

Terapie inkretynowe w cukrzycy typu 2: praktyczny przegląd

Carolyn Robertson, APRN, MSN, ACNS-BC, BC-ADM, CDE

Streszczenie

Wykazano, że jednym z kluczowych elementów patofizjologii cukrzycy typu 2 jest upośledzenie układu inkretynowego. Zrozumienie jego znaczenia pozwoliło opracować nowe leki, których działanie opiera się na modyfikacji układu inkretyn. Oferują one, w porównaniu do klasycznych leków hipoglikemizujących, nowe, potencjalnie korzystne mechanizmy działania i zostały już zaakceptowane do stosowania w leczeniu cukrzycy typu 2.

Obecnie można wyróżnić dwie grupy leków inkretynowych: inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (sytagliptyna i saksagliptyna) i agonistów receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (eksenatyd i liraglutyd). Chociaż zastosowanie tych leków charakteryzują podobne korzyści – zwłaszcza małe ryzyko hipoglikemii – różnią się jednak farmakologią, skutecznością, profilem bezpieczeństwa oraz aspektami klinicznego zastosowania.

Wprowadzanie nowych form leczenia do codziennej praktyki wymaga ostrożnego uwzględnienia ich praktycznych zastosowań oraz miejsca w aktualnym modelu leczenia cukrzycy. Terapie inkretynowe u części chorych na cukrzycę typu 2 mogą się okazać szczególnie korzystne, natomiast w niewielkiej grupie chorych na cukrzycę typu 2 należy unikać tej grupy leków. Odpowiednia edukacja lekarzy i chorych na temat korzyści i zasad praktycznych terapii inkretynomimetykami wykazuje, że leki te będą jednym z cennych środków w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2.

Wprowadzenie

Cukrzycę typu 2 charakteryzuje stopniowo pogarszająca się czynność komórek β w warunkach insulinooporności tkanek obwodowych. Skutkuje to narastającą hiperglikemią oraz rozwojem towarzyszących jej powikłań cukrzycy, takich jak retinopatia cukrzycowa, nefropatia i choroby układu sercowo-naczyniowego.¹

Wczesne rozpoczęcie i intensyfikacja terapii w połączeniu z edukacją chorego zapewniającą jego aktywny i samodzielny udział w leczeniu i są kluczowymi elementami postępowania w cukrzycy typu 2.^{2,3}

Ograniczenia, jakie stwarzają aktualnie dostępne środki, są przyczyną suboptymalnej kontroli metabolicznej (2/3 chorych nie osiąga zalecanych przez standardy celów kontroli glikemii⁴), a ich stosowanie wiąże się także z wieloma działaniami niepożądanymi. Na przykład insulina, tiazolidynediony i pochodne sulfonilomocznika powodują przyrost masy ciała, co osłabia wysiłki zachęcające chorych do osiągnięcia i utrzymania prawidłowej masy ciała.⁵ Ponadto ryzyko hipoglikemii związane z dotychczasowym leczeniem może zmniejszyć zaufanie chorego oraz przestrzeganie przez niego zaleceń.⁶ Gorsze przestrzeganie zaleceń może być również spowodowane stosowaniem schematów składających się z kilku dawek w ciągu dnia oraz koniecznością prowadzenia regularnej samokontroli glukozy we krwi. Wszystkie wymienione problemy są barierą dla osiągnięcia celów leczniczych.⁷

Ostatnio stworzono nową grupę leków, która wykorzystuje wiedzę o roli układu inkretynowego w regulacji metabolizmu glukozy. Leki te pozwolą pokonać omówione powyżej ograniczenia terapii hipoglikemizującej. Z tego powodu leczenie inkretynomimetykami uważane jest przez towarzystwa diabetologiczne za wartościowy element terapii hipoglikemizującej w stopniowanym schemacie leczenia cukrzycy typu 2 prezentowanym w aktualnych standardach.²

Wprowadzenie nowych leków do codziennej praktyki klinicznej wymaga jasnego zrozumienia ich praktycznych zastosowań. Oznacza to konieczność określenia miejsca inkretynomimetyków w standardach leczenia cukrzycy typu 2, korzyści związanych z ich stosowaniem, a także wynikającego z tego ryzyka. Należy również określić, którzy chorzy odniosą

największy pożytek, a u których należy unikać ich podawania. Niniejszy artykuł stara się przedstawić te zagadnienia.

Podsumowanie terapii inkretynomimetykami

Fizjologia układu inkretyn

Układ pokarmowy w odpowiedzi na spożyty posiłek wydziela wiele hormonów, z których najważniejszymi, wpływającymi na metabolizm glukozy, są: glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1) i glukozozależny peptyd insulinotropowy (GIP). GLP-1 i GIP nazywane są hormonami inkretynowymi. Wpływają one na wiele układów regulacji, włączając w to endokrynną część trzustki.

GLP-1 i GIP stymulują zależne od stężenia glukozy wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki w odpowiedzi na glukozę, a GLP-1 dodatkowo hamuje wydzielanie glukagonu po posiłku. W warunkach fizjologicznych hormony te ograniczają wzrost glikemii poposiłkowej, a w przypadku ich braku odpowiedź trzustki na wzrost stężenia glukozy jest zmniejszona. Działanie to określono jako efekt inkretynowy, opisany po raz pierwszy w 1960 roku po obserwacji, że podobne stężenia glukozy we krwi uzyskane po podaniu doustnym glukozy powodują większe wydzielanie i stężenia insuliny w porównaniu z podaniem glukozy dożylnie.⁸ Później wykazano upośledzenie efektu inkretynowego u chorych na cukrzycę typu 2,⁹ ale aż do tej pory nie mieliśmy możliwości farmakologicznej ingerencji w ten układ.

Rozwój terapii opartych na układzie inkretynowym

Przeprowadzone badania sugerowały, że słabnący w cukrzycy typu 2 efekt inkretynowy odzwierciedla słabnącą odpowiedź trzustki na GIP, której nie kompensuje zwiększony wzrost wydzielania tego hormonu.^{10,11} Wykluczyło to zatem GIP jako potencjalną podstawę stworzenia skutecz-

nej terapii farmakologicznej. Wykazano jednak, że wlew GLP-1 w dawkach suprafizjologicznych zmniejszał hiperglikemię u chorych na cukrzycę typu 2.¹²

Natywny GLP-1 był jednak natychmiast rozkładany przez enzym dipeptydylopeptydazę 4 (DPP-4). Ten enzym, występujący w wielu tkankach, natychmiast rozszczepia szereg peptydów, włączając w to hormony inkretynowe. W wyniku tego natywny GLP-1 pozostaje niezmienny w krążeniu przez <2 minuty.¹³ Oznacza to, że GLP-1 nie może być stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2, gdyż wymagałby ciągłego wlewu. Terapeutyczna interwencja w obrębie tego systemu opierać się mogła na stworzeniu analogów GLP-1 opornych na działanie DPP-4 bądź leków hamujących działanie enzymu DPP-4. W obrębie tych kierunków stworzone zostały dwie grupy leków: analogi receptorów GLP-1 i inhibitory DPP-4.

