

Agoniści receptora GLP-1 czy inhibitory DPP-4: porównanie dowodów wynikających z badań klinicznych

Timothy Reid, MD

W SKRÓCIE

Badania porównawcze pokazują, że istnieją istotne różnice między i wśród agonistów receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) i inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) w odniesieniu do skuteczności obniżania glikemii, wpływu na masę ciała i na wartości ciśnienia tętniczego, a także na profil lipidowy. Nudności, biegunka, bóle i zawroty głowy często obserwowane są po stosowaniu obydwu dostępnych na rynku agonistów receptora GLP-1. Z kolei częstymi objawami obserwowanymi po zastosowaniu inhibitorów DPP-4 są zakażenia górnych dróg oddechowych zapalenie nosa i gardła oraz bóle głowy. Trwające badania dotyczące bezpieczeństwa powinny dostarczyć jasnych informacji na temat bezpieczeństwa długoterminowego ich stosowania.

Leczenie chorych na cukrzycę typu 2 w ciągu ostatnich lat staje się coraz bardziej skomplikowane. Mimo że stosowanie metforminy i modyfikacji stylu życia stały się podstawą leczenia, upraszczając wybór klinicystów w zakresie wstępnego leczenia cukrzycy typu 2, progresywny charakter choroby oznacza, że w rezultacie w celu osiągnięcia optymalnej kontroli glikemii niezbędne będzie dołączenie innych środków farmakologicznych. Jest to moment krytyczny, w którym leczenie stało się bardziej złożone ze względu na dostępność różnorodnych opcji terapeutycznych, co odzwierciedlają zalecenia – American Diabetes Association (ADA)/European Diabetes Association (EASD)¹ oraz American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology.^{2,3}

Wśród zmian w stosunku do poprzednich zaleceń warto podkreślić, że terapie oparte na stosowaniu inkretyn (np. agonistów receptora glukagonopodobnego peptydu 1 [GLP-1] i inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 [DPP-4]) stały się jednymi z podstawowych opcji terapeutycznych, przy czym agoniści receptora GLP-1 mają wyższy status w obu zestawach zaleceń. Każda z tych grup terapeutycznych, agoniści receptora GLP-1 i inhibitory DPP-4, działa w innym mechanizmie na układ inkretyn w celu regulacji homeostazy glukozy i reprezentuje unikalny sposób leczenia cukrzycy typu 2.

Timothy Reid, MD, jest lekarzem praktykującym w Mercy Diabetes Center w Janesville, Wisconsin.

Dr Reid otrzymywał wynagrodzenie/honoraria za wykłady/konsultacje od firm Amylin-Lilly, Novo Nordisk i Sanofi-Aventis.

Wybór między agonistami receptora GLP-1 i inhibitorami DPP-4

W procesie leczenia cukrzycy typu 2 przy wyborze odpowiedniej opcji terapeutycznej (uwzględniając pięć rodzajów terapii inkretynami) należy brać pod uwagę wiele czynników. Należą do nich mechanizmy regulujące homeostazę glukozy, zdolność do obniżania wartości hemoglobiny glikowanej A_{1c} (HbA_{1c}), wpływ na stężenie glukozy na czczo (fasting plasma glucose, FPG) oraz po posiłku (postprandial plasma glucose, PPG), wpływ na czynność komórek β , skutki niezwiązane z poziomem glikemii, bezpieczeństwo i tolerancja (szczególnie w odniesieniu do hipoglikemii), wpływ na masę ciała, łatwość stosowania i koszt. W celu zgłębienia tych zagadnień poniżej przedstawiono dyskusję na podstawie siedmiu opublikowanych badań klinicznych porównujących terapię opartą na stosowaniu inkretyn.

Przegląd prospektywnych badań porównawczych z zastosowaniem inkretyn

CELE I METODY

Przeszukanie bazy PubMed w maju 2011 roku doprowadziło do znalezienia siedmiu badań klinicznych, które zawierają porównanie jeden do jednego dwóch rodzajów terapii inkretynowych.⁴⁻¹⁰ W każdym z tych badań randomizowano chorych, którzy charakteryzowali się niewłaściwym wyrównaniem glikemii przy zastosowaniu terapii opartej na metforminie. Badania te przedstawiono w tabeli 1.

