

Mariusz Dąbrowski

Instytut Pielęgniarstwa i Nauk o Zdrowiu, Wydział Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „Beta-Med” w Rzeszowie

Inhibitor DPP-4 jako terapia dodana w niewyrównanej cukrzycy typu 2 leczonej wielokrotnymi wstrzyknięciami insuliny

DPP-4 inhibitor as add-on therapy in uncontrolled type 2 diabetes treated with multiple insulin injections

STRESZCZENIE

Cukrzyca typu 2 jest chorobą postępującą, wymagającą stopniowej intensyfikacji leczenia w celu utrzymania dobrej kontroli metabolicznej. W zaleceniach towarzystw naukowych końcowym etapem terapii jest intensywne insulinoterapia metodą wielokrotnych wstrzyknięć. W praktyce jednak często można się spotykać z sytuacją, gdy pomimo takiego leczenia nie osiąga się zadowalającej kontroli glikemii. Pojawia się pytanie, czy jedyną opcją terapeutyczną w tej sytuacji pozostaje systematyczne zwiększanie dawki insuliny? Nowe leki przeciw cukrzycowe dają możliwość szukania innych rozwiązań.

Celem tej pracy jest przedstawienie przypadków klinicznych pacjentów, u których zamiast zwiększania dawki insuliny, do terapii dodano inhibitor dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4). Obserwacja trwająca ≥ 6 miesięcy potwierdziła skuteczność i bezpieczeństwo tej strategii. (*Diabet. Klin.* 2014; 3, 3: 125–130)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, intensywne insulinoterapia, inhibitor DPP-4, wildagliptyna

Adres do korespondencji:

dr n. med. Mariusz Dąbrowski
NZOZ „Beta-Med”

Plac Wolności 17, 35-073 Rzeszów

Tel.: +48 (17) 859 15 60, 604 211 824

Faks: +48 (17) 859 15 61

e-mail: madab@esculap.pl

Diabetologia Kliniczna 2014, tom 3, 3, 125–130

Copyright © 2014 Via Medica

Nadesłano: 20.03.2014

Przyjęto do druku: 03.05.2014

ABSTRACT

Type 2 diabetes is a progressive disease and stepwise intensification of therapy is required to maintain good metabolic control. In the clinical practice recommendations of scientific societies intensive insulin therapy with multiple daily injections is the final stage of the treatment. In everyday clinical practice, however, we often encounter a situation where, despite such treatment, satisfactory glycemic control is not achieved. In this situation the question arises: whether the only therapeutic option is to systematically increase the dose of insulin? New anti-diabetic agents make it possible to find other solutions.

The purpose of this paper is to present cases of patients in whom, instead of increasing the dose of insulin, a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor was added to the treatment. The observation lasting ≥ 6 months confirmed efficacy and safety of this strategy. (*Diabet. Klin.* 2014; 3, 3: 125–130)

Key words: type 2 diabetes, intensive insulin therapy, DPP-4 inhibitor, vildagliptin

Wstęp

Cukrzyca typu 2 jest chorobą postępującą, wymagającą w miarę upływu czasu stopniowej intensyfikacji terapii. Ostatnim etapem leczenia cukrzycy typu 2 według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD), Światowej Federacji Cukrzycowej (IDF, *International Diabetes Federation*), jak też rekomendacji eksper-

tów Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, *American Diabetes Association*) i Europejskiego Towarzystwa Badania Cukrzycy (EASD, *European Association for the Study of Diabetes*) jest intensywna insulinoterapia z dodatkowym stosowaniem (lub nie) leków doustnych, zazwyczaj metforminy [1–3]. W praktyce jednak częstokroć pomimo stosowania takiego schematu terapeutycznego nie osiąga się zadowalającej kontroli metabolicznej. Do niedawna jedynym rozwiązaniem w takim przypadku było zwiększanie dawki insuliny. Wraz z pojawieniem się nowych klas leków przeciwcukrzycowych pojawiły się również nowe możliwości postępowania [4, 5].

