insuliny, zmniejszenie stężenia glukagonu, spowolnienie opróżniania żołądka, zmniejszenie apetytu i redukcję masy ciała. Natomiast GIP jest wydzielany przez komórki K błony śluzowej dwunastnicy i proksymalnej części jelita cienkiego, a jego działanie polega przede wszystkim na zwiększeniu wydzielania insuliny — GIP dużo słabiej niż GLP-1 hamuje sekrecję glukagonu i pasaż żołądkowy, nie wpływa na łaknienie i masę ciała [2, 3].

Receptory dla GLP-1 i GIP należą do rodziny receptorów sprzężonych z białkiem G. Ich pobudzenie powoduje wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego adenylozomonofosforanu (cAMP), a w konsekwencji zwiększenie stężenia wapnia w cytozolu komórek β wysp Langerhansa, co prowadzi do egzocytozy ziarnistości zawierających insulinę (pierwsza faza sekrecji) [2]. Poprawa zależnego od glikemii wydzielania insuliny pod wpływem GLP-1 może wynikać także ze zwiększenia ekspresji transporterów dla glukozy GLUT 2 na powierzchni komórek β i zwiększenia w nich aktywności glukokinazy, przez co zwiększa się ich wrażliwość na sygnał hiperglikemiczny [4–6]. Ponadto inkretyny powodują nasilenie transkrypcji genu insuliny i zwiększenie jej biosyntezy (druga faza wydzielania insuliny). Aktywacja receptorów inkretynowych hamuje apoptozę komórek β , a w modelach zwierzęcych dodatkowo pobudza wzrost i proliferację komórek β [7]. Wzrost wydzielania insuliny pod wpływem inkretyn wiąże się ze zmniejszeniem hiperglikemii poposiłkowej, natomiast hamowanie sekrecji glukagonu przez GLP-1 zapobiega wątrobowej glikogenolizie i glukoneogenezie, a w konsekwencji — hiperglikemii na czczo. Ponadto w badaniach *in vitro* wykazano, że pod wpływem GLP-1 dochodzi do zwiększenia ekspresji transporterów glukozy GLUT 4 w tkankach obwodowych, co powoduje poprawę insulinowrażliwości, chociaż wydaje się, że efekt

Tabela 1. Mechanizm antyhiperglikemicznego działania peptydu glukagonopodobnego 1 (zieloną czcionką zaznaczono efekty stosowania inhibitorów peptydazy dipeptydylowej 4) (źródła: [2, 3])

Narząd	Mechanizm	Efekt działania
Trzustka		
Komórki β	<p>↑ stężenia cAMP → ↑ stężenia wapnia → egzocytoza ziarnistości zawierających insulinę</p> <p>↑ ekspresji transporterów glukozy GLUT 2</p> <p>↑ aktywności glukokinazy</p> <p>↑ syntezy insuliny</p> <p>↓ apoptozy komórek β</p> <p>↑ proliferacji komórek β</p>	<p>↑ zależnego od glikemii wydzielania insuliny (fazy pierwszej i drugiej)</p> <p>Zmniejszenie hiperglikemii poposiłkowej</p>
Komórki α	↓ zależnego od glikemii wydzielania glukagonu	Zmniejszenie hiperglikemii na czczo
Mięśnie szkieletowe	↑ ekspresji transporterów glukozy GLUT 4	↑ insulinowrażliwości (efekt o mniejszym znaczeniu klinicznym)
Żołądek	Hamowanie opróżniania żołądka	Zmniejszenie hiperglikemii poposiłkowej; nudności, wymioty
Podwzgórze	Zmniejszenie apetytu	Redukcja masy ciała

cAMP (cyclic adenosine monophosphate) — cykliczny adenozynomonofosforan

ten może mieć mniejsze znaczenie w warunkach klinicznych [4, 8]. Mechanizmy działania GLP-1 podsumowano w tabeli 1 i na rycinie 1.

Oprócz opisanego wpływu na gospodarkę węglowodanową, hormony inkretynowe wywierają wiele innych efektów poprzez receptory zlokalizowane między innymi w układzie sercowo-naczyniowym (na kardiomiocytach, miocytach gładkich naczyń i komórkach śródbłonka), płucach, nerkach, przewodzie pokarmowym (w żołądku i jelitach), ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, a także na komórkach prekursorowych osteoblastów, monocytach i makrofagach [9]. Peptyd glukagonopodobny 1 działa antyapoptotycznie i cytoprotekcyjnie nie tylko na komórki β trzustki, ale prawdopodobnie na wszystkie komórki, na powierzchni których znajduje się receptor dla GLP-1, w tym — jak sugerują wyniki badań *in vitro* — także na kardiomiocyty czy neurony [10]. Peptyd glukagonopodobny 1 wykazuje właściwości wazodylatacyjne i kardioprotekcyjne, szczególnie w warunkach niedokrwienia i reperfuzji [11]. Hormony inkretynowe wydają się również odgrywać istotną rolę w metabolizmie tkanki kostnej, hamując jej resorpcję, nasilając proliferację mezenchymalnych komórek macierzystych i zapobiegając ich różnicowaniu się do adipocytów [12]. Takie pleiotropowe działania inkretyn budzą nadzieje na dodatkowe korzyści z terapeutycznego ich stosowania, wykraczające poza wpływ na gospodarkę węglowodanową, podobnie jak to ma miejsce w przypadku metforminy.

