



Innowacyjne leczenie cukrzycy w Polsce – metody i koszty

Innovative diabetes treatment in Poland – methods and costs

Waldemar Wierzb^{1,A-F}, Adam Wierzb^{1,A-F}, Andrzej Śliwczyński^{1,A-F},
Patryk Tomasz Wicher^{1,C-E}, Waldemar Karnafel^{1,A-F}

¹ Akademia Humanistyczno-Ekonomiczna w Łodzi, Filia w Warszawie, Polska

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych, D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Wierzb W, Wierzb A, Śliwczyński A, Wicher T. W, Karnafel W. Innowacyjne leczenie cukrzycy w Polsce – metody i koszty. Med Og Nauk Zdr. 2019; 25(4): 200–203. DOI: 10.26444/monz/114979

■ Streszczenie

Cukrzyca jest powszechną ogólnoustrojową chorobą metaboliczną związaną z wysokimi kosztami opieki zdrowotnej. Cukrzyca typu 2 jest problemem na całym świecie i podwojenie jej występowania w ciągu ostatnich 30 lat jest faktem. Występowanie cukrzycy jest pozytywnie skorelowane z rosnącą liczbą chorych z nadwagą i otyłością. Obecnie na świecie według „International Diabetes Federation” z 2017 roku wśród dorosłych rozpoznano cukrzycę u 415 mln ludzi, a prognozy na 2040 rok mówią o 642 mln chorych na cukrzycę. Przeprowadzono analizę metod i kosztów leczenia cukrzycy w Polsce w latach 2012–2015, z której wynika, że mamy w Polsce stały wzrost wydatków na leczenie cukrzycy. Przedstawione badania dotyczyły konsumpcji i kosztów terapii obniżających poziom glukozy we krwi. Nie analizowano kosztów leków stosowanych w leczeniu powikłań cukrzycy. Wiadomo jest, że stosowanie nowoczesnych terapii (przeważnie początkowo drogich) przynosi poprawę stanu zdrowia pacjentów przy relatywnie wyższym koszcie początkowym. Biorąc jednak pod uwagę skutki odległe, rachunek ekonomiczny zdecydowanie wykazuje przewagę nowoczesnego leczenia w porównaniu z tańszymi tradycyjnymi terapiami. Postęp w medycynie pozwala na personalizowanie leczenia i dobór leków do ściśle określonej grupy docelowej, dlatego zasadne jest podejmowanie decyzji o refundacji nowych technologii, przy zachowaniu precyzyjnie określonych kryteriów kwalifikacyjnych, co pozwala na dodatni efekt terapeutyczny, jak i ekonomiczny.

Słowa kluczowe

cukrzyca typu 2, cukrzyca typu 1, leczenie cukrzycy

■ Abstract

Diabetes mellitus is a common systemic metabolic disease associated with high healthcare costs. Type 2 diabetes is a problem worldwide and its doubling in the last 30 years is a fact. The occurrence of diabetes is positively correlated with the growing number of overweight and obesity patients. Currently, according to the International Diabetes Federation 2017, 415 million people have been diagnosed as adults with diabetes, and forecasts for 2040 state that there will be 642 million people with diabetes. An analysis of methods and costs of diabetes treatment in Poland was carried out in the years 2012–2015, which shows that we have a steady increase in expenditure on diabetes treatment in Poland. The presented studies concerned consumption and costs of therapies lowering blood glucose levels. The costs of drugs used to treat diabetes complications were not analyzed. It is known that the use of modern therapies (usually initially expensive) results in an improvement of patients' health at a relatively higher initial cost. However, taking into account the distant effects, the economic calculus definitely shows the advantage of modern treatment over cheaper traditional therapies. Progress in medicine allows for personalization of treatment and selection of drugs for a specific target group; therefore, it is reasonable to make decisions on the reimbursement of new technologies, while maintaining precisely defined qualification criteria, which allows for a positive therapeutic and economic effect.

