

Mariusz Dąbrowski

Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „Beta-Med” w Rzeszowie

Zastosowanie wildagliptyny w terapii trójlekowej u pacjentów nieskutecznie leczonych dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi

Vildagliptin use in a triple oral therapy in patients not effectively treated with two oral antihyperglycemic agents

STRESZCZENIE

WSTĘP. Celem niniejszego badania obserwacyjnego była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wildagliptyny u osób nieosiągających zadowalającej kontroli glikemii przy terapii dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i niewyrażających zgody na rozpoczęcie insulinoterapii.

MATERIAŁ I METODY. Obserwacją objęto 21 osób, w tym 6 kobiet, w wieku 46–90 lat (średnio $63,5 \pm 10,4$ roku), chorujących na cukrzycę typu 2 od roku do 22 lat (średnio $10,6 \pm 5,6$ roku), stosujących wildagliptynę przez okres 4–22,5 miesięcy (średnio $12,5 \pm 6,0$ miesięcy). Ocenie poddano wpływ leczenia wildagliptyną na kontrolę metaboliczną cukrzycy, masę ciała, wartość ciśnienia tętniczego i częstość hipoglikemii.

WYNIKI. Po dodaniu wildagliptyny do terapii dwoma innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi hemoglobina glikowana (HbA_{1c}) obniżyła się znacznie o 0,7% z wyjściowej wartości $8,19 \pm 0,77\%$ do $7,49 \pm 0,96\%$ ($p = 0,002$). Poprawa kontroli glikemii utrzymywała się przez cały czas trwania ob-

serwacji. W trakcie leczenia wildagliptyną masa ciała nie zmieniła się, znamienne obniżyło się ciśnienie rozkurczowe, z $84,2 \pm 9,8$ mm Hg na $80,5 \pm 7,5$ mm Hg ($p = 0,014$), zaobserwowano też trend w kierunku redukcji ciśnienia skurczowego, ze $150,3 \pm 23,0$ mm Hg na $145,3 \pm 17,0$ mm Hg ($p = 0,136$). Nie wystąpił ani jeden epizod ciężkiej hipoglikemii, nie zwiększyła się też częstość łagodnych niedocukrzeń.

WNIOSKI. Wildagliptyna, mimo braku formalnej rejestracji do użycia u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych dwoma lekami doustnymi, okazała się skuteczną i bezpieczną alternatywną metodą intensyfikacji leczenia u pacjentów nieosiągających dobrej kontroli glikemii przy tym sposobie terapii. (Diabet. Prakt. 2010; 11, 5: 153–159)

Słowa kluczowe: wildagliptyna, cukrzyca typu 2, hemoglobina glikowana, masa ciała, ciśnienie tętnicze

ABSTRACT

INTRODUCTION. The aim of this study was to assess the efficacy and safety of vildagliptin in subjects not achieving satisfactory glycemic control while on two oral antihyperglycemic agents, and not agreeing to begin insulin therapy.

MATERIAL AND METHODS. 21 patients, among them 6 women, aged between 46 and 90 years (mean 63.5

Adres do korespondencji: dr n. med. Mariusz Dąbrowski
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „Beta-Med”
Plac Wolności 17, 35-073 Rzeszów
tel.: (17) 859 15 60, 604 211 824
faks: (17) 859 15 61
e-mail: madab@esculap.pl
Diabetologia Praktyczna 2010, tom 11, 5: 153–159
Copyright © Via Medica
Nadesłano: 01.10.2010 Przyjęto do druku: 15.10.2010

± 10.4 years), suffering from type 2 diabetes from one year up to 22 years (mean 10.6 ± 5.6 years), treated with vildagliptin from 4 up to 22.5 months (mean 12.5 ± 6.0 months) were observed. Impact of vildagliptin treatment on metabolic control, weight, blood pressure value and hypoglycemia frequency was evaluated.