Aktualne terapie inkretynowe: agonści GLP-1 i inhibitory DPP-4

Obecnie w Stanach Zjednoczonych liraglutyd i eksenatyd są zaakceptowanymi do stosowania agonistami receptorów GLP-1. Eksenatyd jest syntetycznym odpowiednikiem eksendyny 4 (peptyd z gruczołów ślinowych jaszczurki *Gila monster*), charakteryzującym się 53% homologią składu aminokwasów z ludzkim GLP-1.¹⁴ Liraglutyd jest analogiem ludzkiego GLP-1 charakteryzującym się 97% homologią składu aminokwasowego. Dostępnych jest również kilka leków, których mechanizm działania polega na hamowaniu aktywności enzymu DPP-4: sytagliptyna, wildagliptyna i saksagliptyna. Wildagliptyna jest zarejestrowana w Europie, ale rejestrację leku w Stanach Zjednoczonych odroczone na czas nieokreślony w celu uzupełnienia badań nad lekiem. Ze względu na fakt rejestracji sytagliptyny i saksagliptyny w Stanach Zjednoczonych poniższy artykuł koncentruje się na tych dwóch lekach.

Wyniki badań III fazy nad leczeniem inkretynami omówiono w innych publikacjach, a pełna ich prezentacja wykracza poza ramy tego artykułu. Głównie wyniki podsumowano w tabeli 1.

Praktyczne aspekty terapii inkretynomimetykami

Sposoby podawania i dawkowanie

Eksenatyd i liraglutyd, jako związki peptydowe, zostaną strawione przy podaniu doustnym, dlatego podawane są we wstrzyknięciu podskórnym w udo, brzuch lub ramię. Obydwa preparaty są dostępne

w postaci penów gotowych do wielokrotnych wstrzyknięć.

Eksenatyd dostępny jest w dawkach po 5 i 10 µg, a do każdej dawki przypisany jest oddzielny pen, wstrzykiwacz zawiera 60 dawek (co stanowi ekwiwalent 30-dniowej terapii). Eksenatyd jest częściowo oporny na DPP-4 i działa hipoglikemizująco przez 7 h,¹⁵ dlatego należy go podawać dwa razy na dobę. Rekomenduje się podawanie leku <60 minut przed śniadaniem i kolacją, aby szczyt jego stężenia pokrywał się z poposiłkowym wchłanianiem glukozy.

Liraglutyd dostępny jest w trzech dawkach: 0,6, 1,2 i 1,8 mg. Pen dla liraglutylu może podać wszystkie trzy dawki, co przy dawkowaniu 0,6, 1,2 i 1,8 mg/24 h zapewnia dostępność leku przez odpowiednio 30, 15 i 10 dni. Struktura liraglutylu różni się od natywnego peptydu GLP-1. Tworzy ją cząsteczka peptydu połączona z kwasem tłuszczowym, który z jednej strony powoduje tworzenie ograniczających tempo wchłaniania heptamerów w miejscu podania, a z drugiej zwiększa wiązanie leku przez albuminę.¹⁶ Łańcuch kwasu tłuszczowego jest również jednym z czynników odpowiedzialnych za oporność na działanie DPP-4. To sprawia, że okres półtrwania krążącego preparatu wynosi około 13 h,¹⁷ co pozwala na dawkowanie raz na dobę, niezależnie od posiłku.

Zarówno dla eksenatylu, jak i liraglutylu zaleca się rozpoczęcie terapii od najmniejszej dostępnej dawki, zwiększając ją do większych dawek odpowiednio po miesiącu lub tygodniu stosowania. Takie postępowanie zmniejsza częstość i nasilenie wymiotów.

W odróżnieniu od agonistów receptora GLP-1 inhibitory DPP-4 mogą być podawane doustnie, zwykle raz na dobę, niezależnie od posiłków. Maksymalne stężenie leku występuje w ciągu 1-2 h, a pełne hamowanie DPP-4 po 0,5 h.¹⁸ Hamowanie DPP-4 powoduje 2-3-krotny wzrost stężenia endogennie wydzielanego GLP-1, co redukuje hiperglikemię poposiłkową.^{19,20}

Terapie skojarzone

Inkretynomimetyki zostały zarejestrowane do leczenia cukrzycy typu 2 w monoterapii i w skojarzeniu z dostępnymi lekami hipoglikemizującymi. Agoniści receptora GLP-1 i inhibitory DPP-4 dobrze nadają się do leczenia skojarzonego z dostępnymi metodami leczenia cukrzycy (tab. 1).

Ponieważ pobudzenie receptora GLP-1 spowalnia opróżnianie żołądka, leczenie agonistami receptora GLP-1 może wpływać na wchłanianie przyjmowanych doustnie leków. W informacji o eksenatydzie zaznaczono więc, że leki wymagające dla swojego skutecznego działania osiągnięcia

odpowiednich stężeń w surowicy (np. doustne leki antykoncepcyjne i antybiotyki) powinny być przyjmowane ≥1 h przed podaniem eksenatylu.²¹

Podobnie dla liraglutylu informacje o leku zalecają zachowanie ostrożności przy jego stosowaniu z innymi lekami, mimo że badania nie wykazały, aby istotnie modyfikował on wchłanianie doustnie przyjmowanych leków.²² W badaniach oceniających zmianę czynności motorycznej żołądka pod wpływem liraglutylu nie odnotowano istotnej interakcji z lekami przyjmowanymi doustnie.²¹

Wyniki badań z inhibitorami DPP-4 wykazały jedynie niewiele klinicznie istotnych interakcji lub działań z lekami doustnymi.^{24,25} Sytagliptyna zwiększa biodostępność digoksyny, dlatego zaleca się monitorowanie działania i stężenia digoksyny przy jej równoczesnym podawaniu z sytagliptyną.²⁶⁻²⁸ Saksagliptyna metabolizowana jest przez cytochrom 3A4, dlatego jej dawkę należy ograniczyć do 2,5 mg przy podawaniu leków silnie hamujących działanie tego enzymu (np. ketokonazolu).²⁹

Działania niepożądane

Hipoglikemia rzadko występuje podczas leczenia agonistami GLP-1 lub inhibitorami DPP-4. Dane z prób klinicznych wskazują, że hipoglikemia występuje wtedy, gdy te leki stosowane są w połączeniu z pochodnymi sulfonilomocznika.³⁰⁻³² Najczęściej występującym działaniem niepożądanym przy stosowaniu agonistów GLP-1 są nudności. W badaniach III fazy dla eksenatylu i liraglutylu – znanych jako odpowiednio AC2993: Diabetes Management for Improving Glucose Outcomes (AMIGO, Amylin Pharmaceuticals) i Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD, NovoNordisk) – nudności występowały odpowiednio u 45-51% i 10,5-40% badanych i zależało to od dawki i innych stosowanych leków. Nudności występowały przejściowo i ustępowały typowo po miesiącu.³⁰⁻³⁸ W trakcie leczenia inhibitorami DPP-4 odnotowano częstsze występowanie bólów głowy, zapaleń zatok, zapaleń błony śluzowej nosa i gardła oraz zakażeń dróg moczowych.^{26,29}