Opisy przypadków

W pracy przedstawiono cztery przypadki pacjentów z wieloletnią cukrzycą typu 2, u których pomimo leczenia metodą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny z jednoczesnym stosowaniem metforminy nie osiągnięto zadowalającej kontroli metabolicznej cukrzycy. Wszyscy pacjenci byli otyli i dodatkowo leczeni z powodu nadciśnienia oraz zaburzeń lipidowych. Ich wyjściową charakterystykę w czasie pierwszej wizyty w poradni przedstawiono w tabeli 1. Z kolei w tabeli 2 zamieszczono dane dotyczące pacjentów zanotowane w czasie kolejnych wizyt.

Przypadek 1

Przypadek 1 to kobieta urodzona w 1943 roku, emerytka, od 1998 roku leczona z powodu cukrzycy typu 2, od 2008 roku otrzymująca insulinoterapię. W czasie pierwszej wizyty w poradni (tab. 1) nie odnotowano istotnych odchyłeń od normy w badaniu przedmiotowym, nie stwierdzono też cech neuropatii cukrzycowej.

W marcu 2012 roku z powodu pogorszenia kontroli metabolicznej zastosowano intensywną insulinoterapię metodą baza/bolus z zastosowaniem insuliny aspart przed posiłkami i insuliny detemir (zastąpionej później insulina NPH) przed snem. Średnia dawka insuliny posiłkowej wynosiła 58 j., a insuliny NPH 32 j. Pomimo to w kwietniu 2013 roku wartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) wzrosła do 9,0% (75 mmol/mol). W czasie wizyty poranną dawkę metforminy zastąpiono preparatem złożonym wildagliptyna/metformina 50/850 mg bez zmiany sposobu insulinoterapii. Wyniki z tej oraz kolejnych wizyt przedstawiono w tabeli 2. Profile dobowe glikemii przed i po zmianie terapii u tej pacjentki zawarto w tabeli 3.

Przypadek 2

Drugi przypadek to kobieta urodzona w 1949 roku, emerytka. W 2000 roku stwierdzono u niej cukrzycę typu 2, w 2009 roku do leczenia włączono insulinę.

W ostatnich 3–4 latach stosowano u niej intensywną insulinoterapię metodą baza/bolus. W czasie pierwszej wizyty (tab. 1) w badaniu przedmiotowym nie wykazano istotnych odchyłeń od normy. Nie stwierdzono też cech neuropatii cukrzycowej. Dno oczu prawidłowe (maj 2013 r.). Wyniki badań laboratoryjnych dostarczone przez pacjentkę (badanie moczu, lipidogram, stężenie kreatyniny i enzymów wątrobowych) w granicach normy.

W czasie wizyty dotychczasowy preparat metforminy zastąpiono metforminą o przedłużonym uwalnianiu, dodano także 50 mg wildagliptyny rano, pozostawiając dawkowanie insuliny bez zmian. Przeprowadzono także reedukację dotyczącą diety oraz aktywności fizycznej. Dane z tej oraz kolejnych wizyt zamieszczono w tabeli 2, a wyniki samokontroli przed i po wprowadzeniu wildagliptyny przedstawiono w tabeli 4.

Przypadek 3

Przypadek 3 to mężczyzna urodzony w 1958 roku, emeryt pracujący na pół etatu, od 1999 roku leczony z powodu cukrzycy typu 2, od 2005 roku otrzymuje insulinoterapię. W czasie pierwszej wizyty w poradni (tab. 1) zgłosił częste hipoglikemie w nocy. Gotową mieszanekę insulinową zastąpiono insulina NPH w dawce zredukowanej do 16 j. Glibenklamid zastąpiono glimepirydem w dawce 4 mg. Dodatkowo zalecono indapamid SR ze względu na wysokie wartości ciśnienia tętniczego.

