

Leki działające na układ inkretynowy w terapii cukrzycy typu 2

Drugs acting on the incretin system in the treatment of type 2 diabetes mellitus

Iwona Smolarek, Anna Jabłecka

Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Cukrzyca typu 2 dotyczy coraz większej liczby osób i stała się problemem społecznym. Pomimo dostępności dużej liczby leków hipoglikemizujących, stosowanych w mono- i politerapii, kontrola glikemii u wielu pacjentów jest nadal niezadowalająca. Istnieje więc konieczność poszukiwania nowych leków, szczególnie takich, których działanie naśladuje procesy fizjologiczne zachodzące w organizmie ludzkim. W ostatniej dekadzie do leczenia cukrzycy typu 2 zostały wprowadzone 2 grupy leków działających na układ inkretynowy – GLP-1 mimetyki i inhibitory DPP-4. Leki te mają działanie pleiotropowe – poza działaniem na gospodarkę węglowodanową wykazują również korzystne działanie na układ sercowo-naczyniowy, ośrodkowy układ nerwowy oraz powodują obniżenie masy ciała lub przynajmniej wykazują wpływ neutralny. Ponadto są to leki dobrze tolerowane przez pacjentów i nie powodują poważnych działań niepożądanych. (*Farm Współ 2016; 9: 61-66*)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, układ inkretynowy, GLP-1 mimetyki, inhibitory DPP-4

Summary

Type 2 diabetes refers to a growing number of people and has become a social problem. Despite the availability of a large number of hypoglycemic drugs, used in mono- and polytherapy, glycemic control is still unsatisfactory in many patients. There is therefore a need to search for new drugs, particularly those which imitate action of physiological processes in the human body. In the last decade two groups of drugs acting on the incretin system, GLP-1 mimetics and DPP-4 inhibitors, were introduced for the treatment of type 2 diabetes. These drugs have pleiotropic effects - beyond the action on carbohydrate metabolism they have also beneficial influence on the cardiovascular system, central nervous system and cause weight loss, or at least have a neutral impact on body weight. In addition, the drugs are well tolerated by patients, and do not cause serious side effects. (*Farm Współ 2016; 9: 61-66*)

Keywords: type 2 diabetes, incretin system, GLP-1 mimetics, DPP-4 inhibitors

Wstęp

Cukrzyca jest grupą chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wywołaną zaburzeniami wydzielania insuliny, działania insuliny lub obydwoma tymi nieprawidłowościami. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością wielu narządów, szczególnie serca i naczyń krwionośnych, nerek, nerwów i wzroku. Uwzględniając czynniki etiologiczne rozróżniamy kilka typów cukrzycy: cukrzyca typu

1 – spowodowana zniszczeniem komórek β trzustki przez proces immunologiczny lub nieustalony (idiopatyczny), zwykle prowadzący do całkowitego niedoboru insuliny, cukrzyca typu 2 – rozwijająca się w wyniku insulinooporności i względnego niedoboru insuliny, co prowadzi do upośledzenia wydzielania insuliny z trzustki, cukrzyca o znanej etiologii – powodowana przez defekty genetyczne czynności komórek β trzustki lub działania insuliny (np. cukrzyca MODY) i tzw. wtórna cukrzyca, wywołana najczęściej przez choroby

części zewnątrzwydzielniczej trzustki oraz endokrynopatie (m.in. nadczynność tarczycy, akromegalia, zespół Cushinga itd.), a także leki lub inne substancje chemiczne (np. glikokortykosterydy, diazoksyd, hormony tarczycy itd.) oraz cukrzyca ciężarnych [1,2].

Cukrzyca dotyczy coraz większej liczby osób i stała się chorobą społeczną. Chorobowość w Polsce szacuje się w przypadku cukrzycy typu 1 na 0,3%, a w cukrzycy typu 2 na 1,6-3,7%. Zapadalność w Polsce, podobnie jak w większości krajów ciągle wzrasta i przewiduje się, że w 2030 roku na świecie będzie około 360 mln osób z cukrzycą [3].