Key words

type 2 diabetes, type 1 diabetes mellitus, diabetes treatment

WSTĘP

Cukrzyca jest powszechną ogólnoustrojową chorobą metaboliczną związaną z wysokimi kosztami opieki zdrowotnej. Obecnie na świecie według atlasu „International Diabetes Federation” z 2017 roku wśród dorosłych rozpoznano cukrzycę u 415 mln ludzi, a prognozy na 2040 rok mówią o 642 mln chorych na cukrzycę [1]. W Polsce w 2012 roku stwierdzono cukrzycę u 2 227 453 osób [2]. W 2012 roku doustnemu

leczeniu skojarzonemu z insuliną poddano 330 834 osoby, w 2013 roku – 350 445 osób a 2014 – 350 330 osób [3], czyli u ww. leczenie tylko doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi było nieskuteczne. Natomiast tylko insulinę otrzymywało w 2012 roku 267 984 osoby, w 2013 – 283 120 osób a w 2014 – 302 580 osób. Ponad połowę osób, którzy leczeni byli insuliną, stanowili chorzy z cukrzycą typu 2, u których zaistniała konieczność jej zastosowania. Ponad 90% chorych z cukrzycą w Polsce stanowią chorzy na cukrzycę typu 2. Dane liczbowe uzyskano z zasobów Narodowego Funduszu Zdrowia, przy czym analizowano okres 2012–2015.

Adres do korespondencji: Waldemar Wierzb, Akademia Humanistyczno-Ekonomiczna w Łodzi, Filia w Warszawie, Polska
E-mail: wwierzb@post.pl

Nadesłano: 17.10.2019; Zaakceptowano do druku: 02.12.2019

METODY LECZENIA CUKRZYCY

Patogeneza cukrzycy typu 2 jest wieloczynnikowa, a kluczową rolę odgrywa insulinooporność i postępujące zmniejszanie wydzielania insuliny z komórek beta wysp trzustkowych. W patogenezie cukrzycy typu 2 należy uwzględnić obecność hiperglukagonemii ze zwiększoną produkcją glukozy przez wątrobę, zwiększoną lipolizę, niedobór wydzielania inkretyn lub oporność na ich działanie. Cukrzyca typu 2 jest problemem na całym świecie i podwojenie jej występowania w ciągu ostatnich 30 lat jest faktem. Występowanie cukrzycy jest pozytywnie skorelowane z rosnącą liczbą chorych z nadwagą i otyłością [4].

U osób z otyłością, szczególnie brzuszna, częściej występują zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej, w tym insulinooporność z następującą hiperinsulinemią, hiperglikemią i zaburzeniami lipidowymi. Otyłość brzuszna nasilająca insulinooporność i promująca cukrzycę typu 2 sprawia, że ulega nasileniu uwalnianie cytokin prozapalnych oraz wolnych kwasów tłuszczowych. Zarówno cytokiny prozapalne, jak i wolne kwasy tłuszczowe przyczyniają się do nasilenia insulinooporności [5]. Uwolnione z tkanki tłuszczowej cytokiny prozapalne i adipokiny promują rozwój nie tylko cukrzycy typu 2, ale również miażdżycy tętnic, głównie wieńcowych.

Wśród dotychczas stosowanych leków w leczeniu cukrzycy typu 2, insuliny i leki zwiększające wydzielanie insuliny z komórek beta wysp trzustkowych (pochodne sulfonilomocznika, glinidy) powodują przyrost masy ciała. Leki te co prawda poprawiają kontrolę metaboliczną cukrzycy, ale nie zatrzymują postępującej dysfunkcji komórek beta. Poza przyrostem masy ciała mogą powodować hipoglikemię, a niektóre z nich dają niekorzystny potencjalny efekt ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Wśród leków stosowanych u osób chorych na cukrzycę typu 2, które nie powodują przyrostu masy ciała, należy wymienić metforminę i akarbozę.

Skuteczne leczenie cukrzycy typu 2 wymaga stosowania wielu leków w celu skorygowania licznych zaburzeń patofizjologicznych, a nie tylko obniżenia stężenia hemoglobiny glikowanej HbA_{1C}. Leczenie winno być wieloczynnikowe, pozwalające na uzyskanie normoglikemii, normoinsulinemii, normotensji i normolipidemii. Niewielu chorych z cukrzycą typu 2 osiąga ten cel.

Leczenie chorego na cukrzycę typu 2 należy indywidualizować w zależności od czasu trwania choroby, obecności chorób towarzyszących, powikłań cukrzycy i wieku chorego, ale przede wszystkim od poznanej etiopatogenezy – należy prowadzić korektę defektów patofizjologicznych.