Ponieważ agoniści GLP-1 są peptydami, w trakcie ich podawania mogą się pojawić przeciw nim przeciwciała. W badaniu AMIGO³⁰⁻³² obecność przeciwciał w niskim mianie stwierdzono u 38% leczonych eksenatydem, a u dalszych 6% miano to można określić jako wysokie. U połowy z tej grupy stwierdzono zmniejszoną reakcję glikemii na lek, co może stanowić zapowiedź utraty skuteczności leczenia u części osób. W tej sytuacji trzeba poszukać alternatywnych form leczenia.

Tabela 1. Podsumowanie wyników badań nad lekami wpływającymi na układ inkrzynowy stosowanymi w monoterapii i terapii skojarzonej

| | Terapia skojarzona | Czas trwania (tygodnie) | Redukcja HbA _{1c} w odniesieniu do wartości wyjściowych (%) | Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli HbA _{1c} < 7% | Średnia zmiana masy ciała w odniesieniu do masy wyjściowej (kg) [†] | Średnia zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego w odniesieniu do wyjściowego (mm Hg) |
|---|-------------------------------|-------------------------|--|--|--|--|
| Agoniści receptora GLP-1 | | | | | | |
| Liraglutyd 1,2 mg raz na dobę | | | | | | |
| Monoterapia ³³ | — | 52 | -0,8 | 43 | -2,1 | -2,1 |
| Terapia skojarzona ³⁴⁻³⁸ | MET, SU, TZD, MET+SU, MET+TZD | 26 | od -1,0 do -1,5 | 34-58 | od +0,3 do -2,6 | od -2,6 do -6,7 |
| Liraglutyd 1,8 mg raz na dobę | | | | | | |
| Monoterapia ³³ | — | 52 | -1,1 | 51 | -2,5 | -3,6 |
| Terapia skojarzona ³⁴⁻³⁸ | MET, SU, TZD, MET+SU, MET+TZD | 26 | od -1,0 do -1,5 | 42-54 | od -0,2 do -3,24 | od -2,3 do -5,6 |
| Eksenatyd 5 µg dwa razy na dobę | | | | | | |
| Monoterapia ⁷⁶ | — | 24 | -0,7 | 48 | -2,8 | -3,7 |
| Terapia skojarzona ³⁰⁻³² | MET, SU, MET+SU | 30 | od -0,4 do -0,6 | 27-33 | od -0,9 do -1,6 | NR |
| Eksenatyd 10 µg dwa razy na dobę | | | | | | |
| Monoterapia ⁷⁶ | — | 24 | -0,9 | 46 | -3,1 | -3,7 |
| Terapia skojarzona ³⁰⁻³² | MET, SU, MET+SU | 30 | od -0,8 do -0,9 | 34-46 | od -1,6 do -2,8 | NR |
| Inhibitory DPP-4 | | | | | | |
| Sytagliptyna 100 mg raz na dobę | | | | | | |
| Monoterapia ^{45,47,82} | — | 12-24 | od -0,5 do -0,8 | 41 | -0,2 | NR |
| Terapia skojarzona ^{46,48,50,77,78,83} | MET, SU, MET+SU, TZD | 18-30 | od -0,6 do -2,1* | 17-66* | od +1,1 do -1,3* | NR |
| Saksagliptyna 5 mg raz na dobę | | | | | | |
| Monoterapia ⁴⁰ | — | 24 | -0,5 | 38 | Bez wpływu | NR |
| Terapia skojarzona ⁴¹⁻⁴⁴ | MET, SU, TZD | 24 | od -0,6 do -2,5* | 23-60* | od +0,8 do -1,6* | -3,2 do -5,0 |

Met – metformina, SU – pochodna sulfonilomocznika, TZD – tiazolidynediony, NR – nie podano

*Osiągnięty w skojarzeniu z metofrminą w dawce do 2000 mg, sugerujący działanie addytywne.

[†]Przyrost masy ciała obserwowany w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika.

Duża zgodność składu aminokwasowego liraglutylu z natywnym GLP-1 wpływa na rzadkie występowanie, obserwowane w badaniach klinicznych, przeciwciał przeciw liraglutylowi.⁵¹ Z powyższego wynika, że liraglutyd jest mniej immunogeny w porównaniu z eksenatydem. W badaniu LEAD-6, porównującym bezpośrednio eksenatyd z liraglutylem, u 113

spośród 185 leczonych eksenatydem stwierdzono obecność przeciwciał przeciw leкови po 26 tygodniach, podczas gdy przeciwciała przeciw liraglutylowi występowały u 4 spośród 154 chorych.⁵² Pozostaje jednak do ustalenia, w jaki sposób obserwowane zjawisko wpływa na kontrolę glikemii w ramach realnej praktyki klinicznej.

Wpływem leczenia inkrzynowego na trzustkę poświęcono wiele uwagi. Ponieważ cukrzyca typu 2 zwiększa, w porównaniu z populacją ogólną, 2,8 razy ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki,⁵³ nie jest jasne, czy leki inkrzynowe mogą wywołać zapalenie trzustki, czy też zależność jest przypadkowa. W piśmiennictwie opisano jednak przypadki ostrego zapalenia

trzustki po zastosowaniu eksenatydu i sytagliptyny.^{26,54}

W badaniach LEAD liczba zapaleń trzustki była większa w grupie leczonej liraglutylem (5/2420 osób) w porównaniu z innymi terapiami (0/1717 osób), jednak szacowana częstość zapaleń trzustki, wynosząca około 0,2%, była mniejsza niż w populacji ogólnej.⁵⁵ Ze względu na możliwość związku między leczeniem inkretynami a zapaleniem trzustki należy zachować ostrożność u chorych ze zwiększonym ryzykiem zapalenia trzustki: po przebyłym zapaleniu trzustki, z kamicą pęcherzyka żółciowego, dużym stężeniem triglicerydów i alkoholizmem. Jeśli u chorego wystąpią bóle sugerujące zapalenie trzustki, takie jak ból brzucha promieniujący do pleców, do momentu przeprowadzenia odpowiednich testów diagnostycznych należy odstawić leczenie inkretynowe. Jeśli testy potwierdzą zapalenie trzustki, nie należy wracać do leczenia inkretynami.

