

Maciej Pawłowski, Małgorzata Gilewska, Leszek Czupryniak

Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

# Linagliptyna — nowy inhibitor dipeptydylopetydazy-4. Co wnosi nowego do praktyki klinicznej?

Linagliptin — new DPP-4 inhibitor. How much novelty does it bring to clinical practice?

## STRESZCZENIE

W leczeniu cukrzycy typu 2 niezwykle istotne jest zachowanie jak najdłużej insulinosekrecyjnej funkcji komórek beta. Zastosowanie leków wykorzystujących mechanizm działania hormonów inkretynowych stwarza takie możliwości. Linagliptyna jest najnowszym lekiem z grupy inhibitorów dipeptydylopetydazy 4 (DPP-4), hamujących inaktywację endogennego glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) i powodujących wzrost stężenia tego hormonu w osoczu. W przeciwieństwie do innych leków z tej grupy, linagliptyna hamuje aktywność DPP-4 w sposób selektywny i odwracalny. W wielu badaniach klinicznych wykazano, że linagliptyna w dawce 5 mg istotnie redukuje stężenie glukozy na czczo i po posiłkach. Może być stosowana w monoterapii oraz w połączeniu z metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika i pioglitazonem. Jest dobrze tolerowana i ma neutralny wpływ na masę ciała. Stosowanie linagliptyny nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem epizodów hipoglikemii zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym. Szczególną cechą linagliptyny, odróżniającą ją od innych leków z tej grupy, jest jej

pozanerkowe wydalanie, gdyż ponad 85% leku wydalana się z żółcią. Wykazano, że nie ma potrzeby dostosowania dawki leku u chorych z różnym stopniem wydolności nerek, również u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Może być stosowana jako leczenie alternatywne, na przykład dla metforminy u chorych z upośledzoną czynnością nerek. W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego na 2012 rok dopuszcza się także stosowanie linagliptyny w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują metforminy. (Diabet. Klin. 2012; 1, 2: 71–76)

Słowa kluczowe: linagliptyna, inhibitory DPP-4, cukrzyca typu 2, niewydolność nerek

## ABSTRACT

Preservation of insulin secretion in beta cells is one of the objectives of type 2 diabetes treatment. Use of incretin-based drugs offers such possibilities. The dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors, the new class of antidiabetic drugs, increases level of plasma endogenous GLP-1. Linagliptin, a new drug in this class, selectively and reversibly inhibits DPP-4. In clinical trials linagliptin 5 mg once daily significantly reduced fasting and postprandial plasma glucose levels. It is effective when used in monotherapy or in combination with metformin, sulfonylurea and pioglitazone. Linagliptin is well tolerated and has neutral effects on body weight. There is no increased risk of hypoglycaemia attributed to linagliptin used in monotherapy or combination therapy. Unlike other DPP-4 inhibitors, linagliptin is excreted almost solely

Adres do korespondencji:

Maciej Pawłowski

USK nr 1 w Łodzi, Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii  
90-153 Łódź, ul. Kopcińskiego 22

Tel.: 695 772 050

Faks: (+42) 677 67 97

e-mail: maciej.pawlowski@umed.lodz.pl

Diabetologia Kliniczna 2012, tom 1, 2, 71–76

Copyright © 2012 Via Medica

Nadesłano: 15.03.2012

Przyjęto do druku: 30.03.2012

with bile, therefore it may be safely in patients with various degrees of renal impairment, even with end stage renal disease. It can be useful as an alternative treatment for metformin in patients with diabetic kidney disease or in metformin-intolerant subjects, where it can be used in monotherapy, as recommended by the Diabetes Poland in 2012. (*Diabet. Klin.* 2012; 1, 2: 71–76)

**Key words:** linagliptin, DPP 4 inhibitors, type 2 diabetes, renal impairment

## Wstęp

Cukrzyca typu 2 jest chorobą charakteryzującą się postępującym defektem czynności wydzielniczej komórek beta trzustki przy współistniejącej insulinooporności. Z tego powodu konieczna jest systematyczna intensyfikacja leczenia [1]. W badaniu UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) wykazano, że ponad 50% pacjentów wymaga terapii wielolekowej już po 3 latach od rozpoznania choroby [2].