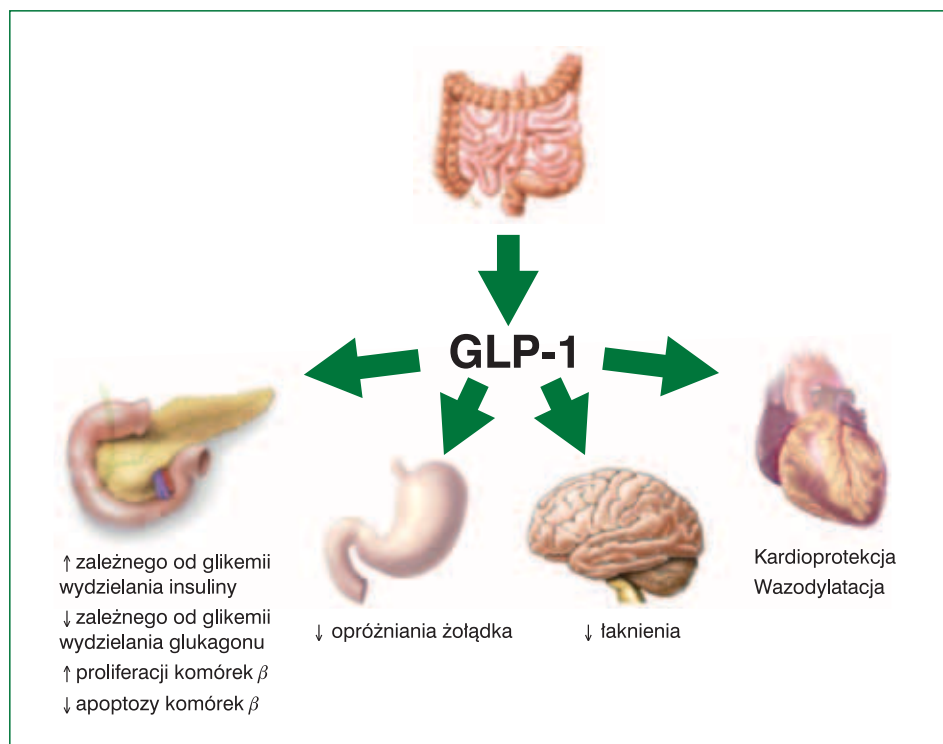
Wykazano, że u chorych na cukrzycę typu 2 dochodzi do osłabienia efektu inkretynowego na skutek upośledzenia wydzielania GLP-1 (przy zachowanej odpowiedzi na GLP-1) oraz zmniejszenia wrażliwości na GIP (przy prawidłowych stężeniach GIP). Mimo że podstawowym mechanizmem prowadzącym do rozwoju cukrzycy typu 2 jest insulinooporność, to u ponad połowy pacjentów w chwili rozpoznania stwierdza się współistniejące upośledzenie wydzielania insuliny, zwłaszcza fazy pierwszej. Zmniejszenie wydzielania GLP-1, wykazującego ochronne działanie na komórki wysp Langerhansa, może być również odpowiedzialne za szybsze wyczerpywanie się rezerw komórek β u pacjentów z cukrzycą typu 2. Ponadto u chorych na cukrzycę stwierdzono przyspieszenie pasażu żołądkowego, związane z około 30-procentowym wzrostem glikemii poposiłkowej [2, 3].

PODZIAŁ LEKÓW INKRETYNOWYCH I MECHANIZM DZIAŁANIA GLIPTYN

Do leków inkretynowych zalicza się dwie grupy leków:

- analogi GLP-1 (tzw. inkretynomimetyki), będące agonistami receptora dla GLP-1;
- inhibitory peptydazy dipeptydylowej 4 (DPP-4) (tzw. gliptyny).

Okres półtrwania GLP-1 i GIP jest bardzo krótki i wynosi około 1–2 min, są one bowiem szybko rozkładane przez DPP-4 [2]. Zahamowanie aktywności DPP-4 przez gliptyny prowadzi do wydłużenia okresu półtrwania en-



Rycina 1. Główne mechanizmy działania peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) (źródła: [2, 3])

dogennych inkretyn (głównie GLP-1), zwiększając ich stężenie i potęgując efekty działania.

Peptydaza dipeptydylowa 4 (DPP-4) jest enzymem proteolitycznym, odcinającym dwupeptydy od końców aminowych (N-końców) peptydów zawierających prolinę lub alaninę, powodując ich aktywację lub inaktywację. Do jej substratów należą między innymi hormony przewodu pokarmowego (w tym GLP-1 i GIP), czynniki wzrostu, chemokiny i neuropeptydy (tj. somatoliberyna, substancja P czy neuropeptyd Y). Enzym ten występuje zarówno w formie wolnej we krwi, jak i w postaci cząsteczki CD26 na powierzchni większości komórek organizmu, między innymi na leukocytach, śródbłonku naczyniowym, komórkach nabłonka (w tym na rąbku szczoteczkowym błony śluzowej jelita), w nerkach, nadnerczach, trzustce, wątrobie, macicy czy płucach [13]. Jako cząsteczka CD26 DPP-4 zaangażowana jest w transmisję sygnału do wewnątrz komórki, odgrywając istotną rolę w aktywacji limfocytów T. Podwyższone stężenia cząsteczki CD26 stwierdzono u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa i stwardnieniem rozsianym. Nieprawidłową ekspresję zarówno wolnej, jak i związanej postaci DPP-4 obserwowano w raku prostaty, czerniaku, chłoniakach, reumatoidalnym zapaleniu stawów, wirusowym zapaleniu wątroby typu C i zakażeniu ludzkim wirusem niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus*, HIV) [13, 14].