U gryzoni podawanie liraglutylu kojarzyło się z występowaniem nowotworów tarczycy z komórek C. Wykazano, że jest to efekt klasy wszystkich agonistów receptora GLP-1.⁵⁶ W modelach szczurzych i mysich receptory GLP-1 obecne na komórkach C tarczycy pobudzane są przez

agonistów receptora, co stymuluje wydzielanie kalcytoniny, zwiększa jej ekspresję i powoduje hiperplazję komórek C. U ludzi i naczelnych ekspresja receptorów GLP-1 na komórkach C tarczycy jest znikoma. U małych 20-miesięcznych dzieci nie liraglutylem w dawkach 60-krotnie większych niż stosowane klinicznie nie powodowało hiperplazji komórek C.⁵⁶ Mimo że kliniczne znaczenie tych obserwacji nie zostało określone, zaleca się, aby chorzy otrzymujący liraglutyl zgłaszali jakiegokolwiek objawy sugerujące guza tarczycy (takie jak kaszel, chrypka, trudności w połykaniu lub oddychaniu).

Liraglutyl jest przeciwwskazany u chorych z rakiem rdzeniastym tarczycy lub rozpoznany zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (MEN 2) w wywiadzie.²² Ulotka dołączona do leku zawiera odpowiednie ostrzeżenie, prowadzony jest też, wymagany przez Food and Drug Administration, nadzór nad występowaniem nowotworów tarczycy u osób leczonych liraglutylem.

Inhibitory DPP-4 mogą z kolei upośledzać funkcje immunologiczne. DPP-4 wykazują „siostrzane” podobieństwo do innych peptydaz DPP-8 i DPP-9. Inhibitory DPP-4,

poza hamowaniem rozkładu GLP-1, mogą hamować również rozkład niektórych cytokin pełniących funkcje immunomodulujące. Leki z tej grupy w większym lub mniejszym stopniu (w zależności od selektywności enzymu) mogą wpływać na czynność układu immunologicznego.⁵⁷ Zjawiska te tłumaczą prawdopodobnie, związane z leczeniem sytagliptyną i saksagliptyną, częściej występujące infekcje nosogardła i dróg oddechowych, jak również rzadko występujące w trakcie leczenia inhibitorami DPP-4 reakcje nadwrażliwości i alergiczne.^{26,28} Do reakcji, które obserwowano u 1,5% chorych leczonych saksagliptyną, należą: anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, zespoły złuszczenia skóry, takie jak Stevensa-Johnsona. Wystąpienie ich wymaga natychmiastowego odstawienia leku.

Rzadko obserwowane, ale potencjalnie zagrażające życiu, działanie niepożądane w postaci kwasicy mleczanowej obserwowano przy stosowaniu dwuskładnikowego preparatu metforminy i sytagliptyny, co zależało od akumulacji metforminy.²⁷ Wymagane jest więc regularne monitorowanie czynności nerek i natychmiastowe odstawienie leczenia w przypadku podejrzenia kwasicy mleczanowej. Nie jest jasne, czy podobna sytuacja może się powtórzyć

Tabela 2. Bezpośrednie porównanie agonistów receptora GLP-1 i inhibitorów DPP-4

| Agoniści receptora GLP-1 | Inhibitory DPP-4 |
|--|--|
| Odtwarza farmakologiczne stężenia GLP-1 | Stężenia GLP-1 zależą od endogennego wydzielania inkretyn |
| Preparaty do podawania w postaci wstrzyknięć podskórnych raz na dobę (lirglutyd) do dwóch razy na dobę (eksenatyd) | Postać doustna raz na dobę |
| Skuteczne w monoterapii i terapii skojarzonej | Skuteczne w monoterapii i terapii skojarzonej. Dobry wybór w monoterapii u osób nietolerujących metforminy lub z upośledzeniem czynności nerek |
| Odpowiednie dla osób z nadwagą, sprzyjają istotnej utracie masy ciała | Nie wpływają znacząco na masę ciała |
| Skutecznie redukują stężenia glukozy, wpływając na jej stężenia na czczo i po posiłku | Umiarkowany wpływ redukujący na stężenia glukozy, prawdopodobnie najskuteczniej działają we wczesnych etapach choroby na glikemie poposiłkowe |
| Poprawa profilu czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego | Niewielki wpływ na markery ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego |
| Małe ryzyko hipoglikemii | Małe ryzyko hipoglikemii |
| W terapii skojarzonej może zaistnieć potrzeba redukcji dawki pochodnej sulfonylomocznika | W terapii skojarzonej może zaistnieć potrzeba redukcji dawki pochodnej sulfonylomocznika |
| Częste występowanie działań niepożądanych (nudności) | Zwiększona częstość bólów głowy, zakażeń i zmian skórnych |
| Zachować ostrożność u osób z kamicą pęcherzyka żółciowego, uzależnieniem od alkoholu, dużymi stężeniami triglicerydów i przebyłym zapaleniem trzustki | Zachować ostrożność u osób z kamicą pęcherzyka żółciowego, uzależnieniem od alkoholu, dużymi stężeniami triglicerydów i przebyłym zapaleniem trzustki |
| Wskazany pilny kontakt z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów sugerujących zapalenie trzustki (silny, nieustępujący ból brzucha promieniujący do pleców) | Wskazany pilny kontakt z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów sugerujących zapalenie trzustki (silny, nieustępujący ból brzucha promieniujący do pleców) |
| Bez konieczności modyfikacji dawek w zależności od ilości przyjmowanych pokarmów lub stężenia glukozy we krwi | Bez konieczności modyfikacji dawek w zależności od ilości przyjmowanych pokarmów lub stężenia glukozy we krwi |
| Typowo 3 stopień zwrotu kosztów (wysoki udział chorego kosztach leku – przyp. tłum.) | Typowo 3 stopień zwrotu kosztów |

przy skojarzeniu metforminy z innymi inhibitorami DPP-4.

Zastosowanie w szczególnych grupach chorych

Chorych na cukrzycę typu 2 charakteryzuje zwiększone ryzyko zaburzenia czynności nerek.³⁹ Eksenatyd jest metabolizowany i wydalany przez nerki, istnieje więc ryzyko akumulacji leku w przypadku ich niewydolności. W łagodnej lub umiarkowanej niewydolności nerek nie trzeba modyfikować dawek, ale leku nie należy podawać w schyłkowej lub zaawansowanej postaci choroby.²¹ Z drugiej strony liraglutyd, podobnie jak natywny GLP-1, metabolizowany jest przez endogenne układy enzymatyczne, dlatego klirens leku nie zależy od wydalania przez nerki.⁶⁰ Chociaż nie zaleca się modyfikacji dawek liraglutylu u chorych z niewydolnością nerek, nie ma danych klinicznych w tym zakresie. W przypadku łagodnej, umiarkowanej lub ciężkiej postaci upośledzenia czynności nerek należy zachować odpowiednią ostrożność w trakcie leczenia liraglutylem.

