

# Agoniści GLP-1 dla lekarzy praktyków

## GLP-1 agonists for physician

### STRESZCZENIE

Cukrzyca została jako pierwsza choroba niezakaźna została uznana przez Organizację Narodów Zjednoczonych za epidemię. Jest chorobą interdyscyplinarną i wiąże się z wysokimi kosztami leczenia. Najczęściej występują zdarzenia sercowo-naczyniowe i mogą być przyczyną 80% zgonów chorych na cukrzycę. Organizacje Diabetologiczne, wśród nich Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) w algorytmach leczenia cukrzycy typu 2 uwzględnia nową grupę leków hipoglikemizujących — agonistów glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). To leki wykorzystujące efekt inkretynowy w organizmie, ich działanie zależy od wzrostu poziomu glikemii. Skutecznie obniżają glikemię określoną w zmianie stężenia hemoglobiny glikowanej średnio o 1% (0,4–2,0%) z małym ryzykiem hipoglikemii. W badaniach klinicznych wykazano pozytywny wpływ na redukcję masy ciała, a otyłość jest kluczowym problemem w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. Leki te charakteryzują się również korzystnym oddziaływaniem na gospodarkę lipidową. Nie można pominąć działania obniżającego ciśnienie skurczowe i rozkurczowe krwi. Najczęściej spotykanym objawem ubocznym są dolegliwości ze strony układu pokarmowego, wraz ze stosowaniem ich siła jednak słabnie. Leki z grupy agonistów GLP-1 są zarejestrowane do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika, u których dotychczasowa kontrola glikemii jest niewystarczająca.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2014, tom 5, nr 4, 165–171)

**Słowa kluczowe:** cukrzyca, efekt inkretynowy, agoniści GLP-1, kontrola glikemii

### ABSTRACT

Diabetes mellitus type 2 is the disease which was recognized by World Health Organization as an epidemic. Diabetes is the interdisciplinary disease and its connected with high costs of treatment. The most common complications are cardio-vascular diseases and it can be main reason (80%) of death. New type of hypoglycemic drugs, glucagon like peptide-1 agonists (GLP-1 agonists) were recognized by International Diabetes Associations and Polish Diabetes Association (PTD) in their algorithms. These drugs use incretin effect, which is depended on the glucose level. They reduce HBA1c level by 1% averagely with low risk of hypoglycemy. They showed during clinical trials, GLP-1 agonists have positive influence on reducing body weight. Obesity is the main problem in treatment patients with type 2 diabetes. Positive influence on lipid metabolism is characteristic of incretin's drugs. One of the crucial features is hypotension effect this group of drugs. The most common side effects or adverse events associated

**Agnieszka Ratajczak<sup>1</sup>,  
Monika Szulińska<sup>2</sup>,  
Paweł Bogdański<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Zakład Edukacji i Leczenia Otyłości  
oraz Zaburzeń Metabolicznych

<sup>2</sup>Zakład Edukacji i Leczenia Otyłości  
oraz Zaburzeń Metabolicznych  
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

### Adres do korespondencji:

lek. Agnieszka Ratajczak  
Zakład Edukacji i Leczenia Otyłości  
oraz Zaburzeń Metabolicznych UM  
im. K. Marcinkowskiego  
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań  
e-mail: jagaratajczak@gmail.com

Copyright © 2014 Via Medica  
ISSN 2081–2450

with GLP-1 therapy were nausea, and occasionally vomiting. GLP-1 agonists are used for adult people with diabetes type 2 with metformin or sulfonylureas who are insufficiently controlled. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2014, tom 5, nr 4, 165–171)

**Key words:** diabetes, incretin effect, GLP-1 agonists, glyceemic control

## WSTĘP

Cukrzyca typu 2 to globalna choroba i istotny problem w codziennej praktyce lekarskiej. Choruje na nią już ponad 371 milionów ludzi na świecie. W Polsce żyje 3,082 mln diabetyków, z czego 29% nie jest zdiagnozowanych [1]. Cukrzyca 2 typu, mimo że należy do chorób niezakaźnych, została uznana przez Organizację Narodów Zjednoczonych za epidemię [2]. Dane Międzynarodowej Federacji Cukrzycy (IDF, International Diabetes Federation) wskazują, że w 2012 roku na leczenie cukrzycy wydano 471 mld dolarów amerykańskich, z czego jedna trzecia kwoty została wydana w Europie. Wśród krajów europejskich Polska znajduje się na pozycji 30 w zakresie średnich wydatków na leczenie jednego chorego z cukrzycą [3].