W dalszym przebiegu choroby, pomimo znaczącej redukcji masy ciała, zaszła konieczność stopniowej intensyfikacji leczenia do 2 wstrzyknięć mieszanki analogowej w łącznej dawce dobowej 50 j. Gdy w listopadzie 2011 roku wartość HbA_{1c} wzrosła do 8,4% (68 mmol/mol), do leczenia dodano szybko działający analog w dawce 8–10 j. przed obiadem. Uzyskano przejściową poprawę kontroli glikemii. W następnych miesiącach obserwowano stopniowe pogarszanie się wyrównania cukrzycy. W sierpniu 2013 roku do dotychczasowej terapii dodano 50 mg wildagliptyny (tab. 2). Zalecono też intensyfikację terapii behawioralnej.

Pomimo zauważalnego pogorszenia kontroli metabolicznej stwierdzonego w czasie ostatniej wizyty nie zalecono zmian w farmakoterapii, a jedynie zmotywowano pacjenta do podjęcia starań o wprowadzenie właściwych nawyków w zakresie diety i aktywności fizycznej.

Przypadek 4

Ostatni z opisywanych w pracy przypadków to mężczyzna urodzony w 1967 roku, prowadzący własną działalność gospodarczą, leczony od 2001 roku z powodu cukrzycy typu 2, od 2007 roku leczony insulinotera-

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów w czasie ich pierwszej wizyty w poradni

Parametr	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3	Pacjent 4
Płeć	K	K	M	M
Rok urodzenia	1943	1949	1958	1967
Status zawodowy	Emerytka	Emerytka	Emeryt, pół etatu	Własna działalność
Rok rozpoznania cukrzycy	1998	2000	1999	2001
Rok rozpoczęcia insulinoterapii	2008	2009	2005	2007
Data pierwszej wizyty w poradni	26.07.2011	30.07.2013	13.02.2006	10.07.2007
Masa ciała [kg]	81,0	91,0	117,0	107,0
BMI [kg/m ²]	32,4	38,9	36,9	32,3
Ciśnienie tętnicze [mm Hg]	164/85	154/71	168/112	148/100
Tętno [uderzenia/min]	56	86	93	98
Leki przeciwcukrzycowe				
Insulina	Bi-Asp 50/50 26 jm. (R) Bi-Asp 50/50 26 jm. (P) Bi-Asp 30/70 38 jm. (W)	Glulizyna 12–14 jm. (R) Glulizyna 12–14 jm. (P) Glulizyna 12–14 jm. (W) Glargina 36 jm. (N)	Mieszanka insuliny ludzkiej 10/90 30 j. (N)	–
Doustne	Metformina 850 mg 3 × 1	Metformina 500 mg 2 × 1	Metformina 850 mg 3 × 1 Glibenklamid 5 mg 3 × 1	Metformina 850 mg 3 × 1 Gliklazyd MR 90 mg/d.
HbA _{1c} (wg DCCT/NGSP)	8,7%	9,4%	8,8%	10,8%
HbA _{1c} [mmol/mol]	72	79	73	95
Choroby współistniejące	Nadciśnienie Hiperlipidemia mieszana Choroba mózgowo-naczyniowa	Nadciśnienie Hipercholesterolemia	Nadciśnienie Hipertriglicerydemia	Nadciśnienie Hiperlipidemia mieszana
Leczenie towarzyszące	Peryndopril Bisoprolol Rosuwastatyna Fenofibrat ASA Piracetam Winpocetyna	Losartan Bisoprolol Simwastatyna	Peryndopril Fenofibrat ASA	–

K — kobieta; M — mężczyzna; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; HbA_{1c} (*glycated haemoglobin*) — hemoglobina glikowana; R — rano; P — w południe; W — wieczorem; N — na noc (przed snem); DCCT/NGSP — *Diabetes Control and Complications Trial/National Glycohemoglobin Standardization Program*; ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy

pią. W czasie pierwszej wizyty w poradni (tab. 1) oprócz podwyższonego ciśnienia tętniczego i przyspieszonej czynności serca nie stwierdzono innych odchyleń od normy, w tym także cech neuropatii cukrzycowej. Ze względu na złą kontrolę metaboliczną cukrzycy odstawiono na tej wizycie gliklazyd MR, zalecając mieszaną analogową lispro mix 25/75 w dawce 18 j. rano i wieczorem. Zalecono też telmisartan z powodu wysokiej wartości ciśnienia.