RESULTS. After vildagliptin was added to the therapy with two oral hypoglycemic drugs, HbA_{1c} level decreased significantly by 0.7% from $8.19 \pm 0.77\%$ at baseline to $7.49 \pm 0.96\%$ at the end of the study ($p = 0.002$). This improvement was maintained all along the observation. During vildagliptin treatment patient's weight remained unchanged, diastolic blood pressure significantly decreased from 84.2 ± 9.8 mm Hg to 80.5 ± 7.5 mm Hg ($p = 0.014$), and trend towards systolic blood pressure reduction from 150.3 ± 23.0 mm Hg to 145.3 ± 17.0 mm Hg was also observed ($p = 0.136$). No patient experienced severe hypoglycemia episode, and also frequency of mild hypoglycemia didn't increase.

CONCLUSIONS. Vildagliptin, despite lack of an official registration for use in the subjects with type 2 diabetes treated with two oral hypoglycemic drugs, appeared to be effective and safe alternative method of therapy intensification in a group of patients not achieving good glycemic control on such a treatment. (Diabet. Prakt. 2010; 11, 4: 153–159)

Key words: vildagliptin, type 2 diabetes, glycated hemoglobin, weight, blood pressure

Wstęp

We wczesnych latach 60. ubiegłego stulecia zaobserwowano, że odpowiedź wydzielnicza komórek beta wysp Langerhansa trzustki na doustne podanie glukozy jest większa niż po jej podaniu dożylnym [1, 2]. Doprowadziło to do zidentyfikowania hormonów jelitowych stymulujących wydzielanie insuliny, nazwanych inkretynami [3]. Należą do nich polipeptyd insulinotropowy zależny od glukozy [GIP, *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*, wcześniej nazywany żołądkowym polipeptydem hamującym (*gastric inhibitory polypeptide*)] [4] oraz glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*) [5]. Stężenie krążących GIP i GLP-1 wzrasta w ciągu 15 min od spożycia pokarmu, osiągając szczytowe wartości po 30–150 min (w zależności od kompozycji posiłku) i wracając do wyjściowych wartości po około 180–240 min [6, 7]. Zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i po podaniu pa-

renteralnym ulegają one bardzo szybkiej inaktywacji ($t_{1/2} = 3\text{--}5$ min) za sprawą enzymu dipeptydylo-peptydazy IV (DPP-IV) [7–9].

Koncepcja hamowania aktywności tego enzymu jako opcji terapeutycznej w cukrzycy typu 2 powstała już pod koniec XX wieku [10]. Badania nad lekami hamującymi DPP-IV zostały zainicjowane w drugim kwartale 2004 roku [11, 12]. Ich wyniki potwierdziły skuteczność tego sposobu leczenia [13–16], co doprowadziło do wprowadzenia na rynek 3 przedstawicieli tej klasy leków: sitagliptyny, wildagliptyny i saksagliptyny. Sitagliptynę zaleca się zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z jednym bądź dwoma innymi lekami doustnymi; może być także stosowana łącznie z insuliną [17]. Wildagliptyna i saksagliptyna mają wskazania do stosowania jedynie w terapii skojarzonej z metforminą, pochodną sulfonilomocznika lub tiazolidinedionem [18, 19], mimo że w badaniach klinicznych wildagliptyna wykazywała skuteczność także w monoterapii [11, 20–28], jak również w skojarzeniu z insuliną [29].

Skuteczność, tolerancja i bezpieczeństwo leków osi inkretynowej znalazły odzwierciedlenie w rekomendacjach klinicznych grupy ekspertów Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, *American Diabetes Association*) i Europejskiego Towarzystwa Badania Cukrzycy (EASD, *European Association for the Study of Diabetes*) [30], jak również Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) [31], które to rekomendacje plasują leki inkretynowe jako terapię drugiego rzutu w skojarzeniu z metforminą, przy jej nieskuteczności w monoterapii.

W warunkach codziennej praktyki klinicznej często można się spotkać ze stopniowym pogarszaniem się kontroli metabolicznej u pacjentów leczonych dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, przy czym najczęściej są to metformina i pochodna sulfonilomocznika. Do niedawna jedynym sposobem intensyfikacji leczenia w tej sytuacji było wdrożenie insulinoterapii bądź też dołączenie akarbozy. Wraz z pojawieniem się na rynku leków osi inkretynowej warianty te uległy rozszerzeniu. Obecne rekomendacje PTD obejmują możliwość zastosowania doustnych leków osi inkretynowej w terapii trójlekowej u chorych na niewyrównaną cukrzycę typu 2 w trakcie leczenia dwoma innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi [31].

