

REVISIÓN

Incretinas, incretinomiméticos, inhibidores de DPP IV

(2ª parte)

Incretins, Incretinmimetics, Inhibitors (2nd part)

Bayón Claudia¹, Barriga Mercedes Araceli², Litwak León³

¹Médica Asociada del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear del Hospital Italiano de Buenos Aires,

²Médica Clínica especializada en Diabetes, ³Jefe de la Sección Diabetes y Metabolismo del Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear del Hospital Italiano de Buenos Aires

RESUMEN

En los últimos años se reconoce un nuevo mecanismo involucrado en la fisiopatología de la Diabetes Mellitus tipo 2: el déficit de producción y/o acción de las incretinas. Las incretinas son enterohormonas que estimulan la secreción de insulina en respuesta a la ingesta de nutrientes. Glucagon like peptide-1 (GLP1) y Polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) son las principales incretinas descubiertas hasta hoy. Ambas presentan también efecto trófico sobre las células beta de los islotes pancreáticos. GLP-1 presenta otras acciones como son la inhibición de la secreción de glucagón, enlentecimiento del vaciamiento gástrico e inhibición del apetito. Ambas incretinas son rápidamente clivadas por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). Nuevas drogas como los incretinomiméticos, análogos y los inhibidores de DPP-4 se presentan como una terapéutica prometedora para los pacientes con diabetes tipo 2. **Rev Argent Endocrinol Metab 47: 39-54, 2010**

Conflicto de intereses: Dr. León Litwak

- Miembro del Board Latinoamericano de Eli Lilly y Sanofi Aventis
- Miembro del Board Nacional de los laboratorios Novo Nordisk, Novartis, GlaxoSmithKline, Sanofi Aventis, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers, Astra Zeneca
- Investigador principal de protocolos pertenecientes a Eli Lilly, Novo Nordisk, Novartis, GlaxoSmithKline, Takeda, PPDF, Pfizer, Merck Sharp and Döhme, Amger, Roche, Minimed, Quintiles
- Conferencista de los laboratorios mencionados

Palabras clave: diabetes 2, incretinas, GLP-1, exenatida, DPP-4

ABSTRACT

Two main pathophysiological mechanisms are currently involved in Type 2 Diabetes (T2DM), insulin resistance and impairment of beta cell function. However, in recent years a new mechanism was reported: a significant decrease in incretins production and/or action. Incretins are gastrointestinal hormones whose main action is stimulating insulin secretion in response to nutrients. The best known incretins are glucagon like peptide-1 (GLP-1) and Gastric insulinotropic peptide (GIP). GLP-1 and GIP not only increase insulin secretion, but also decrease glucagon secretion, slow gastric emptying and reduce appetite, generating weight loss. Both incretins are rapidly clived by the enzyme dipeptidil peptidase 4 (DPP4). In order to emulate incretins action, several drugs were developed: GLP-1 receptor agonists, GLP-1 mimetics, and DPP4 inhibitors. All of them seem to became a very promising tool for the treatment of T2DM. **Rev Argent Endocrinol Metab 47: 39-54, 2010**

Financial Interests: Dr. León Litwak

- Member of the Latin American Board of Eli Lilly and Sanofi Aventis
- Member of the National Board of the following laboratories: Novo Nordisk, Novartis, GlaxoSmithKlein Sanofi, Aventis, Boheringer Ingelheim, Bristol Myers, Astra Zeneca
- Principal Investigator of Protocols from: Eli Lilly, Novo Nordisk, Novartis, GlaxoSmithKlein, Takeda, PPDF, Pfizer, Merck Sharp and Döhme, Amgen, Roche, Minimed, Quintiles
- Lecturer for the former laboratories.

Key words: diabetes 2, incretin, GLP-1, exenatide, DPP-4

EFFECTO INCRETINA Y SU DETERIORO EN DIABETES

Se reconocen como mecanismos fisiopatológicos de la diabetes 2 la insulinoresistencia (IR), la insulinopenia (IP), y la inadecuada regulación de la secreción de glucagón. En los últimos años otro mecanismo se ha involucrado en la fisiopatología de la diabetes tipo 2: el déficit de producción y/o acción de las incretinas.

En individuos normales la ingesta de glucosa oral produce una secreción de insulina más importante y más sostenida que la administración de glucosa intravenosa. Ese efecto que produce la glucosa oral se denomina efecto incretina, y en la actualidad se reconocen como responsables del mismo a GLP1 y a GIP. En la primer parte de esta revisión hemos explicado la importancia de ambas incretinas. Nauck y col. demostraron que en sujetos normales el efecto incretina es responsable de 2/3 de la secreción de insulina, mientras que en diabéticos 2 es menor del 20%^(77, 78).

La reducción del efecto incretina en la diabetes se atribuye a distintas causas. Se sostiene que se debería a una disminución en la secreción del GLP1 y a una severa disminución de la acción del GIP. Se cree que el deterioro de secreción de GIP en diabéticos es leve o prácticamente no existente. Si bien la sensibilidad al GLP1 está disminuida, la misma se puede normalizar al administrar cantidades suprafisiológicas de GLP 1⁽⁷⁹⁻⁸²⁾. La disminución de sensibilidad al GLP1 y a GIP que se observa en diabetes 2 se postula que se debería a un *down regulation* de los receptores ante la prolongada hiperglucemia⁽⁸³⁾. Otro de los mecanismos propuestos para la reducción del efecto incretina en diabéticos sería el incremento de la actividad de DPP IV⁽⁸⁴⁾.

UTILIDAD TERAPÉUTICA ACTUAL Y POTENCIALES USOS EN EL FUTURO DE LOS AGONISTAS DE GLP 1 Y DE LOS INHIBIDORES DE DPP-4 EN DIABETES 2

Los hipoglucemiantes orales y la insulina hasta ahora disponibles para el tratamiento de la diabetes 2 no logran detener la progresión de la declinación en la función de la célula beta que se produce en la diabetes 2. La búsqueda de nuevas alternativas de tratamiento que retrasen este deterioro cobra interés.

Las incretinas son enterohormonas que estimulan la secreción de insulina en respuesta a la ingesta de nutrientes. Glucagon like peptide-1 (GLP1) y Polipéptido insulínico glucosa dependiente (GIP) son las principales incretinas descubiertas hasta hoy. Ambas presentan también efecto trófico sobre las células beta de los islotes pancreáticos. GLP-1 presenta otras acciones como son la inhibición de la secreción de glucagón, enlentecimiento del vaciamiento gástrico e inhibición del apetito. Ambas incretinas son rápidamente clivadas por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)⁽⁷²⁾.

La administración de GLP1 nativo como estrategia de tratamiento es muy limitada por su corta vida media *in vivo* de 1-2 minutos debido a la rápida inactivación de DPP-4 y por lo poco práctico de la infusión continua⁽⁸⁵⁾. Para superar estas limitaciones, se lograron dos tipos de moléculas incretinomiméticas, por un lado moléculas más resistentes a DPP-4 que GLP1 nativo que resultan modificaciones del GLP1 nativo (agonistas del Receptor GLP1) y por otro lado moléculas que al inhibir a la DPP-4 aumentan la vida media de GLP1 (inhibidores de DPP-4). Tabla I y II.

TABLA I. Agonistas del receptor de GLP-1
(en el mercado* o en desarrollo clínico)

Compuesto	Formulación	Laboratorio
Byetta (exenatide)*	dos veces/día	Eli Lilly/Amylin
Liraglutide	una vez/día	Novo Nordisk
Exenatide LAR	una vez/semana	Eli Lilly/Amylin
Taspoglutide (R1583)	una vez/semana	Roche/Ipsen
Syncria (Albiglutide)	una vez/semana	GlaxoSmithKline
AVE0010 (ZP10)	una vez/día	Sanofi-Aventis
LY2405319	una vez/semana	Eli Lilly
CJC -1134	una vez/semana	ConjuChem
NN9535	una vez/semana	Novo Nordisk

TABLA II. Inhibidores de DPP-4
(en el mercado* o en desarrollo clínico)

Compuesto	Laboratorio
Januvia (sitagliptina)*	Merck
Galvus (vildagliptina)*	Novartis
Onglyza (saxagliptina)	Bristol-Myers Squibb
BI -1356	Boehringer-Ingelheim
Dutogliptina (PHX1149)	Phenomix
Melogliptina(GRC 8200)	Glenmark
MP-513	Mitsubishi Tanabe Pharma
PF 00734200	Pfizer
TA-6666	Mitsubishi Tanabe Pharma
AMG 222/ALS 2 -0426	Amger/Servier
SYR -472	Takeda
ABT -279	Abbott

AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP1

Exenatida, es el 1er agente aprobado dentro de este grupo de drogas. En la siguiente tabla describimos los distintos agonistas de receptores de GLP1 desarrollados y en desarrollo al día de hoy.

EXENATIDA

Características moleculares, farmacodinamia y farmacocinética

Es un péptido de 39 aminoácidos con 50% de homología con el GLP1 humano. Es una réplica sintética del Exendin-4. El Exendin-4 fue aislado de la saliva del reptil Monstruo de Gila (*Heloderma*

suspectum). Presenta mayor vida media que GLP1 nativo gracias a la resistencia a DPP-4. Se une a GLP1 receptor y presenta las mismas funciones que el GLP1 nativo. Se elimina a nivel renal por filtrado glomerular. Luego de una inyección subcutánea de 10 ug de Exenatida se alcanza niveles en rango insulnotrópico por 5-6 h. Es administrado en dos dosis diarias y ha sido desarrollado por Laboratorio Lilly para el tratamiento de diabetes 2 bajo el nombre de Byetta⁽⁸⁶⁻⁸⁷⁾.