U chorych, u których występuje zaburzenie wydzielania insuliny z komórek beta wysp trzustkowych Langerhansa, stosuje się pochodne sulfonilomocznika, analogi GLP-1, inhibitory DPP-4 i glinidy. W sytuacji braku sekrecji insuliny przez komórki beta podajemy insulinę.

W końcu u chorych z nadmiernym wydzielaniem glukozy i wzmożoną produkcją glukozy przez wątrobę stosuje się biguanidy i leki inkretynowe.

U pacjentów z dominującą insulinoopornością stosuje się biguanidy i proglitazon, zaś u chorych z zaburzoną funkcją wydzielania GLP-1 – leki inkretynowe.

Podstawową kwestią, którą należy zrozumieć, jest patofizjologia cukrzycy typu 2 i mechanizmów działania stosowanych leków u konkretnych chorych, stąd tak istotna jest

rola indywidualizacji postępowania. Wczesne wkraczanie z odpowiednim leczeniem to szansa na wcześniejsze osiągnięcie celów terapeutycznych i możliwość stosowania małych dawek leków. Zawsze istnieje możliwość stosowania łącznie leków doustnych o komplementarnym działaniu.

W połowie lat 90. XX wieku wprowadzono do praktyki klinicznej leki inkretynowe.

Leki inkretynowe stanowią istotny postęp w poprawie niektórych błędów patofizjologicznych obserwowanych w cukrzycy typu 2. Efekt insulinowy polega na zwiększeniu wydzielania insuliny po podaniu drogą doustną glukozy w porównaniu z drogą dożylną. Hormony inkretynowe GLP-1 (glucagon-like-peptide), GIP (gastric inhibitory peptide) w warunkach fizjologicznych są szybko rozkładane przez enzym dipeptydyopeptydazę-4 (DPP-4). Ponieważ GLP-1 działa krótko, wyprodukowano analog, którego działanie jest znacznie dłuższe i odporne na DPP-4 [6]. GLP-1 uwalniany z komórek L w jelicie cienkim i okrężnicy stymuluje wydzielanie insuliny przez komórki beta wysp trzustkowych w sposób zależny od glukozy, hamuje opróżnianie żołądka, redukuje spożycie pokarmu i masę ciała, hamuje wydzielanie glukagonu przez komórki alfa wysp trzustkowych w sposób zależny od glukozy.

GIP uwalniany z komórek K w dwunastnicy stymuluje wydzielanie insuliny przez komórki beta trzustki w sposób zależny od glukozy, ma minimalny wpływ na opróżnianie żołądka, nie wykazuje wpływu na łaknienie i masę ciała. Nie wykazuje działania hamującego na wydzielanie glukagonu przez komórki alfa wysp trzustkowych [7]. Spośród analogów GLP-1 dopuszczono do podawania u chorych na cukrzycę typu 2 Liraglutyd, dołączając go do stosowanego leczenia lekami doustnymi, gdy nie uzyskano przy ich podawaniu dostatecznego wyrównania metabolizmu cukrzycy. Liraglutyd wymaga jednego wstrzyknięcia w ciągu doby. Drugim przedstawicielem tej grupy jest mimetyk GLP-1 – Eksenatyd, który został dopuszczony do stosowania w USA w 2005 roku.

Zaletą tych leków jest poprawa glikemii przy jednoczesnej redukcji masy ciała i bez pojawienia się hipoglikemii. Przy stosowaniu analogów GLP-1 obserwuje się występowanie objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w postaci np. nudności, wymiotów czy bólu brzucha.

Liraglutyd można stosować np. w następujących połączeniach:

1. Liraglutyd + metformina,
2. Liraglutyd + metformina + pochodna sulfonilomocznika,
3. Liraglutyd + metformina + glitazony,
4. Liraglutyd + insulina analogowa długodziałająca u chorych z cukrzycą typu 2 z towarzyszącą nadwagą lub otyłością.

Kolejną innowacją było zsyntetyzowanie inhibitorów DPP-4, zwanych gliptynami. Do patofizjologicznych podstaw stosowania gliptyn należą: podwyższenie stężenia GLP-1, zwiększenie masy komórek beta, zmniejszenie insulinooporności [8]. Spośród inhibitorów DPP-4 w Europie stosuje się sitagliptynę, wildagliptynę, saksagliptynę, linagliptynę i alogliptynę.