Udział DPP-4 w wyżej wymienionych procesach chorobowych nie został dokładnie zbadany, nie wykazano również wpływu stosowania leków inkretynowych na ryzyko rozwoju powyższych chorób.

PORÓWNANIE GLIPTYN I INKRETYNOMIMETYKÓW

Obie wymienione wyżej grupy leków inkretynowych nie różnią się zasadniczo co do istoty działania, a ich wpływ na gospodarkę węglowodanową wynika z omówionych wcześniej efektów pobudzenia receptorów GLP-1 (tab. 1). Podstawową różnicą między tymi dwoma grupami leków jest sposób ich podania: analogi GLP-1 są stosowane we wstrzyknięciach podskórnych, podczas gdy gliptyny przyjmuje się doustnie, co stanowi niewątpliwą przewagę u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy mogą nie akceptować parenteralnej drogi podania leku, kojarzonej często z insulinoterapią. Warto podkreślić, że mimo wzrostu stężenia endogennej insuliny terapia obiema grupami leków nie prowadzi do przyrostu masy ciała (a w przypadku analogów GLP-1 skutkuje wręcz jej redukcją), co jest szczególnie korzystne u chorych na cukrzycę typu 2, u których otyłość stanowi kluczowy element w patogenezie choroby. Co ważne, ryzyko wystąpienia hipoglikemii w trakcie terapii lekami inkretynowymi — zarówno analogami GLP-1, jak i inhibitorami DPP-4 — jest minimalne. Dane z przeprowadzonych

Tabela 2. Porównanie dwóch grup leków inkretynowych: analogów peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) i inhibitorów peptydazy dipeptydylowej 4 (DPP-4, *dipeptidylpeptidase 4*) (źródła: [3, 24])

Właściwości	Analogi GLP-1	Inhibitory DPP-4
Mechanizm działania	Agoniści receptorów dla GLP-1	Zwiększenie stężenia GLP-1 poprzez hamowanie jego rozkładu przez DPP-4
Sposób podania	Podskórnice	Doustnie
Wpływ na odsetek HbA _{1c}	↓ 0,97%	↓ 0,74%
Ryzyko hipoglikemii	Małe	Małe
Wpływ na sekrecję insuliny	↑↑	↑
Wpływ na sekrecję glukagonu	↓↓	↓
Wpływ na masę ciała	↓	Brak wpływu
Opóźnienie opróżniania żołądka	+	–
Działania niepożądane: nudności, wymioty	+	–

Strzałki wskazują na kierunek zmian, liczba strzałek — na ich nasilenie; HbA_{1c} — hemoglobina glikowana

dotychczas badań wskazują, że stosowanie analogów GLP-1 powoduje wprawdzie nieznacznie większą redukcję odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) w porównaniu z terapią inhibitorami DPP-4, ale z uwagi na wpływ na motorykę żołądka wiąże się również z istotnie częstszym występowaniem działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, stanowiących potencjalną przyczynę odstawienia leku [3]. Najważniejsze różnice między obiema grupami leków inkretynowych przedstawiono w tabeli 2.

CHARAKTERYSTYKA DOSTĘPNYCH PREPARATÓW GLIPTYN

Obecnie w Polsce dostępne są cztery inhibitory DPP-4: sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna i linagliptyna. Różnią się one strukturą chemiczną cząteczek, a co się z tym wiąże — profilem farmakokinetycznym i, w mniejszym stopniu — właściwościami farmakodynamicznymi. Charakterystykę czterech dostępnych w Polsce preparatów gliptyn przedstawiono w tabeli 3.

Właściwości farmakokinetyczne gliptyn

Główne różnice pomiędzy poszczególnymi inhibitorami DPP-4 wynikają z ich odrębnych właściwości farmakokinetycznych. Mogą one decydować o wyborze konkretnego preparatu w danej populacji chorych. Najważniejsze z klinicznego punktu widzenia wydają się: różnice w okresie półtrwania, ryzyko interakcji lekowych i różna droga eliminacji.

Różnice w okresie półtrwania

Spośród dostępnych preparatów wildagliptyna ma najkrótszy okres półtrwania, co decyduje o konieczności jej

stosowania dwa razy na dobę (pozostałe gliptyny podaje się w jednej dawce dobowej). Linagliptynę charakteryzuje natomiast najdłuższy okres półtrwania i największa objętość dystrybucji, co wiąże się z długo utrzymującym się zahamowaniem aktywności DPP-4 [15].