W badaniach doświadczalnych zaobserwowano, że doustne podanie glukozy stymulują trzustkę do produkcji insuliny w większym stopniu niż podaż dożylna. Zjawisko to nazwano efektem inkretynowym, który u osób zdrowych odpowiada za 50–70% całkowitego wydzielania insuliny w odpowiedzi na posiłek. Jest on wynikiem działania hormonów (inkretyn) produkowanych przez komórki błony śluzowej jelit, do których zalicza się glukozależny peptyd insulinotropowy (GIP, *glucose-dependent insulinotropic peptide*) i glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*). Hormony te tworzą tak zwaną oś jelitowo-trzustkową. Peptyd GLP-1 stymuluje zależne od stężenia glukozy wydzielanie insuliny, hamuje wydzielanie glukagonu. Działając w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), wpływa na zmniejszenie spożycia pokarmów i opóźnia tempo opróżniania żołądka. W badaniach z zastosowaniem modelu zwierzęcego zaobserwowano, że zwiększa masę komórek beta [3].

Inkretyny mają krótki okres półtrwania i są inaktywowane przez enzym dipeptydylopeptydazę 4 (DPP-4) [3, 4]. U chorych na cukrzycę typu 2 dochodzi do istotnego zmniejszenia wydzielania GLP-1, przy zachowanym działaniu insulinotropowym tego hormonu [3]. Zastosowanie leków wpływających na mechanizmy inkretynowe stwarza nowe możliwości terapii cukrzycy typu 2. Obecnie dostępne są 2 grupy leków wykorzystujących mechanizm działania inkretyn — agoniści receptora GLP-1 (inkretynomimetyki) oraz syntetyczne inhibitory DPP-4 (gliptyny).

## Mechanizm Działania Inhibitorów DPP-4

Działanie leków z tej grupy polega na hamowaniu proteolizy endogennych hormonów inkretynowych poprzez zmniejszenie aktywności DPP-4 (śr. o 80%). Powoduje to wzrost ich stężenia w surowicy krwi, stymulując zależne od glikemii wydzielanie insuliny oraz zmniejszenie wydzielania glukagonu [5]. Gliptyny nie wpływają na opróżnianie żołądka, w związku z czym nie dają niepożądanych objawów ze strony przewodu pokarmowego. Mają neutralny wpływ na masę ciała, a ich stosowanie nie powoduje powstawania przeciwciał [6]. Pospisilik i wsp. wykazali, że zastosowanie inhibitorów DPP-4 u szczurów hamuje apoptozę komórek beta i przyczynia się do ich neogenezy [7]. Mimo że leki te należą do tej samej grupy, różnią się między sobą strukturą chemiczną, właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi. Dotychczas dostępne były cztery leki: wildagliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna i alogliptyna. Nowym przedstawicielem tej grupy leków jest linagliptyna.

## Właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne linagliptyny

Linagliptyna jest pochodną ksantyny. W przeciwieństwie do innych leków z tej grupy, hamuje aktywność DPP-4 w sposób selektywny i odwracalny [5]. W badaniach *in vitro* wykazano, że linagliptyna zmniejsza aktywność DPP-4 o 50% już przy stężeniu 1 nmol/l, podczas gdy do osiągnięcia takiego efektu stężenia innych inhibitorów DPP-4 muszą być znacznie wyższe (tab. 1). Działa wybiórczo, hamując aktywność głównie DPP-4. Zahamowanie aktywności innych peptydaz, jak DPP-8 i DPP-9, może być toksyczne [5]. Do zmniejszenia aktywności DPP-8 i DPP-9 dochodzi dopiero przy stężeniu linagliptyny wynoszącym ponad 10000 nmol/l [5, 8].