Celem leczenia cukrzycy jest ustąpienie objawów cukrzycy z zachowaniem odpowiedniej jakości życia, zmniejszenie ryzyka rozwoju późnych powikłań oraz wydłużenie życia chorych. Cele te osiąga się przez właściwą kontrolę stężenia glukozy we krwi. Leczenie polega na stosowaniu diety oraz leków przeciwcukrzycowych. Podział etiologiczny cukrzycy jest bardzo istotny, ponieważ determinuje rodzaj stosowanej terapii. W cukrzycy typu 1 chorzy bezwzględnie wymagają leczenia insuliną. W przypadku cukrzycy typu 2 leczenie musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia. Obniżanie hiperglikemii musi uwzględniać oba mechanizmy patogenetyczne cukrzycy typu 2, czyli insulinooporność i upośledzenie wydzielania insuliny. Pomimo dużej liczby leków doustnych stosowanych w mono- i politerapii, kontrola glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 jest nadal niezadowalająca. Wiele leków doustnych sprzyja przyrostowi masy ciała, nasileniu hiperinsulinemii czy wystąpieniu objawów hipoglikemii. Insulinoterapia, która stosowana jest w przypadku nieskuteczności leków doustnych, jest często nieakceptowana przez pacjentów z cukrzycą t. 2, gdyż wymaga wykonywania iniekcji i intensyfikację prowadzenia samokontroli oraz również zwiększa ryzyko hipoglikemii. Stąd konieczność poszukiwania nowych substancji, których działanie naśladuje procesy fizjologiczne zachodzące w organizmie ludzkim [4,5].

Efekt inkretynowy

W latach 60. ubiegłego wieku stwierdzono, że wydzielanie insuliny w odpowiedzi na doustne podanie glukozy jest dużo silniejsze niż na jej podanie dożylnie – jest to zjawisko inkretynowe. Pod wpływem doustnie podanej glukozy dochodzi do sekrecji glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1 – *glucagon-like peptide-1*) przez komórki błony śluzowej jelit (jego stężenie

wzrasta ponad sześciokrotnie) oraz glukozozależnego peptydu insulinotropowego (*GIP – glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) [6]. Oba te hormony powodują zwiększenie wydzielania insuliny przez trzustkę zarówno u osób zdrowych, jak i u pacjentów z cukrzycą typu 2 i odpowiedzialne są za około 50–70% odpowiedzi insulinowej na posiłek. U pacjentów z cukrzycą typu 2 występuje umiarkowane zmniejszenie wydzielania GLP-1, przy niezmiennym wydzielaniu GIP. W związku z tym GLP-1 stał się głównym celem poszukiwania nowych leków przeciwcukrzycowych. GLP-1 powoduje przede wszystkim zwiększenie wydzielania insuliny, ale również hamuje uwalnianie glukagonu. Działając na podwzgórze wywołuje uczucie sytości oraz wydłuża okres opróżniania żołądkowego i prowadzi do redukcji masy ciała, co łącznie składa się na jego działanie „przeciwcukrzycowe”. Endogenny GLP-1 jest szybko inaktywowany przez enzym – dipeptydylopeptydazę 4 (DPP-4 – *dipeptydyl peptidase 4*), jego okres półtrwania w osoczu wynosi 1-2 minuty [7,8]. Leki działające na układ inkretynowy, które znalazły zastosowanie w terapii cukrzycy typu 2, działają jako agoniści receptora GLP-1 (GLP-1 mimetyki) lub hamują funkcję DPP-4 [9].

