

# La terapia del diabete mellito tipo 2 basata sulle incretine

Stefano Del Prato<sup>1</sup>, Giorgio Sesti<sup>2</sup>, Enzo Bonora<sup>3</sup>, Emanuele Bosi<sup>4</sup>, Agostino Consoli<sup>5</sup>, Domenico Cucinotta<sup>6</sup>, Giovanni Ghirlanda<sup>7</sup>, Francesco Giorgino<sup>8</sup>, Davide Lauro<sup>9</sup>, Piero Marchetti<sup>10</sup>, Roberto Miccoli<sup>11</sup>, Giuseppe Paolisso<sup>12</sup>, Carlo Maria Rotella<sup>13</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università degli Studi di Pisa - <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi «Magna Græcia» di Catanzaro - <sup>3</sup>Sezione di Endocrinologia e Metabolismo, Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Verona - <sup>4</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, Istituto Scientifico San Raffaele e Università Vita Salute San Raffaele, Milano - <sup>5</sup>Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università degli Studi di Chieti "G. d'Annunzio" - <sup>6</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università degli Studi di Messina - <sup>7</sup>Università Cattolica del Sacro Cuore, Istituto di Patologia Speciale Medica e Semeiotica Medica, Roma - <sup>8</sup>Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari - <sup>9</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" - <sup>10</sup>Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università degli Studi di Pisa - <sup>11</sup>Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università degli Studi di Pisa - <sup>12</sup>Dipartimento di Geriatria e Malattie del Metabolismo, Seconda Università di Napoli - <sup>13</sup>Dipartimento di Fisiopatologia Clinica - Unità di Endocrinologia, Università degli Studi di Firenze ed Azienda Ospedaliera di Careggi, Firenze

**L**a terapia farmacologica del diabete tipo 2 (DMT2), oltre a rappresentare per molti di noi un interesse scientifico prioritario, è uno degli strumenti fondamentali per ridurre l'impatto individuale e sociale di una malattia a diffusione crescente.

D'altro canto, le importanti innovazioni terapeutiche nel settore diabetologico registrate negli ultimi anni, se hanno offerto la possibilità di disporre di opzioni terapeutiche multiple, hanno contemporaneamente reso più complesso il momento decisionale. Quindi, in un'epoca di cambiamenti continui delle conoscenze scientifiche e delle relative applicazioni cliniche, appare cruciale un aggiornamento sistematico a partire dalla revisione puntuale della letteratura scientifica disponibile.

## Le incretine

### Messaggi chiave

- Le incretine sono peptidi di origine intestinale coinvolti in modo diretto e indiretto nella regolazione del metabolismo glucidico.

- GIP e GLP-1 sono le incretine più importanti dal punto di vista fisiologico e fisiopatologico.
- La regolazione della loro secrezione è mediata dall'ingestione di un pasto, è complessa e non ancora completamente chiarita.

Le incretine comprendono un complesso sistema di peptidi coinvolti in modo diretto o indiretto nella regolazione di molteplici funzioni dell'apparato gastro-intestinale e della secrezione degli ormoni pancreatici, in particolare insulina e glucagone.

L'esistenza di questo sistema era già stata ipotizzata negli anni '30 e successivamente confermata negli anni '60 con la dimostrazione che estratti duodenali erano in grado di stimolare la secrezione insulinica.

Per «incretina» si intende un peptide secreto in risposta all'ingestione di un pasto e che, a concentrazioni fisiologiche, è in grado di stimolare la liberazione di insulina. Un'ampia famiglia di peptidi è conosciuta con il termine di «incretine». A tale famiglia appartengono secretina, VIP, PACAP, glucagone e peptidi glucagono-

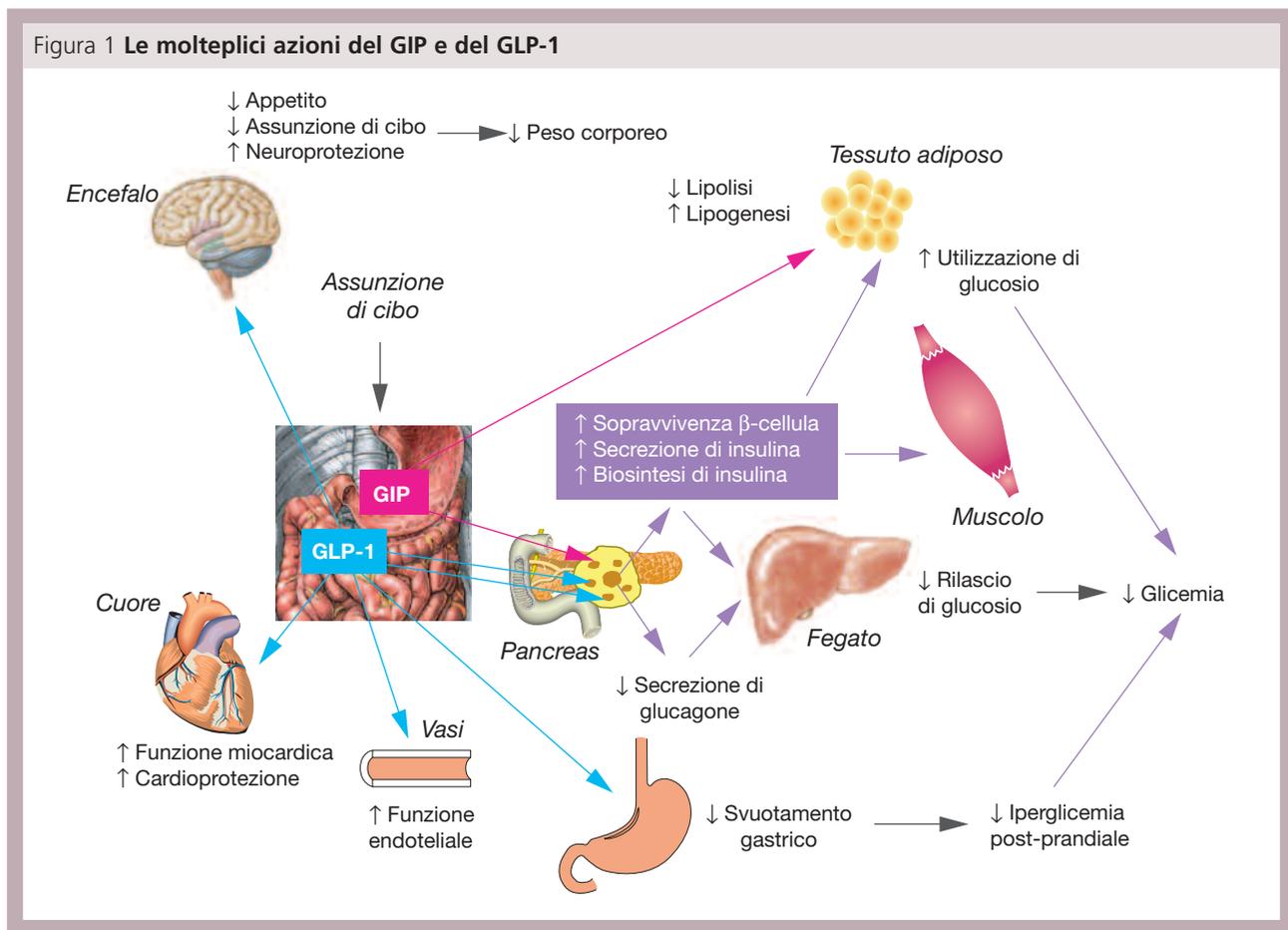
simili (GLP-1, GLP-2, glicentina, oxyntomodulina, GIP). Ciononostante, circa l'80% dell'effetto incretinico viene attribuito a due soli ormoni (1): il *gastric inhibitory polypeptide* o, più modernamente, *glucose-mediated insulinotropic polypeptide* (GIP) e il *glucagon-like peptide* (GLP)-1.