TABELA 1. Cele i metody badań porównawczych inkretynomimetyków

	Eksenatyd vs liraglutyd (LEAD-6)⁴	Eksenatyd vs liraglutyd (LEAD-6 faza dodatkowa)⁵	Eksenatyd vs sitagliptyna⁶	Liraglutyd vs sitagliptyna (1860-LIRA-DPP-4 i faza dodatkowa)^{7,8}	Eksenatyd vs sitagliptyna⁹	Sitagliptyna vs saksagliptyna¹⁰
Pierwotny punkt końcowy	Zmiana wartości HbA _{1c} od punktu wyjścia do 26 tygodnia	Zmiana HbA _{1c} od 26 do 40 tygodnia	Zmiana glikemii na czczo i po posiłku przez 2 tygodnie	Zmiana HbA _{1c} od wyjściowej do 26, a następnie do 52 tygodnia	Nieskorygowane 6-godzinne wahania glikemii poposiłkowej po 4 tygodniach	Zmiana HbA _{1c} od wyjściowej do 18 tygodnia
Projekt	26-tygodniowe randomizowane otwarte interwencyjno-porównawcze, grupy równoległe, wielonarodowe	14-tygodniowe, faza dodatkowa	5-tygodniowe randomizowane, z podwójnie ślepą próbą, krzyżowe, wieloośrodkowe	26-tygodniowe randomizowane otwarte interwencyjno-porównawcze, grupy równoległe, wielonarodowe; faza dodatkowa do 52 tygodnia	4-tygodniowe jednoośrodkowe randomizowane otwarte interwencyjno-porównawcze, 3-ramienne grup równoległych	18-tygodniowe wieloośrodkowe randomizowane, podwójnie ślepa próba, badanie równoważności
Badani (n)	464	389	61	665	48	801
Wiek (lata)	18-80	–	18-70	18-80	35-70	≥18
Wyjściowa HbA _{1c} (%)	7,0-11,0	–	7,0-11,0	7,5-10,0	7,0-10,0	6,5-10,0
Wyjściowe BMI (kg/m ²)	≤45	–	25-45	≤45	21,0-39,0	–
Wyjściowe leczenie	Stać, maksymalne tolerowane dawki metforminy, pochodnych sulfonilomocznika lub obu przez minimum 3 miesiące	Stać, maksymalne tolerowane dawki metforminy, pochodnych sulfonilomocznika lub obu przez co najmniej 3 miesiące	Stać leczenie metforminą	Stać leczenie metforminą ≥1500 mg/24 h przez co najmniej 3 miesiące	Stać leczenie metforminą z lub bez dodatku pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny glarginy/detemir/NPH z dodatkiem lub bez stałej dawki metforminy przez minimum 3 miesiące	Stać leczenie metforminą 1500-3000 mg/24 h przez minimum 8 tygodni
Leczenie	Wyjściowe leczenie (dawka pochodnej sulfonilomocznika powinna być zredukowana do 50%) oraz: Eksenatyd 5 µg BID przez 4 tygodnie, następnie 10 µg BID przez 22 tygodnie, lub Liraglutyd 0,6 mg QD przez tydzień, następnie 1,2 mg QD przez tydzień, następnie 1,8 mg QD przez tydzień, następnie 1,8 mg QD przez 24 tygodnie	Wyjściowe leczenie (dawka pochodnej sulfonilomocznika powinna być zredukowana do 50%) oraz: Chorzy przyjmujący eksenatyd przestawieni na liraglutyd 0,6 mg QD przez tydzień, następnie 1,2 mg QD przez tydzień, następnie 1,8 mg QD przez tydzień, następnie 1,8 mg QD przez 12 tygodni lub przyjmujący liraglutyd – kontynuacja terapii	Eksenatyd 5 µg BID przez tydzień, następnie 10 µg BID przez tydzień Sitagliptyna 100 mg QAM przez dwa tygodnie	Liraglutyd 0,6 mg QD przez tydzień, następnie 1,2 mg QD przez 25 tygodni Liraglutyd 0,6 mg QD przez tydzień, następnie 1,2 mg QD przez tydzień, następnie 1,8 mg QD przez 24 tygodnie Sitagliptyna 100 mg/24 h To samo leczenie kontynuowano do 52 tygodnia	Wyjściowe leczenie pochodną sulfonilomocznika zostało przerwane Leczenie insuliną zmieniono na glarginę, aby glikemia na czczo wynosiła ≤100 mg/dl Eksenatyd 5 µg BID przez 2 tygodnie, następnie 10 µg BID przez 2 tygodnie lub Sitagliptyna 100 mg QD Metformina + insulina glargina	Sitagliptyna 100 mg QD lub Saksagliptyna 5 mg QD

1860-LIRA-DPP-4 – 1860-Liraglutide-Dipeptyl Peptidase-4 trial, BID – dwa razy na dobę, QD – raz na dobę, QAM – codziennie rano, LEAD-6 – Liraglutide Effect and Action in Diabetes-6 trial

TABELA 2. Wyniki badań prospektywnych⁴⁻¹⁰

	Eksenatyd vs liraglutyd		Eksenatyd vs liraglutyd		Eksenatyd vs sitagliptyna		
	E 10 µg BID	L 1,8 mg QD	E 10 µg BID → L 1,8 mg QD	L 1,8 mg QD	E 5 µg BID przez tydzień, następnie 10 µg BID przez tydzień	S 100 mg QD	E 5 µg BID przez tydzień, następnie 10 µg BID przez tydzień → S 100 mg QD
HbA _{1c} (%)							
Wyjściowa	8,1	8,2	7,2	7,0	–	–	–
Zmiana	-0,8	-1,1 [†]	-0,3	-0,1	–	–	–
Glikemia na czczo (mg/dl)							
Wyjściowa	171	176	160	147	178	178	–
Zmiana	-11	-19 [†]	-16 ³	-4	-15	-19	–
Glikemia poposiłkowa (mg/dl)							
Wyjściowa	–	–	–	–	245	245	133
Zmiana	–	–	–	–	-112 [†]	-37	72
Δ Masy ciała (kg)	-2,9	-3,2	-0,93	-0,4	-0,8 [†]	-0,3	–
Δ Czynność komórek β trzustki							
Insulina na czczo (pmol/l)	-1,3	12,43 [*]	NC	NC	–	–	–
Peptyd C na czczo	-0,02	0,05	NC	NC	–	–	–
Stosunek proinsulina: insulina na czczo	-0,02	0,00	NC	NC	–	–	–
HOMA-B (%)	2,74	32,12 [†]	14,5 ²	–	–	–	–
HOMA-IR (%)	–	–	NC	NC	–	–	–
Δ Ciśnienia tętniczego (mm Hg)							
Skurczowe	-2,0	-2,5	3,8 ³	-2,2	–	–	–
Rozkurczowe	-2,0	-1,1	NC	NC	–	–	–
Δ Lipidów (mg/dl)							
Cholesterol całkowity	-4	-8	–	–	–	–	–
Cholesterol LDL	-16	-17	–	–	–	–	–
Cholesterol HDL	-2	-2	–	–	–	–	–
Triglicerydy	-20	-36 [*]	–	–	–	–	–

E – eksenatyd, GI – glargina, HOMA-B – wskaźnik czynności komórek β, HOMA-IR – wskaźnik insulinooporności, L – liraglutyd, NC – dane niepodane przez autorów sugerujące brak istotnej zmiany w stosunku do wartości wyjściowych, S – sitagliptyna, Sa – saksagliptyna, – – dane niepodane, QD – raz na dobę, BID – dwa razy na dobę

Wartości p między dwoma lekami: *p ≤ 0,05, † p ≤ 0,01, ¹p ≤ 0,005, ²p ≤ 0,001, ³p ≤ 0,0001

Wartość p w porównaniu do wartości wyjściowych: ¹p < 0,05, ²p = 0,001, ³p < 0,0001

