



Nuove prospettive terapeutiche nel diabete mellito di tipo 2: analoghi del Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) ed inibitori dell'enzima Dipeptidil Peptidasi-4

New therapies for type 2 diabetes: Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) analogs and Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors

C. IRACE, G. SESTI

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università "Magna Græcia" di Catanzaro

Parole chiave: Diabete di tipo 2 • Analoghi del GLP-1 • Incretine • Inibitori del DPP-4

Key words: Type 2 diabetes • GLP-1 analogues • Incretin • DPP-4 inhibitors

Introduzione

Il diabete di tipo 2 è una malattia ad eziopatogenesi eterogenea, cui concorrono sia una ridotta sensibilità all'azione insulinica da parte dei tessuti periferici (fegato, muscolo e tessuto adiposo) sia difetti della secrezione insulinica da parte della β -cellula pancreatica che non è in grado di compensare per la ridotta azione dell'ormone. In realtà la regolazione dell'omeostasi glicemica è ben più complessa e prevede il coinvolgimento di differenti meccanismi che oltre a causare l'insorgenza della malattia possono influenzarne la progressione (Tab. I). Tra i fattori che contribuiscono a regolare l'omeostasi glucidica nel soggetto non diabetico, un ruolo importante è svolto da un gruppo di ormoni intestinali, denominati "incretine", in particolare il *Glucagon-Like Peptide 1* (GLP-1) ed il *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide* (GIP)¹⁻³. Il GLP-1 è un ormone polipeptidico sintetizzato prevalentemente dalle cellule enteroendocrine L localizzate nel tratto distale dell'ileo e nel colon, mentre il GIP è sintetizzato dalle cellule K localizzate nel duodeno e nelle anse prossimali del digiuno. La scoperta dell'attività insulino-tropica degli ormoni intestinali risale a molti anni orsono tuttavia la quantificazione di tale effetto, definito "effetto incretinico", fu descritta per la prima volta quando si dimostrò che la somministrazione di glucosio per via orale era in grado di garantire una maggiore secrezione insulinica rispetto alla somministrazione intravenosa nel soggetto sano⁴. I livelli di GLP-1 sono bassi a digiuno, ma aumentano rapidamente in risposta al pasto. I meccanismi mediati dalle incretine sono glucosio dipendente, ciò garantisce la preservazione della risposta controinsulare

Tab. I. Meccanismi coinvolti nella patogenesi del diabete di tipo 2.

Alterazione della capacità del glucosio di stimolare il rilascio dell'insulina
Alterazione della prima fase di secrezione insulinica
Iperglucagonemia
Riduzione della concentrazione insulinica beta cellulare
Alterato svuotamento gastrico
Aumentato intake calorico

in caso di ipoglicemia. La combinazione degli effetti mediati dal GLP-1 garantisce il controllo della glicemia post-prandiale e della glicemia a digiuno. I soggetti con diabete di tipo 2 hanno una ridotta secrezione di incretine in seguito all'assunzione di un pasto, tuttavia mentre la quantità totale del GLP-1 è parzialmente attenuata, la concentrazione del GIP può essere addirittura aumentata suggerendo una condizione di resistenza periferica all'ormone⁵⁻⁷. GIP e GLP-1 oltre a potenziare la secrezione insulinica glucosio-dipendente da parte della beta cellula pancreatica esercitano altre azioni importanti per la regolazione del metabolismo glicidico. In particolare, il GLP-1 inibisce lo svuotamento gastrico, la secrezione acida gastrica, la secrezione di glucagone e l'assunzione di cibo (Tab. II)⁸. In aggiunta agli effetti stimolatori della secrezione insulinica, studi sperimentali *in vitro* ed *in vivo* hanno evidenziato che il GLP-1 svolge altre importanti azioni sulla funzione della beta cellula tra cui un aumento della massa beta cellulare, un aumento della proliferazione delle beta cellule pancreatiche, una riduzione della apoptosi (definita anche morte cellulare programmata) e un aumento del differenziamento delle cellule beta pancreatiche da precursori¹⁻³. I pazienti diabetici di tipo 2 presentano una resistenza agli effetti del GIP somministrato per via esogena per cui l'attuale ricerca farmaceutica si è focalizzata sugli analoghi del GLP-1 ed al suo possibile impiego nella terapia del diabete di tipo 2. La maggiore limitazione all'utilizzo del GLP-1 è rappresentata dalla sua breve emivita, meno di 2 minuti. L'ormone una volta in circolo è rapidamente degradato dall'enzima Dipeptidil-Pep-