Il GIP è una molecola di 4.984 kDa prodotta a livello delle cellule K del duodeno, digiuno e ileo, rilasciata con l'assunzione di un pasto misto, soprattutto se ricco di carboidrati e lipidi. Le principali attività biologiche includono: 1) l'inibizione della secrezione acida gastrica; 2) la stimolazione della secrezione di insulina; 3) l'attività simil-insulinica sul tessuto adiposo (Figura 1). Il GLP-1 è una molecola di circa 4.200 kDa prodotta dalle cellule L dell'intestino tenue distale e del colon. Una volta rilasciato in risposta al pasto, soprattutto se ricco in carboidrati, il GLP-1 svolge diverse azioni: 1) stimola la secrezione di insulina; 2) inibisce la secrezione di glucagone; 3) rallenta lo svuotamento gastrico; 4) esercita varie azioni extra-pancreatiche e 5) partecipa alla regolazione dell'appetito (Figura 1).

Piccoli pasti hanno maggiore capacità di stimolare la secrezione di GIP e minore capacità di stimolare la secrezione di insulina; di contro, pasti abbondanti hanno una maggiore capacità di stimolare la secrezione di insulina e GLP-1 (2). Le concentrazioni plasmatiche di insulina, GIP e GLP-1 aumentano prima ancora che gli alimenti giungano a contatto, nel lume intestinale, con le cellule L e K (2). Questa fase è anche nota come «fase cefalica» e sembra essere la conseguenza di una stimolazione diretta da parte delle terminazioni nervose presenti a livello intestinale.

Nel DMT2 la secrezione di GLP-1 dopo l'assunzione di un pasto, contestualmente a una ridotta secrezione di insulina, è stata comunemente, ma non universalmente, descritta come ridotta, mentre è normale (se non aumentata) quella di GIP (3). Con la progressione della malattia diabetica la produzione post-prandiale di GLP-1 tende a ridursi ulteriormente, mentre quella di GIP resta pressoché inalterata (4). Alla luce di queste osservazioni, è stato ipotizzato un ruolo terapeutico del ripristino dei livelli di GLP-1, ma non necessariamente

Figura 1 Le molteplici azioni del GIP e del GLP-1



di GIP, con l'obiettivo di migliorare la funzione insulinare (aumento della secrezione di insulina e riduzione di quella di glucagone) e, quindi, di favorire il ripristino dell'omeostasi glucidica (5). GLP-1 e GIP, una volta secreti, vengono rapidamente degradati ad opera del dipeptidil-peptidasi (DPP)-4. Di conseguenza, l'emivita dei due peptidi è molto breve, nell'ordine di 2 e 7 minuti rispettivamente.

## Gli effetti pancreatici del GLP-1

### Messaggi chiave

- Le incretine potenziano la secrezione di insulina a livello della  $\beta$ -cellula previa interazione con uno specifico recettore di membrana.
- Studi preclinici hanno dimostrato che il GLP-1 può inibire l'apoptosi e attivare la rigenerazione  $\beta$ -cellulare con conseguente aumento della massa cellulare. Non vi sono al momento dimostrazioni che un simile effetto si manifesti in vivo nell'uomo.
- Con la stimolazione della secrezione di insulina il GLP-1 determina, in modo glucosio-dipendente, una soppressione della secrezione di glucagone. Peraltro, il ruolo diretto delle incretine sulle  $\beta$ -cellule rimane incerto.

Gli effetti pancreatici delle incretine sono molteplici - mediati da meccanismi diretti o indiretti che coinvolgono le cellule delle isole di Langerhans - e, al momento, non ancora del tutto chiari. Le isole pancreatiche esprimono una notevole densità di recettori per il GLP-1, più elevata di quella riscontrabile in altri tessuti dell'organismo umano (6, 7).

In condizioni sperimentali l'aggiunta di GLP-1 o GIP nel terreno di coltura di isole pancreatiche determina un incremento glucosio-dipendente della secrezione insulinica. Questo effetto è mediato dalla depolarizzazione della membrana cellulare, successiva alla chiusura dei canali del potassio ATP-dipendenti, cui consegue l'apertura dei canali del calcio voltaggio-dipendenti, l'ingresso di calcio e, infine, l'esocitosi dei granuli di insulina. Questi processi dipendono, primariamente, dal fatto che, dopo essersi legati ai propri recettori specifici, le incretine inducono l'attivazione dell'enzima adenil-ciclastasi, cui consegue generazione di AMP ciclico e attivazione della protein-chinasi A.

L'esposizione cronica (2-5 giorni) di isole pancreatiche

che alle incretine determina un significativo incremento della risposta insulinica a concentrazioni crescenti di glucosio (9-11) e una migliore conservazione della morfologia delle isole con riduzione dell'apoptosi (9). L'esposizione prolungata di isole pancreatiche (sia di soggetti normali sia di pazienti con DMT2) a GLP-1 o exendina-4 (un agonista del GLP-1) favorisce i processi di differenziamento dei precursori delle  $\beta$ -cellule e di proliferazione delle  $\beta$ -cellule esistenti (10, 12-14). Tale effetto potrebbe favorire il mantenimento o addirittura l'incremento della massa  $\beta$ -cellulare che nel DMT2 è ridotta già nelle fasi iniziali della malattia. Peraltro, questi risultati attendono di essere confermati *in vivo* nell'uomo.

Per quanto in varie condizioni sperimentali si assista anche a una riduzione della liberazione di glucagone in risposta al GLP-1, l'effetto diretto delle incretine - e in particolare del GLP-1 - sull' $\alpha$ -cellula rimane dubbio. Infatti, il potenziamento del rilascio di insulina potrebbe essere sufficiente a ridurre, di per sé, la secrezione di glucagone. Anche le cellule delta, produttrici di somatostatina, esprimono recettori per GLP-1, suggerendo una complessa regolazione tra incretine e network endocrino dell'isola pancreatica.

*In vivo* l'infusione di GLP-1 determina l'aumento della secrezione di insulina in maniera glucosio-dipendente e la concomitante riduzione della secrezione di glucagone. Ne consegue un innalzamento del rapporto molare insulina:glucagone a livello del circolo portale con una più efficace soppressione della produzione epatica di glucosio. La glucosio-dipendenza della risposta ormonale pancreatica è di particolare interesse perché determina la diminuzione della secrezione di insulina e il concomitante aumento di quella di glucagone con il ridursi dei valori di glicemia. Tutto ciò è fondamentale per evitare diminuzioni eccessive della glicemia durante il trattamento con analoghi del GLP-1 o inibitori del DPP-4.

## Gli effetti extra-pancreatici del GLP-1

### Messaggi chiave

- Il GLP-1 esercita effetti pancreatici ed extrapancreatici.
- Tra questi gli effetti extrapancreatici sono rilevanti dal punto di vista clinico:
  - la riduzione del peso corporeo, mediata da una riduzione dell'apporto calorico e da effetti diretti e indiretti a livello dell'apparato gastro-intestinale e del siste-

- ma nervoso centrale;*
- *la riduzione dello svuotamento gastrico e della motilità intestinale;*
- *la vasodilatazione endotelio-mediata;*
- *il miglioramento della funzione contrattile cardiaca nella cardiopatia post-infartuale e nello scompenso cardiaco.*

Oltre agli effetti pancreatici, le incretine esercitano numerosi effetti extra-pancreatici il cui significato fisiologico e le cui implicazioni cliniche non sono completamente compresi (Tabella 1). Gli effetti di maggiore interesse si esplicano a livello del tessuto nervoso centrale, del fegato, dell'apparato gastro-intestinale (stomaco) e cardiovascolare.