Ryzyko interakcji lekowych

Ryzyko interakcji lekowych na poziomie cytochromu P450 jest zwiększone jedynie w przypadku leczenia saksagliptyną. Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i silnych induktorów CYP3A4 (np. rifampicyny, fenobarbitalu, karbamazepiny czy deksametazonu) może zmniejszyć skuteczność terapii przeciwcukrzycowej. Natomiast łączne stosowanie saksagliptyny i silnych inhibitorów CYP3A4 (tj. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycyna czy inhibitory proteazy wirusa HIV) może prowadzić do zwiększenia stężenia saksagliptyny i, teoretycznie, zwiększać ryzyko wystąpienia hipoglikemii. W tych przypadkach należy zatem zachować szczególną ostrożność (np. częściej monitorować glikemię), chociaż w Europie producent nie zaleca redukcji dawki saksagliptyny (w Stanach Zjednoczonych zaleca się zmniejszenie dawki saksagliptyny o połowę) [16].

Pozostałe dostępne w Polsce gliptyny nie wchodzi w istotne klinicznie interakcje na poziomie cytochromu P450: sitagliptyna i linagliptyna podlegają metabolizmowi jedynie w niewielkim zakresie (oba preparaty są w znacznym stopniu wydalane w postaci niezmienionej: sitagliptyna przez nerki, linagliptyna przez wątrobę), natomiast wildagliptyna jest wydalana wprawdzie w postaci nieaktywnego metabolitu, ale przekształceniu do niego ulega w nerkach, bez udziału cytochromu P450.

Tabela 3. Porównanie czterech dostępnych w Polsce inhibitorów peptydazy dipeptydylowej 4 (DPP-4, dipeptidyl-peptidase 4) (źródło [18])

Data rejestracji	Sitagliptyna Marzec 2007 r.	Wildagliptyna Wrzesień 2007 r.	Saksagliptyna Październik 2009 r.	Linagliptyna Sierpień 2011 r.
Wskazania rejestracyjne				
W monoterapii (w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania metforminy)	Tak	Tak	Nie	Tak
W terapii skojarzonej z metforminą	Tak	Tak	Tak	Tak
W terapii skojarzonej z SU (w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania metforminy)	Tak	Tak	Tak	Nie
W terapii skojarzonej z metforminą i SU	Tak	Nie	Nie	Tak
W terapii skojarzonej z insuliną (lub insuliną i metforminą)	Tak	Nie	Nie	Nie
Właściwości farmakodynamiczne				
IC ₅₀ [nmol/l]	19	62	50	1
Wzrost osoczowego stężenia GLP-1	2-krotny	3-krotny	1,5–3-krotny	4-krotny (dla dawki 25 mg)
Powinowactwo do DPP-4 w porównaniu z:				
• DDP-8/DPP-9	2600 × większe	< 100 × większe	< 100 × większe	10 000 × większe
• DDP-2	5 550 × większe	10 000 × większe	50 000 × większe	100 000 × większe
Właściwości farmakokinetyczne				
Biodostępność	87%	85%	67%	30%
T _{max} [h]	1–4	1–2	2	1,5
Okres półtrwania [h]	12	3	2,5	120
Objętość dystrybucji [l]	198	71	151	368–918
Wiązanie z białkami osocza	38%	9%	< 10%	70–80%
Substrat glikoproteiny P	Tak	Tak	Tak	Tak
Substrat CYP3A4	+	–	+++	+
Wydalenie w postaci metabolitów	21%	77%	76%	< 10%
Główny metabolit	Nieaktywny biologicznie	Nieaktywny biologicznie	Aktywny biologicznie (50% aktywności saksagliptyny)	Nieaktywny biologicznie
Wydalenie z moczem	87%	85%	75%	5%
Wydalenie z kałem	13%	15%	22%	85%
Dawkowanie				
Dawka dobową	100 mg	100 mg	5 mg	5 mg
Dawkowanie	Raz na dobę	2 razy na dobę	Raz na dobę	Raz na dobę
Konieczność redukcji dawki w trakcie terapii skojarzonej z SU	Nie	Tak (50 mg raz/d.)	Nie	Nie
Konieczność redukcji dawki w CKD	Tak	Tak	Tak	Nie
Dawka dobową w CKD	GFR 30–50 ml/min/1,73 m ² — 50 mg; GFR < 30 ml/min/1,73 m ² — 25 mg	GFR < 50 ml/min/1,73 m ² — 50 mg (raz/d.)	GFR < 50 ml/min/1,73 m ² — 2,5 mg	5 mg
Konieczność redukcji dawki w trakcie stosowania inhibitorów CYP3A4	Nie	Nie	Nie (w Europie) Tak (w Stanach Zjednoczonych 2,5 mg raz/d.)	Nie

SU (sulfonylurea) — pochodne sulfonilomocznika; IC₅₀ (half maximal inhibitory concentration) — stężenie, przy którym aktywność DPP-4 jest zahamowana o 50%; GLP-1 (glucagon-like peptide 1) — peptyd glukagonopodobny 1; T_{max} — czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu; CKD (chronic kidney disease) — przewlekła choroba nerek; GFR (glomerular filtration rate) — wskaźnik filtracji kłębuszkowej

Wszystkie inhibitory DPP-4 są substratami glikoproteiny P. Nie stwierdzono jednak istotnych klinicznie interakcji gliptyn z innymi substratami glikoproteiny P, na przykład z digoksyną [16].

Różna droga eliminacji

Z wyjątkiem linagliptyny, wydalanej w 85% z żółcią, główną drogą eliminacji inhibitorów DPP-4 jest wydalanie z moczem, dlatego — z wyjątkiem linagliptyny — wymagają one redukcji dawki u pacjentów ze wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) poniżej 50 ml/min/1,73 m² [17]. Linagliptyna może być zatem lekiem z wyboru u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Nie ma natomiast konieczności zmniejszania dawki żadnej z gliptyn u chorych z niewydolnością wątroby [15, 18].