Inhibitory DPP-4 wydane są przez nerki, dlatego w przypadku upośledzenia czynności nerek będą się akumulować w organizmie chorych.^{20,61} Oczekiwane są wyniki leczenia saksagliptyną chorych z niewydolnością nerek. Przed wprowadzeniem do leczenia saksagliptyny zaleca się jednak ocenę czynności nerek (a następnie jej systematyczną kontrolę). Dawkę saksagliptyny należy ograniczyć do maksimum 2,5 mg/24 h u chorych z umiarkowanym lub ciężkim uszkodzeniem nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min). Podobne zalecenia dotyczą sytagliptyny, z oceną czynności nerek przed jej włączeniem, a następnie w trakcie leczenia. W przypadku umiarkowanej i ciężkiej niewydolności nerek dawkę dobową sytagliptyny należy zmniejszyć do odpowiednio 50 i 25 mg.⁶²

U chorych z dysfunkcją wątroby nie zachodzi potrzeba modyfikacji dawek liraglutylu i eksenatydu, choć jak w każdym uszkodzeniu narządowym należy zachować ostrożność.^{21,22} Badania wskazują, że również antagoniści DPP-4 mogą być stosowani bez modyfikacji dawek u osób

z niewielkim i umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby.^{24,63}

Dostępne formy terapii inkretynowej są dobrze dostosowane do leczenia chorych w starszym wieku bez konieczności uwzględniania dodatkowych aspektów bezpieczeństwa związanych z wiekiem. Nie badano ich stosowania u dzieci, więc nie są zalecane w tej grupie wiekowej. Ani leki inkretynowe będące agonistami receptora GLP-1, ani inhibitory DPP-4 nie były badane u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Można je zastosować ostrożnie w czasie ciąży, jeśli korzyści dla matki przewyższają zagrożenia dla płodu. Leki te nie są zalecane u kobiet karmiących piersią.

Najważniejsze dane porównawcze, uwagi praktyczne oraz wyniki z badań klinicznych dla tych grup leków przedstawiono w tabeli 2.

Kto odnosi największe korzyści z terapii inkretynowej?

Hipoglikemizujące działanie agonistów receptora GLP-1 i inhibitorów DPP-4 stanowi przesłankę do zastosowania ich u chorych

z nieprawidłową kontrolą metaboliczną. W miarę gromadzenia informacji o GLP-1 zdano sobie sprawę z możliwości terapeutycznych leków inkretynowych wykraczających poza wzrost wydzielania insuliny i redukcję stężeń glukozy. Te wspólne działania mogą czynić leczenie inkretynowe szczególnie zalecane dla niektórych grup chorych. Na przykład kluczową korzyścią terapii inkretynowej jest, podobnie jak dla pochodnych sulfonilomocznika, zwiększenie wydzielania insuliny, ale z kolei w przeciwieństwie do nich (podobnie jak hamowanie wydzielania glukagonu) proces ten zależy od stężenia glukozy.¹⁰ Terapia inkretynowa działa więc w sytuacji hiperglikemii, charakteryzując się przy tym małym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Terapie oparte na układzie inkretynowym przynoszą zatem jasne kliniczne korzyści chorym w podeszłym wieku oraz charakteryzującym się zwiększonym ryzykiem hipoglikemii i jej konsekwencji.⁶⁴

GLP-1 spowalnia motorykę żołądka i zwiększa uczucie sytości.⁶⁵ Stwierdzono, że GLP-1 zmniejsza apetyt nawet na czczo, sugerując, że indukowane przezeń uczucie sytości nie zależy od wpływu na opóźnione opróżnianie żołądka.⁶⁶ W badaniach klinicznych, na skutek tego mechanizmu, przy leczeniu agonistami receptora GLP-1, eksenatydem i liraglutylem, obserwowano utratę masy ciała (w zakresie 2,5-3 kg), a w przypadku leczenia inhibitorami DPP-4 zauważalna była jedynie niewielka utrata masy ciała (0-0,2 kg) (tab. 1). Terapie inkretynowe, a zwłaszcza leczenie agonistami receptora GLP-1, mogą przynieść wyraźne korzyści otyłym chorym. Chociaż nudności przy stosowaniu agonistów receptora GLP-1 mają charakter przejściowy, część chorych może preferować inhibitory DPP-4, ponieważ rzadziej powodują objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego.

Uważa się, że leczenie inkretynowe może przynieść zmniejszenie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Potencjalnie korzystne działania wykazano dla agonistów receptorów GLP-1: redukcję skurczowych wartości ciśnienia tętniczego (tab. 1), zmniejszoną ekspresję markerów procesu zapalnego w układzie naczyniowym (takich jak inhibitor aktywatora plazminogenu 1), zmniejszenie stężeń mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP), poprawę czynności rozkurczowej naczyni, a także ochronę mięśnia sercowego w okresie poreperfuzyjnym niedokrwienia.

W badaniach kontrolowanych placebo nad liraglutylem (LEAD 1-6, Novo Nordisk), 1,8 mg liraglutylu znacząco redukowało czynniki ryzyka chorób układu

sercowo-naczyniowego, wliczając do nich stężenie cholesterolu całkowitego (-5,1 mg/dl), cholesterolu LDL (-7,8 mg/dl), triglicerydów (-17,8 mg/dl), BNP (-12%), białka C reaktywnego oznaczanego metodą wysokiej czułości (-23,1%) (dla wszystkich obserwacji $p < 0,01$).⁶⁸ Podobne badania nad eksenatydem również potwierdziły poprawę profilu biomarkerów w zakresie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego oraz redukcję ciśnienia tętniczego.^{69,70} Takie obserwacje pozwalają mieć nadzieję, że terapie oparte na GLP-1 mogą być szczególnie korzystne u chorych na cukrzycę typu 2 charakteryzujących się zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Wyniki ostatnio przeprowadzonej retrospektywnej analizy obejmującej >12 000 osób leczonych eksenatydem lub sytagliptyną wykazały, że korzystny wpływ tych leków na biomarkery zagrożenia chorobami układu krążenia, a także na redukcję masy ciała i kontrolę glikemii jest widoczny również w codziennej praktyce, poza obszarem badań klinicznych.⁷¹

Jednym z najbardziej zachęcających elementów terapii bazującej na inkretynach jest możliwość oszczędzenia czynności komórek β . Apoptoza komórek β odgrywa jedną z głównych ról w powstawaniu niedoboru insuliny i progresji cukrzycy typu 2. Czynność komórek β w momencie rozpoznania cukrzycy typu 2 jest zredukowana o 50%.^{1,72} Badania na zwierzętach i *in vitro* wykazały, że pobudzenie receptorów GLP-1 nasila proliferację komórek β trzustki i ma wobec nich działanie anty-apoptotyczne.^{13,73,74} Leki zwiększające pobudzenie receptorów GLP-1 mogą zmniejszyć progresję cukrzycy typu 2.