A livello del sistema nervoso centrale il GLP-1 riduce l'appetito e aumenta il senso di sazietà, contribuendo alla regolazione del peso corporeo. Il GLP-1 è probabilmente in grado di attraversare la barriera emato-encefalica a livello dell'area postrema e di attivare circuiti neuronali che modulano i centri ipotalamici responsabili del senso di sazietà e, quindi, della regolazione dell'introito calorico. Tale effetto non dipenderebbe dal GLP-1 circolante quanto dalla frazione secreta direttamente a livello ipotalamico. A sua volta, il GLP-1 sistemico potrebbe agire a livello di recettori periferici connessi con afferenze vagali capaci di generare una stimolazione centrale ipotalamica. Di fatto, l'infusione di GLP-1 nell'uomo determina riduzione dell'introito calorico e calo ponderale. Oltre agli effetti

sulla regolazione di appetito e sazietà, il GLP-1 sembra in grado di aumentare la proliferazione/rigenerazione cellulare e ridurre l'apoptosi delle cellule nervose, oltre che di limitare il deposito di amiloide (15, 16), motivi per i quali è stato ipotizzato un potenziale effetto anti-Alzheimer.

A livello dell'apparato gastro-intestinale il GLP-1 esercita uno spiccato effetto inibitorio sulla motilità di parete (17). Tale effetto è prevalente a livello gastrico e comporta riduzione dell'intensità e della frequenza delle onde peristaltiche e aumento del tono dello sfintere pilorico, con conseguente rallentamento dello svuotamento dello stomaco. A questo effetto è stato attribuito parte del miglioramento dell'iperglicemia post-prandiale nei pazienti diabetici tipo 2 trattati con analoghi del GLP-1.

A livello dell'apparato cardiovascolare il GLP-1 riduce i valori di pressione arteriosa e la frequenza cardiaca, migliora la vasodilatazione endotelio-mediata e aumenta la contrattilità miocardica nel post-infarto nell'uomo (18-21). Nell'animale da esperimento è stato anche osservato un miglioramento del condizionamento post-ischemico. Il significato clinico di questi effetti rimane però da verificare e chiarire.

Per quanto l'azione del GLP-1 sul metabolismo glucidico sia largamente dovuta agli effetti sulla secrezione degli ormoni pancreatici, è stata postulata anche un'azione periferica diretta. Studi pre-clinici avrebbero dimostrato un aumento della captazione di glucosio in cellule muscolari scheletriche e adipose. Sono stati anche osservati una riduzione della produzione epatica

Tabella 1 Azioni biologiche di GLP-1, incretino-mimetici e inibitori di DPP-4

Caratteristica metabolica	GLP-1 nativo	Incretino-mimetici		Inibitori DPP-4
		Exenatide	Liraglutide	
Secrezione insulinica glucosio-dipendente	sì	sì	sì	sì
Risposta insulinica post-prandiale	sì	sì	sì	sì
Aumento sintesi pro-insulina	sì	sì	sì	sì
Soppressione secrezione glucagone	sì	sì	sì	sì
Rallentamento svuotamento gastrico	sì	sì	sì	Effetto marginale
Riduzione peso corporeo	sì	sì	sì	Effetto marginale

di glucosio e un certo grado di miglioramento della steatosi epatica. Questi effetti, per quanto interessanti, non hanno però ancora sicure evidenze nell'uomo, nel quale gli effetti sulla secrezione di insulina e glucagone rimangono il principale meccanismo di controllo dell'omeostasi glucidica.

## Il problema della rapida degradazione del GLP-1

### Messaggi chiave

- Per ovviare alla rapida degradazione del GLP-1 ad opera dell'enzima DPP-4 sono stati messi a punto:
  - agonisti del recettore GLP-1 resistenti all'azione del DPP-4 (exenatide);
  - GLP-1 coniugato con albumina (liraglutide);
  - inibitori del DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina, ecc.).

Il GLP-1, secreto o infuso per via venosa, viene rapidamente inattivato ad opera del DPP-4 (22, 23). L'enzima, noto anche come antigene CD26 delle cellule T, fa parte di un'ampia famiglia di isoforme il cui substrato non è sempre noto e consiste in una serinpeptidasi espressa in differenti tessuti, quali rene, intestino, epatociti ed endotelio, oltre ad essere presente in circolo in forma solubile. L'effetto di degradazione è rapido ed efficiente, con meno del 40% di GLP-1 circolante attivo e una emivita di circa 2 minuti. L'utilizzo del GLP-1 nel trattamento del DMT2 non può, pertanto, prescindere dall'inibizione della degradazione del GLP-1. A tal fine sono stati sviluppati analoghi del GLP-1 (incretino-mimetici) resistenti all'azione dell'enzima DPP-4. Le sostituzioni/modificazioni a livello della porzione N-terminale conferiscono resistenza all'attività di degradazione del DPP-4, mentre quelle con sostituzioni a livello della porzione C-terminale sono caratterizzate da una minore clearance renale (24). Di questi analoghi l'unico attualmente disponibile a fini terapeutici è l'exenatide (Byetta®), caratterizzato da un'emivita di circa 6-8 ore (25). Sono in corso di sviluppo formulazioni a lento rilascio (LAR) di exenatide, mentre attiva è la ricerca di preparazioni ad emivita ancor più lunga tale da consentirne un'unica somministrazione settimanale, se non bi-settimanale o mensile.

Una seconda preparazione in fase avanzata di svilup-

po è liraglutide, un analogo acilato del GLP-1 umano legato a un acido grasso (acido palmitico) che consente il legame e il trasporto con l'albumina. Liraglutide ha un effetto prolungato e può essere somministrato in un'unica iniezione sottocutanea giornaliera.

Il secondo approccio consiste nell'inibizione dell'enzima DPP-4 prevenendo così la degradazione del GLP-1. Questa classe di farmaci è anche chiamata *incretin enhancers* e la selettività d'azione è un prerequisito necessario al fine di garantirne la sicurezza. L'inibizione di isoforme diverse dell'enzima può infatti causare eventi avversi (26). Le molecole attualmente in commercio, sitagliptina (Xelevia® e Januvia®) e vildagliptina (Galvus®), mostrano un'attività inibitoria selettiva per il DPP-4 rispetto agli altri enzimi di questa classe e non interagiscono con gli altri DPP, come 8 e 9, minimizzando così il rischio di effetti collaterali (27). Per quanto DPP-4 possa contribuire all'attivazione e proliferazione delle cellule T attraverso l'interazione con specifici antigeni (CD45), nessuna interferenza è stata a tutt'oggi segnalata con le molecole in uso.

Sitagliptina e vildagliptina hanno una lunga durata d'azione essendo il primo utilizzato in un'unica somministrazione giornaliera e il secondo due volte al giorno. Sitagliptina è rapidamente assorbito e la condizione di equilibrio è raggiunta dopo due giorni, non è metabolizzato *in vivo* e il 90% della dose è escreto per via renale. Vildagliptina viene assorbito rapidamente ed è metabolizzato mediante idrolisi con escrezione renale del metabolita inattivo. L'insufficienza epatica non sembra modificare la farmacocinetica dei composti, mentre l'insufficienza renale aumenta i livelli del sitagliptina.

Altre molecole sono in via di sviluppo, alcune delle quali in fase avanzata di sperimentazione (alogliptin, saxagliptin, denagliptin, PSN9301).

## L'efficacia degli incretino-mimetici

### Messaggi chiave

- La terapia con incretino-mimetici è in grado di migliorare il compenso metabolico e di indurre calo ponderale in soggetti con DMT2.
- L'exenatide è il farmaco incretino-mimetico più diffusamente valutato in studi clinici. Exenatide, in aggiunta a metformina, sulfonilurea o in combinazione con entrambi, riduce l'HbA<sub>1c</sub> di circa 1 punto percentuale.

- L'esperienza con liraglutide è, al momento, limitata a studi di fase IIb di breve durata; i dati di questi studi suggeriscono che liraglutide in monosomministrazione giornaliera è efficace almeno quanto exenatide nell'indurre miglioramento del controllo metabolico e nel determinare calo ponderale.
- Gli incretino-mimetici inducono il miglioramento di alcuni indici indiretti di funzionalità  $\beta$ -cellulare; studi più adeguati per durata e numerosità sono, tuttavia, necessari per sostenere una capacità effettiva di «protezione»  $\beta$ -cellulare di questi farmaci.