Eficacia de Exenatida, comparación con otros hipoglucemiantes orales sulfonilurea y/o metformina (ESTUDIOS AMIGO)

Los estudios AMIGO son tres ensayos de fase III, randomizados, doble ciego que evaluaron la eficacia de exenatida 5 ug y 10 ug día asociado a hipoglucemiantes orales versus hipoglucemiantes orales solos, a saber: exenatida asociado a sulfonilurea en comparación a sulfonilurea sola (AMIGO 1), exenatida asociado a metformina en comparación a metformina sola (AMIGO 2), exenatida asociado a metformina y sulfonilureas en comparación a metformina y sulfonilurea solos (AMIGO 3). Si bien, la fase controlada inicial de estos estudios fue 30 semanas, hay evidencias de la fases de extensión no controlada^(88-91, 44, 46-48).

El porcentaje de pacientes que presentó A1C < 7% al terminar el estudio fue de 30 a 46% en los que recibieron hipoglucemiantes orales y exenatida 10ug versus 7 a 11% en los que recibieron hipoglucemiantes orales sin exenatida. En el análisis no controlado posterior a la fase inicial se observó un progresivo descenso de peso de 2.1kg a 4.4 kg después de 30 y 82 semanas de tratamiento. En los pacientes que completaron dos años de seguimiento en la fase no controlada (n: 283) se encontraron reducciones sostenidas de A1C (1.1%), de glucemia plasmática en ayunas (25.2 mg/dl), y de peso (4.7 kg), siendo de 50% el porcentaje de pacientes que alcanzó A1C < 7%. Después de 82 semanas de tratamiento mejoró el perfil lipídico y en la presión arterial⁽⁸⁸⁻⁹³⁾.

En cuanto a la evaluación de los efectos sobre la función de célula beta (HOMA-B) y la secreción de insulina (HOMA-S), el análisis posterior en fase no controlada encontró un significativo mejoramiento en HOMA-B y modesto mejoramiento estadísticamente significativo de HOMA-S entre pacientes que recibieron exenatida⁽⁹¹⁾.

Eficacia de Exenatida, comparación con insulina

Se realizaron tres trabajos multicéntricos randomizados en pacientes diabéticos tipo 2 de más de 6 años de evolución que presentaban control subóptimo que estaban en tratamiento con metformina y/o sulfonilureas. A dichos pacientes se los incluyó en estos trabajos donde recibían exenatida 5-10ug día o insulina. Dos de los trabajos fueron con insulina glargina, uno involucró a 551 pacientes durante 26 semanas de tratamiento y el otro estudio 138 pacientes durante 16 semanas de tratamiento. El tercer trabajo fue con insulina aspártica bifásica, involucró a 501 pacientes durante 52 semanas de tratamiento⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾.

En los dos estudios^(94, 95) que compararon exenatida versus insulina glargina se obtuvieron los siguientes resultados:

- el descenso de A1c basal en ambos estudios fue significativo y no diferente al comparar insulina glargina y exenatida (descenso de 1.1% y de 1.4%)
- el porcentaje de pacientes que logró A1C < 7% fue similar al comparar insulina glargina y exenatide: 38% y 46% en un trabajo, y 40% y 38% en el otro.
- el descenso de glucemia en ayunas fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron insulina, mientras que el descenso de glucemia posprandial fue mayor en los pacientes que recibieron exenatida.
- El peso fue disminuyendo en el grupo exenatida mientras que fue aumentando en el grupo que recibió insulina glargina (descenso de 2.3 kg y de 1.6 kg en los grupos con exenatida vs. aumento de 1.8 kg y 2.2 kg en los grupos con insulina glargina)

En el estudio que comparó insulina aspártica bifásica versus exenatida se obtuvo: un descenso de A1C no diferente entre ambos grupos (-0.9% y -1% en grupo insulina y exenatida respectivamente), mayor descenso de la glucemia preprandial en el grupo que recibió insulina aspártica bifásica y mayor descenso de glucemia posprandial en el grupo que recibió exenatida; un mayor porcentaje de pacientes del grupo exenatida logró A1C \leq 6.5% comparado con el grupo insulina (18.3% vs 8.6%, p: 0.002); se logró un descenso de peso en el grupo exenatida de 2.5 kg versus una ganancia de 2.9 kg en el grupo insulina aspártica bifásica⁽⁹⁶⁾.

En conclusión los resultados de los trabajos que compararon exenatida con insulina aspártica 70/30

y glargina muestran que exenatida no es inferior a insulina para disminuir A1C, pudiendo ser mejor para el control glucémico posprandial y para el descenso de peso corporal.

Recientemente se publicó un cuarto estudio controlado y randomizado que comparó los efectos sobre la función de la célula beta en pacientes tratados por un año con insulina glargina versus pacientes tratados con exenatida. Involucró 69 pacientes y la función de célula beta fue medida durante un clamp hiperglucémico estimulado por arginina. En dicho estudio exenatida demostró mejorar la función de célula beta en forma significativa⁽⁹⁷⁾.

Eficacia de Exenatida en combinación con glitazonas

En pacientes que presentaban inadecuado control con glitazona sola o asociada a metformina se evaluó comparativamente exenatide y placebo a las 16 semanas de tratamiento. Exenatide redujo significativamente A1C (0.98%), glucemia en ayunas (30.5 mg/dl) y peso (1.51 kg) (diferencias medias comparadas con placebo)⁽⁹⁸⁾.

En cuanto a la evaluación de los efectos sobre la función de célula beta y la secreción de insulina, hubo un incremento del 19% de HOMA-B en pacientes que recibieron exenatide, y una disminución del 6% entre pacientes que recibieron placebo. HOMA-S incrementó 23% comparado con 10% de aumento en el grupo placebo⁽⁹⁸⁾.

Efectos adversos y Seguridad

Los efectos adversos asociados al uso de Exenatide fueron los siguientes:

- 1) Náuseas y vómitos
- 2) Hipoglucemia
- 3) Presencia de anticuerpos

Las náuseas y vómitos fueron reportados entre 5-51% según los estudios, observándose mayor frecuencia al iniciar el tratamiento o al aumentar la dosis. El porcentaje de pacientes que deja el tratamiento por estos efectos adversos es bajo, fue de 5-6% entre la semana 30 y los dos años de tratamiento^(88, 91, 92).

El riesgo de hipoglucemia estaba aumentado en el grupo de Exenatida y sulfonilureas, y no cuando se lo asoció a metformina. En los estudios Amigo ocurrió hipoglucemia mínima en 3% de los sujetos tratados con sulfonilurea sola, en 36% de los tratados con sulfonilureas y Exenatida, 5.3%

de los tratados con exenatida y metformina y en 27.8% de los tratados con exenatida, metformina y sulfonilureas. Entre mínima y moderada hipoglucemia ocurrió hasta en 12% de los pacientes en la fase extendida del estudio y 4 casos de hipoglucemia severa en los casos tratados también con sulfonilurea⁽⁸⁸⁻⁹¹⁾.

Altos títulos de anticuerpos se presentaron en 6% de los pacientes en la evaluación a las 30 semanas en el grupo exenatida-metformina o exenatida-sulfonilurea, y 9% en pacientes que recibieron exenatide-tiazolidinediona. De estos pacientes con altos títulos de anticuerpos presentaron repercusión clínica (con significativa reducción de la respuesta hipoglucémica a exenatida) la mitad de los que combinaron metformina o sulfonilurea y mayor proporción en los del grupo tiazolidinediona. El 38% de los pacientes de los estudios AMIGO presentó bajos títulos de anticuerpos antiexenatida sin repercusión clínica. La presencia de anticuerpos fue sólo reportada en fases iniciales del tratamiento, no después⁽⁹⁹⁾.

Si bien, la FDA revisó reportes de casos de pancreatitis aguda en pacientes que recibieron exenatida, no queda claro si la incidencia de pancreatitis aguda en pacientes diabéticos 2 que reciben exenatida es mayor que la de pacientes diabéticos 2 que no reciben exenatida. Hasta que no tenga mayor evidencia se debe discontinuar el tratamiento con exenatida en un paciente con sospecha de pancreatitis aguda, y confirmado el diagnóstico y no habiendo una causa clara para pancreatitis en el paciente no se recomienda el uso de exenatida⁽¹⁰⁰⁻¹⁰¹⁾.

Exenatida no ha sido estudiada en pacientes con enfermedad gastrointestinal severa incluyendo gastroparesia. Su uso está comúnmente asociado con efectos adversos gastrointestinales como náusea, vómitos y diarrea. Por lo tanto, el uso de exenatida no se recomienda en pacientes con enfermedad gastrointestinal severa⁽⁹⁹⁾.

No se recomienda exenatida en pacientes con insuficiencia renal severa o en pacientes con enfermedad renal Terminal⁽⁹⁹⁾.

Exenatida no se ha estudiado en menores de 18 años. No se sabe si se elimina en leche materna y es una droga de categoría C en el embarazo⁽⁹⁹⁾.