^a Na zakończenie 26-tygodniowego badania

^b Na zakończenie 52-tygodniowego badania

^c 6-godzinne wahania poposiłkowej glikemii bez korekty (AUC BG_{0-6h})

	Liraglutyd vs sitagliptyna			Eksenatyd vs sitagliptyna			Sitagliptyna vs saksagliptyna	
	L 1,2 mg QD	L 1,8 mg QD	S 100 mg QD	E 5 µg BID przez 2 tygodnie, następnie 10 µg BID przez 2 tygodnie	S 100 mg QD	Gl	S 100 mg QD	Sa 5 mg QD
S 100 mg QD → E 5 µg BID przez tydzień, następnie 10 µg BID przez tydzień								
-	8,4	8,4	8,5	8,4	7,9	7,9	7,7	7,7
-	-1,2 ^{1a} 1,3 ^{1b}	-1,5 ^{1a} -1,5 ^{1b}	-0,9 ^a -0,9 ^b	-1,8 ¹	-1,5 ¹	-1,2 ¹	-0,6	-0,5
-	182 -34 ^{1a} -31 ^{1b}	178 -39 ^{1a} -37 ^{1b}	180 -15 ^a -11 ^b	94 12 ¹	96 12 ¹	94 -5	160 -16	160 -11
209 -76	-	-	-	606 ^{c*}	612 ^{c*}	728	-	-
-	-2,9 ^{1a} -2,8 ^{1b}	-3,4 ^{1a} -3,7 ^{1b}	-1,0 ^a -1,2 ^b	-0,9 ^{*1}	0,1	0,4	-0,4	-0,4
-	5,12 ^a -0,6 ^b	1,29 ^a 1,63 ^b	-6,77 ^a -2,27 ^b	-	-	-	-3 µmol/l	-0,5 µmol/l
-	0,09 ^{1a} 0,05 ^b	0,09 ^{1a} 0,09 ^b	-0,04 ^a 0,01 ^b	-	-	-	-0,01	-0,05
-	-0,08 ^{*a} -0,07 ^{1b}	-0,10 ^a -0,09 ^{1b}	-0,03 ^a -0,01 ^b	-	-	-	-	-
-	27,23 ^{1a} 22,58 ^{1b}	28,70 ^{1a} 25,76 ^{1b}	4,18 ^a 3,98 ^b	-	-	-	13	11
-	-1,06 ^a -1,27 ^b	-1,50 ^a -1,36 ^{1b}	-0,94 ^a -0,41 ^b	-	-	-	-	-
-	-0,55 ^a -0,37 ^b	-0,72 ^a -2,55 ^b	-0,94 ^a -1,03 ^b	-	-	-	-	-
-	-0,71 ^a -0,53 ^b	0,07 ^{*a} -0,87 ^b	-1,78 ^a -1,47 ^b	-	-	-	-	-
-	-1 ^a 0 ^b	-7 ^a -4 ^b	-1 ^a -1 ^b	-9 [†]	-11 [†]	12 ¹	-	-
-	3 ^a	2 ^a	5 ^a	-12 ¹¹	-11 ¹¹	4	-	-
-	4 ^b	4 ^b	7 ^b					
-	0 ^a	0 ^a	0 ^a	-2	-2	3	-	-
-	0 ^b	0 ^b	0 ^b					
-	-17 ^a -9 ^b	-38 ^a -30 ^b	-36 ^a -20 ^b	-	-	-	-	-

Przegląd tych badań pozwala na lepsze zrozumienie podobieństw i różnic między agonistami receptora GLP-1 (eksenatyd i liraglutyd) a inhibitorami DPP-4 (sitagliptyna i saksagliptyna). Wyniki badań przedstawiono w tabeli 2. Inhibitor DPP-4, linagliptyna, nie był uwzględniony w żadnym z tych badań, został jednak krótko omówiony na końcu artykułu.

DZIAŁANIE POLEGAJĄCE NA ZMNIĘSZENIU STĘŻENIA GLUKOZY

Wyniki badań klinicznych wykazały istotnie większą redukcję wartości HbA_{1c} w przypadku zastosowania liraglutylu w porównaniu z eksenatydem, a zastosowanie obu agonistów receptora GLP-1 przyczyniało się do większej redukcji niż w przypadku sitagliptyny.^{4,7,9} Na przykład w badaniu Buse i wsp.⁴ po 26 tygodniach istotnie większy odsetek chorych osiągnął docelowe wartości HbA_{1c} <7,0% w grupie liraglutylu (54%) niż w grupie eksenatydu (43%, $p=0,0015$). Różnica w leczeniu była większa w przypadku chorych z wyjściową wartością HbA_{1c} $\geq 10\%$, natomiast nie zależała od wyjściowych wartości BMI ani wcześniej stosowanej terapii hipoglikemizującej. Stężenie glukozy w osoczu na czczo było zmniejszone istotnie bardziej przy zastosowaniu liraglutylu raz na dobę (-29 mg/dl) w porównaniu z eksenatydem stosowanym dwa razy na dobę (-11 mg/dl, $p < 0,0001$). Glikemia poposiłkowa mierzona przez chorego po śniadaniu była jednak w większym stopniu zmniejszona w przypadku stosowania eksenatydu niż liraglutylu (oszacowana różnica terapeutyczna [estimated treatment difference, ETD] 24 mg/dl, $p < 0,0001$) i po kolacji (ETD 18 mg/dl, $p=0,0005$), podczas gdy po obiedzie różnica ta nie była istotna statystycznie.

W trakcie 14-tygodniowej fazy dodatkowej³ wśród chorych przedstawionych z eksenatydu na liraglutyl zaobserwowano dalszą redukcję wartości HbA_{1c} (-0,3%, $p < 0,0001$) w porównaniu do wyników uzyskanych w 26 tygodniu obserwacji. Wśród chorych otrzymujących liraglutyl wartości z 26 tygodnia pozostawały na tym samym poziomie.