Dobra kontrola metaboliczna utrzymywała się do kwietnia 2012 roku. Pacjent stosował lispro mix 50/50 18 j. rano, lispro mix 25/75 15 j. wieczorem i metforminę 3 × 1000 mg. W międzyczasie zintensyfikowano terapię nadciśnienia, wprowadzono też leki hipolipemizujące. W późniejszych miesiącach kontrola cukrzycy uległa pogorszeniu, wprowadzono dodatkową iniekcję lispro mix 50/50 przed obiadem. Stopniowo zwiększano dawkę insuliny do 23 j. przed głównymi

Tabela 3. Profile dobowe glikemii przed i po zmianie terapii u pacjenta 1

Data	Krew włośniczkowa [mg/dl (mmol/l)]					
	Na czczo	2 h po śniadaniu	Przed obiadem	2 h po obiedzie	Przed kolacją	2 h po kolacji
Przed DPP-4						
27.02.2013	225 (12,5)	226 (12,6)	167 (9,3)	247 (13,7)	–	269 (14,9)
13.03.2013	182 (10,1)	214 (11,9)	–	185 (10,3)	–	207 (11,5)
20.03.2013	186 (10,3)	187 (10,4)	–	226 (12,6)	–	162 (9,0)
27.03.2013	232 (12,9)	185 (10,3)	–	224 (12,4)	–	243 (13,5)
03.04.2013	181 (10,1)	190 (10,6)	–	211 (11,7)	–	219 (12,2)
Po włączeniu DPP-4						
18.04.2013	213 (11,8)	190 (10,6)	127 (7,1)	160 (8,9)	–	210 (11,7)
25.04.2013	137 (7,6)	116 (6,4)	156 (8,7)	129 (7,2)	–	198 (11,0)
27.07.2013	183 (10,2)	161 (8,9)	–	196 (10,9)	–	131 (7,3)
27.10.2013	143 (7,9)	110 (6,1)	–	98 (5,4)	92 (5,1)	101 (5,6)
27.01.2014	113 (6,3)	90 (5,0)	–	138 (7,7)	–	180 (10,0)
27.03.2014	160 (8,9)	126 (7,0)	–	135 (7,5)	–	128 (7,1)

DPP-4 (*dipeptidyl peptidase 4*) — dipeptydylopeptydaza-4

Tabela 4. Profile dobowe glikemii przed i po zmianie terapii u pacjenta 2

Data	Krew włośniczkowa [mg/dl (mmol/l)]							
	Na czczo	2 h po śniadaniu	Przed obiadem	2 h po obiedzie	Przed kolacją	2 h po kolacji	Przed snem	3:00-4:00 w nocy
Przed włączeniem DPP-4								
16.06.2013	241 (13,4)	246 (13,7)	231 (12,8)	262 (14,6)	222 (12,3)	237 (13,2)	216 (12,0)	251 (13,9)
30.06.2013	234 (13,0)	244 (13,6)	221 (12,3)	244 (13,6)	231 (12,8)	221 (12,3)	232 (12,9)	247 (13,7)
16.07.2013	303 (16,8)	322 (17,9)	343 (19,1)	374 (20,8)	334 (18,6)	190 (10,6)	251 (13,9)	261 (14,5)
25.07.2013	191 (10,6)	184 (10,2)	–	177 (9,8)	–	165 (9,2)	–	–
Po włączeniu DPP-4								
02.08.2013	162 (9,0)	148 (8,2)	–	135 (7,5)	–	150 (8,3)	–	–
06.08.2013	158 (8,8)	149 (8,3)	–	130 (7,2)	–	162 (9,0)	–	–
20.08.2013	148 (8,2)	115 (6,4)	–	123 (6,8)	–	125 (6,9)	–	–

DPP-4 (*dipeptidyl peptidase 4*) — dipeptydylopeptydaza-4

poślankami. Pomimo to w sierpniu 2013 roku wartość HbA_{1c} wzrosła do 10,4% (90 mmol/mol). Przeprowadzono reedukację na temat diety i aktywności fizycznej. Zalecono też 50 mg wildagliptyny rano oraz zredukowano dawki insuliny: lispro mix 50/50 18 j. rano i 14 j. przed obiadem oraz lispro mix 25/75 24 j. przed kolacją.