Celem niniejszej pracy obserwacyjnej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wildagliptyny u pacjentów leczonych w sposób skojarzony dwoma lekami doustnymi: metforminą (u jednej osoby akarbozą, z powodu jej nietolerancji) i pochodną sul-

fonylomocznika, nieosiągających zadowalającej kontroli metabolicznej przy tym sposobie leczenia, jak również niewyrażających zgody na rozpoczęcie insulinoterapii.

Materiał i metody

Obserwacją objęto 21 pacjentów w wieku 46–90 lat (średnia wieku $63,5 \pm 10,4$ roku), w tym 6 kobiet, przyjmujących wildagliptynę dłużej niż 3 miesiące (średnio $12,5 \pm 6,0$ miesięcy). Średni czas trwania cukrzycy w badanej grupie wynosił $10,6 \pm 5,6$ roku. U 15 osób stwierdzono otyłość, u 3 nadwagę, a u kolejnych 3 prawidłową masę ciała. Ponadto 3 pacjentów było leczonych z powodu choroby wieńcowej, 20 osób stosowało leki hipotensyjne; leki hipolipemizujące stosowali wszyscy pacjenci, w tym 5 osób było leczonych w sposób skojarzony statyną i fibratem, 16 pacjentów przyjmowało kwas acetylosalicylowy. Wyjściową charakterystykę badanej grupy przedstawiono w tabeli 1.

Przed zastosowaniem wildagliptyny pacjentów informowano o braku formalnej rejestracji do jej użycia w takim schemacie terapeutycznym. Jednak po przedstawieniu przesłanek patofizjologicznych, potencjalnych korzyści i zagrożeń, jak też alternatywnych sposobów leczenia, pacjenci wyrażali zgodę na rozpoczęcie terapii wildagliptyną jako lekiem

dodanym do dotychczas przyjmowanych leków. Wskazaniem do jej zastosowania było pogorszenie kontroli metabolicznej cukrzycy ze wzrostem wartości hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) powyżej 7,0%, a w jednym przypadku, u osoby z HbA_{1c} 7,0%, wysokie wartości glikemii poposiłkowej (> 200 mg/dl). U wszystkich pacjentów zastosowano dawkę 50 mg wildagliptyny podawanej na czczo przed śniadaniem.

Analizie poddano skuteczność terapii mierzoną zmianą wartości HbA_{1c} w stosunku do wartości wyjściowych. W trakcie badania oceniano także wpływ wildagliptyny na masę ciała, wartość ciśnienia tętniczego, jak również częstość występowania hipoglikemii.

Hemoglobinę glikowaną oznaczano za pomocą analizatora DCA 2000+ (Bayer Corporation, Elkhart, IN, USA), przy użyciu metody wykorzystującej przeciwciała monoklonalne, posiadającej certyfikat Narodowego Programu Standaryzacji Glikohemoglobiny (NGSP, *National Glycohemoglobin Standardization Program*), zgodnie z zaleceniami ADA, oraz certyfikat Międzynarodowej Federacji Chemii Klinicznej (IFCC, *International Federation of Clinical Chemistry*).

Masę ciała oznaczano przy użyciu legalizowanej elektronicznej wagi lekarskiej ze wzrostomierzem, WPT 150.0 (Radweg, Radom, Polska), z dokładnością do 0,1 kg.

Ciśnienie tętnicze mierzono w pozycji siedzącej, po co najmniej 5 minutach odpoczynku, za pomocą ciśnieniomierza elektronicznego Omron 705 IT (Omron Healthcare Europe BV, Hoofddorp, Holandia), posiadającego atest i dopuszczonego do profesjonalnego użytku medycznego. Aby ocenić wpływ leczenia wildagliptyną na ciśnienie tętnicze, sprawdzano uśrednione wartości ciśnienia z 3 kolejnych wizyt.