W badaniach przeprowadzonych przez Heise i wsp. dowiedziono, że linagliptyna szybko wchłania się w przewodzie pokarmowym, osiągając maksymalne stężenie po 1,5 godziny, zmniejszając aktywność DPP-4 o około 80% [9]. Nie wykazano istotnego wpływu spożytego posiłku na profil absorpcji linagliptyny [10]. Lek może być stosowany niezależnie od posiłków, o każdej porze dnia. W przeciwieństwie do innych inhibitorów DPP-4, linagliptyna jest wydalana w niezmienionej postaci z żółcią (tab. 1). Oznacza to brak konieczności dostosowywania dawki leku u pacjentów z pogarszającą się czynnością nerek.

Graefe-Mody i wsp. ocenili farmakokinetykę linagliptyny u zdrowych ochotników (n = 6) oraz u pacjentów z łagodną (CrCl 51–80 ml/min; n = 6), umiarkowaną (CrCl 31–50 ml/min; n = 6), ciężką

**Tabela 1. Porównanie stężenia koniecznego do zmniejszenia aktywności DPP-4 o 50% i drogi wydalania dostępnych inhibitorów DPP-4**

Nazwa międzynarodowa	Stężenie konieczne do zmniejszenia aktywności DPP-4 o 50% [nmol/l]	Wydalanie z organizmu
Sitagliptyna	19	Nerki
Wildagliptyna	62	Nerki
Saksagliptyna	50	Nerki
Alogliptyna	24	Nerki
Linagliptyna	1	Z żółcią

**Tabela 2. Charakterystyka linagliptyny**

Linagliptyna (Trajenta)	
Wchłanianie	Niezależne od posiłku
Dawka	5 mg 1 × d.
Czas działania	> 24 h
Interakcje	Brak wpływu na wchłanianie i metabolizm innych leków
Metabolizm	Wydalana w większości (85%) w postaci niezmienionej przez przewód pokarmowy
Bezpieczeństwo stosowania	Dobrze tolerowana dawka do 600 mg/d. (120-krotność zalecanej) Niskie ryzyko hipoglikemii
Inne	Neutralny wpływ na masę ciała

(CrCl < 30 ml/min) i schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, n = 6). Wykazano, że różnego stopnia niewydolność nerek ma minimalny wpływ na wchłanianie i eliminację linagliptyny. Nie zaobserwowano również wpływu upośledzonej czynności nerek na zwiększenie hamowania DPP-4 [11]. Linagliptyna nie jest substratem cytochromu P450, co wiąże się z niskim ryzykiem interakcji z innymi lekami [12]. Blech i wsp. wykazali, że charakteryzuje ją niska zdolność do zahamowania przemian leków metabolizowanych przez układ CYP [13].

### Skuteczność kliniczna

Zgodnie z zaleceniami wielu towarzystw naukowych, w tym Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD), leczenie cukrzycy rozpoczyna się od zmiany stylu życia i stosowania metforminy. Jeżeli zastosowanie metforminy jest przeciwwskazane, alternatywą stają się pochodne sulfonilomocznika lub leki z nowych grup terapeutycznych, do których należą inhibitory DPP-4. Dwa spośród nich, sitagliptyna i linagliptyna, posiadają rejestrację w monoterapii chorych na cukrzycę typu 2 źle tolerujących metforminę. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania linagliptyny w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi doustnymi lekami hipoglikemizujący-

mi oceniono w licznych randomizowanych, wieloosrodkowych badaniach klinicznych III fazy [14–20].

### Monoterapia

Del Prato i wsp. przeprowadzili ocenę skuteczności leczenia linagliptyną w dawce 5 mg na dobę (n = 336), w porównaniu z placebo (n = 167), u chorych na cukrzycę typu 2. Po 24 tygodniach w grupie leczonej linagliptyną zaobserwowano znaczącą poprawę kontroli glikemii, wyrażającą się obniżeniem stężenia HbA<sub>1c</sub> o 0,69%, glikemii na czczo o 23 mg/dl oraz glikemii poposiłkowej o 57 mg/dl w porównaniu z grupą, która otrzymywała placebo. Zaobserwowano również znaczącą poprawę parametrów oceniających funkcję komórek beta trzustki [14]. W podobnym badaniu przeprowadzonym przez Kawamori i wsp. porównano skuteczność linagliptyny w dawce 5 mg (n = 159) oraz 10 mg (n = 160) stosowanej przez 12 tygodni, w porównaniu z placebo (n = 80). Stężenie HbA<sub>1c</sub> obniżyło się średnio o 0,87% przy zastosowaniu dawki 5 mg oraz o 0,88% przy zastosowaniu dawki 10 mg. Zaobserwowano również istotne obniżenie stężenia glukozy na czczo [15].