tidasi IV (DPP-4) nella sua porzione N-terminale in seguito alla rimozione di due aminoacidi. Per tale motivo sono state sviluppate molecole che fossero resistenti all'azione dell'enzima, sì da prolungare l'effetto di stimolo sul recettore del GLP-1, e molecole in grado di inibire l'attività dell'enzima DPP-4 prolungando l'emivita del GLP-1 endogeno. Saranno descritti di seguito pertanto gli agonisti del recettore del GLP-1, o analoghi del GLP-1, e gli inibitori dell'enzima DPP-4. Farmaci appartenenti a queste due categorie sono oggi disponibili per il trattamento del diabete di tipo 2 sia negli Stati Uniti sia in Europa e risultano efficaci nel controllo metabolico dei pazienti diabetici.

Agonisti del Recettore del GLP-1

Si tratta di farmaci in grado di mimare l'azione del GLP-1 umano, resistenti all'azione dell'enzima DPP-4 e con effetti benefici sul controllo della glicemia a digiuno e post-prandiale, sulla sensibilità insulinica, sulla preservazione della massa beta cellulare e sul controllo della iperglucagonemia. Ritardano inoltre lo svuotamento gastrico senza causare gravi ipoglicemie.

EXENATIDE

È stata isolata per la prima volta dalla saliva del rettile Gila Monster (*Heloderma Suspectum*), condivide con il GLP-1 umano il 53% degli aminoacidi ed è resistente all'azione dell'enzima DPP-IV (Fig. 1)⁶. L'Exenatide è stata sintetizzata ed utilizzata come farmaco per il trattamento del diabete di tipo 2. La via di somministrazione è sottocutanea, l'emivita di circa 60-90 minuti con una durata massima di azione tra le 4 e 6 ore. La dose iniziale è di 5 µg x 2 volte al dì (prima di colazione e cena) da aumentare progressivamente fino a 10 µg x 2 volte al dì. Il farmaco è eliminato prevalentemente a livello renale. L'Exenatide riduce significativamente, rispetto al placebo, i livelli di glicemia a digiuno e post-prandiale nei soggetti con diabete di tipo 2 e l'iperglucagonemia paradossa post-prandiale del soggetto diabetico¹⁰. Studi clinici randomizzati di fase 3 su circa 1.600 soggetti con diabete di tipo 2, della durata di almeno sei mesi, hanno dimostrato una riduzione significativa della HbA1c nei soggetti in trattamento farmacologico combinato con sulfonilurea e/o metformina più Exenatide a differenti dosaggi (5 o 10 µg x 2 al giorno) rispetto ai soggetti (gruppo placebo)

Fig. 1. Sequenza proteica di GLP-1, Exenatide e liraglutide.