Gliptyny (inhibitory DPP-4) wykazują działanie plejotropowe, takie jak zmniejszenie insulinooporności, poprawa wyrównania metabolicznego cukrzycy, poprawa parametrów lipidowych. Leki te nie powodują przyrostu masy ciała [9].

Podczas leczenia cukrzycy typu 2 występują: hipoglikemia, przyrost masy ciała, powikłania sercowo-naczyniowe oraz przewlekła cukrzycowa choroba nerek w różnych stadiach.

Podczas stosowania agonistów GLP-1 i inhibitorów DPP-4 opisano wiele efektów, które są niezależne od wpływu na gospodarkę węglowodanową, takich jak ograniczenie łaknienia oraz korzystny lub potencjalny wpływ na niektóre czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

W badaniu LEADER wykazano, że liraglutyd u chorych na cukrzycę typu 2 wykazuje korzystny wpływ na ograniczenie liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz ogranicza liczbę zawałów serca, które nie kończą się zgonem, w porównaniu do grupy kontrolnej [10].

Leki z grupy inkretyn stosowane w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi są nową, bardzo obiecującą grupą leków, które znajdują zastosowanie w korekcie zaburzeń patofizjologicznych cukrzycy typu 2. Bardzo istotna w działaniu tych leków jest poprawa wydzielania insuliny zależnej od glikemii, co ogranicza występowanie hipoglikemii. Hamowanie wydzielania glukagonu ma kapitalne znaczenie szczególnie w początkowym okresie cukrzycy typu 2. W sumie leki inkretynowe dobrze wpisują się w korektę defektu patofizjologicznego cukrzycy typu 2.

W 2012 roku pojawiły się w praktyce klinicznej inhibitory SGLT-2. Leki te, wpływając na zmniejszenie reabsorpcji zwrotnej glukozy w nerkach i zwiększenie tym samym poziomu jej wydalania z moczem, działają w sposób niezależny od insuliny, zarówno od jej wydzielania, jak i samego działania.

Obecność insulinoterapii i postępujące zaburzenia wydzielania insuliny przez komórki beta wysp trzustkowych nie mają wpływu na efektywność leczenia inhibitorami SGLT-2. Leczenie to pozwala na wyrównanie metabolizmu cukrzycy niezależnie od stopnia insulinooporności i od stopnia zaburzenia wydzielania insuliny przez trzustkę.

W praktyce klinicznej stosuje się leczenie empagliflozyną w monoterapii oraz w skojarzeniu z metforminą, pioglitazolem, pochodnymi sulfonilomocznika, inhibitorami DPP-4 i insuliną.

Powoduje to znaczącą poprawę stężenia hemoglobiny glikowanej HbA_{1c}, poprawę stężenia glukozy we krwi, jak również obniża masę ciała oraz umiarkowanie obniża skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi.

Hamowanie zwrotnego wchłaniania glukozy przez SGLT-2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru i glukozy z moczem. Mechanizm działania empagliflozyny jest niezależny od czynności komórek beta wysp trzustkowych i niezależny od działania insuliny.

Wydalanie glukozy z moczem powoduje utratę kalorii, co wiąże się z ubytkiem tkanki tłuszczowej i redukcją masy ciała. Glikozuria obecna przy leczeniu empagliflozyną wiąże się z łagodną diurezą, co może przyczyniać się do umiarkowanego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi.

Stosowanie empagliflozyny może przyczyniać się do wydłużenia okresu leczenia farmakologicznego cukrzycy bez konieczności stosowania insuliny.

W badaniach EMPA-REG OUTCOME [11] stwierdzono korzystny efekt działania empagliflozyny w postaci 38-proc. redukcji liczby zgonów z powodów sercowo-naczyniowych w porównaniu z grupą placebo. Z tego powodu lek ten wydaje się lekiem z wyboru w grupie pacjentów chorych na cukrzycę typu 2, obciążonych problemami sercowo-naczyniowymi, daje też nadzieję pacjentom, u których nie udaje się uzyskać właściwych efektów terapeutycznych lekami doustnymi i lekarze zmuszeni są dołączyć insuliny, a połączenie insulin z klasycznymi lekami doustnymi obniża

jakość życia i niejednokrotnie nie prowadzi do osiągnięcia efektu terapeutycznego.