En conclusión exenatida es recomendado para el uso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que ya reciben metformina, una sulfonilurea, una tiazolidinediona o una combinación de metformina y sulfonilurea o una combinación de metformina y tiazolidinediona y tienen un control

glucémico subóptimo. Cuando se añade exenatida a la terapia con metformina o tiazolidinediona, la dosis previa de metformina o de tiazolidinediona puede ser continuada de la misma forma a menos que requiera ajuste de la dosis debido a hipoglucemia cuando se usa con exenatida. Cuando se añade exenatida a la terapia con sulfonilurea, puede considerarse una reducción en la dosis de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia. El uso concomitante de exenatida con insulina, derivados de la fenilalanina D, meglitinidas, o inhibidores de la alfa glucosidasa no ha sido estudiado⁽⁹⁹⁾.

EXENATIDE DE LARGA ACCIÓN (EXENATIDE LAR)

Se trata de una formulación de exenatida de larga duración que se administra una vez por semana. Actualmente se encuentra en desarrollo en estudios clínicos de fase III. En un estudio de Fase II se administró Exenatida LAR 0.8 y 2mg subcutáneo por 15 semanas a pacientes con diabetes quienes tenían controles subóptimos con Metformina y/o dieta y ejercicio (n: 45)⁽¹⁰²⁾. Exenatida LAR reduce la media de glucemia por 39.6 mg/dl y 45 mg/dl en el grupo de 2mg comparado con un incremento de 16.2 mg/dl en el grupo placebo. Redujo la media de A1C por 1.4-1.7% en el grupo de 0.8 y 2 mg respectivamente ($p < 0.0001$ vs. placebo), logrando una A1C $< 7\%$ el 86% de los pacientes que recibieron 2 mg, versus 36% de los que recibieron 0.8 mg y 0% de los sujetos que recibieron placebo. Sólo el grupo que recibió placebo obtuvo una reducción de peso significativa de 3.8 kg ($p < 0.05$)⁽¹⁰²⁾. Las náuseas se presentaron en 19%, 27% y 15% de los pacientes en el grupo Exenatida LAR 0.8mg, 2 mg y placebo respectivamente. Fueron reportadas hipoglucemias en 25% de los pacientes que recibieron 0.8mg y ninguna en los que recibieron 2 mg. La presencia de anticuerpos antiexenatida estuvo presente en 67% de los pacientes al cabo de las 15 semanas de estudio, no siendo clara la asociación de los mismos con eficacia y seguridad⁽¹⁰²⁾.

En un estudio de fase II se comparó el tratamiento con exenatida 10 ug administrado dos veces/día versus exenatida LAR 2mg una vez por semana durante 30 semanas a 295 pacientes diabéticos 2 tratados solo con dieta y ejercicio, o con un hipoglucemiante oral o con dos hipoglucemiantes orales. Exenatida LAR comparado con exenatide administrado dos veces día resultó estar asociado

con una reducción significativamente superior de A1C (-1.9% vs. -1.5%), de glucemia en ayuno -42 mg/dl vs. -25 mg/dl) y de porcentaje de pacientes que lograron A1C \leq 7% (77% vs 61%). El estudio fue extendido por 22 semanas, observándose un efecto sostenido de exenatida LAR después de la semana 52 con un descenso de A1C de 2% y un descenso de 4 kg de peso comparando con los valores basales. El efecto más común fueron las náuseas que fue moderado y transitorio, la incidencia de náusea en la semana 22 fue de 7%^(103, 104).

Exenatida LAR impresiona una terapia potencial en el tratamiento de la diabetes 2, restan ver los resultados de los estudios de fase III que se encuentran actualmente en desarrollo.

LIRAGLUTIDE

Liraglutide presenta 97% de homología con GLP1 humano, pero a diferencia del mismo presenta una lenta absorción y degradación. Dicho perfil farmacocinético se produce por tener una cadena lateral de ácido graso (palmitato) y la sustitución de un aminoácido. Gracias a su interacción con la albúmina y a la capacidad de formar agregados en el tejido subcutáneo logra un tiempo de máxima concentración de 9-14 h y una vida media de hasta 13 h después de la administración subcutánea^(69, 105).

A continuación, describiremos a los estudios LEAD (liraglutide Effect and Action in Diabetes). Son los estudios en fase 3 realizados con liraglutide que ya están concluidos.

LEAD 1: El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia y seguridad de liraglutide solo o combinado con glimepirida en comparación a rosiglitazona (4 mg/día), a glimepirida (2-4 mg/día), o a placebo solo. El tiempo de tratamiento fue 26 semanas e involucró a 1041 sujetos. Liraglutide 1.2 mg o 1.8 mg produjo mayores reducciones de A1C que placebo (1.1% versus +0.2%, $p < 0.0001$), que rosiglitazona (0.4%, $p < 0.0001$) cuando es agregado a glimepirida. La glucemia plasmática en ayunas disminuyó 1.6 mmol/l con liraglutide 1.2 mg y 1.8 mg comparado con 0.9 mmol/l de incremento con placebo ($p < 0.0001$), con 1.0 mmol/l de descenso con rosiglitazona ($p < 0.006$). El descenso de glucemia plasmática posprandial fue de -2.5 y 2.7 mmol/l con liraglutide 1.2 o 1.8 mg en comparación con placebo que presentó un ascenso de 0.4 mmol/l ($p < 0.0001$), con rosiglitazona que presentó un descenso de 1.8 mmol/l ($p < 0.05$). Los

cambios en el peso corporal fueron de -0.2 kg (con 1.8 mg de liraglutide), de +0.3 kg (con 1.2 mg de liraglutide), siendo con rosiglitazona de +2.1 kg ($p < 0.0001$). En cuanto a los efectos adversos se presentó hipoglucemia (<10%), náuseas (<11%), vómitos (< 5%) y diarrea (<8%). La reducción del índice proinsulina/insulina fue mayor tanto para liraglutide 1.2 y 1.8 g comparados con rosiglitazona o placebo ($p < 0.02$). HOMA-B incrementó con liraglutide (1.8mg o 1.2 mg) comparado con rosiglitazona ($p < 0.05$), mientras este incremento fue sólo diferente a placebo con liraglutide 1.2 mg ($p 0.01$) y no con liraglutide 1.8 mg ($p 0.051$). No hubo diferencias para HOMA-IR para los distintos tratamientos⁽¹⁰⁶⁾.

LEAD 2: El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia y seguridad de liraglutide (0.6 mg, 1.2 mg, 1.8 mg) en comparación a placebo y a glimepirida 4mg/día en pacientes con diabetes 2 que estaban en tratamiento con metformina 2g/día. El tiempo de tratamiento fue 26 semanas e involucró a 1091 sujetos. A1C disminuyó significativamente en los pacientes que recibieron liraglutide en comparación con los que recibieron placebo ($p < 0.0001$) con una media de descensos de 1.0% para 1.8 mg de liraglutide, 1.2 mg de liraglutide y glimepirida y 0.7% para 0.6 mg de liraglutide y un incremento de 0.1% para placebo. El peso disminuyó en todos los grupos de liraglutide (1.8-2.8 kg) con un incremento de 1 kg en el grupo de glimepirida ($p < 0.0001$). La incidencia de hipoglucemia fue igual en liraglutide que en placebo (3%) y menor que con glimepirida (17%, $p < 0.0001$). Las náuseas y vómitos fueron 11-19% en los grupos de liraglutide versus 3-4% en los grupos placebo y glimepirida⁽¹⁰⁷⁾.

LEAD 3: El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia y seguridad de liraglutide como monoterapia en pacientes con diabetes tipo 2 en comparación con glimepirida 8 mg. El tiempo de tratamiento fue de 52 semanas e involucró 746 pacientes. Al concluir el estudio A1C disminuyó 0.51% con glimepirida comparado 0.84% con liraglutide 1.2 mg (diferencia -0.33%, $p:0.0014$) y 1.14% con liraglutide 1.8 mg (diferencia -0.62, $p < 0.0001$). Cinco pacientes del grupo de liraglutide 1.2 mg y ninguno del grupo de liraglutide 1.8 mg discontinuó tratamiento por vómitos y ningún paciente del grupo de glimepirida discontinuó el tratamiento⁽¹⁰⁸⁾.

LEAD 4: El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia y seguridad de liraglutide cuando se agrega a metformina y rosiglitazona en pacientes

diabéticos tipo 2. El tiempo de tratamiento fue de 26 semanas, e involucró a 533 sujetos. Se observó un descenso de A1C de $-1.5\% \pm 0.1$ DS% tanto en el grupo liraglutide 1.2 mg como en el grupo de 1.8 mg y de 0.5 ± 0.1 DS% para placebo. La glucemia plasmática en ayunas disminuyó por 40, 44 y 8 mg/dl en el grupo de 1.2, 1.8 mg de liraglutide y placebo respectivamente, mientras que la glucemia posprandial a los 90 minutos disminuyó 47, 49 y 8 mg/dl respectivamente ($p < 0.001$ para todos los grupos de liraglutide vs. placebo). La pérdida de peso dosis dependiente ocurrió con liraglutide 1.2 y 1.8 mg (1.0 ± 0.3 , y 2.0 ± 0.3 kg, respectivamente) ($p < 0.0001$) comparado con la ganancia de peso con placebo (0.6 ± 0.3 kg). La presión arterial sistólica disminuyó por 6.7, 5.6 y 1.1 mmHg con liraglutide 1.2, 1.8 mg, y placebo, respectivamente. Significativos incrementos en péptido C y en HOMA-B y significativa disminución en la tasa proinsulina/insulina ocurrió con liraglutide versus placebo. La mayor parte de los efectos adversos gastrointestinales ocurrieron tempranamente y fueron transitorios. Los eventos de hipoglucemias fueron no severos⁽¹⁰⁹⁾.