GLP-1 Umano

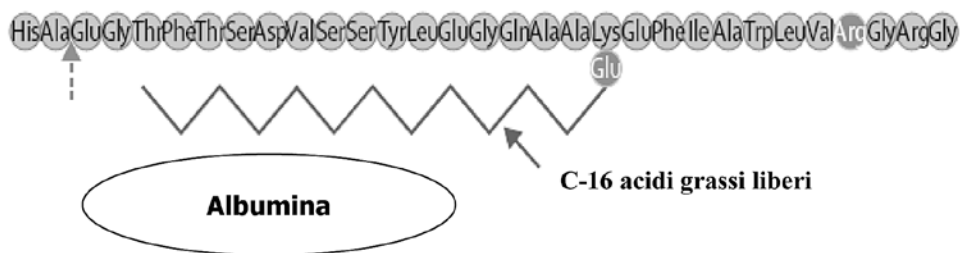


Sito di inattivazione usato dall'enzima DPP-4

Exenatide



Liraglutide



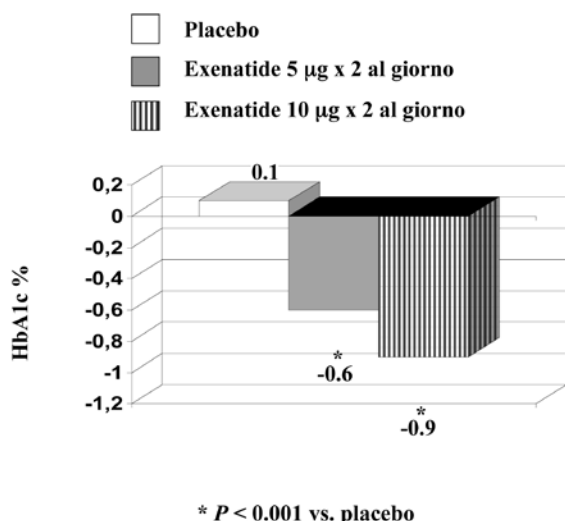
in trattamento con sulfonilurea e metformina (Fig. 2). La riduzione della glicemia a digiuno è stata in media di circa 10 ed 8 mg/dl rispettivamente con 10 e 5 µg x 2 al giorno. Oltre ad una riduzione della HbA1c e della glicemia, i

soggetti trattati con Exenatide hanno mostrato una modesta (1,5-2 kg) ma significativa riduzione del peso corporeo. L'Exenatide è stata ben tollerata nel corso delle diverse sperimentazioni cliniche. Gli effetti collaterali più frequenti sono

Tab. II. Effetti diretti ed indiretti indotti dal GLP-1 a livello dei vari organi.

Organo	Effetto
Sistema nervoso centrale	Riduzione del senso di fame
Stomaco	Riduzione assunzione di cibo
Fegato	Riduzione dello svuotamento gastrico
Tessuto Adiposo	Riduzione della secrezione di HCl
Tessuto Muscolare	Aumento della captazione di glucosio dalla circolazione sistemica
β-cellule pancreatiche	Aumento della secrezione insulinica
	Aumento della proliferazione cellulare
	Aumento della massa delle β-cellule
	Riduzione apoptosi cellulare
	Differenziamento delle β-cellule da precursori
α-cellule pancreatiche	Riduzione secrezione di glucagone

Fig. 2. Riduzione dei livelli di HbA1c in corso di trattamento con Exenatide. Risultato di tre trial clinici.



stati a carico dell'apparato gastroenterico e si attenuavano con la riduzione della posologia e la durata del trattamento (Tab. III). Non è stata segnalata nessuna alterazione significativa della funzionalità epatica, renale o insorgenza di patologie cardiovascolari o peggioramento dello scompenso cardiaco. La riduzione del peso favorita dall'assunzione di Exenatide non è stata associata agli effetti gastroenterici in quanto analisi *post hoc* hanno dimostrato una uguale riduzione del peso corporeo in soggetti con e senza nausea e/o vomito¹¹⁻¹³. Uno studio di confronto con insulina glargine ha mostrato la non inferiorità del farmaco nel ridurre il valore di HbA1c, ma un miglior controllo dell'iperglicemia post-prandiale in particolare dopo colazione e dopo cena¹⁴. Il 40-50% dei soggetti trattati con Exenatide ha sviluppato anticorpi a basso titolo e bassa affinità che non hanno modificato l'efficacia del farmaco. L'associazione Exenatide + sulfonilurea conferisce un certo rischio di ipoglicemie, rischio che tuttavia si elimina con la riduzione del dosaggio delle sulfonilurea che hanno un meccanismo di stimolazione della secrezione insulinica non glucosio-dipendente. L'Exenatide è oggi disponibile per il trattamento del diabete di tipo 2 sia negli Stati Uniti sia in Europa.

LIRAGLUTIDE

Ha una struttura molto simile al GLP-1 umano. Differisce per la sostituzione di un aminoacido

Tab. III. Effetti collaterali osservati durante trattamento con Exenatide.