Numerosi sono i farmaci incretino-mimetici in corso di valutazione ma exenatide è l'unico attualmente disponibile, mentre in avanzata fase di registrazione è liraglutide. Exenatide è una molecola di sintesi sostanzialmente simile a exendin-4, un peptide isolato dalla saliva del *Gila Monster (Heloderma suspectum)*, una lucertola velenosa del sud dell'Arizona. Questa molecola ha un'omologia della sequenza aminoacidica pari al 50% del GLP-1 umano ma è resistente alla degradazione da parte dell'enzima DPP-4, garantendo un'emivita di 3,5–4,0 ore con concentrazioni ematiche che rimangono nel range farmacologico per circa 6 ore. L'analogo viene in larga parte eliminato per filtrazione glomerulare. Somministrato alla dose di 5  $\mu$ g per il primo mese e 10  $\mu$ g come dose di mantenimento almeno 60 minuti prima dell'assunzione del pranzo e della cena, garantisce una riduzione della glicemia nelle successive 5–7 ore agendo principalmente sulle escursioni post-prandiali. Liraglutide, analogo coniugato all'albumina mediante un acido grasso che ne garantisce un lento assorbimento e un'emivita di 11–13 ore, può essere, quindi, impiegato in monosom-

ministrazione. Entrambe le molecole sono dotate di ottima affinità per il recettore per il GLP-1. Sia exenatide sia liraglutide, oltre al miglioramento del controllo glicemico, comportano una riduzione del peso corporeo (Tabella 2).

La somministrazione di exenatide o liraglutide (28–31) è seguita da una stimolazione glucosio-dipendente della funzione insulare con aumento della secrezione di insulina e riduzione di quella del glucagone. Il trattamento prolungato è capace di migliorare la stessa dinamica della secrezione insulinica con recupero della prima fase di secrezione. L'effetto soppressivo sulla secrezione di glucagone viene a mancare per valori di glucosio plasmatico <65 mg/dL, così che il trattamento non interferisce con le capacità contro-regolatorie del sistema in caso di ipoglicemia.

L'efficacia clinica di exenatide è stata valutata verso placebo in studi randomizzati in doppio cieco di 30 settimane in soggetti con DMT2 in trattamento con metformina (n=336), sulfonilurea (n=377) o la combinazione delle due (n=733) (32–34), risultando in una riduzione media della emoglobina glicosilata (HbA<sub>1c</sub>) di 0,9 punti percentuali rispetto al placebo. Parte dei soggetti in trattamento attivo arruolati in questi studi è stata quindi seguita «in aperto» fino al terzo anno di terapia (35). Nei soggetti nei quali il trattamento veniva mantenuto (verosimilmente i migliori *responders*) il beneficio sulla riduzione della HbA<sub>1c</sub> risultava costante.

Più limitati sono i dati relativi a liraglutide e fanno sostanzialmente riferimento a studi di 14 settimane in monoterapia rispetto al placebo (36). La somministrazione in un'unica dose sottocutanea di 1,25 mg comportava la riduzione di circa 1 punto percentuale di HbA<sub>1c</sub> rispetto al placebo e una sensibile riduzione delle oscillazioni giornaliere della glicemia.

Tabella 2 **Caratteristiche farmacologiche ed effetti clinici degli incretino-mimetici e degli inibitori di DPP-4**

Caratteristiche farmacologiche	Exenatide	Liraglutide	Sitagliptina	Vildagliptina
Modalità di somministrazione	Sottocutanea	Sottocutanea	Orale	Orale
Frequenza di somministrazione/die	Due volte	Una volta	Una volta	Due volte
Dose	5–10 $\mu$ g	0,5–2 mg	100 mg	50–100 mg
Riduzione HbA <sub>1c</sub> (%) (+ADO)	↓0,4–1,0	↓0,75–0,8	↓0,7–0,8	↓0,7–0,8
Effetto sul peso corporeo (+ADO)	↓0,6–2,8 kg	↓0,6–1,5 kg	Neutro	Neutro
Eventi avversi frequenti	Nausea, vomito	Nausea, vomito	No	No

ADO = antidiabetico orale

Oltre al miglioramento del controllo glicemico, i trial clinici dimostrano un effetto di riduzione ponderale nei soggetti con DMT2. Negli studi registrativi, dopo 30 settimane di trattamento con exenatide, il calo del peso corporeo era di 2,5–3,0 kg con un effetto particolarmente evidente quando il farmaco veniva somministrato con metformina e un risultato meno evidente in combinazione con sulfonilurea. Il follow-up «in aperto» di pazienti trattati con exenatide arruolati nei trial registrativi dimostra (con tutte le limitazioni di uno studio non controllato) un calo ponderale persistente e continuo fino al 3° anno di follow-up con una perdita di peso complessiva di circa 5 kg (35).

Un calo ponderale è stato osservato anche con liraglutide, con effetto che pare essere di tipo dose-dipendente ai dosaggi che verranno verosimilmente proposti per l'uso clinico (2,5–3 kg dopo 3–4 mesi di trattamento con 1,20–1,80 mg/die in monosomministrazione del farmaco) (36).

Il calo ponderale associato al trattamento con incretino-mimetici non sembra collegato agli effetti indesiderati gastro-intestinali (nausea e, in qualche caso, vomito, vedi appresso) in quanto una riduzione di peso si verifica in egual misura sia nei pazienti che presentano gli effetti collaterali sia in quelli che non li presentano. Al contrario, il calo ponderale viene attribuito a un effetto centrale degli incretino-mimetici con riduzione dell'appetito e aumento del senso di sazietà (36).

Il trattamento con exenatide è stato anche confrontato con la terapia con insulina glargine (in monosomministrazione giornaliera) o a formulazioni premiscelate di analoghi dell'insulina (in duplice somministrazione giornaliera). Il trattamento con exenatide risultava non inferiore rispetto ai regimi insulinici testati per quanto concerneva il controllo glicemico ( $HbA_{1c}$ ). La terapia con incretino-mimetico era seguita da un miglior compenso della glicemia post-prandiale mentre le glicemie a digiuno risultavano più basse con la terapia insulinica. Da sottolineare il fatto che escursioni glicemiche e numero degli episodi di ipoglicemia erano minori in corso di trattamento con exenatide, cui si associava calo ponderale, contrariamente all'incremento di peso registrato con il trattamento insulinico.

Alcuni dati iniziali e sporadici suggeriscono che exenatide e liraglutide potrebbero indurre una riduzione dei trigliceridi, del *plasminogen activator inhibitor* (PAI)-1 e della pressione arteriosa. Al momento attuale, peraltro, non è possibile discernere quanto questo

effetto sia dovuto direttamente al trattamento e quanto al calo ponderale.

Infine, dati preliminari sembrano suggerire che la terapia basata su exenatide (37) o su liraglutide (36) possa migliorare la sensibilità della  $\beta$ -cellula al glucosio, offrendo un supporto all'ipotesi che la terapia con incretino-mimetici possa contribuire a «conservare» la funzione  $\beta$ -cellulare del soggetto diabetico. Questa affascinante ipotesi necessita però di valutazioni dirette tuttora carenti *in vivo* nell'uomo.

## La sicurezza e tollerabilità degli incretino-mimetici

### Messaggi chiave

- Gli incretino-mimetici sono farmaci sostanzialmente sicuri e non associati a effetti collaterali gravi.
- I principali effetti collaterali sono a carico dell'apparato gastro-intestinale (nausea e, meno frequentemente, vomito), sono di natura lieve e tendono a scomparire con il protrarsi della terapia.
- L'ipoglicemia è un evento molto raro, osservato quando gli incretino-mimetici sono usati in terapia di associazione con sulfoniluree.

Gli incretino-mimetici sono caratterizzati da un favorevole rapporto efficacia-sicurezza. I principali effetti collaterali sono a carico dell'apparato gastro-intestinale con frequenza piuttosto elevata [il 40–50% dei pazienti in trattamento con exenatide riferisce almeno un episodio di nausea (38)] senza che questo corrisponda a una significativa caduta della *compliance*. Più raramente vengono segnalati vomito, diarrea, vertigini, cefalea o malessere generalizzato (38).