Potwierdzona w licznych badaniach skuteczność linagliptyny wskazuje na możliwość jej stosowania

Tabela 3. Skuteczność stosowania linagliptyny w badaniach klinicznych (dane szczegółowe w tekście)

	Czas trwania	Zastosowane leczenie	Liczebność grupy badanej	Zmiana HbA <sub>1c</sub> (%)	Zmiana FPG [mg/dl]
Del Prato i wsp. [14]	24 tyg.	LIN 5 mg	336	-0,69	-23
Kawamori i wsp. [15]	12 tyg.	LIN 5 mg	159	-0,87	-19
		LIN 10 mg	160	-0,88	-20
Taskinen i wsp. [16]	24 tyg.	LIN 5mg + MET	523	-0,49	-11
Forst i wsp. [17]	12 tyg.	LIN 1 mg + MET	65	-0,40	-19
		LIN 5 mg + MET	66	-0,73	-34
		LIN 10 mg + MET	66	-0,67	-29
Lewin i wsp. [18]	18 tyg.	LIN 5 mg + PSM	181	-0,47	-6
Owens i wsp. [19]	24 tyg.	LIN 5 mg + MET + PSM	793	-0,71	-13
Gomis i wsp. [20]	24 tyg.	LIN 5 mg + PIO	259	-1,06	-32

FPG (*fasting plasma glucose*) — stężenie glukozy na czczo; MET — metformina; PSM — pochodne sulfonilomocznika; PIO — pioglitazon; LIN — linagliptyna

wania w monoterapii, szczególnie u pacjentów nieolerujących metforminy.

### Terapia skojarzona

Inhibitory DPP-4 według zaleceń PTD rekomendowane są również jako II stopień leczenia przeciw cukrzycowego, które, oprócz pochodnych sulfonilomocznika czy akarbozy, dodaje się do metforminy. Ze względu na swoje właściwości odróżniające je od innych leków przeciw cukrzycowych, tj. neutralny wpływ na masę ciała czy bardzo niskie ryzyko hipoglikemii, mogą być stosowane u większości chorych.

Skuteczność linagliptyny była szeroko oceniana w terapii skojarzonej zarówno w połączeniu z metforminą, jak i terapii trójlekowej, tj. w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Taskinen i wsp. przeprowadzili wieloośrodkowe badanie z udziałem 700 pacjentów z niedostatecznym wyrównaniem metabolicznym cukrzycy typu 2, dotychczas leczonych metforminą lub metforminą i jednym innym lekiem hipoglikemizującym. Po 24 tygodniach leczenia w grupie stosującej metforminę w połączeniu z linagliptyną w dawce 5 mg uzyskano redukcję HbA<sub>1c</sub> o 0,49%, podczas gdy w grupie otrzymującej metforminę i placebo stężenie HbA<sub>1c</sub> wzrosło o 0,15%. W podobny sposób zmieniły się stężenia glukozy na czczo (-11 v. 10 mg/dl) oraz 2 h po posiłku (-48 v. 18 mg/dl). W obu grupach nie obserwowano zmian w zakresie masy ciała [16].

Forst i wsp. uzyskali podobne wyniki. Dodanie linagliptyny w dawce 1 mg, 5 mg lub 10 mg do metforminy w grupie pacjentów z niedostatecznie wyrównaną cukrzycą typu 2 spowodowało istotną poprawę kontroli glikemii po 12 tygodniach stoso-

wania leku. Również w tym badaniu masa ciała pozostała niezmienną [17].