Effetti collaterali	Placebo	Exenatide 5-10 µg al giorno
Nausea	18%	44%
Vomito	4%	13%
Diarrea	6%	13%
Vertigini	6%	9%
Emicrania	6%	9%
Dispepsia	3%	6%

in posizione 34 (Arg-Lys) e per la presenza di una catena di acido grasso a 16 atomi di carbonio in posizione Lys26 (Fig. 1). Quest'ultima favorisce il legame non-covalente di Liraglutide prima con l'albumina interstiziale e successivamente con quella circolante. Il legame con l'albumina riduce il tempo di assorbimento dal sito d'iniezione, così come l'eliminazione a livello renale con conseguente incremento dell'emivita che risulta di circa 12 ore. Inoltre il complesso Liraglutide-albumina è più resistente all'azione dell'enzima DPP-4. Grazie a queste proprietà il farmaco può essere somministrato, sottocute, una sola volta al giorno^{15 16}. Studi di fase 2 hanno dimostrato una significativa riduzione della glicemia a digiuno, della glicemia post-prandiale e HbA1c nei pazienti diabetici trattati con Liraglutide rispetto al placebo, così come una lieve riduzione del peso corporeo^{17 18}. Studi di confronto con farmaco attivo hanno dimostrato la non inferiorità della Liraglutide quando somministrata a dosaggi di 0,75 mg/die. Inoltre l'associazione Liraglutide-metformina ha determinato una maggiore e significativa riduzione sia dei valori di glicemia a digiuno che del peso corporeo rispetto all'associazione metformina-glimepiride¹⁹. Molti studi di Fase 3 di sperimentazione clinica sono ancora in corso ed i risultati saranno disponibili nei prossimi mesi. Come Exenatide, Liraglutide non inibisce il rilascio degli ormoni controregolatori in corso di ipoglicemia e può indurre effetti collaterali a livello gastroenterico.

Inibitori dell'enzima Dipeptidil-Peptidasi 4 (DPP-4)

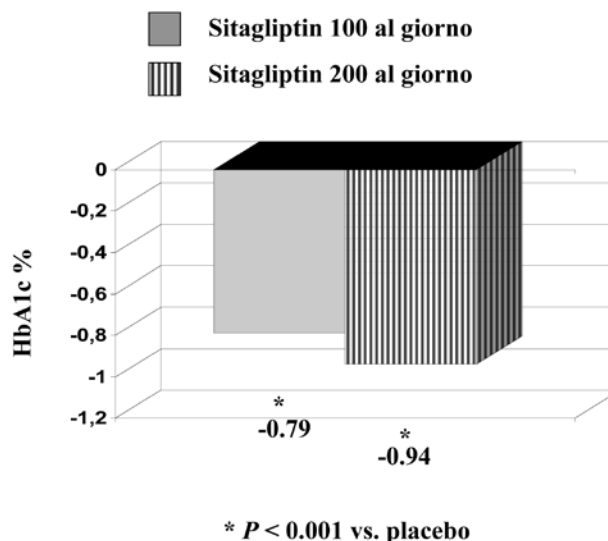
L'enzima DPP-4 è una aminopeptidasi ubiquitaria ancorata alla membrana cellulare che può essere trasformata in una forma solubile presente nella circolazione sistemica. Sia il GLP-1

che il GIP rappresentano il substrato naturale dell'enzima. Diversi inibitori di DPP-4 sono in fase di sviluppo clinico: questi farmaci sono somministrati per via orale per os una volta al giorno, riducono di circa l'80% dell'attività del DPP-4 circolante ed aumentano i livelli di GLP-1 endogeno causando così un aumento della secrezione insulinica ed una riduzione della secrezione di glucagone. I due farmaci di questa classe in più avanzato sviluppo sono il sitagliptin e il vildagliptin. Il sitagliptin è oggi disponibile per il trattamento del diabete di tipo 2 sia negli Stati Uniti sia in Europa. Studi preclinici hanno dimostrato come la prolungata inibizione dell'enzima DPP-4 causa una riduzione dei valori di glicemia, un'inibizione della secrezione di glucagone ed una stimolazione del rilascio di insulina^{20 21}. Contrariamente agli analoghi del GLP-1, gli inibitori dell'enzima DPP-4 non causano effetti collaterali gastroenterici e non si associano ad una riduzione del peso corporeo.