L'incidenza di questi effetti collaterali sembra essere dose-dipendente, è maggiore nelle prime 4–8 settimane di trattamento ma tende comunque a diminuire con il prosieguo della terapia (38). Il rischio di ipoglicemia è sostanzialmente equivalente a quello del trattamento con placebo quando exenatide è stata impiegata in monoterapia o in associazione a metformina, mentre episodi lievi sono stati riportati in combinazione con sulfoniluree, motivo per il quale la dose di questi ultimi farmaci dovrebbe essere ridotta con l'inizio della terapia con incretino-mimetici. Il numero di ipoglicemie, soprattutto notturne, è nettamente inferiore rispetto al trattamento con insulina glargine (39).

Gli incretino-mimetici non sembrano esercitare tossicità epatica, renale o cardiovascolare. L'impiego di exenatide viene comunque sconsigliato in pazienti con insufficienza renale cronica (*clearance* della creatinina <30 mL/min), dal momento che l'eliminazione della molecola intera è prevalentemente renale; non sussistono controindicazioni all'impiego del farmaco in pazienti con epatopatia cronica.

Non essendo disponibili studi clinici in età pediatrica, gravidanza o allattamento, l'uso di incretino-mimetici non è indicato in queste condizioni. Inoltre, dati gli scarsi dati clinici su popolazioni di pazienti anziani, viene raccomandata cautela nell'uso del farmaco in tali soggetti. Recentemente sono stati segnalati rari casi di pancreatite acuta in soggetti in trattamento con exenatide. La prevalenza di questi eventi è, comunque, molto bassa rispetto al numero di soggetti trattati e tutti i casi si sono verificati in portatori di classici fattori di rischio per pancreatite (40). Cionondimeno, è opportuno porre attenzione a sintomi suggestivi di pancreatite in soggetti in trattamento con exenatide, per quanto occorra sottolineare che tali sintomi (dolore addominale, nausea e vomito) possono essere più frequenti in soggetti in trattamento con exenatide come più sopra ricordato.

Il rallentato svuotamento gastrico indotto dagli incretino-mimetici può ridurre il grado e la velocità di assorbimento di farmaci somministrati per via orale. Pertanto, l'assunzione della terapia per via orale dovrebbe essere anticipata di almeno 1 ora rispetto alla somministrazione di exenatide. Peraltro, non si sono osservati effetti clinici rilevanti sulla farmacocinetica di metformina o di sulfoniluree.

Exenatide, infine, induce la comparsa di anticorpi nel 40-50% dei pazienti. Questa percentuale si riduce a meno del 10% dei pazienti trattati con liraglutide. Questi anticorpi, tuttavia, non sembrano influenzare in alcun modo l'efficacia del trattamento.

## L'efficacia degli inibitori del DPP-4

### Messaggi chiave

- Negli studi vs placebo, sia in monoterapia sia come trattamento aggiuntivo ad altra terapia antidiabetica, sitagliptina e vildagliptina hanno dimostrato:
  - significativa riduzione delle concentrazioni di HbA<sub>1c</sub> (~0,75%);
  - efficacia omogenea rispetto a sesso, età e peso corporeo;

- effetto complessivamente neutro sul peso corporeo.
- Gli studi di efficacia vs trattamenti attivi hanno dimostrato:
  - non-inferiorità di sitagliptina verso glipizide;
  - non-inferiorità di vildagliptina verso rosiglitazone, pioglitazone e acarbosio;
  - inferiorità di vildagliptina verso metformina in monoterapia.

Della lunga lista di inibitori del DPP-4 solo due hanno al momento ottenuto l'indicazione terapeutica.

I primi preparati sono stati sitagliptina (Xelevia®) e Januvia®) e vildagliptina (Galvus®) per i quali esiste una discreta documentazione clinica e scientifica (Tabella 2).

### Studi controllati con sitagliptina e vildagliptina

Al maggio 2008 erano disponibili in letteratura i risultati di 26 studi clinici controllati che hanno valutato l'efficacia dei farmaci inibitori del DPP-4 nel DMT2 (41-66).

Tra questi, 11 studi sono stati condotti con sitagliptina (41-51) e 15 con vildagliptina (52-66) per un totale di 12.431 pazienti arruolati. In particolare, 19 studi clinici sono stati condotti in confronto con placebo (41-49, 52-61), 5 con trattamento attivo (50, 62-65) e 2 in terapia iniziale di combinazione (51, 66).

Degli 11 studi clinici condotti con sitagliptina, 4 erano in monoterapia verso placebo (41-44), 5 verso placebo in terapia combinata con metformina (45, 48, 49), pioglitazone (46) e glimepiride (47), 1 verso trattamento attivo con glipizide (50) e 1 in combinazione iniziale con metformina (51).

Dei 15 studi clinici condotti con vildagliptina, 5 erano in monoterapia verso placebo (52-56), 5 di confronto con placebo in terapia combinata con metformina (57, 59), pioglitazone (58), insulina (60) e glimepiride (61), 4 verso trattamento attivo con rosiglitazone (62), metformina (63), pioglitazone (64) e acarbosio (65) e 1 studio in combinazione iniziale con pioglitazone (66). Inoltre, è stato riportato un ulteriore studio condotto con vildagliptina in monoterapia contro placebo in soggetti con ridotta tolleranza al glucosio (IGT) (67).

L'efficacia terapeutica - misurata come HbA<sub>1c</sub> - negli studi di confronto con placebo è risultata pari a una riduzione media di ~0,75%, sia per sitagliptina alla dose di 100 mg/die, sia per vildagliptina alla stessa

dose di 100 mg/die, con risultati simili in monoterapia o come terapia aggiuntiva a un precedente farmaco antidiabetico orale.

Negli studi di confronto con trattamenti attivi la non-inferiorità è stata riportata per sitagliptina verso glipizide in pazienti già in trattamento con metformina (50) e per vildagliptina in monoterapia nei confronti di rosiglitazone (62) e acarbiosio (65) e nei confronti di pioglitazone in pazienti già in trattamento con metformina (64).

Vildagliptina è risultata meno efficace di metformina nel confronto in monoterapia (63).

Nei 2 studi di combinazione iniziale le associazioni di sitagliptina e metformina (51) e vildagliptina e pioglitazone (66) si sono dimostrate più efficaci in confronto alla rispettiva monoterapia.

Non vi sono studi di confronto diretto tra sitagliptina e vildagliptina.

L'efficacia misurata come glicemia a digiuno negli studi contro placebo mostrava una riduzione media intorno a 18 mg/dL tra tutti gli studi con sitagliptina e vildagliptina (41-66).

Negli studi di confronto l'effetto di sitagliptina sulla glicemia a digiuno risultava simile a glipizide (52) e quello di vildagliptina paragonabile ad acarbiosio (65), mentre l'effetto di vildagliptina risultava inferiore a quello osservato con rosiglitazone (62), pioglitazone (64) e metformina (63).

In alcuni studi registrativi è stato valutato anche l'effetto sulla glicemia dopo assunzione di pasto misto, riportando una significativa riduzione dopo trattamento con i due inibitori DPP-4 rispetto al placebo (41-45, 52-55, 57-59).

La glicemia post-prandiale non è stata, invece, misurata in alcuno degli studi di confronto attivo con altri farmaci antidiabetici.

L'efficacia di sitagliptina e vildagliptina è risultata omogenea rispetto a sesso, età e peso corporeo e più marcata nei casi con più elevati valori di HbA<sub>1c</sub> all'inizio del trattamento, analogamente a quanto osservato in precedenza con altri trattamenti ipoglicemizzanti.

Mediamente, il massimo di riduzione della glicemia a digiuno si osserva entro 3-6 settimane, mentre per la HbA<sub>1c</sub> viene raggiunto intorno alle 12 settimane; entrambi i parametri si mantengono stabili fino a 24-52 settimane, mentre mancano studi di persistenza dell'efficacia in studi di lunga durata.