Linagliptyna może być skuteczna i bezpieczna w połączeniu z pochodnymi sulfonilomocznika. W randomizowanym badaniu 245 pacjentów leczonych pochodnymi sulfonilomocznika wykazano, że dodanie linagliptyny w dawce 5 mg spowodowało po 18 tygodniach terapii redukcję HbA<sub>1c</sub> o 0,47%. W tej grupie obserwowano także 6-krotnie większe prawdopodobieństwo osiągnięcia docelowego stężenia HbA<sub>1c</sub> < 7%, w porównaniu z placebo. Nie zaobserwowano wpływu terapii na masę ciała i obwód talii [18].

Linagliptyna może być stosowana także w terapii trójlekowej. Owens i wsp. ocenili skuteczność i bezpieczeństwo leczenia linagliptyną w połączeniu z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika u pacjentów, u których stężenie HbA<sub>1c</sub> wynosiło 7,0–10,0%. Po 24 tygodniach leczenia stężenie HbA<sub>1c</sub> obniżyło się o 0,71%, a glukozy na czczo — o 13 mg/dl w porównaniu z placebo. Maksymalną redukcję HbA<sub>1c</sub> przy zastosowaniu linagliptyny obserwowano w 12. tygodniu badania (-0,84%). Odnotowano również poprawę parametrów oceniających funkcje komórek beta trzustki. Terapia nie miała wpływu na masę ciała [19].

Skuteczność połączenia linagliptyny z pioglitazonem oceniono w badaniu, w którym wzięto udział 389 chorych na cukrzycę typu 2. W grupie, która otrzymywała pioglitazon w dawce 30 mg oraz linagliptynę w dawce 5 mg (n = 259), po 24 tygodniach terapii obserwowano obniżenie stężenia HbA<sub>1c</sub> o 1,06% w porównaniu z redukcją o 0,56% w grupie placebo. Zastosowanie pioglitazonu i lina-

gliptyny spowodowało także istotne obniżenie stężenia glukozy na czczo ( $-32$  v.  $-18$  mg/dl) [20].

W 2011 roku zakończyły się dwa badania oceniające skuteczność linagliptyny w skojarzeniu z insuliną [21].

### Bezpieczeństwo stosowania

W większości przypadków linagliptyna była dobrze tolerowana przez pacjentów. Ponieważ GLP-1 stymuluje sekrecję insuliny jedynie w sytuacji zwiększonego stężenia glukozy w surowicy krwi, prawdopodobieństwo wystąpienie hipoglikemii jest znikome [22]. Wykazano, że linagliptyna stosowana w monoterapii, jak i w połączeniu z metforminą lub pioglitazonem nie zwiększała częstości występowania incydentów hipoglikemii, w porównaniu z placebo [14–17, 20]. Ryzyko hipoglikemii było nieco większe przy łącznym stosowaniu linagliptyny i pochodnych sulfonilomocznika, ale znając zasady działania obu grup leków, należy ryzyko to wiązać z podawaniem preparatów z tej drugiej grupy. W badaniu Lewina i wsp. epizody hipoglikemii odnotowano u 5,6% pacjentów stosujących pochodne sulfonilomocznika i linagliptynę oraz u 4,8% pacjentów przyjmujących pochodne sulfonilomocznika i placebo; nie była to jednak różnica istotna statystycznie [18]. Przy zastosowaniu terapii trójlekowej hipoglikemię odnotowano w grupie otrzymującej placebo + metforminę + pochodne sulfonilomocznika u 7,6% pacjentów oraz u 14,5% pacjentów w grupie otrzymującej linagliptynę + metforminę + PSM [19]. W żadnym z badań nie obserwowano przypadków ciężkiej hipoglikemii. W przypadku stosowania linagliptyny w monoterapii najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym (częstość  $> 2\%$ ), występującym częściej niż w grupie placebo, były bóle głowy (2,7 v. 1,2%), nadciśnienie tętnicze (3,6 v. 1,2%) i bóle pleców (2,7 v. 1,8%) [14]. Częstość działań niepożądanych nie zwiększała się wraz ze zwiększeniem dawki linagliptyny (1–10 mg) [17].