Cukrzyca typu 2 jest chorobą interdyscyplinarną. U 73,8% chorych stwierdza się nadciśnienie tętnicze, 32,8% choruje na chorobę niedokrwienną serca. Długotrwałe utrzymywanie się hiperglikemii przyczynia się do powstawania powikłań mikro- i makronaczyniowych. Konsekwencją tych powikłań jest ślepotą, niewydolność nerek czy amputacje kończyn. Najczęściej występują zdarzenia sercowo-naczyniowe, ryzyko ich jest dwukrotnie większe niż u zdrowych osób. Powikłania sercowo-naczyniowe mogą odpowiadać za 80% zgonów wśród chorych na cukrzycę. Nawracające epizody hipoglikemii także zwiększają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, neurologicznych i mikronaczyniowych. Występowanie ciężkich hipoglikemii zwiększa ryzyko zgonu ponad dwukrotnie w porównaniu z pa-

cjentami, u których nie dochodzi do tego typu zdarzeń [4].

Aby nie narażać pacjenta na stan przetrwałej hiperglikemii oraz na epizody hipoglikemii, istotne jest właściwe leczenie pacjenta od momentu rozpoznania choroby. Zgodnie z zaleceniami klinicznymi (2014) postępowania u chorych na cukrzycę typu 2 zalecane są poszczególne grupy leków: metformina, pochodne sulfonylomocznika, inhibitor  $\alpha$ -glukozydazy, leki inkretynowe — inhibitory dipeptydylo peptydazy 4 (DPP4) lub agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), taizolinediony (pioglitazon), inhibitory SGLT-2 (*Sodium-glucose transport proteins*) [5].

Obiecującymi lekami stosowanymi u cukrzycy typu 2, które oprócz wpływu na hiperglikemię charakteryzuje się korzystną redukcją masy ciała, są analogi GLP-1 zaliczane do grupy leków inkretynowych.

## Efekt inkretynowy/hormony inkretynowe

Teoretycznie po podaniu glukozy doustnie i bezpośrednio do krwioobiegu odpowiedź komórek  $\beta$  trzustki powinna być taka sama. W rzeczywistości jest inaczej — ilość wydzielanej insuliny w reakcji na glukozę przyjętą doustnie jest większa niż w przypadku glukozy podanej we wlewie dożylnym przy podobnym stężeniu glukozy we krwi w obu przypadkach. Zjawisko to określa się mianem efektu inkretynowego [6, 7]. Odpowiadają za to hormony inkretynowe: glukozozależny peptyd insulinowy (GIP) i glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1). Glukozozależny peptyd insulinowy jest wydzielany przez komórki ściany dwunast-

▶▶ Cukrzyca typu 2 jest chorobą interdyscyplinarną. U 73,8% chorych stwierdza się nadciśnienie tętnicze, 32,8% choruje na chorobę niedokrwienną serca ◀◀

nicy, kiedy papka pokarmowa dostaje się do tego odcinka przewodu pokarmowego, natomiast GLP-1 — przez komórki dalszego odcinka jelita cienkiego i okrężnicy. Stężenia obu hormonów wzrastają 15 minut od spożycia posiłku, osiąga maksymalną wartość w ciągu 30–45 minut i powraca do wartości wyjściowych w ciągu 2–3 godzin [8]. Zarówno GIP, jak i GLP-1 wiążą się ze swoistymi receptorami na powierzchni komórki  $\beta$  i pobudzają wydzielanie insuliny. Wpływ na wydzielanie insuliny jest ściśle skorelowany ze stężeniem glukozy we krwi — im większe, tym wyższe wydzielanie insuliny i zahamowanie wydzielania glukagonu. Gdy stężenie glukozy zbliża się do wyjściowego, wpływ GLP-1 i GIP zanika. Hormony te powodują nasilone wydzielanie insuliny, kiedy stężenie glukozy w surowicy wzrośnie, ale nie pobudzają wydzielania insuliny i nie hamują wydzielania glukagonu, kiedy stężenie glukozy normalizuje się lub zbliża do zakresu hipoglikemicznego. GLP-1 spowalnia opróżnianie żołądkowe, co opóźnia trawienie oraz wchłanianie glukozy do krwioobiegu, a tym samym przyczynia się do złagodzenia nagłego po posiłkowego wzrostu glukozy we krwi. Opóźnione opróżnianie żołądkowe powoduje też wcześniejsze uczucie sytości, co może prowadzić do ogólnego zmniejszenia ilości przyjmowanego pokarmu. Glukozozależny peptyd insulinowy pobudza ponadto ekspresję genu kodującego proinsulinę [9, 10].