Właściwości farmakodynamiczne gliptyn

Mechanizm działania wszystkich gliptyn jest taki sam i polega na zwiększaniu stężenia GLP-1 na drodze zahamowania aktywności DPP-4. Poszczególne substancje różnią się jednak pod względem powinowactwa i selektywności względem DPP-4 w porównaniu z enzymami o homologicznej strukturze. Najsilniej DPP-4 hamuje linagliptyna, co umożliwia jej stosowanie w małej dawce dobowej. Linagliptyna wykazuje również najwyższą spośród dostępnych gliptyn wybiórczość w stosunku do DPP-4 w porównaniu z DPP-2, DPP-8 i DPP-9, które wydają się odgrywać istotną rolę w cyklu komórkowym limfocytów, monocytów i fibroblastów [18, 19]. W modelach zwierzęcych zahamowanie DPP-8 i DPP-9 wiązało się z trombocytopenią, splenomegalią, łysieniem plackowatym i gastrotoksycznością [20]. Fizjologiczne znaczenie aktywności tych DPP u ludzi i implikacje kliniczne ich zahamowania nie zostały jednak wystarczająco dobrze poznane. W badaniach klinicznych z zastosowaniem innych niż linagliptyna inhibitorów DPP-4 nie obserwowano działań niepożądanych, które mogłyby być jednoznacznie powiązane z efektem zahamowania DPP-2, DPP-8 czy DPP-9.

Antyhiperglikemiczne działanie gliptyn jest skutkiem zwiększenia zależnej od glikemii sekrecji insuliny i zmniejszenia zależnego od glikemii wydzielania glukozy. W przeciwieństwie do analogów GLP-1 gliptyny nie regulują tempa opróżniania żołądka ani ośrodka sytości w podwzgórzu. Wykazano natomiast, że stosowanie gliptyn wiąże się z poprawą funkcji komórek β , chociaż nie udowodniono dotychczas, aby opóźniało rozwój

cukrzycy (jak to ma miejsce w przypadku metforminy) [2, 3]. Wyniki pojedynczych prac sugerują także, że sitagliptyna, wildagliptyna i linagliptyna mogą — podobnie jak metformina — zwiększać wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę [21–23].

Skuteczność antyhiperglikemiczna terapii gliptynami

W dawkach terapeutycznych wszystkie gliptyny powodują podobne, około 70–90-procentowe zahamowanie aktywności DPP-4, dzięki czemu zapewniają zbliżoną redukcję glikemii i odsetka HbA_{1c} [3]. Dwie odrębne metaanalizy, obejmujące kontrolowane placebo badania kliniczne z będącymi najdłużej na rynku inhibitorami DPP-4 — sitagliptyną i wildagliptyną — wykazały, że średnia redukcja odsetka HbA_{1c} pod wpływem leczenia tymi preparatami wynosi 0,70–0,74% [24, 25]. Zbliżone wartości obserwowano w przypadku leczenia saksagliptyną [26]. Również terapia linagliptyną wiąże się ze zmniejszeniem odsetka HbA_{1c} o 0,69% [27]. Stopień redukcji odsetka HbA_{1c} pod wpływem gliptyn stosowanych w leczeniu skojarzonym jest zbliżony do obserwowanego w trakcie monoterapii [25, 28]. W badaniach, w których porównywano skuteczność inhibitorów DPP-4 z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, stosowanie gliptyn powodowało podobną redukcję odsetka HbA_{1c} co leczenie pochodnymi sulfonilomocznika, akarbozą i tiazolidynionami, a nieco mniejszą niż terapia metforminą [29–36]. Z wyjątkiem jednej pracy, w której stosowanie saksagliptyny wiązało się z podobną kontrolą glikemii co terapia sitagliptyną, brakuje badań typu *head-to-head*, bezpośrednio porównujących skuteczność poszczególnych inhibitorów DPP-4 między sobą [37].

Stopień redukcji odsetka HbA_{1c} pod wpływem terapii inhibitorami DPP-4 jest tym większy, im wyższa jest jego wyjściowa wartość. W dwóch niezależnych badaniach u chorych, u których odsetek HbA_{1c} przed leczeniem był wyższy niż 9%, jego redukcja pod wpływem sitagliptyny sięgała 1,20% i 1,52%, podczas gdy u pacjentów z wyjściowym odsetkiem HbA_{1c} niższym niż 8% wynosiła 0,44% i 0,57% [38, 39]. W innym badaniu, w grupie chorych ze średnim odsetkiem HbA_{1c} wynoszącym początkowo 10,7%, po włączeniu terapii saksagliptyną obserwowano redukcję odsetka HbA_{1c} aż o 1,87% [40]. Z kolei stosowanie linagliptyny powodowało 1,0-procentową redukcję odsetka HbA_{1c} przy jego wyjściowej wartości większej niż 9%, a jedynie 0,37-procentową przy średniej wyjściowej wartości odsetka HbA_{1c} wynoszącej 7% [27, 41].