SITAGLIPTIN

Nei primi studi in cui il Sitagliptin è stato utilizzato come monoterapia in pazienti diabetici mai trattati è stata osservata una riduzione di HbA1c pari a 0,6-0,8% dopo 12 settimane di trattamento alla dose di 50 o 100 mg al giorno^{22 23}. Nei pazienti trattati con Sitagliptin si è osservata una minore frequenza di ipoglicemie (1%) rispetto a quelli trattati con glipizide (17%) e nessun effetto sul peso corporeo. Altri studi in pazienti diabetici mai trattati hanno dimostrato che dopo 24 settimane di trattamento il Sitagliptin in monoterapia è in grado di ridurre dello 0,7-0,9% i livelli di HbA1c (Fig. 3)²⁴. Come in altri trial clinici con farmaci antidiabetici, la risposta è maggiore nei pazienti con più elevati livelli di HbA1c all'inizio della terapia mentre non esistono differenze di risposta al trattamento tra pazienti giovani ed anziani o tra pazienti magri, sovrappeso ed obesi. Oltre al controllo dei valori di HbA1c e glicemici, il Sitagliptin stimola il rilascio di insulina, aumenta la concentrazione del GLP-1 circolante, riduce la concentrazione di glucagone, migliora la secrezione insulinica misurata con l'indice HOMA-beta e riduce il rapporto pro-insulina/insulina (considerato un *marker* di funzione beta cellulare)²⁵. Il trattamento con Sitagliptin risulta efficace nel migliorare il controllo metabolico anche quando aggiunto alla

Fig. 3. Riduzione dei livelli di HbA1c dopo 24 settimane di trattamento con Sitagliptin in monoterapia.



metformina determinando una riduzione di 0,7-1,0% dei livelli di HbA1c²⁶. In uno studio di 1.172 pazienti, il trattamento con Sitagliptin (100 mg al giorno) in combinazione con metformina è stato confrontato con la glipizide anch'essa in combinazione con metformina per un periodo di 52 settimane. In tutti e due i gruppi si è osservata una riduzione di circa 0,7% dei livelli di HbA1c, ma con un numero di eventi ipoglicemici notevolmente inferiore nei pazienti in trattamento con Sitagliptin. Inoltre, i pazienti trattati con Sitagliptin mostravano una riduzione del peso di 1,5 kg a differenza di quelli trattati con glipizide che avevano un incremento ponderale di 1,5 kg. Il Sitagliptin è stato anche esaminato in combinazione con Pioglitazone per un periodo di 6 mesi. Rispetto al trattamento con solo pioglitazone, il Sitagliptin ha indotto una riduzione di 0,7% dei livelli di HbA1c²⁷.

VILDAGLIPTIN

Nei primi studi in cui il Vildagliptin è stato utilizzato come monoterapia in pazienti diabetici mai trattati è stata osservata una riduzione dei livelli di HbA1c pari a 0,4-0,6% dopo 12 settimane di trattamento alla dose di 50 o 100 mg al giorno^{28 29}. In un altro studio su 354 pazienti diabetici mai trattati, il Vildagliptin è stato in grado di ridurre i livelli di HbA1c di 0,5% alla dose di 50 mg/die, di 0,7% alla dose di 50 mg x 2/die, di 0,9% alla dose di 100 mg/die³⁰. In

due studi, il Vildagliptin (50 mg x 2/die) in monoterapia è stato confrontato con rosiglitazone (8 mg/die) o con metformina (1.000 mg/die) in pazienti diabetici mai trattati. Dopo 24 settimane di trattamento, il Vildagliptin ha ridotto i livelli di HbA1c di 1,1% mentre il rosiglitazone ha indotto una riduzione di 1,3%³¹. I pazienti trattati con rosiglitazone evidenziavano un incremento ponderale di 1,6 kg mentre quelli trattati con Vildagliptin non mostravano variazioni ponderali. Nello studio di confronto con la metformina, il trattamento con Vildagliptin (50 mg x 2/die) in monoterapia ha ridotto i livelli di HbA1c di 1,0% mentre la metformina ha indotto una riduzione di 1,4%³². Altri trial clinici hanno indagato gli effetti del Vildagliptin in combinazione con metformina, glitazoni o insulina. Dopo 12 settimane di trattamento, il Vildagliptin (50 mg/die) in combinazione con metformina si è dimostrato in grado di ridurre i livelli di HbA1c di 0,7% rispetto al trattamento con solo metformina³³. In uno studio più ampio comprendente 416 pazienti diabetici, il trattamento con Vildagliptin alla dose di 50 mg/die o alla dose di 50 mg x 2/die in combinazione con metformina si è dimostrato in grado di ridurre i livelli di HbA1c di 0,7% o di 1,1%, rispettivamente, rispetto al trattamento con solo metformina³⁴. In un altro studio su 592 pazienti diabetici, il trattamento con Vildagliptin (100 mg/die) in combinazione con pioglitazone (30 mg/die) **si è dimostrato in grado di ridurre i livelli di HbA1c dell'1,0% rispetto al trattamento con solo pioglitazone**³⁵. Il trattamento per 24 settimane con Vildagliptin (100 mg/die) in combinazione con insulina ha indotto una riduzione dei livelli di HbA1c di 0,5% rispetto al trattamento con insulina da sola che ha ri-