LEAD 5: El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia y seguridad de liraglutide en combinación con glimepirida y metformina versus tratamiento combinado de glimepirida y metformina versus insulina glargina asociada a terapia combinada de glimepirida y metformina en pacientes con diabetes 2. El tiempo de tratamiento fue de 26 semanas, e involucró a 581 sujetos. La adición de liraglutide al tratamiento combinado de glimepirida y metformina logró un 50% más de pacientes con A1C $< 7\%$ y un 35% más de pacientes con A1C $< 6.5\%$. La reducción de A1C con liraglutide fue $> 0.2\%$ que la reducción lograda con insulina glargina, resultando en una diferencia estadísticamente significativa. En cuanto al peso, los pacientes en el grupo liraglutide perdieron más peso que los pacientes con tratamiento glimepirida y metformina sólo ($p:0.0001$), mientras el grupo de glargina presentó una ganancia de peso estadísticamente significativa. Las náuseas fueron el efecto adverso más común en el grupo liraglutide, y 5 pacientes tuvieron hipoglucemias severas^(110,111).

LEAD 6: El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia y seguridad de liraglutide con exenatida, asociados a metformina, sulfonilureas o ambos en pacientes con diabetes 2. El tiempo de tratamiento fue de 26 semanas e involucró a 233 pacientes en el grupo liraglutide 1.8 mg una vez al día y 231 pacientes en el grupo exenatide 10 ug dos

veces al día. Liraglutide fue significativamente más efectivo que exenatide en la reducción de A1C (-1.12% versus 0.79% , $p < 0.0001$), en el porcentaje de pacientes que lograron A1C $< 7\%$ (54% versus 43% , $p < 0.0015$), en la reducción de glucemia en ayunas (-1.61 mmol/l versus -0.60 mmol/l, $p < 0.0001$) pero fue menos efectivo en la reducción de glucemias posprandiales. Ambas drogas fueron similares para el descenso de peso (liraglutide -3.24 kg vs exenatide -2.87 kg). Ambas drogas fueron bien toleradas pero las náuseas fueron menos persistentes (estimated treatment rate ratio 0.448, $p < 0.0001$) y las hipoglucemias leves menos frecuentes con liraglutide que con exenatide. Dos pacientes que recibían exenatida y sulfonilurea tuvieron un episodio de hipoglucemia severo⁽¹¹²⁾.

En cuanto al efecto de liraglutide sobre la función de célula beta, así como exenatida, varios son los estudios en humanos que han demostrado mejorar su función⁽¹¹³⁻¹¹⁶⁾.

Por otra parte, se demostró que liraglutide produce un descenso de presión arterial sistólica de hasta 3.6 mmHg, parte de este efecto no es atribuido al descenso de peso, ya que el descenso de tensión arterial ocurre después de dos semanas de iniciar el tratamiento⁽¹¹⁷⁾.

La incidencia de pancreatitis aguda en los pacientes que recibieron liraglutide impresiona que puede ser acorde a la esperada en la población de diabetes⁽¹¹⁸⁾, y hay pocos casos como para determinar si hay una asociación causal entre el tratamiento con liraglutide y pancreatitis aguda⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾.

Hasta aquí podemos decir que liraglutide, impresiona ser una droga promisoría para el tratamiento de la diabetes 2, y actualmente se encuentra bajo consideración de la FDA para su aprobación.

OTROS AGONISTAS GLP1 EN DESARROLLO

El *albiglutide* que resulta de un conjugado de albúmina con GLP1 recombinante tiene una vida media de eliminación terminal de 6-8 días y tiempo máximo de concentración plasmática de droga de 3-4 días. Su fase de desarrollo se encuentra en fase 2b. El efecto adverso más reportado con este agonista es la cefalea⁽³⁵⁾.

El *tasoglutide* es un análogo que resulta de un conjugado de albúmina y exendin 4 recombinante. Los datos en fase 2 presentados en las sesiones científicas de la ADA de 2008 demostraron que tasoglutide reduce significativamente los

niveles de glucemia y el peso en diabéticos tipo 2. Los estudios en fase 3 de esta molécula se espera que concluyan para el año 2011^(119, 120).

Otras moléculas en desarrollo son AVE 0010, LY2405319, NN9535, CJC 1134. Este último es un análogo sintético de GLP1 unido covalentemente a la Albúmina con una vida media de aproximadamente 10 días. CJC 1131 ha demostrado un efecto sobre la glucemia en ayunas posprandial similar a liraglutide^(72, 121).

INHIBIDORES DE DPP 4

Son moléculas que aumentan los niveles de incretinas GIP y GLP1, mejorando la secreción de insulina y reduciendo los niveles de glucagón en pacientes con diabetes 2.

Hasta la actualidad son dos las moléculas aprobadas para tratamiento de diabetes 2: Sitagliptina y Vildagliptina. Ambas drogas son de pequeño peso molecular y presentan buena disponibilidad oral. Una dosis diaria de sitagliptina y dos dosis diarias de vildagliptina producen 70-90% de inhibición de la actividad plasmática de DPP-4 en un período de 24 h. Esto determina un aumento de 2 a 3 veces los niveles de incretinas^(85, 122).

SITAGLIPTINA

Es el primer inhibidor de DPP 4 aprobado. La dosis recomendada es de 100 mg/día. Los comprimidos de la forma comercial se presentan en 25mg, 50 mg, y 100 mg. Se administra una dosis diaria. Es principalmente eliminado por vía renal (87%) y su dosis debe ser ajustada en pacientes con moderada a severa insuficiencia renal⁽¹²³⁾. A continuación, describiremos los diferentes estudios en los que se ha demostrado su eficacia.

Eficacia de Sitagliptina

Sitagliptina como monoterapia fue estudiada en dosis de 100-200 mg/día demostrando moderada efectividad antidiabética produciendo reducciones significativas desde 0.48 hasta 0.94% de A1C, de 16.2 a 21.3 mg/dl de glucemia plasmática en ayunas tal como demostraron los estudios de Raz y Aschner^(124, 125). En dichos estudios el porcentaje de pacientes que logran A1C menor de 7% fue entre 28.6% a 41.0%. A diferencia de liraglutide y exenatide no se producen cambios importantes en el descenso de peso (-0.1 - 0.2 kg)⁽¹²⁴⁾.

Sitagliptina en terapia combinada con metformina como tratamiento inicial produce mayor descenso de A1c que cuando se agrega sitagliptina a pacientes diabéticos 2 no controlados que ya recibían tratamiento con dosis de metformina mayores de 1500 mg/día. Es así que en aquellos pacientes en los que se inicia tratamiento conjunto con sitagliptina administrado 50 mg dos veces al día asociado a metformina 500-1000 mg, se logra reducciones de media de A1c sustraible a placebo de 1.57% y 2.07% respectivamente, de glucemia plasmática en ayunas de 52.9 a 69.7 mg/dl respectivamente. El porcentaje de pacientes que logra A1C < 7% llega hasta 66%⁽¹²⁶⁾. En contrapartida, los pacientes a los que se les agrega sitagliptina 100mg/día por no tener buen control con metformina a dosis mayores de 1500 mg /día se logran descensos de A1C y de glucemia plasmáticas significativos con respecto a placebo pero similares a los que se logra con sitagliptina en monoterapia, siendo el porcentaje de pacientes que logran A1C < 7% 47.0% para pacientes con sitagliptina vs. 18.3% en pacientes con placebo⁽¹²⁷⁾. Se demostró el mejoramiento de los índices de función de célula beta en pacientes con diabetes 2 que reciben como terapia inicial la combinación de sitagliptina y metformina⁽¹²⁸⁾.

Sitagliptina (100 mg/d) en terapia combinada con pioglitazona 30-45 mg/día logró que 45.4% de los pacientes alcancen A1C < 7% vs. 23% que logró pioglitazona 30-45mg/día sola en el trabajo de Rosenstock y col., si bien asociado a aumento de peso⁽¹²⁹⁾.

Sitagliptina (100 mg/d) en terapia combinada con glimepirida \geq 4mg /día ha demostrado según los estudios de Hermansen y col.⁽¹²⁹⁾ una reducción de A1C de 0.57% en el grupo sin metformina asociada y de 0.89% en el grupo con metformina (> 1500 mg/día), un descenso de glucemia plasmática en ayunas de 19.3 y 20.7 mg/dl respectivamente, asociado a aumento de peso⁽¹³⁰⁾.

Sitagliptina (100mg/d) en comparación con glipizida 20 mg/día no resultó inferior que esta última, logrando una reducción de 0.67% de A1C a las 52 semanas de tratamiento asociado a metformina < 1500mg/día, con una pérdida de peso con sitagliptina de -1.5 kg vs. una ganancia de +1.1 kg con glipizida⁽¹³¹⁾.

De todas las combinaciones de sitagliptina con otras drogas, la combinación con metformina impresiona ser la más prometedora, debido a que recientes investigaciones han indicado que también la metformina puede incrementar la síntesis y secreción de GLP-1, lográndose así concentraciones

más altas de GLP-1 que las obtenidas con cada droga por separado⁽¹³²⁾.