Chociaż stosowanie przez 2 tygodnie eksenatydu dwa razy na dobę i sitagliptyny raz na dobę przyczyniło się do porównywalnej redukcji glikemii na czczo (-15 vs -19 mg/dl, $p=0,3234$), De Fronzo i wsp.⁶ zaobserwowali, że redukcja glikemii poposiłkowej była istotnie większa w przypadku eksenatydu (-112 mg/dl) w porównaniu z sitagliptyną (-37 mg/dl, $p < 0,0001$). Co więcej, chorzy, którzy przeszli z terapii sitagliptyną do grupy otrzymującej przez 2 tygodnie eksenatyd, uzyskali dalsze zmniejszenie glikemii poposiłkowej o 76 mg/dl w porównaniu do wzrostu o 73 mg/dl obserwowanego u chorych przedstawionych z eksenatydu na sitagliptynę.

Pratley i wsp.⁷ po 26 tygodniach leczenia zaobserwowali redukcję wartości HbA_{1c} o 1,2% przy zastosowaniu liraglutylu w dawce 1,2 mg/24 h, o 1,5% przy jego dawce 1,8 mg/24 h i 0,9% przy zastosowaniu sitagliptyny w dawce 100 mg/24 h ($p < 0,0001$ vs każda dawka liraglutylu). Glikemia na czczo zmniejszyła się istotnie w grupie przyjmującej 1,2 mg liraglutylu (-34 mg/dl) oraz 1,8 mg liraglutylu (-39 mg/dl) w porównaniu do sitagliptyny (-15 mg/dl; $p < 0,0001$).

Po 52 tygodniach redukcja wartości HbA_{1c} i glikemii na czczo była porównywalna do obserwowanych po 26 tygodniach we wszystkich grupach.⁸

Czterotygodniowe otwarte badanie⁹ porównywało dodatek eksenatydu lub sitagliptyny do leczenia podstawowego przy zastosowaniu stałej dawki metforminy i insuliny glarginy w celu osiągnięcia docelowej wartości glikemii na czczo ≤ 100 mg/dl. Z końcem terapii nieskorygowane 6-godzinne wahania glikemii poposiłkowej w grupie, w której do leczenia dodano eksenatyd (606 mg/dl/h) i sitagliptynę (612 mg/dl/h) były istotnie mniejsze niż w grupie leczonej metforminą i glarginą (728 mg/dl/h, $p < 0,05$ vs eksenatyd i sitagliptyna). Wartość HbA_{1c} zmniejszyła się istotnie w stosunku do wyjściowej we wszystkich trzech grupach ($p < 0,05$), z istotnie większą redukcją w grupie stosującej eksenatyd w porównaniu do leczonych metforminą i glarginą ($p < 0,05$).

Osiemnastotygodniowe badanie równoważności¹⁰ porównywało dodanie sitagliptyny w dawce 100 mg/24 h i saksagliptyny w dawce 5 mg/24 h do metforminy stosowanej w dawce 1500-3000 mg/24 h. Wartość HbA_{1c} zmniejszyła się o 0,6% w grupie leczonych sitagliptyną i o 0,5% wśród otrzymujących saksagliptynę, co wskazuje, że stosowanie saksagliptyny było nie mniej skuteczne niż sitagliptyny w terapii łączonej z metforminą.

Wyniki tych siedmiu badań porównawczych są zgodne z wynikami badań klinicznych porównujących agonistów receptora GLP-1 lub inhibitorów DPP-4 z innymi lekami hipoglikemizującymi.¹¹⁻¹⁷ Oznacza to, że stosowanie agonistów receptora GLP-1 w monoterapii lub przy dodaniu do leczenia jednym lub wieloma lekami hipoglikemizującymi jest związane ze zmniejszeniem wartości HbA_{1c} o 0,5-1,5%, czyli w większym stopniu niż redukcja o 0,5-1,0% w przypadku inhibitorów DPP-4. Istotnie większą redukcję obserwowano w przypadku liraglutylu niż eksenatydu.

Podobnie stosowanie agonistów receptora GLP-1 jest związane z większą redukcją glikemii na czczo i poposiłkowej w porównaniu do inhibitorów DPP-4. Redukcja glikemii na czczo w przypadku liraglutylu jest istotnie większa niż w przypadku eksenatydu i odwrotnie, redukcja glikemii poposiłkowej przy zastosowaniu eksenatydu jest istotnie większa niż przy zastosowaniu liraglutylu.

WPŁYW NA MASĘ CIAŁA

Wyniki siedmiu badań poświęconych stosowaniu inkretyn wykazały ogólnie te same korzyści, jakie uzyskano w badaniach porównawczych z zastosowaniem innych leków hipoglikemizujących. Bardziej konkretnie, w zależności od podstawowej terapii hipoglikemizującej w trakcie terapii agonistami GLP-1 obserwowano zmniejszenie masy ciała o 1-4 kg,^{12,18-20} natomiast stosowanie inhibitorów DPP-4 nie miało wpływu na masę ciała.^{13,21-23}

W trwającym 26 tygodni badaniu prowadzonym przez Buse i wsp.,⁴ w trakcie terapii eksenatydem i liraglutyl dem obserwowano zmniejszenie masy ciała odpowiednio o 2,9 i 3,2 kg ($p=0,2235$). Podczas 14-tygodniowej fazy dodatkowej³ chorzy przedstawieni z eksenatydu na liraglutyl uzyskali dodatkowe zmniejszenie masy ciała o 0,4 kg w porównaniu do nadal leczonych liraglutyl dem ($p=0,0089$).

W porównaniu liraglutylu z sitagliptyną, przeprowadzonym przez Pratleya i wsp.,⁷ w grupie przyjmującej 1,2 mg liraglutylu zaobserwowano zmniejszenie masy ciała o 2,9 kg, w grupie przyjmującej 1,8 mg liraglutylu uzyskano zmniejszenie o 3,4 kg, natomiast u przyjmujących sitagliptynę

zmniejszenie masy ciała wynosiło 1,0 kg ($p < 0,0001$ w porównaniu do obu dawek liraglutynu). W czasie kolejnych 26 tygodni masa ciała ustabilizowała się we wszystkich trzech grupach i po 52 tygodniach zmniejszenie masy ciała w porównaniu z wyjściową wynosiło odpowiednio 2,8, 3,7 i 1,2 kg (we wszystkich przypadkach $p < 0,0001$).⁸

W krzyżowym badaniu porównawczym eksenatyd i sitagliptyny⁶ chorzy przyjmujący eksenatyd przez 2 tygodnie przed badaniem stracili 0,8 kg, a chorzy przyjmujący sitagliptynę 0,3 kg ($p = 0,0056$). Różnica między grupą przyjmującą eksenatyd i sitagliptynę może wynikać z istotnej różnicy w ilości spożytych kalorii, jak to wykazano podczas posiłku, w czasie którego uczestnicy mogli jeść do syta (np. w grupie eksenatyd -134 kcal w porównaniu do grupy sitagliptyny +130 kcal, $p = 0,0227$).