dotto i livelli di HbA1c di 0,2%³⁶. Gli episodi di ipoglicemia erano tuttavia meno frequenti e meno gravi nei pazienti trattati con Vildagliptin in combinazione con insulina.

Conclusioni

La comunità diabetologica italiana potrà presto avvalersi di forme di terapia per il diabete mellito tipo 2 altamente innovative. Grande aspettativa esiste in particolare nei confronti degli incretino-mimetici (analoghi del GLP-1) e degli incretino-stimolanti (DPP-4 inibitori) le cui caratteristiche rendono queste molecole dei candidati ideali per il trattamento del diabete mellito. Trial clinici hanno dimostrato l'efficacia di analoghi di GLP-1 e degli inibitori di DPP-4 nel ridurre i livelli di glicemia e di emoglobina glicata in pazienti diabetici e sono stati approvati per l'uso farmacologico dalle agenzie regolatorie degli Stati Uniti (FDA) e dell'Europa (EMA). Oltre ad una riduzione della HbA1c e della glicemia, gli analoghi del GLP-1 (Exenatide e Liraglutide) si sono dimostrati in grado di indurre un significativo calo ponderale. I loro effetti collaterali più frequenti sono a carico dell'apparato gastroenterico, ma si attenuano titolando la dose. Il Sitagliptin ed il Vildagliptin si sono dimostrati privi di significativi effetti collaterali e ben tollerati. Il numero di episodi di ipoglicemia con questi due farmaci sono risultati particolarmente ridotti. Tuttavia alcuni aspetti che riguardano la tipologia di paziente che può usufruire di tali farmaci e problemi relativi agli effetti di questi farmaci sulle complicanze micro- e macro-angiopatiche richiedono ulteriori approfondimenti.

BIBLIOGRAFIA

- Kieffer TJ, Habener JF. *The glucagon-like peptides*. Endocr Rev 1999;20:876-913.
- Orsakov C. *Glucagon-like peptide-1, a new hormone of the enteroinsular axis*. Diabetologia 1992;35:701-11.
- Holst JJ. *Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) a newly discovered GI hormone*. Gastroenterology 1994;107:1848-55.
- Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ Jr, Arai Y. *Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration*. J Clin Endocrinol Metab 1964;24:976-1082.
- Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. *Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes*. Diabetologia 1986;29:46-54.
- Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Krarup T, Sonne J, Madsbad S, et al. *Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients*. J Clin Invest 1993;86:3771-23.
- Ross SA, Brown JC, Dupré J. *Hypersecretion of gastric inhibitory polypeptide following oral glucose in diabetes mellitus*. Diabetes 1977;26:525-9.
- Drucker DJ, Nauck MA. *The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonist and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes*. Lancet 2006;368:1696-705.
- Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. *Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from Heloderma suspectum venom. Further evidence for an exendin receptor on*