Wpływ stosowania gliptyn na pozostałe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

W kilku publikacjach donoszono o korzystnym wpływie stosowania inhibitorów DPP-4 na stężenia cholesterolu całkowitego, lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*), lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*) i triglicerydów [18, 42]. Przeprowadzona ostatnio przez Monamiego i wsp. metaanaliza 17 randomizowanych badań klinicznych wykazała znamienne statystycznie redukcję stężeń cholesterolu całkowitego (średnio o 7,0 mg/dl) w trakcie terapii inhibitorami DPP-4, bez istotnego wpływu na inne frakcje lipidowe osocza [43]. Stopień redukcji stężenia cholesterolu całkowitego był istotnie większy u chorych leczonych inhibitorami DPP-4 w porównaniu z grupami kontrolnymi (otrzymujących placebo lub inne leki przeciw cukrzycowe).

Leczenie inhibitorami DPP-4 może się wiązać również z niewielką, ale istotną statystycznie redukcją wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (średnio o 2–3 mm Hg) — mniejszą niż obserwowana w trakcie stosowania analogów GLP-1 [44]. Efekt ten może być pochodną działania natriuretycznego i wazodylatacyjnego, związanego z korzystnym wpływem gliptyn na śródbłonek naczyniowy [18]. Ewentualne przeciwmiażdżycowe właściwości inhibitorów DPP-4 mogłyby być również skutkiem działania przeciwzapalnego — w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną odnotowano zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego, porównywalne do obserwowanego u chorych otrzymujących metforminę [45]. Należy jednak podkreślić, że w chwili obecnej brakuje jednoznacznych danych z dużych randomizowanych badań klinicznych, dotyczących wpływu stosowania inhibitorów DPP-4 na ryzyko powikłań makro- i mikroangiopatycznych cukrzycy. Wyniki metaanalizy, obejmującej łącznie 5239 pacjentów otrzymujących linagliptynę, placebo, glimepiryd lub inhibitor α -glukozydazy sugerują, że stosowanie linagliptyny może wiązać się z redukcją ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych [46]. Wieloośrodkowe, randomizowane badanie CAROLINA ma na celu porównanie efektów leczenia linagliptyną z terapią glimepirydem pod względem częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji 6000 chorych z cukrzycą typu 2. Jego wyniki będą znane w 2018 roku. Wcześniej, bo już w 2014 roku ogłoszone mają zostać wyniki wieloośrodkowego badania o akronimie TECOS, którego celem jest ocena wpływu dołączenia sitagliptyny do standardowej terapii na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie 14 000 pacjentów z cukrzycą typu 2 i wywiadem chorób układu krążenia. W 2014 roku poznamy

także wyniki badania o akronimie SAVOR-TIMI 53, oceniającego częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie 16 500 chorych na cukrzycę typu 2, którzy oprócz standardowego leczenia otrzymują saksagliptynę lub placebo [47].

Tolerancja i bezpieczeństwo stosowania gliptyn

Wszystkie inhibitory DPP-4 cechuje niskie ryzyko hipoglikemii, brak wpływu na masę ciała, bardzo dobra tolerancja i — jak wynika z dotychczasowych badań — niewielka liczba działań niepożądanych [3]. W dwóch niezależnych, opublikowanych ostatnio metaanalizach randomizowanych badań klinicznych częstość występowania hipoglikemii u pacjentów leczonych gliptynami była taka sama jak u osób otrzymujących placebo i istotnie mniejsza niż u chorych stosujących pochodne sulfonilomocznika [48, 49]. Ryzyko hipoglikemii nie było znacząco zwiększone nawet w trakcie stosowania inhibitorów DPP-4 jednocześnie z pochodnymi sulfonilomocznika czy insuliną. Z praktycznego punktu widzenia istotne jest, że terapia skojarzona gliptyną i metforminą nie wymaga modyfikacji dawkowania żadnego z tych leków. Natomiast w przypadku dołączenia gliptyny do leczenia pochodną sulfonilomocznika lub insuliną w celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii rozważyć można zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny — przy dawkowaniu inhibitora DPP-4 takim jak w monoterapii. Wyjątek stanowi wildagliptyna, którą — w przypadku terapii skojarzonej z pochodną sulfonilomocznika — według zaleceń producenta należy stosować w zredukowanej dawce.

Pewne obawy mogą budzić przypadki ostrego zapalenia trzustki, obserwowane po rozpoczęciu terapii sitagliptyną (już po wprowadzeniu leku na rynek). Z tego powodu amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) wydała ostrzeżenie dotyczące stosowania sitagliptyny — w przypadku objawów sugerujących zapalenie trzustki lek należy odstawić [50]. Pojedyncze przypadki ostrego zapalenia trzustki obserwowano również u chorych otrzymujących analogi GLP-1 [51]. Dotychczas jednak dane uzyskane zarówno z dużych amerykańskich rejestrów, jak i z metaanaliz obejmujących prospektywne randomizowane badania kliniczne nie potwierdziły jednoznacznie, aby stosowanie leków inkretynowych zwiększało ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia trzustki w porównaniu z terapią innymi lekami przeciw cukrzycowymi [52, 53]. Nie ustalono również, czy leki te powinny być przeciwwskazane u pacjentów z wywiadem zapalenia trzustki.