Mimo że brak wpływu inhibitorów DPP-4 na masę ciała stanowi istotną korzyść w porównaniu z wieloma innymi lekami hipoglikemizującymi, zmniejszenie masy ciała związane ze stosowaniem agonistów receptora dla GLP-1 może być szczególnie korzystne.

WPLYW NA MARKERY SERCOWO-NACZYNIOWE

Markery sercowo-naczyniowe (np. wartości ciśnienia tętniczego i stężenia lipidów) znacznie się poprawiły przy zastosowaniu agonistów receptora GLP-1 w porównaniu z inhibitorami DPP-4. Obniżenie wartości ciśnienia skurczowego mieściło się w granicach 1-7 mm Hg w przypadku agonistów receptora GLP-1, natomiast obniżenie wartości ciśnienia rozkurczowego było porównywalne do placebo.^{4,11-12,19-20,24-26} Dane dotyczące inhibitorów DPP-4 są ograniczone.^{13,27}

Eksenatyd, 10 mg dwa razy na dobę, i liraglutyd, 1,8 mg/24 h, przyczyniły się do podobnego obniżenia ciśnienia tętniczego w ciągu 26 tygodni (odpowiednio -2,0 vs -2,5 mm Hg, $p = 0,6409$),⁴ z dalszym obniżeniem o 3,8 mm Hg u chorych przestawionych z eksenatyd na liraglutyd i 2,2 mm Hg dla pozostających w grupie liraglutynu ($p = NS$) przez kolejne 14 tygodni.⁵ Mniejsze spadki obserwowano w przypadku ciśnienia rozkurczowego.⁴ Porównanie sitagliptyny, stosowanej w dawce 100 mg, i liraglutynu w dawce 1,2 lub 1,8 mg, wykazało obniżenie ciśnienia skurczowego o < 1 mm Hg po 26 tygodniach terapii.⁷

W odniesieniu do profilu lipidowego największy wpływ obserwowano w przypadku triglicerydów, chociaż może być również obserwowana poprawa w zakresie stężenia cholesterolu LDL i HDL.^{11-13,19-20,24-27} Eksenatyd w porównaniu z sitagliptyną powodował znacznie większą redukcję stężenia triglicerydów ($p = 0,0118$),⁶ podobnie liraglutyd (w dawce 1,2 mg -17 mg/dl; w dawce 1,8 mg -38 mg/dl; sitagliptyna w dawce 100 mg -36 mg/dl, $p = NS$).⁷ W porównaniu do eksenatyd stężenie triglicerydów bardziej zmniejszyło się w grupie stosującej liraglutyd w dawce 1,8 mg/24 h (-20 vs -36 mg/dl, $p = 0,0485$) po 26 tygodniach terapii.⁴

Mimo że wpływ na omówione markery ryzyka sercowo-naczyniowego nie kwalifikuje tych leków jako pierwszego wyboru, a ich rzeczywiste kliniczne znaczenie pozostaje nieznane, ryzyko choroby sercowo-naczyniowej przy ich zastosowaniu nie wzrasta, a nawet może być zredukowane.

BEZPIECZEŃSTWO I TOLERANCJA

Wyniki badań klinicznych i doświadczenie kliniczne wykazują, że agonści receptora GLP-1 i inhibitory DPP-4 charak-

teryzują się dobrym profilem bezpieczeństwa i tolerancji. Istnieją jednak zagadnienia, o których klinicyści powinni pamiętać, zanim rozpoczną terapię z zastosowaniem agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora DPP-4. Bezpieczeństwo i tolerancja powinny być oceniane u chorego podczas każdej wizyty kontrolnej.

RYZYKO HIPOGLIKEMII

Hipoglikemia stanowi jeden z głównych problemów klinicznych lekarzy i chorych na cukrzycę typu 2. Ze względu na ich zależny od glukozy mechanizm działania (np. stymulują wydzielanie insuliny tylko w przypadku hiperglikemii) terapia oparta na inkretynach charakteryzuje się małym ryzykiem hipoglikemii. Ryzyko hipoglikemii wzrasta jednak wtedy, kiedy agonista receptora GLP-1 lub inhibitor DPP-4 dołączony zostanie do pochodnej sulfonilomocznika.

Buse i wsp.⁴ przeprowadzili trwające 26 tygodni badanie, w którym ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy drugiej osoby wystąpiła u 2 z 231 chorych leczonych eksenatydem i pochodną sulfonilomocznika. W grupie przyjmującej liraglutyd nie odnotowano żadnego przypadku. Umiarkowane hipoglikemie (stężenie glukozy we krwi < 56 mg/dl skutecznie opanowane) wystąpiły u 34% leczonych eksenatydem i 26% liraglutydem. Wśród chorych leczonych jednocześnie pochodną sulfonilomocznika epizodu umiarkowanej hipoglikemii doświadczyło 42% w trakcie przyjmowania eksenatyd, a 33% w trakcie przyjmowania liraglutynu.

W badaniu krzyżowym z zastosowaniem eksenatyd i sitagliptyny⁶ żaden chory nie doświadczył ciężkiej hipoglikemii (stężenie glukozy we krwi < 39 mg/dl). Podobnie nie obserwowano żadnego epizodu ciężkiej hipoglikemii w badaniu porównującym eksenatyd z sitagliptyną w terapii łączonej z metforminą i głarginą.⁹

W porównaniu liraglutynu i sitagliptyny⁷ epizod ciężkiej hipoglikemii odnotowano u jednego chorego leczonego liraglutydem w dawce 1,2 mg (stężenie glukozy we krwi wynosiło 65 mg/dl). W badaniu tym częstość występowania epizodów umiarkowanej hipoglikemii wynosiła 0,178 epizodu na uczestnika na rok w grupie przyjmującej liraglutyd w dawce 1,2 mg, 0,370 epizodu na uczestnika na rok w grupie przyjmującej liraglutyd w dawce 1,8 mg oraz 0,106 epizodu na uczestnika na rok w grupie leczonej sitagliptyną.