### Agoniści receptora dla GLP-1

Agoniści receptora dla GLP-1 to nowa grupa leków hypoglikemizujących, które wpływają na efekt inkretynowy. W 2010 roku zarejestrowano do terapii cukrzycy 2 leki z tej grupy: eksenatyd i liraglutyd. Kolejne trzy: albilutyd, lixisenatyd i taspoglutyd są w trzeciej fazie badań klinicznych. Agoniści receptora GLP-1 nasilają sekrecję insuliny w odpowiedzi na posiłek zawierający

węglowodany i zapobiegają hiperglikemii poposiłkowej. Poza tym hamują sekrecję glukagonu przez komórki  $\beta$  trzustki i zmniejszają wątrobową produkcję glukozy, a także opóźniają opróżnianie żołądka. Zmniejszają również apetyt, przez mechanizm podwzgórzowy (hamowanie ośrodka łaknienia), oraz akumulację tłuszczu w wątrobie, przeciwdziałając stłuszczeniu tego narządu [11].

Eksenatyd jest syntetyczną formą białka wyizolowaną ze śliny jaszczura (*Gila monster*). Eksenatyd to peptyd odporny na działanie dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4), który nie ulega pod jej wpływem inaktywacji. Lek ten posiada powinowactwo do receptora podobne jak natywny GLP-1 i stymuluje komórki  $\beta$  trzustki w sposób glukagonopodobny. Po wstrzyknięciu podskórnym okres półtrwania eksenatydu wynosi około 4 godzin, szczyt osiąga między 2. a 3. godziną, a łączny czas działania utrzymuje się do 5–7 godzin po iniekcji. Zmodyfikowana cząsteczka eksenatydu poprzez dołączenie kwasu węglowego (LAR, *long-acting-release*) pozwala na podanie leku jednego raz w tygodniu, utrzymując pożądany efekt terapeutyczny [12].

Liraglutyd jest acylowaną pochodną ludzkiego GLP-1, który jest w 97% homologiczny z natywnym peptydem. Dzięki strukturalnym modyfikacjom liraglutyd, nie tracąc powinowactwa do receptora dla GLP-1, staje się odporny na inaktywację przez DPP-4 oraz w krwioobiegu łączy się odwracalnie z albuminami, co zapewnia długi czas jego działania. Liraglutyd jest analogiem ludzkiego GLP-1 otrzymanym techniką rekombinacji z użyciem DNA drożdży *Saccharomyces cerevisiae*. Charakteryzuje się wolnym wchłanianiem z tkanki podskórnej (10–14 godzin) oraz długim czasem półtrwania około 13 godzin. Ta właściwość pozwala na podanie raz na dobę [13–15].

►► Agoniści receptora dla GLP-1 to nowa grupa leków hypoglikemizujących, które wpływają na efekt inkretynowy ◀◀

▶▶ Agoniści GLP-1 w różnych modelach badawczych pozwalają na obniżenie hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) od 0,4 do 2,0%, średnio około 1% ◀◀

▶▶ W badaniach klinicznych wykazano korzystny wpływ leków z grupy inkretyn na masę ciała ◀◀

#### Działanie hipoglikemizujące agonistów GLP-1

Agoniści GLP-1 w różnych modelach badawczych pozwalają na obniżenie hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) od 0,4 do 2,0 %, średnio około 1%. Poniżej zostały przytoczone badania wskazujące na skuteczność leków z tej grupy.