Badania kliniczne zarówno w odniesieniu do agonistów receptora GLP-1, jak i inhibitorów DPP-4 potwierdziły poprawę czynności komórek β wyrażającą się korzystnym współczynnikiem proinsuliny do insuliny oraz poprawą wskaźnika HOMA-B.^{37,45,47,48,75-78} Obserwacje te są jednak poczynione w trakcie aktywnej terapii i nie jest jasne, czy wiążą się z trwałym rezultatem oraz jak odnoszą się do samej progresji cukrzycy typu 2.

Bezpośrednie porównania terapii inkretynowych

Niewiele prób klinicznych porównywało bezpośrednio terapie inkretynowe. W jednej z części badań nad liraglutylem (LEAD-6), 1,8 mg liraglutylu stosowanego raz na dobę porównano z 10 μ g eksenatydu podawanymi 2 razy na dobę.³⁷ Obydwa leki dołączono do metforminy i/lub sulfonilomocznika u 464 chorych i podawano

przez 26 tygodni. W tym badaniu liraglutyl powodował większą redukcję wartości HbA_{1c} w porównaniu z eksenatydem (-1,1 vs -0,8%, $p < 0,0001$, przy wyjściowej wartości $HbA_{1c} \sim 8,2\%$), większa liczba chorych uzyskała wartości $HbA_{1c} < 7,0\%$ (54 vs 43%, $p < 0,01$). Nie stwierdzono istotnej różnicy w redukcji masy ciała między liraglutylem i eksenatydem (odpowiednio -3,2 vs -2,9 kg), ani w redukcji skurczowego ciśnienia tętniczego (odpowiednio -2,5 vs -2,0 mm Hg). Ocena HOMA-B wykazała większą poprawę czynności komórek β trzustki dla leczenia liraglutylem ($p < 0,0001$). Liraglutyl był również lekiem lepiej tolerowanym, z mniejszą częstością uporczywych nudności, a także rzadszym występowaniem łagodnych hipoglikemii (1,9 vs 2,6 epizodu/pacjenta/rok, $p = 0,013$). Odnotowano tylko dwa epizody ciężkiej hipoglikemii, obydwa u leczonych eksenatydem w połączeniu z pochodnymi sulfonilomocznika.

Jako przedłużenie programu LEAD-6 badanych przestawiano z eksenatydu na liraglutyl w dawce 1,8 mg podawany raz na dobę lub kontynuowano terapię liraglutylem dodatkowo przez 14 tygodni. W grupie, w której eksenatydu zamieniono na liraglutyl, odnotowano dalszą redukcję wartości HbA_{1c} (-0,32%), stężenia glukozy na czczo (-16,2 mg/dl), masy ciała (-0,9 kg) i ciśnienia skurczowego (-3,8 mm Hg) ($p < 0,0001$).⁷⁹

Sytagliptynę porównywano w krótkiej krzyżowej próbie klinicznej z eksenatydem, po dwa tygodnie na etap.⁸⁰ Był to zbyt krótki okres, aby porównać wpływ leków na wartość HbA_{1c} , ale obydwa leki w podobnym stopniu wpływały na glikemię na czczo, natomiast glikemia poposiłkowa była istotnie mniejsza w trakcie terapii eksenatydem (133 vs 208 mg/dl, $p < 0,0001$). Po przestawieniu chorych z eksenatydu na sytagliptynę obserwowano wzrost glikemii poposiłkowej o 73 mg/dl, ale przy zamianie sytagliptyny na eksenatydu stwierdzano spadek glikemii poposiłkowej o 76 mg/dl. Eksenatydu hamował ponadto wydzielanie glukagonu i opróżnianie żołądka, w większym stopniu zmniejszając dobowe spożycie kalorii w porównaniu z sytagliptyną (-134 vs +130 kcal, $p = 0,02$).

W jednym z ostatnich randomizowanych badań z aktywną kontrolą dawki 1,2 i 1,8 mg liraglutylu ($n = 221$) porównano z leczeniem doustnym 100 mg sytagliptyny ($n = 219$). Leki przez 26 tygodni stosowano u chorych na cukrzycę typu 2,⁸¹ w skojarzeniu z uprzednio stosowaną metforminą lub pochodną sulfonilomocznika. Ponieważ liraglutyl dawkowany jest raz na dobę, próba miała charakter otwar-

ty. Obydwie analizowane dawki liraglutylu skuteczniej zmniejszały wartość HBA_{1c}, (dawka 1,2 mg o 1,24% i 1,8 mg o 1,5%) w porównaniu z sytagliptyną, która powodowała zmniejszenie wartości HBA_{1c} o 0,9%. Odpowiednie różnice w średnich redukcjach wartości HBA_{1c} dla dawki 1,2 i 1,8 mg liraglutylu w odniesieniu do sytagliptyny wyniosły odpowiednio -0,6% ($p < 0,0001$) i -0,34% ($p < 0,0001$). Średnia utrata masy ciała w trakcie leczenia również była większa dla liraglutylu niż sytagliptyny ($p < 0,0001$). Uzyskana średnia redukcja masy na korzyść liraglutylu w porównaniu z sytagliptyną wyniosła 1,9 kg dla dawki 1,2 mg i 2,42 kg dla 1,8 mg liraglutylu. Nudności występowały częściej w trakcie leczenia liraglutylem (21-27%) niż sytagliptyną (5%). Częstość epizodów hipoglikemii była mała i porównywalna w obu grupach.

Podsumowanie

Terapie wpływające na układ inkretynowy zapewniają dostęp do nowej klasy leków skutecznie zmniejszających stężenie glukozy. Badania kliniczne wykazały, że mogą one być bezpiecznie stosowane w połączeniu z dotychczas dostępnymi lekami doustnymi. Brakuje jednak badań nad zastosowaniem tych leków w połączeniu z insuliną. Dodatkowe korzyści terapii inkretynowych, takie jak małe ryzyko hipoglikemii, redukcja ciśnienia tętniczego, a także redukcja masy ciała czynią je szczególnie użytecznymi u chorych obciążonych zwiększonym ryzykiem hipoglikemii, z nadciśnieniem tętniczym i otyłością.

Ponieważ inhibitory DPP-4 wymagają endogennego wydzielania GLP-1, wydaje się prawdopodobne, że są najbardziej użyteczne u chorych z zachowaną częściową czynnością komórek β . Ochronny wpływ inhibitorów DPP-4 i agonistów receptora GLP-1 wskazuje, że chory na cukrzycę mogą odnieść korzyści z ich wczesnego zastosowania w terapii.