VILDAGLIPTINA

Es el segundo inhibidor de DPP 4 aprobado. La dosis recomendada es de 50-100 mg/día. Los comprimidos de la forma comercial se presentan de 50 mg. Se administra una dosis diaria de 50 mg o dos dosis de 50 mg. No está recomendado para pacientes con deterioro de función renal moderada o severa⁽¹³³⁾. A continuación describiremos los diferentes estudios en los que se ha demostrado su eficacia.

Vildagliptina como monoterapia fue estudiada en dosis de 50-200 mg/día y demostró que puede reducir A1C 0.5 a 1%, la glucemia plasmática en ayunas 9 a 21.6 mg/dl, lográndose un porcentaje de pacientes con A1C < 7% 30.4 a 45.8%⁽¹³⁴⁻¹³⁶⁾.

Vildagliptina en comparación con metformina en dosis de 100 mg y 1000 mg respectivamente y durante un año produjo un descenso de A1c de 1% para vildagliptina y de 1.4% para metformina con casi ningún efecto para peso corporal (+0.3%) para vildagliptina y de -1.9 kg para metformina. El descenso de glucemia plasmática en ayunas fue de 16.2 mg/dl y 34.2 mg/dl para vildagliptina y metformina respectivamente⁽¹³⁶⁾. En un estudio de 52 semanas de tratamiento la sensibilidad a la insulina se incrementó entre pacientes que recibían Vildagliptina y metformina pero no en aquellos que recibían metformina solamente. Por otra parte, la relación insulina secreción/insulina sensibilidad (índice de adaptación) incrementan con vildagliptina y metformina pero disminuyen entre pacientes que reciben metformina sola⁽¹³⁷⁾.

Vildagliptina en comparación con pioglitazona en dosis de 30 mg y 100 mg respectivamente durante 24 semanas produjo un descenso de A1C de 1.4% y de 1.1%, de glucemia plasmática en ayunas de 34.2 mg/dl y 23.4 mg/dl, con un efecto en el peso de +1.5 y + 0.2 kg para pioglitazona y vildagliptina respectivamente⁽¹³⁸⁾. En el mismo trabajo Vildagliptina 100 mg asociada con pioglitazona 30 mg/día produjo un descenso de A1C de 1.9%, de glucemia plasmática en ayunas de 50.4 mg/dl con un efecto en el peso de +2.1 kg⁽¹³⁸⁾.

Vildagliptina 50 mg dos veces día en combinación con insulina por 24 semanas en diabéticos 2 demostró un descenso de A1C de 0.5%, un descenso de glucemia en ayunas de 14.4 mg/dl con un aumento de peso de 1.3 kg⁽¹³⁹⁾.

EFFECTOS ADVERSOS DE INHIBIDORES DE DPP 4

La hipoglucemia y los efectos gastrointestinales son infrecuentes en quienes reciben inhibidores de DPP 4. El porcentaje de pacientes con hipoglucemia fue de 0 a 4.9% en los tratamientos que utilizaron sitagliptina sola o asociada a insulino-sensibilizadores^(124-127, 129, 131). El porcentaje fue más alto en asociación con glicemipirida, siendo de 7.5% y de 16.4% cuando no se asoció o se asoció a metformina < 1500 mg/día respectivamente⁽¹³⁰⁾. No se observó sustancial incremento de efectos adversos GI cuando se asoció sitagliptina y metformina, siendo menores del 5.8%^(124-127, 129, 130, 131). Se reportaron asociados los siguientes efectos: nasofarinitis, infecciones del tracto urinario, hipertensión, artralgia, mialgias, mareos y cefalea^(126, 124).

A diferencia de los agonistas GLP1, los inhibidores de DPP4 no causan reducción de peso, teniendo sobre el mismo un efecto neutral⁽⁷²⁾.

OTROS INHIBIDORES DE DPP4 EN DESARROLLO

SAXAGLIPTINA, en dosis de 2.5 y 10 mg en un estudio de fase 3 en diabéticos 2 en combinación con metformina produce un descenso de A1C de hasta 0.83% y un descenso de glucemia plasmática en ayunas de hasta 224 mg/dl, sin producir cambios en el peso o en el riesgo de hipoglucemia⁽¹⁴⁰⁾. También en monoterapia en tratamiento por 24 semanas demostró un descenso de A1C de 0.73%⁽¹⁴¹⁾.

Otras moléculas se encuentran actualmente en desarrollo, en fase II: B1-1356, melogliptina (GRC 3200), dutogliptina (PHX1149), TA-6666, MP-513, AMG 222/ALS 2-0426, PF 00734200, SYR-472, ABT-279⁽⁷²⁾.

CONCLUSIONES

El rol que cumplen las incretinas en el metabolismo general y especialmente en el metabolismo de los carbohidratos ha sido motivo de amplios estudios en los últimos años. Las incretinas jugarían un papel patogénico importante en la Diabetes tipo 2. Diferentes trabajos muestran que la modulación de este eje mediante los inhibidores de DPP 4 o los agonistas del receptor de GLP1 se constituyen en una nueva herramienta para el tratamiento de la diabetes 2, más aún por su posible rol en la preservación de la célula beta humana. En la figura 2

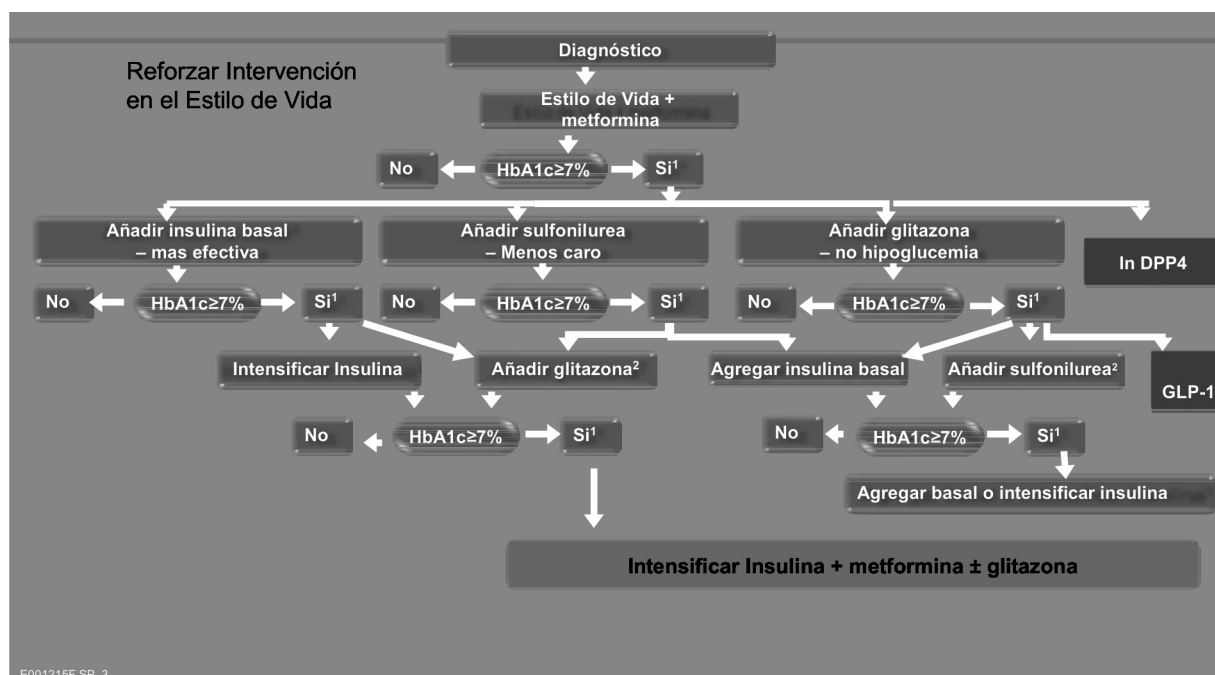


Figura 2. Potenciales usos de análogos de GLP-1 e inhibidores de DPP4 (In DPP4) en el algoritmo terapéutico de diabetes 2 (Adaptado *Diabetologia*. 2006;49:1711-1721). (1- Dosar HbA1c cada 3 meses hasta lograr HbA1c es <math>< 7\%</math>, y después por lo menos cada 6 meses. 2- Aunque dichos hipoglucemiantes orales pueden ser usados, la iniciación y la intensificación de la insulina es tratamiento preferencial por la efectividad y costo del mismo).