W badaniu porównawczym sitagliptyny i saksagliptyny stosowanych w terapii z metforminą nie wystąpił żaden epizod ciężkiej hipoglikemii. Hipoglikemia wystąpiła u 3% chorych w każdej z grup.¹⁰

Badania te potwierdzają wcześniejsze obserwacje wskazujące, że terapie oparte na inkretynach związane są z bardzo rzadkim występowaniem hipoglikemii, z których większość ma łagodny lub umiarkowany charakter.

INNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Nudności

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem agonistów receptora GLP-1 są przejściowe nudności, które mogą być spowodowane opóźnionym opróżnianiem żołądka. Takie nudności występują u około 57% leczonych eksenatydem¹¹ i 29% liraglutydem.¹²

Chociaż nudności ustępują po 6-8 tygodniach u większości chorych, ich częstość i ciężkość można zmniejszyć przez

stopniowe zwiększanie dawki leków. W przypadku eksenatydu leczenie powinno być rozpoczęte od 5 mg dwa razy na dobę, podawane 60 minut przed posiłkiem. Jeśli to konieczne do dalszego zmniejszania stężenia glukozy, dawkę można zwiększać do 10 mg dwa razy na dobę po miesiącu leczenia.²⁸ Terapia liraglutylem powinna być rozpoczęta bez względu na posiłki w dawce 0,6 mg/24 h, zwiększonej następnie do 1,2 mg/24 h po tygodniu. Jeśli to konieczne, dawkę można następnie zwiększyć do 1,8 mg/24 h.²⁹

Przy zastosowaniu strategii powolnego zwiększania dawki Buse i wsp. odnotowali nudności u 28% przyjmujących eksenatydy i 26% przyjmujących liraglutyl, przy czym nudności związane ze stosowaniem liraglutylu trwały krócej ($p < 0,0001$). W badaniu krzyżowym⁶ nudności wystąpiły u 34% chorych leczonych eksenatydem i 12% sitagliptyną.

W 26-tygodniowym badaniu przeprowadzonym przez Pratleya i wsp.⁷ nudności wystąpiły u 21-27% leczonych liraglutylem i 5% sitagliptyną. Podczas 26-tygodniowej fazy dodatkowej⁸ częstość występowania nudności była porównywalna we wszystkich trzech grupach i wynosiła 1-3%.

Nieswoiste działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występowały u 56% leczonych eksenatydem i 19% sitagliptyną, w obydwu przypadkach stosowanych jako terapia uzupełniająca leczenie metforminą i glarginą.⁹

Ostre zapalenie trzustki

Prawdopodobnie najbardziej niepokojącym zagadnieniem związanym ze stosowaniem eksenatydu, liraglutylu i sitagliptyny jest ostre zapalenie trzustki, którego większość przypadków opisano w raportach po wprowadzeniu leków na rynek. Ocena, czy przypadki te są związane z leczeniem, była trudna, ale objawy ustąpiły bez względu na kontynuację leczenia.¹²

W żadnym z czterech badań porównawczych opartych na inkretynach nie obserwowano przypadku ostrego zapalenia trzustki.^{4,7} Buse i wsp.⁴ obserwowali zapalenie trzustki u jednego chorego leczonego liraglutylem, który mógł bezpiecznie kontynuować terapię tym lekiem. Zapalenie trzustki zostało uznane za przewlekłe i niezwiązane ze stosowaniem liraglutylu, prawdopodobnie wystąpiło, ponieważ chorzy na cukrzycę typu 2 są 2,8 razy bardziej zagrożeni wystąpieniem zapalenia trzustki niż osoby bez cukrzycy.³⁰

W celu wyjaśnienia możliwego związku między terapią opartą na stosowaniu inkretyn a ostrym zapaleniem trzustki Food and Drug Administration (FDA) zaleciła producentom eksenatydu, liraglutylu, sitagliptyny, saksagliptyny i linagliptyny przeprowadzenie dodatkowych badań.³¹⁻³⁷ Do tego czasu eksenatydy, liraglutyl i sitagliptyna nie powinny być przepisywane chorym z zapaleniem trzustki w wywiadzie ani z czynnikami ryzyka, takimi jak kamica żółciowa, hipertriglicydemia lub uzależnienie od alkoholu.^{28-29,38}

Trwające badania dotyczące bezpieczeństwa terapii

Oprócz wymienionych wcześniej FDA zleciło także przeprowadzenie kolejnych badań w celu wyjaśnienia długoterminowego bezpieczeństwa stosowania agonistów receptora GLP-1 lub inhibitorów DPP-4. Jedno z badań odnosi się do możliwego związku z rakiem rdzeniastym tarczycy³² – na podstawie wyników raportów po wprowadzeniu do obrotu

eksenatydu³³ i badań na gryzoniach z liraglutylem.³⁴ W przeglądzie dotyczącym liraglutylu FDA oceniło, że istnieje niewielkie ryzyko dla ludzi, ponieważ zmiany u gryzoni wystąpiły przy stężeniach wielokrotnie przekraczających dawki stosowane u ludzi.³²

Dodatkowe badania wykazały, że istnieje mechanizm, w którym pośredniczy receptor dla GLP-1, który może prowadzić do hiperplazji komórek C u ludzi i w mniejszym stopniu także u myszy.³⁹ Z drugiej strony wykazano, że ekspresja receptora GLP-1 w komórkach C tarczycy u ludzi i małp jest mała i po 20 miesiącach stosowania liraglutylu w dawce ponad 60-krotnie przekraczającej dawki, na jakie narażeni są ludzie, nie doprowadziła do przerostu komórek C u małp. W dodatku u chorych otrzymujących liraglutyl przez 2 lata stwierdzono małe stężenie kalcytoniny, biomarkera raka tarczycy, znajdujące się na dolnej granicy normy.