GLP-1 mimetyki (analogi GLP-1)

GLP-1 mimetyki wiążą się z receptorem GLP-1, który znajduje się w trzustce (komórki β i δ), śród-błonku naczyńowym, sercu, nerkach, płucach, mózgu i przewodzie pokarmowym, a więc działają wielokierunkowo, poprzez różne mechanizmy [10]. Głównym efektem tego działania jest zwiększanie wydzielania insuliny przez komórki β trzustki, hamowanie wydzielania glukagonu (które w cukrzycy t. 2 jest zwiększone), hamowanie opróżniania żołądka, czyli zmniejszenie szybkości, z jaką glukoza pochodząca z pokarmu przenika do krwiobiegu oraz hamowanie łaknienia poprzez wpływ na podwzgórze. Leki te poprawiają więc kontrolę glikemii w wyniku natychmiastowego i długotrwałego obniżenia stężenia glukozy zarówno po posiłku, jak i na czczo u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz redukują masę ciała. Wpływ na wydzielanie insuliny i glukagonu przez trzustkę jest zależny od stężenia glukozy - efekt hipoglikemizujący GLP-1 mimetyków obserwuje się tylko przy prawidłowym lub podwyższonym poziomie glukozy we krwi, dzięki czemu ryzyko hipoglikemii jest niewielkie [11]. Ponadto w badaniach na modelu zwierzęcym oraz *in vitro* wykazano, że stymulują proliferację komórek beta wysp trzustki,

wpływają na różnicowanie komórek macierzystych i prekursorowych wysp trzustki w kierunku komórek beta oraz aktywują szlaki metaboliczne redukujące apoptozę tych komórek, w wyniku czego nasilają biosyntezę insuliny przez trzustkę [12].

Poza wielokierunkowym działaniem na gospodarkę węglowodanową, GLP-1 oraz jego analogi korzystnie działają również na układ sercowo-naczyniowy i ośrodkowy układ nerwowy.

Dane doświadczalne sugerują, że GLP-1 wywiera korzystny wpływ na serce poprzez modulację metabolizmu kardiomiocytów oraz aktywację mechanizmów hamujących ich apoptozę. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że podawanie GLP-1 zmniejsza rozmiar zawału serca, a podawanie ich w czasie niedokrwienia i reperfuzji hamuje akumulację mleczanów i pirogronianów w niedokrwionych tkankach [13,14]. Znalazło to potwierdzenie u chorych z ostrym zawałem serca, u których podanie GLP-1 po reperfuzji metodą koronaroplastyki poprawia czynność skurczową lewej komory serca [15]. Obserwacje dotyczące kardioprotekcyjnego działania GLP-1 w warunkach ostrego niedokrwienia zostały również potwierdzone dla analogów tego peptydu - eksenatydu i liraglutytu w badaniach na modelach zwierzęcych [16,17]. Uważa się, że do działania kardioprotekcyjnego GLP-1 i jego analogów może przyczyniać się ich bezpośrednie działanie na śródbłonek naczyniowy. Leki te poprawiają funkcję śródbłonka u chorych z cukrzycą t. 2, chorobą niedokrwinną serca i nadciśnieniem tętniczym, ponieważ hamują produkcję wolnych rodników tlenowych i zmniejszają stres oksydacyjny indukowany przez podwyższone stężenie glukozy [18]. Ponadto obniżają ciśnienie tętnicze krwi zarówno przez działanie naczyniorozkurczowe (w mechanizmie śródbłonkowo-zależnym - wzrost uwalniania tlenku azotu (NO) i obniżenie uwalniania PAI-1 (poprzez TNF α)), jak i zwiększenie diurezy i natriurezy [19]. Wykazują również korzystny wpływ na gospodarkę lipidową poprzez obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL, trójglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych. Należy podkreślić, że jak dotąd mechanizm efektu hipolipemizującego nie został ostatecznie wyjaśniony [20].

Receptory dla GLP-1 znajdują się również w różnych obszarach mózgu. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że GLP-1 i jego analogi mają działanie neuroprotektoryjne, poprawiają funkcję neuronów kory mózgowej, a w konsekwencji funkcje poznawcze w przypadku chorób neurodegeneracyj-

nych, w tym również w chorobie Alzheimera [21,22].