A differenza del trattamento con incretino-mimetici,

l'effetto sul peso corporeo degli inibitori DPP-4 è risultato sostanzialmente neutro.

Nello specifico, sitagliptina e vildagliptina hanno mostrato in tutti gli studi una lieve tendenza all'incremento rispetto al placebo; più favorevole rispetto a glipizide (50), glitazone (62, 64) e meno favorevole nei confronti di metformina (63) e acarbiosio (65).

Altrettanto neutro risulta l'effetto sul profilo lipidico.

## La sicurezza e tollerabilità degli inibitori del DPP-4

### Messaggi chiave

- La sicurezza degli inibitori DPP-4 sembra legata alla loro specificità per questa specifica isoforma dell'enzima.
- Sitagliptina e vildagliptina sono farmaci ben tollerati con bassissimo rischio di ipoglicemia.
- Non esistono specifiche controindicazioni in caso di epatopatia.
- Nonostante non vi siano effetti negativi sui fattori di rischio cardiovascolare, vildagliptina non ha ottenuto l'indicazione in pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III-IV e deve essere usato con cautela in pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA I-II.

L'enzima DPP-4 è localizzato diffusamente a livello endoteliale ed è rinvenibile nel torrente ematico. Numerosi peptidi vengono degradati dal DPP-4 e, tra questi, GLP-1 e GIP (68). La selettività dell'inibitore per il DPP-4 sembra correlare con il grado di sicurezza: quanto più è specifico per il DPP-4, tanto meno frequenti sono stati gli effetti collaterali osservati. I due farmaci inibitori del DPP-4 attualmente disponibili (sitagliptina e vildagliptina) posseggono una buona specificità per DPP-4, in assenza di cross-reazione con DPP-8 e DPP-9, anche se studi preliminari sembrano indicare una selettività ancor più spiccata per sitagliptina. Proprio a un certo grado di interazione con DPP-9 è stato attribuito il rischio di lesioni cutanee riscontrato in uno specifico ceppo di scimmia (ma non nell'uomo) con vildagliptina.

Il rischio di ipoglicemia con questi farmaci è estremamente basso e sovrapponibile a quello del placebo. Un aumento del rischio di ipoglicemia si osserva solo quando in associazione con sulfoniluree. In questo caso è raccomandato l'uso di una dose inferiore di farmaco DPP-4 inibitore (vildagliptina 50 mg).

Non sono stati osservati disturbi dell'apparato gastro-intestinale, mentre è stato riportato un modesto aumento dei casi di nasofaringite con sitagliptina e di infezioni delle vie urinarie con vildagliptina (38). Se questo rifletta un'azione sui T-linfociti che esprimono CD36, rimane una speculazione.

La somministrazione di farmaci inibitori del DPP-4 non viene condizionata da modeste alterazioni della funzione epatica. Peraltro, un rialzo delle transaminasi è stato osservato con vildagliptina alla dose di 100 mg in monosomministrazione, ma non in dose refratta. Per tale motivo l'*European Medicines Agency* (EMA) ha approvato l'uso di vildagliptina alla dose di 50 mg due volte al giorno, oltre a richiedere il monitoraggio degli enzimi epatici.

Sitagliptina e vildagliptina vengono escreti per via renale per cui una certa attenzione è raccomandabile in soggetti con riduzione della funzione emuntoria. È opportuno ridurre il dosaggio di sitagliptina a 25–50 mg in pazienti con *clearance* della creatinina <30–50 mL/min, mentre non sono ancora disponibili dati su vildagliptina in termini di funzionalità renale.

Non è stato osservato alcun effetto sui fattori di rischio cardiovascolare. Ciononostante, vildagliptina non è indicato in pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III-IV e deve essere impiegato con cautela in pazienti in classe NYHA I-II. I motivi di questa limitazione non sono completamente chiari, ma un certo grado di ritenzione idrica è stato osservato in alcuni casi, tanto da suggerire queste raccomandazioni precauzionali in soggetti a rischio.

## Gli incretino-mimetici e gli inibitori del DPP-4 dal punto di vista terapeutico

### Messaggi chiave

- Riduzione di HbA<sub>1c</sub> lievemente superiore con *exenatide* rispetto a quanto osservato con farmaci inibitori del DPP-4, seppure con un certo grado di sovrapposizione (*exenatide*: 0,8–1,2% vs inibitori del DPP-4: 0,6–1,0%).
- Chiare differenze per quanto riguarda l'effetto di riduzione del peso corporeo (maggiore con *exenatide* e *liraglutide* rispetto a quanto osservato con inibitori del DPP-4).
- Differenti indicazioni EMA.

La principale differenza tra incretino-mimetici e inibitori di DPP-4 risiede, ovviamente, nella via di somministrazione: per via iniettiva i primi, *per os* i secondi. Ai primi, quando impiegati in monosomministrazione, viene anche attribuito un calo della HbA<sub>1c</sub> moderatamente maggiore (0,8–1,2% vs 0,6–1,0%). Peraltro, in terapia combinata con altri farmaci, così come vogliono le attuali indicazioni, le differenze sono praticamente inesistenti.

La somministrazione di un analogo risulta in concentrazioni di GLP-1 molto più elevate di quanto si ottenga con gli inibitori DPP-4. Questi ultimi, però, comportano la persistenza in circolo non solo di GLP-1 ma anche di GIP, ma non è chiaro se questo «doppio» effetto si traduca in un qualche significato clinico. I diversi livelli di GLP-1 ottenuti con le varie forme di terapia e nei diversi soggetti potrebbero essere la spiegazione più semplice del rapporto tra efficacia ed effetti collaterali così come riassunto nella *Figura 2*.

Alle più elevate concentrazioni di GLP-1 che si ottengono con la somministrazione di analoghi viene attribuito l'effetto di calo ponderale. L'effetto degli inibitori DPP-4 sul peso corporeo è, invece, sostanzialmente neutro (38).

La natura esogena e la modificazione della sequenza aminoacidica comportano un certo grado di immunogenicità degli analoghi del GLP-1 senza, peraltro, che siano stati sinora osservati effetti di tachifilassi.

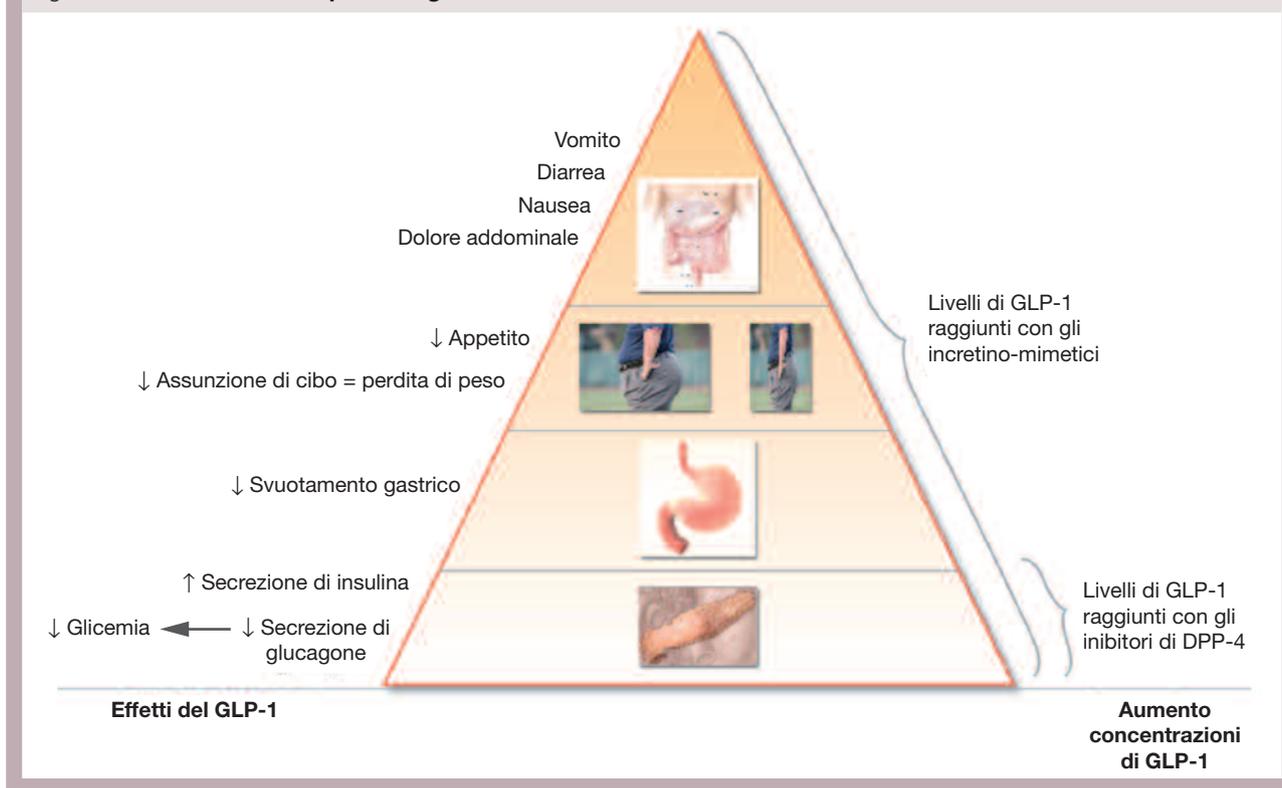
Il mantenimento del GLP-1 endogeno è, secondo alcuni, in grado di attivare in modo diretto il sensore portale del glucosio, un meccanismo omeostatico in grado di regolare il metabolismo epatico del glucosio.