Informacje o niedocukrzeniach uzyskiwano z wywiadu od pacjentów.

Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej. Parametry mierzone w skali ilorazowej scharakteryzowano za pomocą wartości średniej i odchylenia standardowego (SD, *standard deviation*), natomiast mierzone w skali nominalnej — za pomocą liczebności i odsetka. Do porównania wyników przed rozpoczęciem leczenia wildagliptyną i na końcu obserwacji użyto testu t-Studenta dla zmiennych zależnych, po uprzednim sprawdzeniu normalności rozkładu, posługując się testem Kolmogorova-Smirnova, i jednorodności wariancji z użyciem testu F-Fischera. Przyjęto 5-procentowy błąd wnioskowania. Analizy statystyczne przeprowadzono przy uży-

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa badanej populacji

Parametr	Wartość \pm SD
Płeć (n)	
kobiety	6
mężczyźni	15
Wiek (lata)	$63,5 \pm 10,4$
Czas trwania cukrzycy (lata)	$10,6 \pm 5,6$
Masa ciała [kg]	$90,4 \pm 22,7$
BMI [kg/m^2]	$31,3 \pm 5,5$
otyłość (n)	15
nadwaga (n)	3
prawidłowa masa ciała (n)	3
Choroba wieńcowa (n)	3
Nadciśnienie tętnicze (n)	20
Ciśnienie tętnicze [mm Hg]	
skurczowe	$150,3 \pm 23,0$
rozkurczowe	$84,2 \pm 9,8$
Hiperlipidemia (n)	21
statyna	16
fibrat	10
Hemoglobina glikowana (%)	$8,19 \pm 0,77$

SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

ciu oprogramowania SigmaStat for Windows Version 3.5 (Systat Software Inc., San Jose, CA, USA).

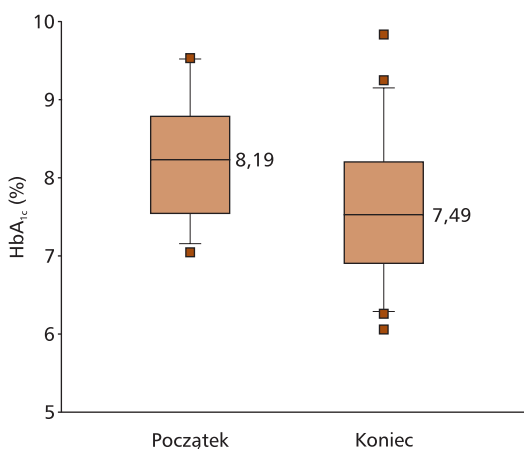
Wyniki

Średni czas obserwacji pacjentów wyniósł $12,5 \pm 6,0$ miesięcy. Spośród 21 osób uczestniczących w badaniu 19 w dalszym ciągu stosuje wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą (w jednym przypadku akarbozą) i pochodną sulfonilomocznika. U dwóch pacjentów, po 14 i 15,5 miesiącach leczenia, konieczne było odstawienie wildagliptyny i wdrożenie insulinoterapii ze względu na pogorszenie kontroli metabolicznej. Dane obu tych osób do czasu przerwania stosowania wildagliptyny uwzględniono w analizie statystycznej.