Dane z tej i kolejnych wizyt przedstawiono w tabeli 2. Pomimo pogorszenia kontroli metabolicznej stwierdzonego w czasie ostatniej wizyty nie wprowadzono żadnych zmian w farmakoterapii. Zmotywowano natomiast pacjenta do podjęcia starań o redukcję masy ciała przy zastosowaniu metod behawioralnych.

Wnioski

W codziennej praktyce, lecząc pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2, zazwyczaj zauważa się

stopniowe pogarszanie się kontroli glikemii, co powoduje konieczność stopniowej intensyfikacji terapii. Jednak często, nawet pomimo stosowania intensywnej insulinoterapii nie udaje się osiągnąć zadowalającej kontroli glikemii. W prezentowanych przypadkach, po przedstawieniu pacjentom różnych opcji terapeutycznych, podjęto decyzję o dodaniu inhibitora dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4, *dipeptidyl peptidase 4*) zamiast zwiększania dawki insuliny. U wszystkich opisanych pacjentów osiągnięto znaczącą poprawę kontroli glikemii, w jednym przypadku przy zredukowanej dawce insuliny. U dwóch osób uzyskano także redukcję wyjściowej masy ciała. U żadnej z opisywanych osób w trakcie terapii wildagliptyną nie stwierdzono epizodu ciężkiej hipoglikemii.

W istniejących zaleceniach klinicznych terapii cukrzycy typu 2 brakuje jasno przedstawionych wytycznych

postępowania w przypadku niezadowolającej kontroli glikemii u osób już leczonych metodą intensywnej insulinoterapii z dodatkiem metforminy lub bez [1–3]. Wiadomo, że dalsze zwiększanie dawki insuliny oprócz efektów pożądaných, czyli obniżania glikemii, wiąże się z wieloma zagrożeniami — przyrostem masy ciała, rosnącym wraz ze wzrostem dawki ryzykiem hipoglikemii, akceleracją miażdżycy czy wreszcie zależnym od dawki wzrostem ryzyka chorób nowotworowych [1–3, 6, 7].

Alternatywą jest w tej sytuacji szukanie innych rozwiązań. Leki inkretynowe, pomimo wątpliwości dotyczących ich bezpieczeństwa [8], zyskują coraz bardziej na znaczeniu w leczeniu cukrzycy typu 2. Stosować je można także w terapii skojarzonej z insuliną.

W przypadku insuliny bazowej podawanej raz na dobę racjonalnym rozwiązaniem wydaje się dodanie do niej agonisty receptora dla glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*). Zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę egzogenną, neutralizacja wpływu insuliny na przyrost masy ciała, możliwość lepszej kontroli glikemii zarówno na czczo, jak też poposiłkowej oraz relatywnie mniejsze ryzyko hipoglikemii są potencjalnymi korzyściami z takiego skojarzenia [4]. Jednakże brakuje badań dotyczących stosowania tych leków w przypadku intensywnej insulinoterapii, z wyjątkiem jednej pracy opublikowanej w bieżącym roku [9]. Ograniczeniami tej terapii są też działania niepożądane, głównie ze strony przewodu pokarmowego oraz wysoka cena i brak refundacji dla tych leków.