Entrambe le forme di trattamento comportano un miglioramento della funzione β-cellulare, forse con un effetto più spiccato per gli analoghi del GLP-1, mentre comparabile risulta l'effetto inibitorio sulla secrezione di glucagone. Grazie alla glucosio-dipendenza che i due trattamenti esercitano sulla secrezione ormonale pancreatica, il profilo di sicurezza è sovrapponibile, con un rischio di ipoglicemia pressoché nullo.

Gli analoghi del GLP-1 riducono la velocità di svuotamento gastrico in modo più marcato di quanto si possa osservare con gli inibitori DPP-4, un effetto che si traduce in un maggior rischio di nausea e vomito con i primi.

Studi pre-clinici confermano per entrambe le strategie terapeutiche un'azione di protezione della β-cellula, ma per nessuna delle due è stato possibile confermarne l'effetto clinico a lungo termine.

Figura 2 Relazione dose-risposta degli effetti del GLP-1



## In quali pazienti e quando intraprendere la terapia basata sulle incretine

### Messaggi chiave

- Nelle attuali linee guida internazionali i farmaci che agiscono sull'asse delle incretine non hanno una collocazione ufficiale.
- È possibile ipotizzare un loro impiego ottimale in pazienti diabetici che non raggiungono l'obiettivo terapeutico ( $HbA_{1c} > 7,0\%$ ) in associazione con metformina, sulfonilurea o con combinazione di metformina e sulfonilurea, nei pazienti in sovrappeso e negli anziani.

Le linee guida attualmente in vigore non indicano con sufficiente chiarezza il posizionamento degli incretino-mimetici. Per quanto riguarda le indicazioni ufficiali, exenatide è indicato nel trattamento del DMT2 in associazione a metformina e/o sulfonilurea in pazienti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con dose massima tollerata di questi due farmaci. Sitagliptina è indicato per migliorare il controllo glicemico

in associazione a metformina o glitazone quando dieta e attività fisica non garantiscono un adeguato controllo.

L'indicazione per vildagliptina risulta un po' più articolata poiché ne è indicato l'uso in associazione con metformina quando, al massimo dosaggio tollerato, essa non garantisca un buon controllo glicemico; lo stesso in associazione con sulfonilurea, ma solo quando sia impossibilitato l'impiego di metformina. Infine, in associazione a un glitazone nei soggetti con insufficiente controllo glicemico nei quali vi sia una indicazione all'uso di questo ultimo.

Alla luce di queste indicazioni, una volta deciso l'uso di un glitazone, appare adeguato l'impiego di un inibitore DPP-4 ma non quello di exenatide. Quest'ultimo, ma non gli inibitori DPP-4, sembrerebbe impiegabile in associazione con metformina e sulfonilurea. In effetti, queste indicazioni appaiono poco lineari e, spesso, riflettono il tipo di studio utilizzato ai fini registrativi, piuttosto che l'attenta analisi del rapporto efficacia-effetti collaterali.

Proprio la modestia degli effetti collaterali, la pres-

soché assenza di rischio di ipoglicemia e l'effetto sul peso, oltre che un'efficacia che sembra mantenersi indipendentemente dal peso corporeo e dal livello di HbA<sub>1c</sub> di partenza, rendono questa nuova classe di farmaci particolarmente interessante. Data l'azione sulla funzione endocrina insulare, il loro impiego dovrebbe essere preso in considerazione in fasi piuttosto precoci della malattia, laddove esista ancora una buona massa  $\beta$ -cellulare funzionante. In accordo con questa visione sono i risultati che indicano come, ad esempio, gli inibitori DPP-4 risultino soprattutto efficaci nei soggetti con breve durata di malattia.

Per quanto il ricorso a questi farmaci venga ammesso dopo il fallimento terapeutico con altri antidiabetici orali, va ricordato, in linea con le più recenti indicazioni EASD/ADA (*European Association for the Study of Diabetes/American Diabetes Association*), che dovrebbe essere adottato un atteggiamento terapeutico pro-attivo, tale da considerare l'introduzione di correttivi terapeutici e, quindi, anche dei farmaci basati sulle incretine non appena i valori di HbA<sub>1c</sub> eccedano il valore limite di 7,0%. Peraltro, le stesse indicazioni ufficiali ne raccomandano l'uso per modeste deviazioni dall'obiettivo terapeutico, suggerendone l'introduzione per valori di HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7,5\%$ .

In quest'ottica attraente appare un uso ancor più precoce, soprattutto se si dovesse confermare un effetto protettivo della  $\beta$ -cellula. Studi *ad hoc* in popolazioni con prediabete sono peraltro in corso, così come sono in atto trial clinici che potranno verificare se gli incretino-mimetici, da soli o in associazione con un insulino-sensibilizzante, saranno in grado di garantire un più lungo mantenimento di un buon controllo glicemico. Interessanti, a questo proposito, sono i risultati ottenuti dall'associazione di inibitori DPP-4 con metformina e pioglitazone di cui esistono già formulazioni precostituite, ma non ancora disponibili nel nostro Paese. Più dubbia è, al momento, l'associazione con la terapia insulinica anche se, nell'unico studio disponibile, l'aggiunta di vildagliptina alla terapia insulinica ha comportato una riduzione di 0,3 punti percentuali dell'HbA<sub>1c</sub> associata a riduzione degli episodi ipoglicemici.

Un vantaggio della terapia con gli incretino-mimetici è sicuramente quello relativo al peso corporeo. Questi farmaci sono, ad oggi, gli unici in grado di agire sulla secrezione di insulina senza indurre aumento del peso corporeo, cui invece si assiste con l'uso di sulfoniluree o insulina. Al contrario, l'effetto degli inibitori

DPP-4 è neutro. In quest'ottica, l'uso degli analoghi del GLP-1 potrebbe trovare un più razionale impiego nel soggetto obeso.

Gli analoghi del GLP-1, per la loro azione di ritardo dello svuotamento gastrico, dovrebbero essere impiegati con cautela nei pazienti con manifesta neuropatia autonoma.

L'elevato profilo di sicurezza di questi farmaci ne suggerirebbe l'impiego anche nel paziente anziano, con la sola precauzione di una verifica della funzione renale.

Un aspetto non secondario è quello del costo di questi farmaci, un elemento che non può essere sconosciuto nell'ottica di un razionale impiego delle risorse. Di conseguenza, la scelta terapeutica dovrebbe tener conto sia dell'effettivo contributo sul miglioramento del controllo glicemico sia dei costi. Questo implica, oltre a un uso consapevole di questi farmaci da parte del medico, un'adeguata educazione del paziente e l'implementazione di una efficace strategia di controllo a lungo termine del diabete.