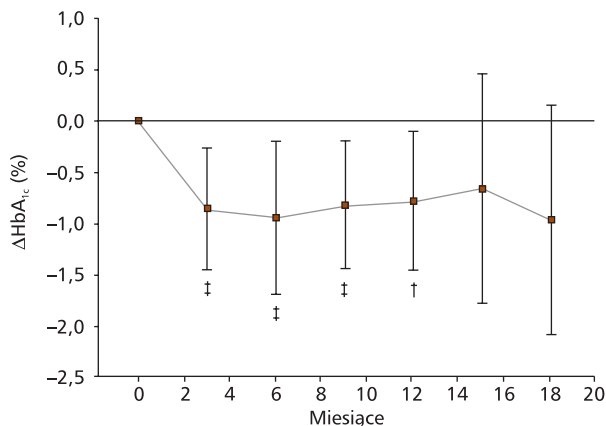
Hemoglobina glikowana

Po dodaniu wildagliptyny do dotychczasowej terapii dwoma lekami doustnymi HbA_{1c} obniżyła się w znamiennej statystycznie sposób z wyjściowej wartości $8,19\%$ do $7,49\%$ ($p = 0,002$) (ryc. 1). Redukcja HbA_{1c} utrzymywała się przez cały czas trwania obserwacji sięgającej w pięciu przypadkach powyżej 18 miesięcy (ryc. 2). W chwili zakończenia badania wartość $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ osiągnęło 8 osób, zaś 3 pacjentów osiągnęło $HbA_{1c} \leq 6,5\%$.

Nie stwierdzono znamienych różnic między pacjentami leczonymi z powodu cukrzycy typu 2 krócej niż 10 lat ($n = 10$) w porównaniu z osobami leczonymi ponad 10 lat ($n = 11$). W pierwszej z tych grup wyjściowa wartość HbA_{1c} wynosiła $8,15 \pm 0,78\%$, w drugiej natomiast $8,22 \pm 0,8\%$ ($p = 0,846$). Na zakończenie obserwacji HbA_{1c} obniżyła się odpowiednio do $7,75 \pm 1,08\%$ i do $7,26 \pm 0,83\%$ ($p = 0,248$), przy czym redukcja HbA_{1c} w grupie pacjentów dłużej chorujących okazała się znamieną statystycznie ($p = 0,009$).



Rycina 1. Wartość HbA_{1c} na początku i na końcu obserwacji. Linia: średnia, prostokąt: 75 i 25 centyl, słupki błędów: 90 i 10 centyl, kropki: wartości skrajne



Rycina 2. Redukcja HbA_{1c} w stosunku do wartości wyjściowej w czasie trwania obserwacji (średnia \pm SD); $\ddagger p < 0,001$, $\dagger p < 0,01$

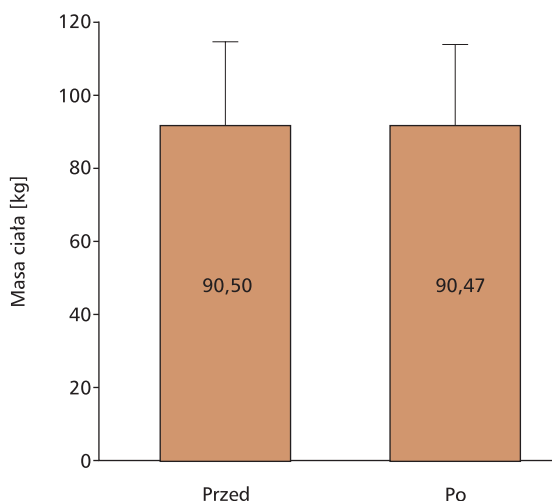
U pacjentów z wyjściową wartością $HbA_{1c} < 8,0\%$ ($n = 6$) uzyskano jej redukcję o $0,48\%$ (z $7,23 \pm 0,22\%$ do $6,75 \pm 0,38\%$), natomiast u osób z wyjściową wartością $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ ($n = 15$), uzyskano redukcję o $0,78\%$ (z $8,57 \pm 0,54\%$ do $7,79 \pm 1,07\%$).

Masa ciała

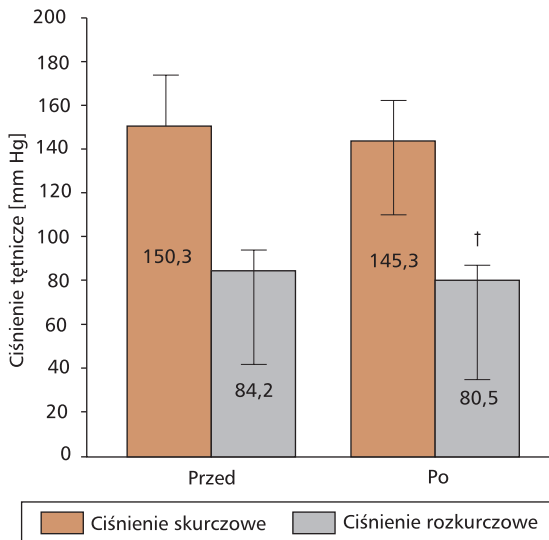
Wildagliptyna nie wpływała na masę ciała, która pozostała stabilna przez cały okres obserwacji (wartość wyjściowa $90,50 \pm 22,64$ kg; wartość końcowa $90,47 \pm 22,67$ kg, $p = 0,973$) (ryc. 3).