Niewiele badań porównywało bezpośrednio inhibitory DPP-4 i agonistów GLP-1. Dostępne dane wskazują natomiast, że agoniści receptora GLP-1 skuteczniej redukują stężenia glukozy, wykazując dodatkowe korzyści, takie jak redukcja masy ciała i ciśnienia tętniczego. Na korzyść DPP-4 przemawia doustna droga podania leku oraz dobra tolerancja. Jak już wspomniano wcześniej, skuteczność ich działania ograniczona jest endogennym wydzielaniem GLP-1. Najlepsze wyniki uzyskuje się wtedy, gdy leki łączy się z metforminą.

Zakres dostępnych terapii wpływających na układ inkretynowy w Stanach

Zjednoczonych się zwiększył, a zwiększająca się częstość ich stosowania w cukrzycy uzasadnia konieczność zrozumienia ich użyteczności.

Diabetes Spectrum, Vol. 24, No. 1, 2011, p. 26, Incretin-Related Therapies in Type 2 Diabetes: A Practical Overview.

Piśmiennictwo

- 1 U.K. Prospective Diabetes Study Group: Overview of 6 years therapy of type 2 diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 44:1249–1258, 1995
- 2 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes: 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
- 3 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
- 4 Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC: Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 291:335–342, 2004
- 5 Russell-Jones D, Khan R: Insulin-associated weight gain in diabetes: causes, effects, and coping strategies. *Diabetes Obes Metab* 9:799–812, 2007
- 6 Zammitt NN, Frier BM: Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care* 28: 2948–2961, 2005
- 7 Davies M: The reality of glycemic control in insulin treated diabetes: defining the clinical challenges. *Int J Obes Relat Metab Disord Suppl* 2:S14–S22, 2004
- 8 Elick H, Stimmler L, Hlad CJ Jr, Arai Y: Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 24:1076–1082, 1964
- 9 Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W: Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 29:46–52, 1986
- 10 Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W: Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 36:741–744, 1993
- 11 Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ: Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese type II diabetic patients. *Diabetologia* 45:1111–1119, 2002
- 12 Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ: Determinants of the effectiveness of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes. *Clin Endocrinol Metab* 86:3853–3860, 2001
- 13 Drucker DJ, Nauck MA: The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 368:1696–1705, 2006
- 14 Chen YE, Drucker DJ: Tissue-specific expression of unique mRNAs that encode proglucagon-derived peptides or exendin 4 in the lizard. *J Biol Chem* 272:4108–4115, 1997
- 15 Kolterman OG, Kim DD, Shen L, Ruggles JA, Nielsen LL, Fineman MS, Baron AD: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am Health Syst Pharm* 62:173–181, 2005
- 16 Steensgaard DB, Thomsen JK, Olsen HB, Knudsen LB: The molecular basis for the delayed absorption of the once-daily human GLP-1 analogue, liraglutide [abstract]. *Diabetes* 57(Suppl. 1):552-P 2008
- 17 Elbrønd B, Jakobsen G, Larsen S, Agersø H, Jensen LB, Rolan P, Sturis J, Hatorp V, Zdravkovic M: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of a single-dose of NN2211, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, in healthy male subjects. *Diabetes Care* 25:1398–1404, 2002
- 18 Ahrén B: Emerging dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of diabetes. *Exp Opin Emerg Drugs* 13:593–607, 2008
- 19 Bergman AJ, Stevens C, Zhou Y, Yi B, Laethem M, De Smet M, Snyder K, Hilliard D, Tanaka W, Zeng W, Tanen M, Wang AQ, Chen L, Winchell G, Davies MJ, Ramael S, Wagner JA, Herman GA: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in healthy male volunteers. *Clin Ther* 28: 55–72, 2006
- 20 Herman GA, Stevens C, Van Dyck K, Bergman A, Yi B, De Smet M, Snyder K, Hilliard D, Tanen M, Tanaka W, Wang AQ, Zeng W, Musson D, Winchell G, Davies MJ, Ramael S, Gottesdiener KM, Wagner JA: 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 doses. *Clin Pharmacol Ther* 78:675–688, 2005
- 21 Amylin Pharmaceuticals: BYETTA package insert, 2008. Available online from <http://pi.lilly.com/us/byetta-pi.pdf>. Accessed 22 September 2010
- 22 Novo Nordisk: Victoza package insert, 2010. Available online from http://www.victoza.com/pdf/Victoza_Combopi_5.24.pdf. Accessed 22 September 2010
- 23 Malm-Erfjält M, Ekblom M, Brøndsted L, Vouis J, Lennernäs H, Zdravkovic M: A randomised, double-blind, cross-over trial investigating the effect of liraglutide on the absorption pharmacokinetics of concomitantly administered oral drugs in healthy subjects [abstract]. *Diabetes* 57(Suppl. 1):A566, 2008
- 24 Scheen AJ: Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 12:648–658, 2010
- 25 Pham DQ, Nogid A, Plakogiannis R: Sitagliptin: a novel agent for the management of type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 65:521–531, 2008
- 26 Merck: JANUVIA safety & tolerability information, 2009. Available online from http://www.januvia.com/sitagliptin/januvia/hcp/januvia/safety_and_tolerability/safety_and_tolerability.jsp?WT.svl=2. Accessed 22 September 2010
- 27 Merck: JANUMET safety & tolerability information, 2009. Available online from http://www.januvia.com/sitagliptin/januvia/hcp/januvia/safety_and_tolerability/safety_and_tolerability.jsp?WT.svl=2. Accessed 22 September 2010
- 28 Miller JL, Migoya E, Talaty JE, Bergman AJ, Xu Y, Zheng W, Gutierrez J, Wagner JA, Herman GA: The effect of MK-0431 on the pharmacokinetics of digoxin after concomitant administration for 10 days in healthy subjects [abstract]. *Clin Pharmacol Ther* 24: P1-65, 2006
- 29 Bristol Myers Squibb: Onglyza package insert, Princeton, NY, Bristol Myers Squibb, 2009
- 30 Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD; Exenatide-113 Clinical Study Group: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:2628–2635, 2004
- 31 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
- 32 Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, Baron AD: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 28:1083–1091, 2005
- 33 Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Patzi H, Olvera-Alvarez I, Hale PM, Zdravkovic M, Bode B; LEAD-3 (Mono) Study Group: 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

34 Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, Zdravkovic M, Düring M, Matthews DR; 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* 32:84–90, 2009

35 Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, Zdravkovic M, Le Thi TD, Colagiuri S; LEAD-1 SU Study Group: Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes. *Diabet Med* 26: 268–278, 2009

36 Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simó R; 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

37 Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, Blonde L; LEAD-6 Study Group: Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 374:39–47, 2009

38 Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, Hale PM, Zdravkovic M, Blonde L; 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* 32:1224–1230, 2009

39 Rosenstock J, Sankoh S, List JF: Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 10:376–386, 2008

40 Rosenstock J, Aguilar-Salinas C, Klein E, Nepal S, List J, Chen R; CV181-011 Study Investigators: Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 25:2401–2411, 2009

41 Jadzinsky M, Pfützer A, Paz-Pacheco E, Xu Z, Allen E, Chen R; CV181-039 Investigators: Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 11:611–622, 2009