ilustramos el rol potencial que pueden tener estas drogas en el actual algoritmo de tratamiento de la diabetes 2, y en un futuro no descartamos otras posibilidades para estos fármacos en este algoritmo de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Leonard E. Edge, Samuel Dagoga Jack.** Epidemiology of type 2 Diabetes Focus and Ethnia Minorities. *Med Clin N Am* 89: 949-975, 2005.
2. **Curtis L. Triplitt.** New Technologies and therapies in the management of diabetes. *The American Journal of Maneged Care* 13: S47-S54, 2007.
3. **R. Keith Campbell.** Rationale for DPP-4: A New Class of Oral Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *The Annals of Pharmacotherapy* 41: 51-57, 2007.
4. **Werner Creutzfeldt.** The (pre-) history of the incretin. *Regulatory Peptides* 128: 87-91, 2005.
5. **Encine M. Sinclair Daniel J. Drucker.** Glucagon-like péptido 1 receptor agonista y dipeptidyl peptidase IV inhibitors: New therapeutic agents for the treatment of type 2 diabetes. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes* 12: 146-151, 2005.
6. **Daniel J. Drucker, Michael A. Nauck.** The incretin system: GLP-1 agonists and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 368: 1696-1705, 2006.
7. **Mayo K.E., Miller L.J., Bataille D., Dalle S., Goke B., Thorens B., Drucker D.J.** International Union of Pharmacology. XXXV. The glucagon Receptor Family. *Pharmacol Rev* 5: 167-194, 2003.
8. **Jens Juul Holst.** GLP-1: physiology and therapeutic potencial. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes*, 12: 56-62, 2005.
9. **Nauck M.A., Kleine N., Orskov C., Holst J.J., Willms B., Creutzfeldt W.** Normalization of fasting hyperglucemia by exogens GLP-1(7-36 amide) in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 36: 741-744, 1993.
10. **Larsen P.J., Fledelius C., Knudsen L.B., Tang Christensen M.** System administration of the long acting GLP-1 derivative NN2211 induces lasting and reversible weight loss in both normal and obese rats. *Diabetes* 50: 2530-2539, 2001.
11. **Drucker D.J., Asa S.** Glucagon Gene expression in vertebrate brain. *Journal of Biological Chemistry* 263: 13475-13478, 1988.
12. **Gareth E., Lim L., Patricia L. Brubaker.** GLP-1 secretion by the L-cell. *Diabetes* 55: S70-S77, 2006.
13. **Laurie L. Baggio and Daniel J. Drcker.** Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 132: 2131-1257, 2007.
14. **Gromada J., Bokvist K., Ding W.G., y col.** Glucagon-like péptido 1 (7-36) amide stimulates exocytosis in human pancreatic beta-cells by both proximal and distal regulatory steps in stimulus-secretion coupling. *Diabetes* (1) 47: 57-65, 1998.
15. **George G. Holz.** Epac: a new AMPc binding protein in support of glucagon-like peptide-1 receptor mediate signal transduction in the pancreatic beta cell. *Diabetes* 53: 5-13, 2004.

16. **Bo Ahrén.** Incretins and islet function. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes* 13: 154-161, 2006.
17. **Perfetti R., Zhou J., Doyle M.E., Egan J.M.** GLP-1 induces cell proliferation, PDX-1 expression and increpases endocrine cell mass in the pancreas of old glucose-intolerant rats. *Endocrinology* 141: 4600-4605, 2000.
18. **Wang X., Zhou J., Doyle M. y col.** Glucagon-like peptide-1 causes pancreatic duodenal homeobox-1 protein translocation from the cytoplasm to the nucleus of pancreatic beta-cells by a cyclic adenosina monophosphate PKA-dependen mechanism. *Endocrinology* 142: 1820-1827, 2001.
19. **Li Y., Cao X., Townsend C. y col.** Beta-cell Pdx1 expression is essential for the glucoregulatory, proliferative, and cytoprotective actions of glucagon-like peptide-1. *Diabetes* 54: 482-491, 2005.
20. **Gang Xu, Doris A. Stoffers, Joel F. Habener, and Susan Bonner-Weir.** Exendin-4 Stimulates Both b-Cell Replication and Neogenesis, Resulting in Increased b-Cell Mass and Improved Glucose Tolerance in Diabetic Rats. *Diabetes* 48: 2270-2276, 1999.
21. **Wang H., Iezzi M., Theander S., Antinozzi P.A., Gauthier B.R., Halban P.A., Wollheim C.B.** Suppression of Pdx-1 perturbs proinsulin processing, insulin secretion and GLP-1 signalling in INS-1 cells. *Diabetología* 48: 720-731, 2005.
22. **Kok-Hooi Yew, Krishna L. Prasadán, Barry L. Preuett, Mark J. Hembree, Christopher R. McFall, Christina L. Benjes, Amanda R. Crowley, Susan L. Sharp, Zhixing Li, Sidhartha S. Tulachán, Sheilendra S. Mehta, and George K. Gittes.** Interplay of Glucagon-Like Peptide-1 and Transforming Growth Factor-B Signaling in Insulin-Positive Differentiation of AR42J Cells. *Diabetes* 53: 2824-2835, 2004.
23. **Hongxiang Hui, Arash Nourparvar, Xiaoning Zhao, And Riccardo Perfetti.** Glucagon-Like Peptide-1 Inhibits Apoptosis of Insulin-Secreting Cells via a Cyclic 5'-Adenosine Monophosphate-Dependent Protein Kinase A- and a Phosphatidylinositol 3-Kinase-Dependent Pathway *Endocrinology* 144: 1444-1455, 2003.
24. **Li L., ElKholly W., Rhodes C.J., Brubaker P.L.** Glucagon-like peptide-1 protects beta cells from cytokine-induced apoptosis and necrosis: role of protein kinase B. *Diabetología* 48: 1339-1349, 2005.
25. **Farilla L., Bulotta A., Boaz Hirshberg, y col.** Glucagon-Like Peptide 1 Inhibits Cell Apoptosis and Improves Glucose Responsiveness of Freshly Isolated Human Islets. *Endocrinology* 144: 5149-5158, 2003.
26. **J. Buteau W. El-Assaad, CJ Rhodes.** GLP-1 prevents beta cell glucolipototoxicity. *Diabetología* 47: 806-815, 2004.
27. **Yaney Gordon, Civelek K., Vildan N. y col.** Glucagon-like peptide 1 stimulates lipolysis in clonal pancreatic beta-cell (HIT). *Diabetes* 50: 56-62, 2001.
28. **Orskov C., Holst J.J., Nielsen O.V.** Effect of truncated GLP-1(proglucagon 78-107 amide) on endocrine secretion from pig pancreas, antrum and nonantral stomach. *Endocrinology* 123: 2009-2013, 1988.
29. **Creutzfeldt W.O., Kleine N., Willms B., Orskov C., Holst J.J., Nauck M.A.** Glucogonostatic actions and reduction of fasting hyperglycemia by exogenous GLP-1(7-36) amide in type I diabetic patients. *Diabetes Care* 19: 580-586, 1996.
30. **Szayna M., Doyle M.E., Betkey J.A., Holloway H.W., Spencer R.G., Greig N.H., Egan J.M.** Exendin-4 decelerates food intake, weight gain, and fat deposition in Zucker rats. *Endocrinology* 141: 1936-1941, 2000.
31. **Abbott C.R., Monteiro M., Small C.J., Sajedi A., Smith K.L., Parkinson J.R., Ghatei M.A., Bloom S.R.** The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY(3-36) and glucagon-like peptide-1on food intake are attenuated by ablation of the vagal-brainstem-hypothalamic pathway. *Brain Res* 1044: 127-131, 2005.
32. **Talsania T., Anini Y., Siu S., Drucker D.J., Brubaker P.L.** Peripheral exendin-4 and peptide YY(3-36) synergistically reduce food intake through different mechanisms in mice. *Endocrinology* 146: 3748-3756, 2005.
33. **During M.J., Cao L., Zuzga D.S., Francis J.S., Fitzsimons H.L., Jiao X., Bland R.J., Klugmann M., Banks W.A., Drucker D.J., Haile C.N.** Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. *Nat Med* 9: 1173-1179, 2003.
34. **Meier Jj., Gallwitz B., Salmen S., Goetze O., Holst J.J., Schmidt W.E., Nauck M.A.** Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous GLP-1 in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2719-2725, 2003.
35. **Baggio L.L., Huang Q., Brown T.J., Drucker D.J.** A recombinant human GLP-1 receptor dependent pathways coupled with satiety, gastrointestinal motility, and glucose homeostasis. *Diabetes* 53: 2492-2500, 2004.
36. **Ban K., Noyan-Ashraf M.H., Hoefler J., Bolz S.S., Drucker D.J., Husain M.** Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide1receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation* 117: 2340-2350, 2008.
37. **Barragan J.M., Eng J., Rodriguez R., Blazquez E.** Neural Contribution to the effect of GLP-1 (7-36) amide on arterial blood pressure in rats. *Am J Physiol* 277: E784-E791, 1997.
38. **Barragán J.M., Rodríguez R.E., Blázquez E.** Changes in arterial blood pressure and heart rate induced by glucagon-like peptide-1-(7-36) amide in rats. *Am J Physiol* 266: E459-E466, 1994.
39. **Yamamoto H., Lee C.E., Marcus J.N., Williams T.D., Overton J.M., Lopez M.E., Hollenberg A.N., Baggio L., Saper C.B., Drucker D.J., Elmquist J.K.** Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons. *J Clin Invest* 110: 43-52, 2002.