Inhibitory DPP-4 początkowo postrzegano jako leki do stosowania raczej we wczesnej fazie cukrzycy typu 2 ze względu na postępującą w miarę trwania choroby utratę masy komórek β [5]. Okazało się jednak, także w badaniu własnym, że ich skuteczność jest zbliżona zarówno u osób z krótkim, jak i wieloletnim wywiadem cukrzycy [5, 10, 11]. W badaniach przedrejestracyjnych wykazano skuteczność i dobry profil ryzyka wildagliptyny jako leku dodanego do insulinoterapii [12]. W ostatnich latach wszystkie stosowane w Polsce leki z tej klasy zarejestrowano do użycia w połączeniu z insuliną [13–16]. Warto zauważyć, że dodane do insulinoterapii, także metodą wielokrotnych wstrzyknięć, poprawiały one kontrolę metaboliczną cukrzycy, nie zwiększały ryzyka hipoglikemii i nie wpływały negatywnie na masę ciała [5, 12].

Przedstawione powyżej przypadki potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo takiego skojarzenia. Wybór dawki 50 mg wildagliptyny w jednej dawce dobowej podyktowany był głównie względami finansowymi (brak refundacji w warunkach polskich). W obserwacji

własnej pozostaje kolejnych kilkanaście osób leczonych według takiego schematu terapeutycznego, z bardzo obiecującymi wynikami po pierwszych 3–4 miesiącach terapii.

Podsumowując, inhibitory DPP-4 wydają się atrakcyjną opcją terapeutyczną u pacjentów, u których pomimo intensywnej insulinoterapii nie udaje się uzyskać zadowolającej kontroli glikemii. W warunkach polskich jedynym ograniczeniem ich szerszego stosowania pozostaje tylko brak refundacji dla przedstawicieli tej klasy leków.

PIŚMIENNICTWO

1. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013. Diabet. Klin. 2013; 2 (supl. A): 1–70.
2. International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for type 2 diabetes. International Diabetes Federation, Brussels 2012.
3. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. i wsp. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012; 35: 1201–1213 and Diabetologia 2012; 55: 1577–1596.
4. Berlie H., Hurren K.M., Pinelli N.R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as add-on therapy to basal insulin in patients with type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Metab. Syndr. Obes. 2012; 5: 165–174.
5. Charbonnel B., Schweizer A., Dejager S. Combination therapy with DPP-4 inhibitors and insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: what is the evidence? Hosp. Pract. 2013; 41: 93–107.
6. Rinsing K.L., von der Thüsen J.H., Weijers E.M. i wsp. Endothelial insulin receptor expression in human atherosclerotic plaques: linking micro- and macrovascular disease in diabetes? <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22341865>. Atherosclerosis 2012; 222: 208–215.
7. Janghorbani M., Dehghani M., Salehi-Marzjafari M. Systematic review and meta-analysis of insulin therapy and risk of cancer. Horm. Cancer 2012; 3: 137–146.
8. Butler P.C., Elashoff M., Elashoff R., Gale E.A.M. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: Are the GLP-1 therapies safe? Diabetes Care 2013; 36: 2118–2125.
9. Lane W., Weinrib S., Rappaport J., Hale C. The effect of addition of liraglutide to high-dose intensive insulin therapy: a randomized prospective trial. Diabetes Obes. Metab. 2014; doi:10.1111/dom.12286.
10. Dąbrowski M. Zastosowanie wildagliptyny w terapii trójlekowej u pacjentów nieskutecznie leczonych dwoma doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Diabetol. Prakt. 2010; 11: 153–159.
11. Schweizer A., Dejager S., Foley J.E. Impact of insulin resistance, body mass index, disease duration, and duration of metformin use on the efficacy of vildagliptin. Diabetes Ther. 2012; 3: 8.
12. 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.
13. Galvus. Charakterystyka produktu leczniczego. Dostępne w: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf. Dostęp 19.03.2014 r.
14. Onglyza. Charakterystyka produktu leczniczego. Dostępne w: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001039/WC500044317.pdf. Dostęp 19.03.2014 r.
15. Januvia. Charakterystyka produktu leczniczego. Dostępne w: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf. Dostęp 19.03.2014 r.
16. Trajenta. Charakterystyka produktu leczniczego. Dostępne w: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf. Dostęp 21.04.2014 r.