W trzech największych badaniach o podobnym protokole z udziałem 1446 chorych na cukrzycę typu 2 oceniano efektywność eksenatydu w skojarzeniu z metforminą i/lub pochodną sulfonilomocznika. Maksymalny spadek HbA<sub>1c</sub> stwierdzono dla dawki eksenatydu 2 × 10 μg w 12 tygodniu terapii i wynosił on w skojarzeniu z metforminą ΔHbA<sub>1c</sub>: -0,8%, z pochodną sulfonilomocznika ΔHbA<sub>1c</sub>: -0,9%, z metforminą i pochodną sulfonilomocznika ΔHbA<sub>1c</sub>: -1,1%. Obserwacja w otwartej części badania wydłużonej do 82 tygodni potwierdziła efektywność leku. 48% pacjentów utrzymywało wartość HbA<sub>1c</sub> < 7%. Redukcja HbA<sub>1c</sub> od wyjściowej wynosiła 1,1%. Efektywność długoterminowa została potwierdzona w trzyletniej obserwacji. Eksenetyd w formule LAR w dawce 2 mg podawanej raz w tygodniu jest bardziej efektywny w zakresie obniżania glikemii niż eksenatydy podawany dwa razy dziennie. W badaniach trzeciej fazy z eksenatydem LAR aż 50% uczestników badania osiągnęło HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,6%, a 77% HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%. W grupie 295 chorych porównano terapię eksenatydem 2 × 10 μg z eksenatydem LAR. Po 30 tygodniach terapii stwierdzono większą redukcję HbA<sub>1c</sub> w u pacjentów leczonych 1 raz w tygodniu — zmiana HbA<sub>1c</sub> -1,9% v. -1,6%. W kolejnym etapie badania podgrupa stosująca eksenatydy 2 razy dziennie zmieniła opcję leczenia na formę LAR. Po roku HbA<sub>1c</sub> spadła o 2%, a jej średnia wartość wyniosła 6,6%; 77% uczestników osiągnęło wartość HbA<sub>1c</sub> < 7% [16].

Liraglutyd poddany był 6 randomizowanym badaniom klinicznym *Liraglutide Effect and Action Diabetes* (LEAD). Zostało ono za-

kończone w 2007 roku i objęło 6500 chorych na cukrzycę typu 2 w 41 krajach; spośród zrekrutowanych, 4445 osób otrzymywało liraglutyd. Ocena efektywności i bezpieczeństwa liraglutynu w monoterapii i w połączeniu z dotychczasowymi lekami hipoglikemizującymi pozwala szeroko spojrzeć na zastosowanie tego leku w cukrzycy typu 2. W większości badań z projektu LEAD obniżenie HbA<sub>1c</sub> przekraczało 1%. Lepsze wyrównanie osiągnęli pacjenci, którzy wyjściowo mieli wyższe wartości HbA<sub>1c</sub> > 9%. U nich HbA<sub>1c</sub> obniżyła się o ponad 2% [17].

#### Wpływ na masę ciała

W badaniach klinicznych wykazano korzystny wpływ leków z grupy inkretyn na masę ciała. Otyłość jest kluczowym problemem w cukrzycy typu 2, a redukcja masy ciała to najtrudniejszy cel do osiągnięcia w leczeniu tej jednostki chorobowej, zwłaszcza że najpopularniejsze leki hipoglikemizujące (pochodne sulfonilomocznika i insulina) utrudniają redukcję masy ciała.

W przypadku liraglutynu w badaniach programu LAED (oprócz LEAD-1) stwierdzono istotną redukcję masy ciała. Maksymalny spadek masy o 3,24 kg odnotowali pacjenci w programie LEAD-6. W badaniu stwierdzono występowanie zależności — większy spadek masy ciała występował u pacjentów z wyższym wskaźnikiem masy ciała (BMI) [18]. Przeprowadzono również badanie z użyciem liraglutynu u pacjentów otyłych bez cukrzycy. Podawano tutaj liraglutyd v. placebo przez 20 tygodni i uzyskano obniżenie masy ciała o 4,8 kg, 5,6 kg, 6,3 kg, i 7,2 kg odpowiednio w grupach pacjentów stosujących liraglutyd w dawkach 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg i 3,0 mg w porównaniu z grupą otrzymującą placebo — 2,8 kg [19].

Również w przypadku eksenatydu stwierdzano korzystny wpływ na masę ciała z podobną zależnością od BMI jak w przypadku liraglutynu. W badaniach obserwowano, że maksymalny spadek masy ciała występuje

między 12. a 16. tygodniem stosowania leku, po czym dochodzi do stabilizacji wagi. Ponieważ ten okres pokrywa się z nasileniem dolegliwości związanych z efektem ubocznym stosowania leku w postaci dolegliwości gastrycznych, można połączyć ten fakt z chudnięciem. Wyniki badań przekonują jednak, że chudnięcie jest niezależnym procesem. W przeprowadzonej metaanalizie na podstawie wyników 3 badań stwierdzono, że chudli pacjenci w obu grupach stosujących lek i placebo [20].