Cisnienie tętnicze

W trakcie leczenia wildagliptyną zaobserwowano nieznamienne statystycznie trend w kierunku redukcji ciśnienia skurczowego z wyjściowej wartości $150,3 \pm 23,0$ mm Hg na $145,3 \pm 17,0$ mm Hg ($p = 0,136$) oraz znamiennej statystycznie redukcję ciśnienia rozkurczowego z $84,2 \pm 9,8$ mm Hg na $80,5 \pm 7,5$ mm Hg ($p = 0,014$) (ryc. 4).



Rycina 3. Masa ciała na początku i na końcu obserwacji (średnia \pm SD)



Rycina 4. Wartość ciśnienia skurczowego i rozkurczowego na początku i na końcu obserwacji (średnia \pm SD). †p = 0,014 w stosunku do wartości wyjściowej

Hipoglikemie

U żadnego z pacjentów nie wystąpił epizod ciężkiego niedocukrzenia w trakcie leczenia wildagliptyną; nie zaobserwowano też zwiększenia częstości łagodnych hipoglikemii.

Dyskusja

Celem niniejszej pracy była ocena wyników zastosowania wildagliptyny jako alternatywnego sposobu terapii u chorych na cukrzycę typu 2 stosujących dwa doustne leki przeciw cukrzycowe, nieosiągających przy tym sposobie leczenia zadowalającej kontroli metabolicznej i niewyrażających zgody na rozpoczęcie insulinoterapii.

W trakcie obserwacji trwającej średnio ponad 12 miesięcy znamienne obniżyła się wartość HbA_{1c} , stwierdzono też znamiennej redukcję ciśnienia rozkurczowego oraz trend w kierunku redukcji ciśnienia skurczowego. Leczenie wildagliptyną miało neutralny wpływ na masę ciała, nie zwiększało także ryzyka hipoglikemii.

Osiągnięta w prezentowanym badaniu redukcja HbA_{1c} o 0,7% jest zbliżona do wyniku uzyskanego w przeglądzie systematycznym i metaanalizie badań z użyciem leków osi inkretynowej przeprowadzonych przez Amoriego i wsp., gdzie wildagliptyna w porównaniu z placebo obniżyła HbA_{1c} o 0,73% [13]. Warto przy tym zauważyć, że w pracach użytych do tej metaanalizy wildagliptynę stosowano we wczesnej fazie cukrzycy typu 2 — bądź u pacjentów do tej pory nieleczonych farmakologicznie, bądź też jako lek dodany u osób leczonych do-

tychczas tylko jednym lekiem hipoglikemizującym, zazwyczaj przez okres nieprzekraczający 5 lat. Natomiast w niniejszej pracy wildagliptynę zastosowano u pacjentów w większości długotrwale leczonych z powodu cukrzycy typu 2 (tylko 3 osoby chorowały krócej niż 5 lat) i stosujących dwa doustne leki przeciw cukrzycowe — i również w tej populacji chorych okazała się skuteczna. Co ciekawe, w grupie pacjentów chorujących na cukrzycę powyżej 10 lat uzyskano wyraźniejszą redukcję HbA_{1c} niż w grupie osób chorujących krócej. Obserwacja ta wskazuje na możliwość uzyskania poprawy kontroli metabolicznej po zastosowaniu wildagliptyny także w bardziej zaawansowanej fazie cukrzycy typu 2.