Bardzo ważną, z punktu widzenia klinicznego, właściwością GLP-1 mimetyków jest ich działanie związane z redukcją masy ciała, mimo stymulowania wydzielania insuliny. Wynika to przede wszystkim ze spowolnienia opróżniania żołądka, co przedłuża uczucie sytości i zmniejsza łaknienie. Jednocześnie stymulacja wydzielania insuliny przez analogi GLP-1 zależy od stężenia glukozy i jest tym mniejsza, im mniejsza jest glikemia, dlatego nie występują napady uczucia głodu wywołane hipoglikemią. Ponadto działają one również ośrodkowo na podwzgórze pobudzając uczucie sytości, a w konsekwencji hamują spożycie pokarmu i wody [23,24].

Analogi GLP-1 należą do leków bezpiecznych, działania niepożądane podczas ich stosowania mają łagodny charakter, a ich nasilenie zmniejsza się po kilku dniach lub tygodniach leczenia. Do najczęstszych należą zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, takie jak dyspepsja, nudności, wymioty, refluks żołądkowo-przełykowy, zmniejszenie apetytu, biegunki oraz niepokój, zawroty i bóle głowy, łagodne reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Jedynym poważniejszym zagrożeniem jest ryzyko wystąpienia hipoglikemii przy stosowaniu łącznie z doustnymi lekami hipoglikemizującymi, szczególnie z pochodnymi sulfonilomocznika [25].

Aktualnie w Polsce zarejestrowane są 3 leki z tej grupy - liraglutyd (preparat Victoza firmy *Novo Nordisk*), eksenatyd (preparat Byetta firmy *Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca*) i eksenatyd o przedłużonym działaniu podawany 1x/tydzień (preparat Bydureon firmy *Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca*) oraz liksysenatyd (preparat Lyxumia firmy *Sanofi-Aventis*). Wszystkie leki z tej grupy podawane są drogą podskórną, gdyż jako peptydy ulegają rozkładowi w przewodzie pokarmowym. W przeciwieństwie do natywnego GLP-1, analogi są niewrażliwe na działanie enzymu DPP-IV, eliminacja tych leków zachodzi drogą filtracji nerkowej, dzięki czemu ich okres półtrwania po podaniu podskórnym wynosi, w zależności od preparatu, od kilku do kilkunastu godzin.

GLP-1 mimetyki w Polsce zarejestrowane są do leczenia cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą, pochodną sulfonilomocznika, pochodną tiazolidynodionu, metforminą z pochodną sulfonilomocznika lub metforminą z pochodną tiazolidynodionu u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii mimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek

doustnych leków przeciwcukrzycowych. Podawane w monoterapii lub w kombinacji z doustnymi lekami hipoglikemizującymi powodują redukcję poziomu HbA_{1c} o około 0,8-1,4%, w zależności od dawki oraz kombinacji zastosowanych leków.

Inhibitory DPP-4 (gliptyny)

Drugą grupą leków działających na układ inkretyn są inhibitory dipeptydylopeptydazy 4. Zaletą tej grupy leków, szczególnie ważną dla pacjentów, jest doustna droga podania.

Mechanizm działania leków tej grupy polega na szybkim i całkowitym zahamowaniu aktywności DPP-4, co powoduje zwiększenie stężenia endogennych inkretyn GLP-1 (glukagonopodobnego peptydu 1) i GIP (żołądkowego peptydu hamującego), zarówno na czczo jak i po posiłku. Efekt działania na trzustkę jest podobny jak w przypadku GLP-1 mimetyków. Powodują stymulację sekrecji insuliny i hamowanie wydzielania glukagonu w zależności od stężenia glukozy we krwi oraz wpływają na utrzymanie masy komórek β wysp trzustkowych, jednak zwykle nie powodują wydłużenia opróżnienia żołądkowego oraz istotnej klinicznie redukcji masy ciała. Pierwszymi inhibitorami DPP-4 wprowadzonymi do leczenia były sitagliptyna i wildagliptyna. Charakteryzują się one dobrą biodostępnością przy podaniu doustnym, stosunkowo długim czasem działania, powodującym przy podawaniu raz na dobę zahamowanie w 70-90% aktywności DPP-4 w osoczu przez 24 godziny, co jest wystarczające dla pełnej ochrony endogennych hormonów inkretynowych przed degradacją. Wykazują skuteczność w obniżaniu glikemii zarówno, kiedy są stosowane w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami hipoglikemizującymi [26,27].