W żadnym z czterech badań porównawczych z zastosowaniem inkretynomimetyków nie zaobserwowano przypadku raka tarczycy. Producent eksenatydu został zobowiązany do przeprowadzenia badania epidemiologicznego,³³ natomiast producent liraglutylu musi przeprowadzić badania z udziałem zwierząt i prowadzić 15-letni rejestr.³⁴ Do tego czasu stosowanie liraglutylu jest przeciwwskazane u ludzi z rakiem rdzeniastym tarczycy w wywiadzie własnym i rodzinnym.²⁹

FDA zaleciła także dodatkowe badania poświęcone bezpieczeństwu sercowo-naczyniowemu liraglutylu,³⁴ saksagliptyny³⁶ i linagliptyny⁴⁰ ze względu na nowe standardy dotyczące bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego wszystkich leków hipoglikemizujących wdrożone przez FDA po zakończeniu badań dotyczących tych trzech leków. Mimo że badania II i III fazy dotyczące stosowania liraglutylu spełniły nowe standardy, wykluczając istnienie nieakceptowanego wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego, bardziej rygorystyczne kryteria wydane po zatwierdzeniu nie zostały spełnione.³² Trwają badania zlecone przez FDA dotyczące wszystkich pięciu terapii opartych na inkretynach.^{33-36,40}

Zastosowanie przy współistnieniu niewydolności nerek

Różne drogi wydalania leków stosowanych w terapiach opartych na inkretynach mają istotne znaczenie dla dawkowania i stosowania ich wśród osób z niewydolnością nerek. Nerkowe wydalanie liraglutylu i linagliptyny jest niewielkie, dlatego dostosowanie dawki nie jest niezbędne u osób z uszkodzeniem czynności nerek, chociaż zaleca się ostrożność.^{29,31} Około 24% saksagliptyny w postaci niezmienionej eliminowane jest wraz z moczem, dlatego u osób z klirensem kreatyniny wynoszącym < 50 ml/min³⁷ zaleca się zmniejszenie dawki do 2,5 mg na dobę. Eksenatydy i sitagliptyna są eliminowane w większości przez nerki, dlatego dla osób z klirensem kreatyniny w granicach 30-49 ml/min dawka dobowo sitagliptyny powinna być zmniejszona do 50 mg, a przy klirense < 30 ml/min do 25 mg.³⁸ W przypadku eksenatydu zaleca się ostrożność przy stosowaniu u chorych z klirensem kreatyniny wynoszącym 30-50 ml/min, eksenatydy jest przeciwwskazany przy klirense kreatyniny < 30 ml/minutę.²⁸

Informacja dotycząca linagliptyny

Linagliptyna została dopuszczona do obrotu przez FDA w maju 2011 roku. Poddawana była ocenie w terapii łączonej

z metforminą.^{41,42} W trwającym 24 tygodnie badaniu chorzy, których wstępna wartość HbA_{1c} wynosiła 7,0-10,0%, zostali randomizowani do grupy otrzymującej 5 mg/24 h linagliptyny ($n=524$) lub do grupy placebo ($n=177$).⁴¹ W grupie przyjmującej linagliptynę wartość HbA_{1c} ze średniej wyjściowej 8,0-8,1% zmniejszyła się do 7,6%, natomiast w grupie placebo zwiększyła się do 8,3% ($p < 0,0001$). Podobnie glukoza na czczo z wyjściowego stężenia 169 mg/dl zmniejszyła się do 158 mg/dl w grupie linagliptyny, a w grupie placebo zwiększyła ze 166 do 180 mg/dl ($p < 0,0001$). W grupie linagliptyny glikemia w 2 h po posiłku zmniejszyła się o 49 mg/dl, a w grupie placebo zwiększyła o 18 mg/dl. Masa ciała zmniejszyła się o 0,4 kg w grupie linagliptyny i o 0,5 kg w grupie placebo. Hipoglikemia (definiowana w badaniu jako stężenie glukozy ≤ 70 mg/dl) dotyczyła 0,6% przyjmujących linagliptynę i 2,8% przyjmujących placebo. W żadnym przypadku hipoglikemii nie była potrzebna pomoc osób trzecich.

Zalecenia ogólne

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami panelu ekspertów agoniści receptora GLP-1 i inhibitory DPP-4 są przydatne w leczeniu cukrzycy typu 2 w świetle wyników pokazujących zmniejszenie wartości HbA_{1c} zarówno wśród chorych nieprzyjmujących dotychczas żadnych leków, jak i wśród leczonych innymi lekami hipoglikemizującymi. Agoniści receptora GLP-1 są przedkładani nad inhibitory DPP-4 ze względu na większą skuteczność w redukowaniu stężenia glukozy i wartości hemoglobiny glikowanej, a także ze względu na zmniejszenie masy ciała obserwowane wśród większości osób leczonych agonistami receptora GLP-1.

Ze względu na małe ryzyko hipoglikemii stosowanie agonistów receptora GLP-1 i inhibitorów DPP-4 może być szczególnie korzystne w przypadku chorych nieodczuwających objawów hipoglikemii lub dla tych, dla których hipoglikemia stanowi duży problem.

Korzystny wpływ na wartości ciśnienia tętniczego i profil lipidowy sprawia, że agoniści receptora GLP-1 i inhibitory DPP-4 mogą być szczególnie przydatne u chorych z istniejącą wcześniej chorobą układu sercowo-naczyniowego. Ponieważ nie stanowią terapii pierwszego wyboru w przypadku konieczności zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, niezbędne jest stosowanie innych leków w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego i stężenia lipidów.

Podziękowania

Koszty powstania tego artykułu zostały pokryte przez Novo Nordisk. Autor otrzymał pomoc redakcyjną od Gregory'ego Scotta, PharmD, RPh z Primary Care Educational Consortium. Autor oświadcza, że napisał ten artykuł samodzielnie i jest jedyną osobą odpowiedzialną za jego treść.