## Bibliografia

1. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 368: 1696-705, 2006.
2. Vilsbøll T, Krarup T, Sonne J, et al. Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2706-2713, 2003.
3. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 29: 46-52, 1986.
4. Vilsbøll T, Krarup T, Deacon CF, et al. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 50: 609-613, 2001.
5. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 36: 741-744, 1993.
6. Wei Y, Mojsov S. Tissue-specific expression of the human receptor for glucagon-like peptide-I: Brain, heart and pancreatic forms have the same deduced amino acid sequences. *FEBS Lett* 358: 219-224, 1995.
7. Körner M, Stöckli M, Waser B, et al. GLP-1 receptor expression in human tumors and human normal tissues: Potential for in vivo targeting. *J Nucl Med* 48: 736-743, 2007.
8. Wajchenberg BL. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev* 28: 187-218, 2007. Epub 2007 Mar 12.
9. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, et al. Glucagon-like peptide 1

- inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* 144: 5149–5158, 2003. Epub 2003 Aug 28.
10. Lupi R, Del Guerra S, Mancarella R, et al. Insulin secretion defects of human type 2 diabetic islets are corrected in vitro by a new reactive oxygen species scavenger. *Diabetes Metab* 33: 340–345, 2007. Epub 2007 Jul 9.
  11. Park S, Xiaocheng Dong X, Fisher TL, et al. Exendin-4 uses Irs2 signaling to mediate pancreatic beta cell growth and function. *J Biol Chem* 281: 1159–1168, 2006.
  12. Brun T, He KH, Lupi R, et al. The diabetes-linked transcription factor Pax4 is expressed in human pancreatic islets and is activated by mitogens and GLP-1. *Hum Mol Genet* 17: 478–489, 2008. Epub 2007 Nov 7.
  13. Xu G, Kaneto H, Lopez-Avalos MD, et al. GLP-1/exendin-4 facilitates beta-cell neogenesis in rat and human pancreatic ducts. *Diabetes Res Clin Pract* 73: 107–110, 2006. Epub 2006 Jan 6.
  14. Abraham EJ, Leech CA, Lin JC, et al. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 differentiation of human pancreatic islet-derived progenitor cells into insulin-producing cells. *Endocrinology* 143: 3152–3161, 2002.
  15. Perry T, Haughey NJ, Mattson MP, et al. Protection and reversal of excitotoxic neuronal damage by glucagon-like peptide-1 and exendin-4. *J Pharmacol Exp Ther* 302: 881–888, 2002.
  16. Perry T, Lahiri DK, Sambamurti K, et al. Glucagon-like peptide-1 decreases endogenous amyloid-beta peptide (Abeta) levels and protects hippocampal neurons from death induced by Abeta and iron. *J Neurosci Res* 72: 603–612, 2003.
  17. Nauck MA, Wollschläger D, Werner J, et al. Effects of subcutaneous glucagon-like peptide 1 (GLP-1 [7-36 amide]) in patients with NIDDM. *Diabetologia* 39: 1546–1553, 1996.
  18. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, et al. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/ reperfusion injury. *Diabetes* 54: 146–151, 2005.
  19. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, et al. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 12: 694–699, 2006.
  20. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 109: 962–965, 2004. Epub 2004 Feb 23.
  21. Giorgino F, Natalicchio A, Leonardini A, Laviola L. Exploiting the pleiotropic actions of GLP-1 for the management of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Diabetes Research and Clinical Practice* 78S: S59–S67, 2007.
  22. Mest HJ, Mentlein R. Dipeptidyl peptidase inhibitors as new drugs for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia* 48: 616–620, 2005.
  23. Smyth S, Heron A. Diabetes and obesity: The twin epidemics. *Nat Med* 12: 75–80, 2006.
  24. Doyle ME, Greig NH, Holloway HW, et al. Insertion of an N-terminal 6-aminohexanoic acid after the 7 amino acid position of glucagon-like peptide-1 produces a long-acting hypoglycemic agent. *Endocrinology* 142: 4462–4468, 2001.
  25. Byetta (exenatide) [package insert]. San Diego, Calif.: Amylin Pharmaceuticals and Eli Lilly and Company; 2005.
  26. Lankas GR, Leiting B, Roy RS, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type-2 diabetes: Potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. *Diabetes* 54: 2988–2994, 2005.
  27. Barnett A. DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type-2 diabetes. *International Journal of Clinical Practice* 60: 1454–1470, 2006.
  28. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, et al. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3082–3089, 2003.
  29. Fehse F, Trautmann M, Holst JJ, et al. Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 5991–5997, 2005.
  30. Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, et al. Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26: 2370–2377, 2003.
  31. Degn KB, Juhl CB, Sturis J, et al. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 53: 1187–1194, 2004.
  32. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 1092–1100, 2005.
  33. Buse JB, Henry RR, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27: 2628–2635, 2004.
  34. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 28: 1083–1091, 2005.
  35. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 24: 275–286, 2008.
  36. Vilsbøll T, Brock B, Perrild H, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, improves pancreatic B-cell function and arginine-stimulated insulin secretion during hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 25: 152–156, 2008. Epub 2008 Jan 14.
  37. Egan JM, Meneilly GS, Elahi D. Effects of 1-mo bolus subcutaneous administration of exendin-4 in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284: E1072–1079, 2003. Epub 2002 Dec.
  38. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 298: 194–206, 2007.
  39. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: A randomized trial. *Ann Intern Med* 143: 559–569, 2005.
  40. Denker PS, Dimarco PE. Exenatide (exendin-4)-induced pancreatitis: A case report. *Diabetes Care* 29: 471, 2006.
  41. Scott R, Wu M, 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* 61: 171–180, 2007.
42. Raz I, Hanefeld M, Xu L, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 49: 2564–2571, 2006.
  43. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29: 2632–2637, 2006.
  44. Hanefeld M, Herman GA, Wu M, et al. Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2007 Apr 30. [Epub ahead of print].
  45. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. 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* 29: 2638–2643, 2006.
  46. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, et al. 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, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 28: 1556–1568, 2006.
  47. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 9: 733–745, 2007.
  48. Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008 Jan 14. [Epub ahead of print].
  49. Raz I, Chen Y, Wu M, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 24: 537–550, 2008.
  50. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulphonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: A randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 9: 194–205, 2007.
  51. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30: 1979–1987, 2007.
  52. 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* 7: 692–698, 2005.
  53. Pratley RE, 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* 38: 423–428, 2005.
  54. 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* 76: 132–138, 2007.
  55. Dejager S, Razac S, Foley JE, 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* 39: 218–223, 2007.
  56. Scherbaum WA, Schweizer A, Mari A, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2008 Feb 1. [Epub ahead of print].
  57. Ahrén B, Gomis R, Standl E, et al. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27: 2874–2880, 2004.
  58. Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, et al. 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* 9: 166–174, 2007.
  59. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 30: 890–895, 2007.
  60. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 50: 1148–1155, 2007.
  61. Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab* 2008 Feb 18. [Epub ahead of print].
  62. Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, et al. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: A 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care* 30: 217–223, 2007.
  63. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA1c over 1 year in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 24: 955–961, 2007.
  64. Bolli G, Dotta F, Rochotte E, Cohen SE. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: A 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes Obes Metab* 10: 82–90, 2008.
  65. Pan C, Yang W, Barbona JP, et al. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabet Med* 25: 435–441, 2008.
  66. Rosenstock J, Baron MA, Camisasca RP, et al. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 9: 175–185, 2007.
  67. Rosenstock J, Foley JE, Rendell M, et al. Effects of the dipeptidyl-peptidase-IV inhibitor Vildagliptin on incretin hormones, islet function, and postprandial glycemia in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 31: 30–35, 2008.
  68. Gallwitz B. Review of sitagliptin phosphate: A novel treatment for type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 3: 203–210, 2007.