40. **Ahrén B.** GLP-1 and extra-islet effects. *Horm Metab Res* 36: 842-845, 2004.
41. **Bose A.K., Mocanu M.M., Carr R.D., Brand C.L., Yellon D.M.** Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005 54: 146-151.
42. **Thrainsdottir I., Malmberg K., Olsson A., Gutniak M., Ryden L.** Initial experience with GLP-1 treatment on metabolic control and myocardial function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure. *Diab Vasc Dis Res* 2004. 1: 40-43.
43. **Nyström T., Gutniak M.K., Zhang Q., Zhang F., Holst J.J., Ahren B., Sjöholm A.** Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004. 287: E1209-E1215.
44. **Nikolaidis L.A., Mankad S., Sokos G.G., Miske G., Shah A., Elahi D., Shannon R.P.** Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 109: 962-965, 2004.
45. **Sokos G.G., Bolukoglu H., German J., Hentosz T., Magovern Jr G.J., Maher T.D., Dean D.A., Bailey S.H., Marrone G., Benckart D.H., Elahi D., Shannon R.P.** Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 100: 824-829, 2007.
46. **Rania Abu-Hamdah, Atoosa Rabiee, Graydon S. Meneilly, Richard P. Shannon, Dana K. Andersen, and Dariush Elahi.** The Extrapaneacretic Effects of Glucagon-Like Peptide-1 and Related Peptides. *J Clin Endocrinol Metab*, 94 (6): 1843-1852, 2009.
47. **Poornima I.B., Bhashyam S., Parikh P., Bolukoglu H., Shannon R.** Chronic glucagon-like peptide-1 infusion sustains left ventricular function and prolongs survival in spontaneously hypertensive, heart failure prone rats. *Circ Heart Fail* 1: 153-160, 2008.
48. **Sokos G.G., Nikolaidis L.A., Mankad S., Elahi D., Shannon R.P.** Glucagonlike peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 12: 694-699, 2006.
49. **Nystrom T., Gonon A.T., Sjöholm A., Pernow J.** Glucagonlike peptide-1 relaxes rat conduit arteries via an endotheliumindependent mechanism. *Regul Pept* 125: 173-177, 2005.
50. **Vilsboll T., Zdravkovic M., Le-Thi T., Krarup T., Schmitz O., Courreges J.P., Verhoeven R., Buganova I., Madsbad S.** Liraglutide, a long-acting human GLP-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 30: 1608-1610, 2007.
51. **27. Valverde I., Morales M., Clemente F., López-Delgado M.I., Delgado E., Perea A., Villanueva-Peñacarrillo M.L.** Glucagon-like peptide 1: a potent glycogenic hormone. *FEBS Lett* 349: 313-316, 1994.
52. **81. Alcántara A.I., Morales M., Delgado E., López-Delgado M.I., Clemente F., Luque M.A., Malaisse W.J., Valverde I., Villanueva-Peñacarrillo M.L.** Exendin-4 agonist and exendin (9-39) amide antagonist of the GLP-1 (7-36) amide effects in liver and muscle. *Arch Biochem Biophys* 341: 1-7, 1997.
53. **López-Delgado M.I., Morales M., Villanueva-Peñacarrillo M.L., Malaisse W.J., Valverde I.** Effects of glucagon-like peptide 1 on the kinetics of glycogen synthase A in hepatocytes from normal and diabetic rats. *Endocrinology* 139: 2811-2817, 1998.
54. **Dardevet D., Moore M.C., Neal D., Di Costanzo C.A., Snead W., Cherrington A.D.** Insulin-independent effects of GLP-1 on canine liver glucose metabolism: duration of infusion and involvement of hepatoportal region. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287: E75-E81, 2004.
55. **Elahi D., Egan J.M., Shannon R.P., Meneilly G.S., Khatri A., Habener J.F., Andersen D.K.** GLP-1 (9-36) amide, cleavage product of GLP-1 (7-36) amide, is a glucoregulatory peptide. *Obesity* 16: 1501-1509, 2008.
56. **Egan J.M., Meneilly G.S., Habener J.F., Elahi D.** Glucagon-like peptide-1 augments insulin-mediated glucose uptake in the obese state. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3768-3773, 2002.
57. **Ding X., Saxena N.K., Lin S., Gupta N.A., Gupta N., Anania F.A.** Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology* 43: 173-181, 2006.
58. **Villanueva-Peñacarrillo M.L., Marquez L., Gonzalez N.** Effect of GLP-1 on lipid metabolism in human adipocytes. *Horm Metab Res* 33: 73-77, 2001.
59. **Young A.A., Gedulin B.R., Bhavsar S., Bodkin N., Jodka C., Hansen B., Denaro M.** Glucose-lowering and insulin-sensitizing actions of exendin-4: studies in obese diabetic (ob/ob, db/db) mice, diabetic fatty Zucker rats, and diabetic rhesus monkeys. *Diabetes* 48: 1026-1034, 1999.
60. **Tood J.F. and Bloom R.S.** Incretins and other peptides in the treatment of diabetes. *Diabetes Medicine* 24: 223-232, 2007.
61. **Ding W.G., Gromada J.** PKA-dependent stimulation of exocytosis in mouse pancreatic beta-cells by glucose dependent insulinotropic polypeptide. *Diabetes* 46: 615-621, 1997.
62. **Mikit, Minami K, Shinozaki H, y col.** Distinct effects of glucose-dependent insulinotropic polipeptide and glucagon-like peptide-1 on insulin secretion and gut motility. *Diabetes* 54: 1056-1063, 2005.
63. **Fehmann H.C., Goke R., Goke B.** Cell and molecular biology of the incretin hormones GLP-1 and GIP. *Endocr Rev* 16: 390-410, 1995.
64. **Drucker D.J.** The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006; 3: 153-165.
65. **Kjems L.L., Holst J.J., Volund A., Madsbad S.** The influence of GLP-1 on glucose stimulated insulin secretion: effects on β -cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes* 52: 380-386, 2003.

66. **Simonsen L., Holst J.J., Deacon C.F.** Exendin-4, but not glucagon-like peptide-1, is cleared exclusively by glomerular filtration in anaesthetised pigs. *Diabetologia* 49: 706-12, 2006.
67. **Kolterman O.G., Kim D.D., Shen L. y col.** Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 62: 173-181, 2005.
68. **Knudsen L.B., Nielsen P.F., Huusfeldt P.O. y col.** Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration. *J Med Chem*; 43: 1664-1669, 2000.
69. **Agersø H., Jensen L.B., Elbrond B. y col.** The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men. *Diabetologia* 45: 195-202, 2002.
70. **Amori R.E., Lau J., Pittas A.G.** Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 298: 194-206, 2007.
71. **Klonoff D.C., Buse J.B., Nielsen L.L. y col.** 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: 275-86, 2008.
72. **Tina Vilsbøll, Kristine J. Hare, Jonatan O. Bagger and Filip K.** Glucagon-like peptide-1 and diabetes treatment. *Diabetes International Monitor* 21; 1: 1-7, 2009-06-01.
73. **Liza Kieaty Phillips and Michael Horowitz.** Amylin. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes* 13: 191-198, 2006.
74. **Huda M.S.B., Wilding J.P.H. and Pinkney J.H.** Gut peptides and the regulation of appetite. *Obesity* 7: 163-182, 2006.
75. **Gedulin B, Jodka D, Green D, y col.** Amylin inhibition of arginine induced glucagon secretion: comparison with glucagon like peptide- 1 (7-36)-amide (GLP-1). *Diabetologia* 39 (Suppl 1): A154, 1996.
76. **Young A.A., Gedulin B.R., Rink T.J.** Dose-responses for the slowing of gastric emptying in a rodent model by glucagon-like peptide (7-36) NH₂, amylin, cholecystokinin, and other possible regulators of nutrient uptake. *Metabolism* 45: 1-3, 1996.
77. **Nauck M.A., Homberger E., Siegel E.G., Allen R.C., Eaton R.P., Ebert R., Creutzfeldt W.** Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 63: 492-498, 1986.
78. **Nauck M., Stöckmann F., Ebert R., Creutzfeldt W.** Reduced incretin effect in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 29: 46-52, 1986.
79. **Toft-Nielsen M.B., Damholt M.B., Madsbad S.** Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 3717-3723, 2001.
80. **Nauck M.A., Heimesaat M.M., Ørskov C. y col.** Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 91: 301-307, 1993.
81. **Kjems L.L., Holst J.J., Volund A., Madsbad S.** The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on β -cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes* 2003; 52: 380-386.
82. **Vilsbøll T., Krarup T., Madsbad S., Holst J.J.** Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese Type II diabetic patients. *Diabetologia* 2002; 45: 1111-1119.
83. **Xu G., Stoffers D.A., Habener J.F., Bonner-Weir S.** Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 1999; 48: 2270-2276.
84. **Pala L., Ciani S., Bardini G., Pezzatini A., Sposato L., Cremasco F., Ognibene A., Rotella.** Hyperglycemia increases DPP IV activity in diabetes mellitus. *Diabetologia* 48: 1168-1172, 2005.
85. **Pratley R.E, and Gilbert M.** Targeting Incretins in Type 2 Diabetes: Role of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors. *The Review of Diabetic Studies Vol. 5, 2: 73-94, 2008.*
86. **Simonsen L., Holst J.J., Deacon C.F.** Exendin-4, but not glucagon-like peptide-1, is cleared exclusively by glomerular filtration in anaesthetised pigs. *Diabetologia* 49: 706-712, 2006.
87. **Kolterman O.G., Kim D.D., Shen L. y col.** Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 62: 173-181, 2005.
88. **DeFronzo R.A., Ratner R.E., Han J., Kim D.D., Fineman M.S., Baron A.D.** 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.
89. **Blonde L., Klein E.J., Han J., Zhang B., Mac S.M., Poon T.H., Taylor K.L., Trautmann M.E., Kim D.D., Kendall D.M.** Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 8: 436-447, 2006.
90. **Ratner R.E., Maggs D., Nielsen L.L., Stonehouse A.H., Poon T., Zhang B., Bicsak T.A., Brodows R.G., Kim D.D.** Long-term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycaemic control and weight in over-weight metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 8: 419-428, 2006.
91. **Buse J.B., Klonoff D.C., Nielsen L.L., Guan X., Bowlus C.L., Holcombe J.H., Maggs D.G., Wintle M.E.** Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: an interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Ther* 29: 139-153, 2007.
92. **Buse J.B., Henry R.R., Han J., Kim D.D., Fineman M.S., Baron A.D.** 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.
93. **Kendall D.M., Riddle M.C., Rosenstock J.,**