MIEJSCE GLIPTYN W TERAPII CUKRZYCY TYPU 2

Zgodnie ze wspomnianymi już wcześniej zaleceniami PTD z 2012 roku podstawą farmakoterapii cukrzycy typu 2 jest leczenie metforminą. W przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania jako pierwszy lek w monoterapii cukrzycy typu 2 zastosować można:

- pochodną sulfonilomocznika (rzadko, ewentualnie u osób szczupłych) lub
- inhibitor DPP-4 — zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, zestawionymi w tabeli 3 (sitagliptynę, wildagliptynę lub linagliptynę). Inhibitor DPP-4 jest preferowany zwłaszcza u pacjentów otyłych, z podwyższonym ryzykiem hipoglikemii lub upośledzoną funkcją nerek.

Zgodnie z wytycznymi PTD inhibitor DPP-4 można także dołączyć do leczenia metforminą w monoterapii w przypadku jej nieskuteczności — w tym wskazaniu gliptyny są stosowane najczęściej (jest to również jedyne wskazanie, w którym wszystkie dostępne preparaty posiadają rejestrację). Dołączenie do terapii metforminą inhibitora DPP-4 zapewnia taką samą redukcję odsetka HbA_{1c} co dołączenie pochodnej sulfonilomocznika, przy istotnie zmniejszonym ryzyku hipoglikemii i braku przyrostu masy ciała. Od niedawna w Polsce dostępny jest już pierwszy preparat złożony wildagliptyny z metforminą (do stosowania dwa razy na dobę).

Inhibitor DPP-4 można włączyć również na kolejnym etapie leczenia — w przypadku nieskuteczności terapii skojarzonej metforminą i innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym (pochodną sulfonilomocznika lub akarbozą). Wytyczne PTD nie odnoszą się natomiast do możliwości stosowania gliptyn u pacjentów na insulino-terapii (lub na terapii skojarzonej insuliną i metforminą), chociaż sitagliptyna posiada takie właśnie wskazanie rejestracyjne [1].

W tym miejscu warto jeszcze raz podkreślić, że poszczególne inhibitory DPP-4 różnią się wskazaniami rejestracyjnymi.

PODSUMOWANIE

Inhibitory DPP-4 są nową, obiecującą klasą doustnych leków przeciwcukrzycowych. Mogą one być stosowane zarówno w terapii skojarzonej z metforminą, jak również — w przypadku przeciwwskazań do leczenia metforminą — w monoterapii lub łącznie z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. Dołączenie gliptyny do leczenia metforminą zapewnia podobną kontrolę glikemii co zastosowanie innych doustnych leków hipoglikemizujących, wiąże się

natomiast z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, takich jak hipoglikemia, przyrost masy ciała czy zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Dane z badań doświadczalnych i klinicznych, wskazujące na ochronny wpływ inhibitorów DPP-4 na funkcję komórek β trzustki budzą nadzieję, że terapia tymi lekami może — podobnie jak leczenie metforminą — nie tylko zmniejszać glikemię, ale także spowalniać rozwój cukrzycy. Pojawia się również coraz więcej doniesień dotyczących plejotropowych działań inhibitorów DPP-4, wykraczających poza regulację gospodarki węglowodanowej — ewentualny korzystny wpływ terapii gliptynami na ryzyko sercowo-naczyniowe zostanie zweryfikowany w toczących się dużych, randomizowanych badaniach klinicznych. Obecność czterech zarejestrowanych inhibitorów DPP-4, różniących się zwłaszcza pod względem właściwości farmakokinetycznych, umożliwi dobór preparatu do konkretnego pacjenta, z uwzględnieniem ryzyka interakcji lekowych i współistniejących powikłań cukrzycy, takich jak przewlekła choroba nerek.

PIŚMIENNICTWO

1. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2012. *Diabetol. Klin.* 2012; 1: A1–A52.
2. Deacon C.F., Ahrén B. Physiology of incretins in health and disease. *Rev. Diabet. Stud.* 2011; 8: 293–306.
3. Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696–1705.
4. Villanueva-Peñacarrillo M.L., Puente J., Redondo A. i wsp. Effect of GLP-1 treatment on GLUT2 and GLUT4 expression in type 1 and type 2 rat diabetic models. *Endocrine* 2001; 15: 241–248.
5. Park J.H., Kim S.J., Park S.H. i wsp. Glucagon-like peptide-1 enhances glucokinase activity in pancreatic β -cells through the association of Epac2 with Rim2 and Rab3A. *Endocrinology* 2012; 153: 574–582.
6. Ding S.Y., Nkobena A., Kraft C.A. i wsp. Glucagon-like peptide 1 stimulates post-translational activation of glucokinase in pancreatic beta cells. *J. Biol. Chem.* 2011; 286: 16 768–16 774.
7. Li Y., Hansiota T., Yusta B. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 471–478.
8. Gao H., Wang X., Zhang Z. i wsp. GLP-1 amplifies insulin signaling by up-regulation of IRbeta, IRS-1 and Glut4 i 3T3-L1 adipocytes. *Endocrine* 2007; 32: 90–95.
9. Gupta V. Pleiotropic effects of incretins. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2012; 16: S47–S56.
10. Li Y., Tweedie D., Mattson M.P. i wsp. Enhancing the GLP-1 receptor signaling pathway leads to proliferation and neuroprotection in human neuroblastoma cells. *J. Neurochem.* 2010; 113: 1621–1631.
11. Ban K., Noyan-Ashraf M.H., Hoefler J. i wsp. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and-independent pathways. *Circulation* 2008; 117: 2340–2350.
12. Dicembrini I., Mannucci E., Rotella C.M. Bone: incretin hormones perceiver or receiver? *Exp. Diabetes Res.* 2012; doi:10.1155/2012/519784.
13. Vanderheyden M., Bartunek J., Goethals M. i wsp. Dipeptidyl-peptidase IV and B-type natriuretic peptide. From bench to bedside. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2009; 47: 248–252.