### Stosowanie linagliptyny w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Linagliptyna w odróżnieniu od innych inhibitorów DPP-4 jest w 85% wydalana z żółcią drogą jelitową, w postaci niezmienionej. Tylko 5% leku wydalane jest przez nerki, w związku z tym nie ma potrzeby dostosowywania dawki leku u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, nawet w ostatnich stadiach jej zaawansowania [11, 23–26]. Przeprowadzono 12-tygodniowe badanie skuteczności i bezpieczeństwa linagliptyny metodą podwójnie ślepej

próby względem placebo u chorych na cukrzycę typu 2 i z ciężką niewydolnością nerek [23]. Podczas badania podawano stałą dawkę podstawowych leków przeciwcukrzycowych. U większości pacjentów (80,5%) lekiem podstawowym była insulina w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, w tym pochodnymi sulfonilomocznika, glinidem lub pioglitazonem. Podczas 40-tygodniowej kontynuacji badania dozwolone były zmiany w podstawowym schemacie leczenia przeciwcukrzycowego. Linagliptyna pozwoliła uzyskać znaczną poprawę w zakresie HbA<sub>1c</sub> (zmiana o  $-0,59\%$  w porównaniu z placebo po 12 tygodniach) w stosunku do średniej wyjściowej wartości HbA<sub>1c</sub> wynoszącej 8,2%. Po 52 tygodniach zaobserwowana różnica wartości HbA<sub>1c</sub> względem placebo wynosiła  $-0,72\%$  [26]. Nie stwierdzono istotnych różnic masy ciała między grupami. Częstość występowania hipoglikemii u pacjentów leczonych linagliptyną była wyższa niż w grupie placebo z powodu zwiększenia liczby bezobjawowych incydentów hipoglikemii. Nie stwierdzono różnic w liczbie ciężkich incydentów hipoglikemii pomiędzy grupami [23, 26]. W innych badaniach klinicznych przeprowadzonych w grupie pacjentów z cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek potwierdzono skuteczność w kontroli glikemii oraz bezpieczeństwo linagliptyny w tej grupie chorych [11, 24–26].

### Wnioski

W przeprowadzonych badaniach klinicznych udowodniono, że zastosowanie linagliptyny w monoterapii lub w połączeniu z innymi doustnymi lekami hipoglikemizującymi u chorych na cukrzycę typu 2 istotnie obniża stężenie HbA<sub>1c</sub>, stężenie glukozy w osoczu na czczo oraz 2 h po posiłku. Osiągnięcie lepszej kontroli metabolicznej jest związane z poprawą funkcji komórek beta trzustki. Linagliptyna jest dobrze tolerowana przez pacjentów i ma neutralny wpływ na masę ciała. Jej stosowanie wiąże się z niskim ryzykiem hipoglikemii. Na podkreślenie zasługuje fakt, że w przeciwieństwie do innych inhibitorów DPP-4, linagliptyna tylko w niewielkim stopniu ulega eliminacji przez nerki. Pozwala rozpocząć terapię bez konieczności oceny stężenia kreatyniny. Może być również bezpiecznie stosowana u pacjentów z cukrzycą typu 2 i upośledzoną czynnością nerek.

### Oświadczenie

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów w zakresie prezentowanej treści.