Godny uwagi jest fakt, że korzystny wpływ wildagliptyny na kontrolę glikemii osiągnięto bez wzrostu ryzyka niedocukrzeń w analizowanej grupie pacjentów, co koreluje z wynikami badań z użyciem wildagliptyny, jak też ich metaanaliz [11, 13–16, 20–29, 32–38].

W prezentowanej pracy stwierdzono także korzystny wpływ wildagliptyny na wartość ciśnienia tętniczego. W trakcie obserwacji odnotowano znamiennej redukcję ciśnienia rozkurczowego, zauważalny był też trend w kierunku redukcji ciśnienia skurczowego. Co ciekawe, jedynie Bosi i wsp. poddali ocenie ten parametr, stwierdzając tendencję do obniżania się ciśnienia zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego [33].

Wpływ wildagliptyny na masę ciała okazał się neutralny, co koreluje z wszystkimi cytowanymi pracami, według których wildagliptyna zarówno w monoterapii, jak też jako lek dodany do leczenia jednym doustnym lekiem przeciw cukrzycowym, nie wpływała istotnie na masę ciała, w odróżnieniu od tiazolidinedionów i pochodnych sulfonylomocznika [11, 20–29, 32–38].

Prezentowana praca ma także swoje istotne ograniczenia. Pierwszym z nich jest stosunkowo niewielka grupa pacjentów poddanych obserwacji. Wynika to z faktu, że do tej pory wildagliptyna, podobnie jak inne leki osi inkretynowej, nie została objęta refundacją i jej relatywnie wysoka cena istotnie ogranicza możliwość jej powszechniejszego stosowania. Drugie ograniczenie niniejszej pracy stanowi jej obserwacyjny charakter. Ma to jednak również pozytywne strony, gdyż pozwala odnieść wyniki prezentowanej pracy do sytuacji często spotykanych w warunkach codziennej praktyki. Dzięki temu ukazuje ona pewną alternatywę wyboru postępowania w zbliżonych sytuacjach klinicznych.

Wnioski

Wildagliptyna dołączona do dotychczasowego schematu terapii dwoma doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi wykazała się dobrą skutecznością, znamienne obniżając wartość HbA_{1c} zarówno u osób krótko chorujących, jak też u pacjentów z dłużej trwającą cukrzycą typu 2.

Leczenie wildagliptyną charakteryzowało się także dobrym profilem bezpieczeństwa, nie wpływając na wzrost ryzyka hipoglikemii. Terapia ta nie zmieniała masy ciała, natomiast odnotowano jej korzystny wpływ na wartość ciśnienia tętniczego, który to efekt wymaga potwierdzenia w dalszych obserwacjach.

Wildagliptyna, mimo braku formalnej rejestracji do użycia u chorych na cukrzycę typu 2 nieskutecznie leczonych 2 lekami doustnymi, może być skuteczną i bezpieczną alternatywną metodą intensyfikacji leczenia u takich osób.

W świetle tej obserwacji celowe wydaje się przeprowadzenie badań obejmujących większą grupę pacjentów, najlepiej przy zastosowaniu aktywnego komparatora (np. insulina bazalna lub akarboza) dla potwierdzenia korzystnych efektów w tej populacji chorych.