### Wpływ na lipidogram

U chorych na cukrzycę typu 2 charakterystyczne są zaburzenia gospodarki lipidowej, a najbardziej typowy jest wzrost stężenia triglicerydów oraz frakcji LDL cholesterolu oraz obniżenie frakcji HDL cholesterolu w surowicy krwi. W trakcie stosowania zarówno eksenatydu, jak i liraglutynu stwierdzano pozytywny wpływ na stężenie triglicerydów, apolipoproteiny B, niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych oraz frakcji HDL cholesterolu [19].

### Wpływ na ciśnienie tętnicze

W 82-tygodniowym badaniu z użyciem eksenatydu stwierdzono obniżenie ciśnienia skurczowego o 6,3 mm Hg i rozkurczowego o 4,1 mm Hg. Metaanaliza programów LEAD wykazała redukcję skurczowego ciśnienia po 26 tygodniach obserwacji o 2,97 mm Hg (dawka 1,2 mg) i 2,88 (1,8 mg). Porównanie terapii obydwoma preparatami nie wykazało różnic w zakresie obniżania ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi. Mechanizm nie jest w pełni poznany, ale wydaje się niezależny od redukcji masy ciała [12, 17].

### Objawy uboczne

Najczęściej spotykanym objawem ubocznym stosowania opisywanej grupy leków są dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego — nudności, wymioty, zabu-

żenia wypróżniania (1 na 10 pacjentów). Dolegliwości pojawiają się na początku terapii i z czasem jej trwania ich siła u większości pacjentów słabnie; 2–10% pacjentów w badaniach klinicznych zaprzestało stosowania leku ze względu na występowanie objawów jelitowo-żołądkowych. Przy porównaniu dwóch preparatów dostępnych dla pacjentów objawy gastryczne są łagodniejsze w przypadku liraglutynu [21, 22].

Niepokojącym zjawiskiem odnotowanym w trakcie leczenia GLP-1 mimetykami były incydenty ostrego zapalenia trzustki. Nie można jednak stwierdzić bezpośredniej zależności ze stosowaniem tych preparatów, gdyż sam fakt występowania cukrzycy typu 2 zwiększa 3-krotnie ryzyko ostrego zapalenia trzustki [9].

### Hipoglikemia

Hipoglikemia to działanie niepożądane, które jest niejednokrotnie związane ze stosowaniem leków przeciwcukrzycowych. W trakcie terapii lekami z grupy analogów GLP-1 odnotowano jedynie epizody lekkich hipoglikemii, a ich nasilenie i częstość były związane z modelem terapii skojarzonej. Wyniki badań klinicznych wskazują, że zwiększone ryzyko hipoglikemii występuje, gdy analog GLP-1 jest połączony z innym lekiem obniżającym glikemię (pochodna sulfonylomocznika, insulina) [23].

### Wskazania rejestracyjne

Zarówno eksenatyd, jak i liraglutyn są zarejestrowane do stosowania u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika (w maksymalnych dawkach w monoterapii), u których dotychczasowa kontrola glikemii jest niewystarczająca. Kolejny zapis rejestracyjny to dołączenie do terapii dwulekowej w przypadku jej nieskuteczności. Ponadto, eksenatyd posiada wskazanie do stosowania w monoterapii w cukrzycy typu 2 [11].

▶▶ W trakcie stosowania zarówno eksenatydu, jak i liraglutynu stwierdzano pozytywny wpływ na stężenie triglicerydów, apolipoproteiny B, niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych oraz frakcji HDL cholesterolu ◀◀

▶▶ W trakcie terapii lekami z grupy analogów GLP-1 odnotowano jedynie epizody lekkich hipoglikemii, a ich nasilenie i częstość były związane z modelem terapii skojarzonej ◀◀

### PODSUMOWANIE

Analogi GLP-1 z uwagi na swój mechanizm działania oraz wynikające z niego efekty kliniczne wydają się lekami z wyboru w cukrzycy typu 2. Idealny lek przeciwhiperglykemiczny dla osób z cukrzycą typu 2 powinien charakteryzować się: długotrwałą skutecznością, niskim ryzykiem hipoglikemii, korzystnym wpływem na metabolizm lipidów i układ sercowo-naczyniowy. Ponadto, powinien ułatwiać redukcję masy ciała, być bezpieczny i dobrze tolerowany. GLP-1 mimetyki działając w momencie wzrostu poposiłkowego stężenia glukozy we krwi — skutecznie obniżają zarówno glikemię poposiłkową, jak i hemoglobinę glikozylowaną. Z uwagi na to, że działają tylko w odpowiedzi na wzrost stężenia glukozy we krwi, nie są obciążone ryzykiem hipoglikemii. Na uwagę zasługuje fakt korzystnego wpływu na regulację ciśnienia tętniczego oraz stężenie triglicerydów i frakcji HDL cholesterolu. Nie można pominąć jednego z najtrudniejszych do uzyskania celów terapeutycznych, czyli redukcji masy ciała. Żadna z dotychczas stosowanych grup leków hipoglikemizujących nie wpływała korzystnie na redukcję masy ciała.