WYNIKI I ICH OMÓWIENIE

Według danych Światowej Federacji Cukrzycy wydatki związane z leczeniem cukrzycy na świecie stanowiły w 2012 roku aż 11% finansowania opieki zdrowotnej i wynosiły 471 mld dolarów amerykańskich. W Polsce w 2012 roku Narodowy Fundusz Zdrowia na leczenie cukrzycy wydał ponad 5,6 mld złotych, z czego ponad połowę tej kwoty (2,9 mld) wydano na leczenie powikłań cukrzycy. Dodatkowo znaczne obciążenie dla budżetu państwa stanowią koszty pośrednie, które nie są związane z samym leczeniem, ale z wydatkami na zwolnienia od pracy i kosztami utraconej produktywności.

Roczna ilość leków przeciwcukrzycowych wydanych w roku 2012 i w 2015 w Polsce jest przedstawiona w tabeli 1 [12].

Tabela 1. Liczba opakowań i koszt leków przeciwcukrzycowych w Polsce w 2012 i 2015 roku. Liczba DDD w tysiącach. Koszty w USD × 1 tys.

| Kody ATC* | Klasa leków | 2012 rok | | 2015 rok | |
|-----------|-----------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | | Ilość; DDD** (%) | Koszt; USD (%) | Ilość; DDD** (%) | Koszt; USD (%) |
| A10A | Insuliny | 201,263 (28) | 356,707 (65,68) | 244,988 (28) | 436,645 (66,77) |
| | | | | | |
| A10BA | Metforminy | 237,769 (33) | 89,283 (16,44) | 341,239 (39) | 124,906 (19,10) |
| | | | | | |
| A10BB | Sulfonilomoczniki | 279,367 (38) | 85,319 (15,71) | 286,947 (33) | 82,143 (12,56) |
| | | | | | |
| A10BF | Inhibitory alfa glukozydazy | 9,853 (1) | 11,654 (2,15) | 8,845 (1) | 9,921 (1,52) |
| | | | | | |
| A10BG | Glitazony | 0 (0,00) | 0 (0,00) | 0 (0,00) | 0 (0,00) |
| | | | | | |
| A10BH | Inhibitory DPP-4 | 21 (0,003) | 114 (0,02) | 81 (0,009) | 318 (0,05) |
| | | | | | |
| Razem | | 728,273 (100,00) | 543,077 (100,00) | 882,100 (100,00) | 653,933 (100,00) |
| | | | | | |

* klasyfikacja Anatomical Therapeutic Chemical

** dobowa dawka definiowana

Źródło:

Podczas 4-letniego okresu obserwacji liczba pacjentów otrzymujących co najmniej jedną receptę na jakiegokolwiek leki przeciwcukrzycowe wzrosła o 17% – z 2 109 263 (54,7 na 1000 mieszkańców) w 2012 r. do 2 462 564 (64 na 1 tys. mieszkańców) w 2015 r. W porównaniu z 2012 r. liczba wydanych DDD w 2015 r. była o 21% wyższa. 72% całkowitego zużycia stanowiły doustne leki przeciwcukrzycowe. Dwie najczęściej wydawane grupy leków do leczenia cukrzycy w Polsce to sulfonilomoczniki o udziale wahającym się od 38% (w 2012 r.) do 33% (w 2015 r.) i biguanidów, z udziałami wahającymi się od 33% (w 2012 r.) do 39% (w 2015). W 2015 r. metformina była najpowszechniej stosowanym lekiem przeciwcukrzycowym o stałym wzroście w okresie obserwacji – od 16,86 DDD/TID w 2012 r. do 24,32 DDD/TID w 2015 r. Całkowity wzrost wynosi 44%. Zużycie sulfonilomoczników wyniosło 19,81 i 20,45 DDD/TID – odpowiednio w 2012 i 2015 r. i odnotowano względny spadek użycia pochodnych sulfonilomocznika o 7% w 2015 r. Wykorzystanie