- dispersed acini from guinea pig pancreas*. J Biol Chem 1992;272:4108-15.
- ¹⁰ Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, Gaines E, Heintz S, Bicsak TA, et al. *Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:3082-9.
- ¹¹ Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS. *Effects of Exenatide (exendin 4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2004;27:2628-35.
- ¹² DeFronzo RA, Ratner R, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. *Effects of exenatide (exendin 4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus*. Diabetes Care 2005;28:1092-100.
- ¹³ Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. *Effects of exenatide (exendin 4) on glycemic control and weight over 30 weeks in patients with diabetes mellitus treated with metformin and a sulfonylurea*. Diabetes Care 2005;28:1083-91.
- ¹⁴ Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widell MH, Brodows RG; GWAA Study Group. *Exenatide vs. insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial*. Ann Intern Med 2005;143:559-69.
- ¹⁵ Knudsen LB, Nielsen PF, Huusfeldt PO, Johansen NL, Madsen K, Pedersen FZ, et al. *Potent derivatives of glucagons-like-peptide 1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration*. J Med Chem 2000;43:1664-9.
- ¹⁶ Bjerre Knudsen L, Moller Knudsen S, Wilken M. *Plasma protein binding of NN2211, a long acting derivative of GLP-1, is important for its efficacy*. Diabetes 2005;52(Suppl 1):321-2.
- ¹⁷ Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J, Jakobsen G, Matthews DR; NN2211-1310 International Study Group. *Improved glycemic control with no weight increase in patient with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long acting glucagon-like peptide-1 analog liraglutide (NN2211): A 12 week double blind, randomized, controlled trial*. Diabetes Care 2004;27:1335-42.
- ¹⁸ Nauck MA, Hompesch M, Filipiczak R, Le TD, Zdravkovic M, Gumprecht J. *Five weeks of treatment with the GLP-1 analogue liraglutide improves glycemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes*. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006;114:417-23.
- ¹⁹ Nauck M, Hompesch M, Filipiczak R, Le TD, Zdravkovic M, Gumprecht J. *Liraglutide significantly improves glycemic control and reduces body weight compared with glimepiride as add-on to metformin in type 2 diabetes* (abstr). Diabetes 2004;53(Suppl 2):A128.
- ²⁰ Lambeir AM, Durinx C, Scharpé S, De Meester I, et al. *Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP-IV*. Crit Rev Clin Lab Sci 2003;40:290-4.
- ²¹ Ahren B, Landin-Olsson M, Jansson PA, Svensson M, Holmes D, Schweizer A. *Inhibition of dipeptidyl-peptidase IV reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2078-84.
- ²² Scott R, Wu L, Sanchez M, Stein P. *Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes*. Int J Clin Pract 2007;61:171-80.
- ²³ Hanefeld M, Herman G, Mickel C, McGowan A, Wu M, Zhao P, et al. *Effect of MK-0431, a dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor, on glycemic control after 12 weeks in patients with type 2 diabetes*. Diabetologia 2005;49(Suppl 1):A287.
- ²⁴ Aschner P, Kipnes MS, Luncford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE. *Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2006;29:2632-7.
- ²⁵ Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H. *Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus*. Diabetologia 2006;49:2564-71.
- ²⁶ Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. *Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone*. Diabetes Care 2006;29:2638-43.
- ²⁷ Rosenstock J, Brazg RG, Andryuk PJ, Lu K, Stein P. *Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, doubleblind, placebo-controlled, parallel-group study*. Clin Ther 2006;28:1556-68.
- ²⁸ 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*. Diabet Obes Metab 2005;7:692-8.
- ²⁹ Pratley RE, Jauffret-Kamel S, Galbreath E, Holmes D. *Twelve-week monotherapy with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes*. Horm Metab Res 2006;387:423-38.
- ³⁰ Pi-Sunyer FX, 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;76:132-8.
- ³¹ Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, Mills D, Schweizer A. *Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial*. Diabetes Care 2007;30:217-23.
- ³² Dejager S, Lebeaut A, Couturier A, Schweizer A. *Sustained reduction in A1C during one-year treatment with vildagliptin in patients with type 2 diabetes (T2DM)* (Abstract). Diabetes 2006;55(Suppl 1):A29.
- ³³ Ahren B, Gomis R, Standl E, Mills D, Schweizer A. *Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptida-*

- se IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes.* Diabetes Care 2004;27:2874-80.
- ³⁴ Bosi E, Camisaca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. *Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin.* Diabetes Care 2007;30:890-5.
- ³⁵ Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, 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;9:166-74.
- ³⁶ Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. *Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone.* Diabetes Care 2006;29:2638-43.