PIŚMIENNICTWO

1. Elrick H., Stimmler L., Hlad C.J., Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1964; 24: 1076–1082.
2. Perley M., Kipnis D.M. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J. Clin. Invest.* 1967; 46: 1954–1962.
3. Creutzfeldt W. Insulin-releasing factors of the gastrointestinal mucosa (Incretin). *Gastroenterology* 1974; 67: 748–750.
4. Dupre J., Ross S.A., Watson D., Brown J.C. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1973; 37: 826–828.
5. Kreyman B., Ghatei M.A., Williams G., Bloom S.R. Glucagon-like peptide-1 (7–36): a physiological incretin in man. *Lancet* 1987; 330: 1300–1304.
6. Elliott R.M., Morgan L.M., Tredger J.A., Deacon S., Wright J., Marks V. Glucagon-like peptide-1 (7–36) amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute post-prandial and 24-h secretion patterns. *J. Endocrinol.* 1993; 138: 159–166.
7. Ranganath L., Sedgwick I., Morgan L., Wright J., Marks V. The ageing entero-insular axis. *Diabetologia* 1998; 41: 1309–1313.
8. Deacon C.F., Nauck M.A., Toft-Nielsen M., Pridal L., Willms B., Holst J.J. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide-1 are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type II diabetic patients and healthy subjects. *Diabetes* 1995; 44: 1126–1131.
9. Gorrell M.D. Dipeptidyl peptidase IV and related enzymes in cell biology and liver disorders. *Clin. Sci.* 2005; 108: 277–292.
10. Holst J.J., Deacon C.F. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. *Diabetes* 1998; 47: 1663–1670.
11. Ahrén B., Landin-Olsson M., Jansson P.-A., Svensson M., Holmes D., Schweizer A. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2078–2084.
12. Deacon C.F. MK-431 (Merck). *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2005; 6: 419–426.
13. Amori R.E., Lau J., Pittas A.G. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 194–206.
14. Richter B., Bandeira-Echtler E., Bergerhoff K., Lerch C. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006739. DOI: 10.1002/14651858.CD006739.pub2.
15. Ahrén B. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Clinical data and clinical implications. *Diabetes Care* 2008; 39: 1344–1350.
16. Rosenstock J., Fitchet M. Vildagliptin: clinical trials programme in monotherapy and combination therapy for type 2 diabetes. *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62 (suppl. 159): 15–23.
17. Januvia. Charakterystyka produktu leczniczego (http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf).
18. Galvus. Charakterystyka produktu leczniczego (http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf).
19. Onglyza. Charakterystyka produktu leczniczego (http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf).
20. Ristic S., Byiers S., Foley J., Holmes D. Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response. *Diabetes Obes. Metab.* 2005; 7: 692–698.
21. Pratley R.E., Jauffret-Kamel S., Galbreath E., Holmes D. Twelve-week monotherapy with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves glycaemic control in subjects with type 2 diabetes. *Horm. Metab. Res.* 2006; 38: 423–428.
22. Pi-Sunyer F.X., Schweizer A., Mills D., Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2007; 76: 132–138.
23. Dejager S., Razac S., Foley J.E., Schweizer A. Vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo controlled, multiple-dose study. *Horm. Metab. Res.* 2007; 39: 218–223.
24. Rosenstock J., Baron M.A., Dejager S., Mills D., Schweizer A. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 217–223.
25. Schweizer A., Couturier A., Foley J.E., Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA_{1c} over 1 year in drug-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2007; 24: 955–961.
26. Rosenstock J., Kim S.W., Baron M.A. i wsp. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2007; 9: 175–185.
27. Pan C., Yang W., Barona J.P. i wsp. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabet. Med.* 2008; 25: 435–441.
28. Foley J.E., Sreenan S. Efficacy and safety comparison between the DPP-4 inhibitor vildagliptin and the sulfonylurea gliclazide after two years of monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Horm. Metab. Res.* 2009; 41: 905–909.
29. Fonseca V., Schweizer A., Albrecht D., Baron M.A., Chang I., Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 1148–1155.
30. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. i wsp. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association.

- ciation and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 17–30.
31. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2010. *Diabet. Prakt.* 2010; 11 (supl. A): A12–A13.
 32. Ahrén B., Gomis R., Standl E., Mills D., Schweizer A. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2874–2880.
 33. Bosi E., Camisaca R.P., Collober C., Rochotte E., Garber A.J. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007; 30: 890–895.
 34. Garber A., Schweizer A., Baron M.A., Rochotte E., Dejager S. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes. Metab.* 2007; 9: 166–174.
 35. Garber A.J., Foley J.E., Banerji M.A. i wsp. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes Obes. Metab.* 2008; 10: 1047–1056.
 36. Ferrannini E., Fonseca V., Zinman B. i wsp. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes. Metab.* 2009; 11: 157–166.
 37. Filozof C., Gautier J.-F. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabet. Med.* 2010; 27: 318–326.
 38. Matthews D.R., Dejager S., Ahrén B. i wsp. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes. Metab.* 2010; 12: 780–789.