14. Aytac U., Dang N.H. CD26/dipeptidyl peptidase IV: a regulator of immune function and a potential molecular target for therapy. *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 2004; 4: 11–18.
15. Golightly L.K., Drayna C.C., McDermott M.T. Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Clin. Pharmacokinet.* 2012; 51: 501–514.
16. Scheen A.J. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions. *Clin. Pharmacokinet.* 2010; 49: 573–588.
17. Freeman M.K. Efficacy and safety of linagliptin (tradjenta) in adults with type-2 diabetes mellitus. *PT* 2011; 36: 807–842.
18. Scheen A.J. A review of gliptins in 2011. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2012; 13: 81–99.
19. Mele D.A., Bista P., Baez D.V., Huber B.T. Dipeptidyl peptidase 2 is an essential survival factor in the regulation of cell quiescence. *Cell Cycle* 2009; 8: 2425–2434.
20. Lankas G.R., Leiting B., Roy R.S. i wsp. 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.
21. Muscelli E., Casolaro A., Gastaldelli A. i wsp. Mechanisms for the antihyperglycemic effect of sitagliptin in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: 2818–2826.
22. Derosa G., Ragonesi P.D., Carbone A. i wsp. Vildagliptin added to metformin on β -cell function after a euglycemic hyperinsulinemic and hyperglycemic clamp in type 2 diabetes patients. *Diabetes Technol. Ther.* 2012; 14: 475–484.
23. Kern M., Klötting N., Niessen H.G. i wsp. Linagliptin improves insulin sensitivity and hepatic steatosis in diet-induced obesity. *PLoS One* 2012; 7: e38744.
24. Amori R.E., Lau J., Pittas A.G. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 194–206.
25. Monami M., Iacomelli I., Marchionni N., Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2010; 20: 224–235.
26. Rosenstock J., Sankoh S., List J.F. Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2008; 10: 376–386.
27. Del Prato S., Barnett A.H., Huisman H. i wsp. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13: 258–267.
28. Owens D.R., Swallow R., Dugi K.A., Woerle H.J. 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: 1352–1361.
29. Scheen A.J. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. *Diabet. Met.* 2012; 38: 89–101.
30. Seck T., Nauck M., Sheng D. i wsp. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int. J. Clin. Pract.* 2010; 64: 562–576.
31. Arechavaleta R., Seck T., Chen Y. i wsp. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13: 160–168.
32. Pan C., Yang W., Barona J.P. i wsp. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with Type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabet. Med.* 2008; 25: 435–441.
33. Schweizer A., Couturier A., Foley J.E., Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2007; 24: 955–961.
34. Aschner P., Katzeff H.L., Guo H. i wsp. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2010; 12: 252–261.
35. Jadzinsky M., Pflutzner A., Paz-Pacheco E. i wsp. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2009; 11: 611–622.
36. Derosa G., Maffioli P. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: 3 years of experience. *Diabetes Technol. Ther.* 2012; 14: 350–364.
37. Scheen A.J., Charpentier G., Ostgren C.J. i wsp. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2010; 26: 540–549.
38. Raz I., Hanefeld M., Xu L. i wsp. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49: 2564–2571.
39. Aschner P., Kipnes M.S., Luncsford J.K. i wsp. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2632–2637.
40. Rosenstock J., Aguilar-Salinas C., Klein E. i wsp. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25: 2401–2411.
41. Forst T., Uhlig-Laske B., Ring A. i wsp. The oral DPP-4 inhibitor linagliptin significantly lowers HbA1c after 4 weeks of treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13: 542–550.
42. Rosenstock J., Baron M.A., Dejager S. i wsp. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care* 2007; 30: 217–223.
43. Monami M., Lamanna C., Desideri C.M., Mannucci E. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis. *Adv. Ther.* 2012; 29: 14–25.
44. Mistry G.C., Maes A.L., Lasseter K.C. i wsp. 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.
45. Derosa G., Maffioli P., Salvadeo S.A. i wsp. Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients. *Metabolism* 2010; 59: 887–895.
46. Johansen O.E., Neubacher D., von Eynatten M. i wsp. 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.
47. <http://clinicaltrials.gov>
48. Gooßen K., Gräber 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; doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01610.x.
49. Karagiannis T., Paschos P., Paletas K. i wsp. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344: e1369.
50. <http://www.fda.gov>
51. Lee P.H., Stockton M.D., Franks A.S. Acute pancreatitis associated with liraglutide. *Ann. Pharmacother.* 2011; 45: e22.
52. Macconell L., Brown C., Gurney K., Han J. Safety and tolerability of exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes: integrated analysis of 5594 patients from 19 placebo-controlled and comparator-controlled clinical trials. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2012; 5: 29–41.
53. Dore D.D., Seeger J.D., Arnold Chan K. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25: 1019–1027.