Copyright 2012 American Diabetes Association. From *Clinical Diabetes*® Vol. 30, No. 1, 2012, p. 3. Choosing GLP-1 Receptor Agonists or DPP-4 Inhibitors: Weighing the Clinical Evidence. Reprinted with permission from The American Diabetes Association.

Piśmiennictwo

- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B: Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 32:193–203, 2009.
- Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, Handelsman Y, Horton ES, Lebovitz H, Levy P, Moghissi ES, Schwartz SS: Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 15:540–559, 2009.
- Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, Handelsman Y, Horton ES, Lebovitz H, Levy P, Moghissi ES, Schwartz SS: AACE/ACE diabetes algorithm for glycemic control, 2009 [article online]. Available from <https://www.aace.com/sites/default/files/GlycemicControlAlgorithm.pdf>. Accessed 17 November 2011.
- Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, Blonde L: Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 374:39–47, 2009.
- Buse JB, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Chang CT, Xu Y, Blonde L, Rosenstock J: Switching to once-daily liraglutide from twice-daily exenatide further improves glycemic control in patients with type 2 diabetes using oral agents. *Diabetes Care* 33:1300–1303, 2010.
- DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, Guan X, Holcombe JH, MacConell L: Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, crossover study. *Curr Med Res Opin* 24:2943–2952, 2008.
- Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, Thomsen AB, Sondergaard RE, Davies M: Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 375:1447–1456, 2010.
- Pratley R, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, Garber A, Thomsen AB, Hartvig H, Davies M: One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. *Int J Clin Pract* 65:397–407, 2011.
- Arnolds S, Dellweg S, Clair J, Dain MP, Nauck MA, Rave K, Kapitza C: Further improvement in postprandial glucose control with addition of exenatide or sitagliptin to combination therapy with insulin glargine and metformin: a proof-of-concept study. *Diabetes Care* 33:1509–1515, 2010.
- Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I: 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* 26:540–549, 2010.
- Moretto TJ, Milton DR, Ridge TD, Macconell LA, Okerson T, Wolka AM, Brodows RG: Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 30:1448–1460, 2008.
- Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, Hale PM, Zdravkovic M, Bode B: Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 373:473–481, 2009.
- Scott R, Wu M, Sanchez M, Stein P: Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 61:171–180, 2007.
- DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28:1092–1100, 2005.
- Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, Zdravkovic M, Daring M, Matthews DR: 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* 32:84–90, 2009.
- Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 29:2638–2643, 2006.
- DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Gross JL, Duan RY, Ravichandran S, Chen RS: The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes on metformin alone. *Diabetes Care* 32:1649–1655, 2009.
- Nelson P, Poon T, Guan X, Schnabel C, Wintle M, Fineman M: The incretin mimetic exenatide as a monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 9:317–326, 2007.

19. Blonde L, Klein EJ, Han J, Zhang B, Mac SM, Poon TH, Taylor KL, Trautmann ME, Kim DD, Kendall DM: Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 8:436–447, 2006.
20. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, Hale PM, Zdravkovic M, Blonde L: 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* 32:1224–1230, 2009
21. Hanefeld M, Herman GA, Wu M, Mickel C, Sanchez M, Stein PP: Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 23:1329–1339, 2007.
22. Rosenstock J, Sankoh S, List JF: Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 10:376–386, 2008.
23. Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, Ravichandran S, List J, Chen R: Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 63:1395–1406, 2009.
24. Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A, Brodows R, Trautmann M: A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulphonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 50:259–267, 2007.
25. Zinman B, Hoogwerf BJ, Duran GS, Milton DR, Giaconia JM, Kim DD, Trautmann ME, Brodows RG: The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 146:477–485, 2007.
26. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simo R, on behalf of the Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group: Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 52:2046–2055, 2009.
27. Hollander P, Li J, Allen E, Chen R: Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone. *J Clin Endocrinol Metab* 94:4810–4819, 2009.
28. Amylin Pharmaceuticals: Byetta package insert. San Diego, Calif., Amylin Pharmaceuticals, 28 July 2009.
29. Novo Nordisk: Victoza package insert. Princeton, N.J., Novo Nordisk, 2011.
30. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL: Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 32:834–838, 2009.
31. Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals Tradjenta package insert. Ridgefield, Conn., Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals, 2011.
32. Parks M, Rosebraugh C: Weighing risks and benefits of liraglutide: the FDA's review of a new antidiabetic therapy. *N Engl J Med* 362:774–777, 2010.
33. U.S. Food and Drug Administration: Byetta: NDA approval: supplemental approval, 2009 [article online]. Available from www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2009/021773s009s011s017s018s022s025021919ltr.pdf. Accessed 17 November 2011.
34. U.S. Food and Drug Administration: Victoza: NDA approval, 2010 [article online]. Available from www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2010/022341s000ltr.pdf. Access: 17 November 2011.
35. U.S. Food and Drug Administration: Januvia: supplement approval, 2010 [article online]. Available from www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2010/021995s010s011s012s014ltr.pdf. Accessed 17 November 2011.
36. U.S. Food and Drug Administration: Onglyza: NDA approval, 2009 [article online]. Available from www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2009/022350s000ltr.pdf. Accessed 17 November 2011.
37. Bristol-Myers Squibb: Onglyza package insert. Princeton, N.J., Bristol-Myers Squibb, 2009.
38. Merck & Co.: Januvia package insert. Whitehouse Station, N.J., Merck & Co., 2010.
39. Bjerre KL, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ, Gotfredsen C, Egerod FL, Hegelund AC, Jacobsen H, Jacobsen SD, Moses AC, Molck AM, Nielsen HS, Nowak J, Solberg H, Thi TD, Zdravkovic M: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology* 151:1473–1486, 2010.
40. U.S. Food and Drug Administration: Tradjenta: NDA approval, 2011 [article online]. Available from www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2011/201280s000ltr.pdf. Access: 17 November 2011.
41. Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA, Woerle HJ: 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 Obes Metab* 13:65–74, 2011.
42. Forst T, Uhlig-Laske B, Ring A, Graefe-Mody U, Friedrich C, Herbach K, Woerle HJ, Dugi KA: 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* 27:1409–1419, 2010.