42 DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Gross JL, Duan RY, Ravichandran S, Chen RS; the Saxagliptin 014 Study Group: 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

43 Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, Ravichandran S, List J, Chen R; CV181-040 Investigators: 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

44 Hollander P, Li J, Allen E, Chen R; CV181-013 Investigators: 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

45 Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H; Sitagliptin Study 023 Group: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 49:2564–2571, 2006

46 Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE; Sitagliptin 036 Study Group: Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30:1979–1987, 2007

47 Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE; Sitagliptin Study 021 Group: Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29: 2632–2637, 2006

48 Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G; Sitagliptin Study 020 Group: 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

49 Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulphonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 9:194–205, 2007

50 Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatruda JM, Langdon RB, Stein PP, Alba M: Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 24:537–550, 2008

51 Seino Y, Rasmussen MF, Zdravkovic M, Kaku K: Dose-dependent improvement in glycemia with once-daily liraglutide without hypoglycemia or weight gain: a double-blind, randomized controlled trial in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 81:161–168, 2008

52 Buse J, Montanya E, Sesti G, Brett J, Solberg H, Rosenstock J, Nauck M, Holst J: Frequency and magnitude of antibody formation are lower with liraglutide than exenatide: LEAD-6 Results (Abstract 676). Presented at the 70th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, Orlando, Fla., 2010

53 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

54 U.S. Food and Drug Administration: Information for healthcare professionals: acute pancreatitis and sitagliptin (marketed as Januvia and Janumet), 2009. Available online from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm183764.htm>. Accessed 22 September 2010

55 European Medicines Agency: Scientific discussion on exenatide, 2006. Available online from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000698/WC500051842.pdf. Accessed 22 September 2010

56 Bjerre Knudsen L, Madsen IW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ, Gotfredsen C, Egerod FL, Hegelund AC, Jacobsen H, Jacobsen SD, Moses AC, Mølk 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

57 Lankas GR, Leiting B, Roy RS, Eiermann GJ, Beconi MG, Biftu T, Chan CC, Edmondson S, Feeney WP, He H, Ippolito DE, Kim D, Lyons KA, Ok HO, Patel RA, Petrov AN, Pryor KA, Qian X, Reigle L, Woods A, Wu JK, Zaller D, Zhang X, Zhu L, Weber AE, Thornberry NA: Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. *Diabetes* 54:2988–2994, 2005

58 Amori RE, Lau J, Pittas AG: Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 298:194–206, 2007

59 Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR; UKPDS Study Group: Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 55:1832–1839, 2006

60 Bjørnsdottir I, Olsen A, Larsen U, Helleberg H, Vanggaard J, Oosterhuis B, van Lier J, Zdravkovic M, Malm-Erfjält M: Metabolism and excretion of the once-daily human GLP-1 analogue liraglutide in healthy subject and its in vitro degradation by dipeptidyl peptidase IV and neutral endopeptidase [abstract]. *Diabetologia* 51(Suppl. 1):S356, 2008

61 Deacon CF, Holst JJ: Saxagliptin: a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Adv Ther* 26:488–499, 2009

62 Bergman AJ, Cote J, Yi B, Marbury T, Swan SK, Smith W, Gottesdiener K, Wagner J, Herman GA: Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care* 30:1862–1864, 2007

63 Patel C, Castaneda L, Frevert U, Li L, Kornhauser DM, Boulton DW: Single-dose pharmacokinetics and safety of saxagliptin in subjects with hepatic impairment compared with healthy subjects [abstract]. *Diabetes* 57 (Suppl. 1):A566, 2008

64 Lassmann-Vague V: Hypoglycaemia in elderly diabetic patients. *Diabetes Metab* 31(Suppl. 1):S553–S557, 2005

65 Chaudhri O, Small C, Bloom S: Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 361:1187–1209, 2006

66 Gutzwiller JP, Drewe J, Göke B, Schmidt H, Rohrer B, Lareida J, Beglinger C: Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. *Am J Physiol* 276: R1541–R1544, 1999

67 Sulistio M, Carothers C, Mangat M, Lujan M, Oliveros R, Chilton R: GLP-1 agonist-based therapies: an emerging new class of antidiabetic drug with potential cardioprotective effects. *Curr Atheroscler Rep* 11:93–99, 2009

68 Plutzky J, Garber A, Falahati A, Toft AD, Poulter NR: Meta-analysis demonstrates that liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, significantly reduces lipids and other markers of cardiovascular risk in T2D [abstract]. *Diabetologia* 52(Suppl. 1):A762–P, 2009

69 Nielsen LL, Okerson T, Holcombe J, Hoogwerf B: Effects of exenatide on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2:255–260, 2008

70 Bunck MC, Diamant M, Eliasson B, Cornér A, Shaginian RM, Heine RJ, Taskinen MR, Yki-Järvinen H, Smith U: Exenatide affected circulating cardiovascular risk biomarkers independently of changes in body composition. *Diabetes Care* 33:1734–1737, 2010

71 Horton ES, Silberman C, Davis KL, 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* 33:1759–1765, 2010

72 Lupi R, Del Prato S: Beta-cell apoptosis in type 2 diabetes: quantitative and functional consequences. *Diabetes Metab* 34(Suppl. 2):S56–S64, 2008

73 Bregenholt S, Moldrup A, Knudsen LB, Petersen JS: The GLP-1 derivative NN2211 inhibits cytokine-induced apoptosis in primary rat beta-cells [abstract]. *Diabetes* 50(Suppl. 2):A31, 2001

74 Drucker DJ: Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. *Mol Endocrinol* 17:161–171, 2003

75 Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowles CL, Holcombe JH, Wintle ME, Maggs DG: Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 24: 275–286, 2008

76 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

77 Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P; Sitagliptin Study 019 Group: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 28:1556–1568, 2006

78 Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P; Sitagliptin Study 035 Group: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4

inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 9:733–745, 2007

79 Buse JB, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Chang CT, Xu Y, Blonde L, Rosenstock J; Liraglutide Effect Action in Diabetes-6 Study Group: 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

80 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, cross-over study. *Curr Med Res Opin* 24:2943–2952, 2008

81 Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, Thomsen AB, Søndergaard RE, Davies M; 1860-LIRA-DPP-4 Study Group: Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 375:1447–1456, 2010

82 Hanefeld M, Herman GA, Wu M, Mickel C, Sanchez M, Stein PP; Sitagliptin Study 014 Investigators: 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

83 Scott R, Loeyes T, Davies MJ, Engel SS; Sitagliptin Study 801 Group: Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 10: 959–969, 2008

Carolyn Robertson, APRN, MSN, ACNS-BC, BC-ADM, CDE, jest zastępcą dyrektora w New York Diabetes Program i wyspecjalizowaną w opiece diabetologicznej pielęgniarzką kliniczną w University of California – Los Angeles Gonda Diabetes Center.