Aktualnie w Polsce zarejestrowane są 4 inhibitory DPP-4: sitagliptyna (preparat Januvia firmy *Merck Sharp & Dohme* i Ristaben firmy *Bioton*), wildagliptyna (preparat Galvus firmy *Novartis Europharm*), saksagliptyna (preparat Onglyza firmy *Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca*) i linagliptyna (preparat Trajenta firmy *Boehringer Ingelheim International*). Zarejestrowane są do leczenia cukrzycy typu 2 w monoterapii u chorych, u których glikemia jest niedostatecznie kontrolowana mimo stosowania diety i ćwiczeń fizycznych, u których stosowanie metforminy jest źle tolerowane albo przeciwwskazane oraz w skojarzeniu z metforminą, pochodną sulfonilomocznika, pochodną tiazolidynodionu, metforminą z pochodną sulfonilomocznika,

metforminą z pochodną tiazolidynodionu u pacjentów, u których glikemia jest niedostatecznie kontrolowana mimo stosowania diety, ćwiczeń fizycznych i wyżej wymienionych leków przeciwcukrzycowych. Wyjątkiem jest saksagliptyna, dla której nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w łącznej terapii z metforminą i tiazolidynodionem ani z metforminą i sulfonilomocznikiem. Sitagliptyna może być stosowana jako lek uzupełniający w przypadku leczenia insuliną z metforminą lub bez. W badaniach klinicznych wykazano, że inhibitory DPP-IV w połączeniu z metforminą powodują redukcję HbA_{1c} o około 0,65-0,8% w zależności od preparatu. Podobną redukcję HbA_{1c} powodują, gdy są stosowane w monoterapii w większej dawce np. sitagliptyna w dawce dobowej 100 mg.

Są to leki dobrze tolerowane przez pacjentów. Głównym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia, która występuje przy stosowaniu inhibitorów DPP-4 w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, dlatego należy zachować szczególną ostrożność przy łącznym stosowaniu tych leków. Innymi, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej i bóle głowy. Mogą występować również zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego oraz reakcje nadwrażliwości [28].

Podsumowanie

Leki działające na układ inkretynowy, GLP-1 mimetyki i inhibitory DPP-4, zostały wprowadzone do leczenia cukrzycy t. 2 w ostatnim dziesięcioleciu. Wykorzystują one mechanizm regulacji glikemii związany z przyjmowaniem posiłku tzw. efekt inkretynowy. Są bardzo skuteczne w obniżaniu stężenia glukozy zarówno na czczo jak i po posiłku, przy małym ryzyku hipoglikemii. Są dobrze tolerowane przez pacjentów. Ponadto wykazują dodatkowe korzystne działania na inne układy i narządy (układ sercowo-naczyniowy, ośrodkowy układ nerwowy itd.) – szczególnie GLP-1 mimetyki. W przeciwieństwie do wielu innych klas leków przeciwcukrzycowych nie powodują wzrostu masy ciała, a nawet w przypadku GLP-1 mimetyków jej znaczne obniżenie [29,30]. W Polsce są to leki wciąż zbyt rzadko stosowane. Głównym ograniczeniem dla ich stosowania jest wysoki koszt terapii dla pacjenta. Dodatkowo GLP-1 mimetyki podaje się we wstrzyknięciach, stosując wstrzykiwacze (peny) niemal identyczne jak stosowane w insulinoterapii, co może budzić

opór ze strony pacjentów. Korzystne jest to, że podaje się stałą dawkę leku i nie ma potrzeby jej codziennej modyfikacji. Nie ma też obaw związanych z ryzykiem hipoglikemii, co znacznie ułatwia stosowanie leku.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Iwona Smolarek

Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu

ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań

☎ (+48 61) 853 31 61

✉ iwosmo@gmail.com

Piśmiennictwo

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2014 Update. Available at: <http://www.idf.org/diabetesatlas> [Last accessed: May 2nd, 2015].
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34:62-9.
3. Wild S, Roglic G, Green A i wsp. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-53.
4. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Klin*. 2016;5 (supl. A).
5. Brietzke SA. Oral antihyperglycemic treatment options for type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 2015;99:87-106.
6. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ Jr, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1964;24:1076-82.
7. Holst JJ, Vilsbøll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;297:127-36.
8. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131-57.
9. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368(9548):1696-705.
10. Mayo KE, Miller LJ, Bataille D i wsp. International Union of Pharmacology. XXXV. The glucagon receptor family. *Pharmacol Rev*. 2003;55:167-94.
11. Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: Differences and similarities. *Eur J Intern Med*. 2014;25:407-14.
12. Xu G, Kaneto H, Lopez-Avalos MD i wsp. GLP-1/exendin-4 facilitates beta-cell neogenesis in rat and human pancreatic ducts. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;73:107-10.
13. Zhao T, Parikh P, Bhashyam S i wsp. Direct effects of glucagon--like peptide-1 on myocardial contractility and glucose uptake in normal and postischemic isolated rat hearts. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;317:1106-13.
14. Saraiva FK, Sposito A. Cardiovascular effects of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists. *Cardiovasc Diabet*. 2014;13:142.
15. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG i wsp. Effects of glucagon--like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation*. 2004;109:962-5.
16. Timmers L, Henriques JPS, de Kleijn DPV i wsp. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:501-10.
17. Noyan-Ashraf MH, Abdul Momen M, Ban K i wsp. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes*. 2009;58:975-83.
18. Wang R, Lu L, Guo Y i wsp. Effect of glucagon-like peptide-1 on high-glucose-induced oxidative stress and cell apoptosis in human endothelial cells and its underlying mechanism. *Cardiovasc Pharmacol*. 2015;66:135-40.
19. Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q i wsp. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiology Endocrinol Metabol*. 2004;287:E1209-E1215.
20. Plutzky J, Garber 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 type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52 (suppl. 1):S299.

21. Harkavyi, A, Whitton PS. Glucagon-like peptide 1 receptor stimulation as a means of neuroprotection. *Br J Pharmacol.* 2010;159:495-501.
22. Hölscher C, Li L. New roles for insulin-like hormones in neuronal signalling and protection: new hopes for novel treatments of Alzheimer's disease? *Neurobiol Aging.* 2010;31(9):1495-502.
23. Astrup A, Rossner S, Van Gaal L i wsp. Effects of Liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2009;374:1606-16.
24. Monami M, Dicembrini I, Marchionni N i wsp. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis. *Exp Diabetes Res.* 2012;672658.
25. Campbell RK, Cobble ME, Reid TS, Shomali ME. Safety, tolerability, and nonglycemic effects of incretinbased therapies. *J Family Pract.* 2010;59(9) supp. 9:S20-S27.
26. Cai L, Cai Y, Lu ZJ i wsp. The efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37(4):386-98.
27. Chen XW, He Z, Zhou ZW i wsp. Clinical pharmacology of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015;42(10):999-1024.
28. Scheen AJ. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treating type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14(4):505-24.
29. Neumiller JJ. Incretin-based therapies. *Med Clin North Am.* 2015;99(1):107-29.
30. Russell S. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: a review of direct comparisons of efficacy, safety and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm.* 2013;35(2):159-72.