Te dane potwierdzają fakt, że analogi GLP-1 mogą stanowić godną alternatywę dla pozostałych leków hipoglikemizujących, zwłaszcza u chorych z towarzyszącym zespołem metabolicznym. Rodzą się jednak pytania, dlaczego stężenie leku, aby wywołać efekt farmakologiczny, musi być 6–8-krotnie większe od fizjologicznych stężeń GLP-1 i czy będzie to miało znaczenie kliniczne po latach terapii. Odpowiedzi znajdziemy niewątpliwie w przyszłości.

### PIŚMIENNICTWO:

- Wild S., Roglic G., Green A. Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053.
- Resolution adopted by the General Assembly, 61/225, 20 December 2006, [http://www.un.org/ga/search/view\\_doc.asp?symbol=A/RES/61/225&Lang=E](http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/61/225&Lang=E).
- Materiał firmowe firmy Novo Nordisk, Cukrzyca Ukryta Epidemia — sytuacja w Polsce, edycja 2013; 8–9.
- Tam M. Severe hypoglycemia and risk of vascular events and death. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1410–1418.
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, <http://czasopisma.viamedica.pl/dk/article/view/37906>
- Nauck M., Stockmann F., Ebert R., Creutzfeld W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29: 46–52 Deacon, 2007; 24.
- Gallwitz B. New therapeutic strategies for the treatment of type 2 diabetes mellitus based on incretins. *Rev. Diabetic Stud.* 2005; 2: 61–69.
- Ranganath L.R. The entero-insular axis: implications for human metabolism. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2008; 46: 43–56.
- Drucker D.J. The biology of incretin hormones. *Cell Metabolism.* 2006; 3: 153–165.
- Holst J.J., Vilsbøll T., Deacon C.F. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2009; 297: 127–136.
- Strojek K. Układ inkretynowy w cukrzycy typu 2: patofizjologia i możliwości terapii. *Kreos* 2011; 71–83.
- De Fronzo R.A., Ratner R.E., Han J. Effects of exenatide on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1092–1100.
- Zinman B., Gerich J., Buse J.B. i wsp.; LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009; 32: 1224–1230.
- Marre M., Shaw J., Brändle M. i wsp.; LEAD-1 SU study group. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet. Med.* 2009; 26: 268–278.
- Nauck M., Frid A., Hermansen K. i wsp.; LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009; 32: 84–90.
- Drucker D.J., Buse J.B., Taylor K., Kendall D.M., Trautmann M., Zhuang D., Porter L. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008; 372: 1240–1250.
- Zinman B., Schmidt W.E., Moses A., Lund N., Gough S. Achieving a clinically relevant composite outcome of an HbA1c of < 7% without weight gain or hypoglycaemia in type 2 diabetes: a meta-analysis of liraglutide clinical trial program. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012; 14: 77–82.
- Buse J.B., Rosenstock J., Sesti G. LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, pa-

- rallel group, multinational, open-label trial (LEAD 6). *Lancet* 2009; 374: 39–47.
19. Astrup A., Rössner S., Van Gaal L., i wsp.; NN8022-1807 Study Group. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009; 374: 1606–1616.
  20. Horton E.S., Silberman C., Davis K.L., Berria R. Weight loss, glycemic control, and changes in cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes receiving incretin therapies or insulin in a large cohort database. *Diabetes Care* 2010; 33: 1759–1765.
  21. Gerber A. Liraglutide versus glimepirid monotherapy for type 2 diabetes (LEAD 3 mono); a randomised, 52-week, phase III, double blind, paralel treatment trial. *Lancet* 2009; 303: 473–481.
  22. Brubaker P.L. Minireview: update on incretin biology: focus on Glucagon-Like Peptide-1. *Endocrinology* 2010; 151: 1984–1989.
  23. Buse J.B., Henry R.R., Han J., i wsp. Effekts of exenatide (Exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2628–2635.