## PIŚMIENICTWO

1. Weyer C., Bogardus C., Mott D.M., Pratley R.E. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1999; 104: 787–794.
2. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837–853.
3. Holst J.J., Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004; 287: E199–E206.
4. Vilsboll T., Holst J.J. Incretin, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2004; 47: 357–366.
5. Barnett A.H. Linagliptin: a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor with a unique place in therapy. *Adv. Ther.* 2011; 28: 447–459.
6. Herman G.A., Stevens C., Van Dyck K. i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, in healthy subjects: results from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with single oral dose. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005; 78: 675–688.
7. Pospisilik J.A., Martin J., Doty T. i wsp. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin- induced diabetic rats. *Diabetes* 2003; 52: 741–750.
8. Thomas L., Eckhardt M., Langkopf E., Tadayyon M., Himmelsbach F., Mark M. (R)-8-(3-Amino- piperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methylquinazolin- 2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6- dione (BI 1356), a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, has a superior potency and longer duration of action compared with other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *J. Pharmacol. Experimental Therapeut.* 2008; 325: 175–182.
9. Heise T., Graefe-Mody E.U., Hüttner S., Ring A., Trommeshauser D., Dugi K.A. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes. Metab.* 2009; 11: 786–794.
10. Graefe-Mody U., Giessmann T., Ring A. i wsp. Relative bioavailability of the DPP-4 inhibitor linagliptin when administered with and without food in healthy volunteers (abstract no. PI-64). 111th Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics; 2010 Mar 17–20; Atlanta (GA).
11. Graefe-Mody U., Friedrich C., Port A. i wsp. Linagliptin, a novel DPP-4 inhibitor: no need for dose adjustment in patients with renal impairment. Poster 822-P, EASD Annual Meeting, 20–24 September 2010, Stockholm, Sweden.
12. Scheen A.J. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions. *Clin. Pharmacokinet.* 2010; 49: 573–588.
13. Blech S., Ludwig-Schwelling E., Grafe-Mody E.U. i wsp. The metabolism and disposition of the oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, in humans. *Drug Metab. Dispos.* 2010; 38: 667–678.
14. Del Prato S., Barnett A.H., Huisman H., Neubacher D., Woerle H.J., Dugi K.A. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of b-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diab. Obes. Metab.* 2011; 13: 258–267.
15. Kawamori R., Inagaki N., Araki E. i wsp. Linagliptin monotherapy improves glycemic control in Japanese patients with T2DM over 12 weeks [poster no. 0696-P]. 70th Annual Scientific Sessions of the ADA; 2010 Jun 25–29; Orlando (FL).
16. Taskinen M., Rosenstock J., Tamminen I. i wsp. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obesity Metab.* 2011; 13: 65–74.
17. Forst T., Uhlig-Laske B., Ring A. i wsp. Linagliptin (BI 1356), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2010; 27: 1409–1419.
18. Lewin A.J., Arvay L., Liu D. i wsp. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to a sulphonylurea in inadequately controlled type 2 diabetes (abstract no. 821). 46th Annual Meeting of the EASD; 2010 Sep 20–24; Stockholm.
19. Owens D.R., Swallow R., Jones P. i wsp. Linagliptin improves glycemic control in type 2 diabetes patients inadequately controlled by metformin and sulfonylurea without weight gain or hypoglycemia [poster no. 0548-P]. 70th Annual Scientific Sessions of the ADA; 2010 Jun 25–29; Orlando.
20. Gomis R., Espadero R.-M., Jones R., Woerle H.J., Dugi K.A. Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Diabet. Obes. Metab.* 2011; 13: 653–661.
21. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).
22. Nauck M., Smith U. Incretin-based therapy: how do incretin mimetics and DPP-4 inhibitors fit into treatment algorithms for type 2 diabetic patients? *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 23: 513–523.
23. Trajenta. Charakterystyka Produktu Leczniczego, 2011.
24. Groop P.-H., von Eynatten M., Emser A., Patel A., Woerle H.J. Efficacy and Safety of Linagliptin in Type 2 Diabetes Patients at High Risk of Renal Complications: Results from a Large Phase 3 Program. 71th Scientific Sessions of the ADA, San Diego, California 2011; Poster 2274-P.
25. Cooper M., von Eynatten M., Emser A. i wsp. Efficacy and Safety of Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes With or Without Renal Impairment: Results from a Global Phase 3 Program. 71th Scientific Sessions of the ADA, San Diego, California 2011; 1068-P.
26. Sloan L., Newman J., Sauce C. i wsp. Safety and Efficacy of Linagliptin in Type 2 Diabetes Patients with Severe Renal Impairment. 71th Scientific Sessions of the ADA, San Diego, California 2011; Poster 413-PP.