inhibitorów alfa-glukozydazy spadło o 10%. Inhibitory DPP-4 były w mniejszym stopniu wykorzystywane, ale ze stałym wzrostem – od 0,0015 DDD/TID w 2012 r. do 0,0057 DDD/TID w 2015 r. Glitazony były praktycznie nieobecne na rynku polskim. Konsumpcja wszystkich insulin wynosiła 14,27 i 17,46 DDD/TID odpowiednio w 2012 i 2015 r. (wzrost o 22%). W latach 2012–2015 koszt leków przeciwcukrzycowych wzrósł o 20% (z 543,077 USD do 653 933 000 USD) (tabela 1). Wydatki na insulinę były większe niż łączne wydatki na doustne leki przeciwcukrzycowe. Tempo wzrostu kosztów doustnych leków przeciwcukrzycowych wyniosło 16%, ale zmiany w poszczególnych podgrupach były znacząco różne. Wzrost zaobserwowano w przypadku inhibitorów DPP-4 (o 179%) i metforminy (o 40%), podczas gdy koszty sulfonilomocznika spadły o 4%, a koszty inhibitorów alfa-glukozydazy zostały zmniejszone o 15%. Warto zauważyć, że koszt doustnych leków przeciwcukrzycowych był stabilny (13,21 USD/TID w 2012 r. i 13,47 USD/TID w 2015 r.)

WNIOSKI

Z powyższej analizy wynika, że mamy w Polsce stały wzrost wydatków na leczenie cukrzycy [12]. Przedstawione badania dotyczyły konsumpcji i kosztów terapii obniżających poziom glukozy we krwi. Nie analizowano kosztów leków stosowanych w leczeniu powikłań cukrzycy. Wiadomo, że stosowanie nowoczesnych terapii (przeważnie początkowo drogich) przynosi poprawę stanu zdrowia pacjentów przy relatywnie wyższym koszcie początkowym. Biorąc jednak pod uwagę skutki odległe, rachunek ekonomiczny zdecydowanie wykazuje przewagę nowoczesnego leczenia w porównaniu z tańszymi tradycyjnymi terapiami. Postęp w medycynie pozwala na personalizowanie leczenia i dobór leków do ściśle określonej grupy docelowej, dlatego zasadne

jest podejmowanie decyzji o refundacji nowych technologii, przy zachowaniu precyzyjnie określonych kryteriów kwalifikacyjnych, co pozwala na dodatni efekt terapeutyczny, jak i ekonomiczny.

PIŚMIENNICTWO

1. Atlas IDF. International Diabetes Federation, 2017. Online version of IDF Diabetes Atlas: www.idf.org/diabetesatlas.
2. Czeleko T, Śliwczyński A, Dziemidok P, Karnafel W. Cukrzyca znana w 2012 roku – ocena chorobowości na podstawie bazy danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) – w środowisku wiejskim i miejskim. *Medycyna Metaboliczna*. 2017; 21 (1–2): 16–23.
3. Czeleko T, Śliwczyński A, Dziemidok P, Karnafel W. Porównanie stosowania pasków do glukometrów u chorych na cukrzycę w populacji miejskiej i wiejskiej w Polsce: analiza danych Narodowego Funduszu Zdrowia obejmujących lata 2012–2014. *Medycyna Metaboliczna*. 2017; 21 (3–4): 29–36.
4. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA i wsp. Prevalence of obesity, diabetes and obesity related health risk factors, 2001. *JAMA*. 2003; 289 (1): 76–79.
5. Bray GA i wsp. Relation of central obesity and body mass index. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87 (5): 1212–1218.
6. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007; 132 (6): 2131–2157.
7. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of the type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26 (10): 2929–2940.
8. Pospisilik JA, Martin J, Doty T et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*. 2003; 52 (3): 741–50.
9. Aroor AR, Sowers JR, Jia G, DeMarco VG. Pleiotropic effects of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitors on the cardiovascular system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014 Aug 15; 307 (4): H477–92.
10. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K i wsp. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 311–322.
11. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*; 373 (22). DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
12. Śliwczyński A, Brzozowska M, Jacyna A i wsp. Drug-class-specific changes in the volume and cost of antidiabetic medications in Poland between 2012 and 2015. *PLoS ONE*. 2017; 12 (6): e0178764.