- Zhuang D., Kim D.D., Fineman M.S., Baron A.D.** 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.
94. **Heine R.J., Van Gaal L.F., Johns D., Mihm M.J., Widel M.H. & Brodows R.G.** Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 143: 559-569, 2005.
95. **Barnett A.H., Burger J., Johns D., Brodows R., Kendall D.M., Roberts A., Trautmann M.E.** Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period crossover noninferiority trial. *Clinical Therapeutics* 29: 2333-2348, 2007.
96. **Nauck M.A., Duran S., Kim D., Johns D., Northrup J., Festa A., Brodows R., Trautmann M.E.** A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 50: 259-267, 2007.
97. **Bunck M., Diamant M., Cornér A., y col.** One-Year Treatment With Exenatide Improves -Cell Function, Compared With Insulin Glargine, in Metformin-Treated Type 2 Diabetic Patients. A randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 32, 5: 761-768, 2009.
98. **Zinman B., Hoogwerf B.J., Duran García S., Milton D.R., Gacioña J.M., Kim D.D., Trautmann M.E., Brodows R.G.** The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 146: 477-485, 2007.
99. **Byetta (exenatide injection) Prescribing Information.** Amylin Pharmaceuticals, San Diego, California, 2007.
100. **Food and Drug Administration.** Information for Healthcare Professionals Exenatide Available at www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/exenatide-HCP.htm Accessed January 17, 2008.
101. **Eli Lilly/Amylin.** Byetta (exenatide) US prescribing information. Available at <http://pi.lilly.com/us/byetta-pi.pdf> Accessed January 15, 2008.
102. **Kim D., MacConell L., Zhuang D., Kothare P.A., Trautmann M., Fineman M., Taylor K.** Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30: 1487-1493, 2007.
103. **Drucker D.J., Buse J.B., Taylor K., y col.** Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes. a randomized, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 372: 1240-1250, 2008.
104. **Buse J.B., Drucker D.J., Taylor K. y col.** Exenatide once weekly elicits sustained glycaemic control and weight loss over 52 weeks (abstract). *Diabetologia* suppl: A146, 2008.
105. **Deacon C.F., Knudsen L.B., Madsen K., Wiberg F.C., Jacobsen O., Holst J.J.** Dipeptidyl peptidase IV resistant analogues of GLP-1 which have extended metabolic stability and improved biological activity. *Diabetologia* 41: 271-278, 1998.
106. **Marre M., Shaw J., Brändle M. y col.** LEAD-1 SU study group. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulfonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 26(3): 268-278, 2009.
107. **Nauck M., Frid A., Hermansen K. y col.** Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 32 (1): 84-90, 2009.
108. **Garber A., Henry R., Ratner R. y col.** LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomized, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 373 (9662): 473-481, 2009.
109. **Zinman B., Gerich J., Buse J.B. y col.** Efficacy and safety of the human GLP-1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* Jul 32 (7): 1224-1230, 2009.
110. **Russell-Jones D., Vaag A., Schmitz O. y col.** Significantly better glycemic control and weight reduction with liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, compared with insulin glargine: all as add-on to metformin and a sulfonylurea in type 2 diabetes. Presented at: American Diabetes Association's 68th Scientific Sessions; San Francisco, CA. June 6-10, 2008.
111. **Madsbad S.** Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) trial. *Expert Rev Endocrinol Metab*; 4 (2): 119-129, 2009.
112. **Buse J.B., Rosenstock J., Sesti G. y col.** A study of two glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: liraglutide once daily compared with exenatide twice daily in a randomized, 26-week, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* Jun 8, Epub ahead of print, 2009.
113. **Degn K.B., Juhl C.B., Sturis J., Jakobsen G., Brock B., Chandramouli V., Rungby J., Landau B.R., Schmitz O.** One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycaemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 53: 1187-1194, 2004.
114. **Vilsboll T., Brock B., Perrild H., Levin K. y col.** Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue improves beta-cell function and arginine-stimulated insulin secretion at hyperglycaemia in patients with type 2 mellitus. *Diabet Med* 25: 152-156, 2008.
115. **Mari A., Degn K., Brock B., Rungby J., Ferrannini E., Schmitz O.** Effects of the long-acting human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide on beta-cell function in normal living conditions. *Diabetes Care* 30: 2032-2033, 2007.
116. **Madsbad S., Schmitz O., Ranstam J., Jakobsen**

- G., Matthews D.R.** Improved glycemic control with no weight increase in patients 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* 27: 1335-1342, 2004.
117. **Colagiuri S., Frid A., Zdravkovic M., Le-Thi T., Vaag A.** The once-daily human GLP-1 analog liraglutide reduces systolic blood pressure in patients with type 2 diabetes. Presented at: American Diabetes Association's 68th Scientific Sessions; June 6-10, San Francisco, CA, 2008.
118. **Noel R., Braun D., Patterson R., Bloomgren G.** Increased risk of acute pancreatitis observed in patients with type 2 diabetes. Presented at: 24th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management; August 17-20; Copenhagen, Denmark, 2008.
119. **Balena R., Ratner R., Berria R., Asnaghi V., Grant R., Snaith J., Boldrin M., Nauck M.** Eight weeks of treatment with the long acting, human GLP-1 analogue R1583 improves glycemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes mellitus (T2DM) treated with metformin: a doubleblind placebo-controlled phase 2 study. In: Program and abstracts of the American Diabetes Association (ADA) 68th Sessions, June 6-10, San Francisco, California. Abstract 108-OR, 2008.
120. **Ratner R., Nauck M., Asnaghi V., Berria R., Cressier F., Boldrin M., Balena R.** Safety and tolerability of high doses of the long acting, human GLP-1 analogue R1583 in diabetic subjects treated with metformin: a double-blind, placebo controlled phase 2 study. In: Program and abstracts of the American Diabetes Association (ADA) 68th Sessions, June 6-10, San Francisco, California. Abstract 10-OR, 2008.
121. **Guivarch P.H., Castaigne J.P., Gagnon L., Peshherbe L., Dreyfus J.H., Drucher D.J.** CJC-1131, a long-acting GLP analog safely normalizes post-prandial glucose excursion and fasting glycemia in type 2 diabetes mellitus. In: Program and abstracts of the American Diabetes Association (ADA) 64th Sessions, June 4-8, Orlando, Florida. Abstract 535-P, 2004.
122. **Deacon C.F., Holst J.J.** Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a promising new therapeutic approach for the management of type 2 diabetes. *Int J Biochem Cell Biol* 38: 831-844, 2006.
123. **Garber A.J., Schweizer A., Baron M.A., Rochotte E., Dejager S.** Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebocontrolled study. *Diabetes Obes Metab* 9: 166-174, 2007.
124. **Aschner P., Kipnes M.S., Lunceford J.K., Sanchez M., Mickel C., Williams-Herman D.E.** Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29: 2632-2637, 2006.
125. **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* 49: 2564-2571, 2006.
126. **Goldstein B.J., Feinglos M.N., Lunceford J.K., Johnson J., Williams-Herman D.E.** Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30: 1979-198, 2007.
127. **Charbonnel B., Karasik A., Liu J., Wu M., Meiningner 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* 29: 2638-2643, 2006.
128. **Williams-Herman D., Xu L., Davies M.J., Stein P.P.** Substantial improvement in beta-cell function with initial combination therapy of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes after 1 year of treatment. In: Program and abstracts of the American Diabetes Association (ADA) 68th Sessions, June 6-10, San Francisco, California. Abstract 543-P, 2008.
129. **Rosenstock J., Brazg R., Andryuk P.J., Kaifeng L., Stein P.** for the Sitagliptin Study 019 Group. 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, placebocontrolled, parallel-group study. *Clin Therap* 28: 1556-1568, 2006.
130. **Hermansen K., Kipnes M., Luo E., Fanurik D., Khatami H., Stein P.** 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.
131. **Nauck M.A., Meiningner G., Sheng D., Terranel-la L., Stein P.P.** Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 9: 194-220, 2007.
132. **Migoya E.M., Miller J., Larson P y col.** Sitagliptin, a selective DPP-4 inhibitor, and metformin have complementary effects to increase active FGLP-1 concentrations (abstract). *Diabetologia suppl*: A111, 2007.
133. **Rosentock J., Zinman B.** DPP4 inhibitors and the management of type 2. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes y Obesity* 14: 98-107, 2007.
134. **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.
135. **Pi-Sunyer F.X., Schweizer A., Mills D., Dejager S.** Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy drug-naive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 76: 132-138, 2007.
136. **Schweizer A., Couturier A., Foley J.E., Dejager S.** Comparison between vildagliptin and metformin

- to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 24: 955-961, 2007.
137. **Ahren B., Pacini G., Foley J.E., Schweitzer A.** Improved meal-related beta-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year. *Diabetes Care* 28: 1936-1940, 2005.
138. **Rosenstock J., Baron M.A., Camisasca R.P., Cressier F., Couturier A., Dejager S.** 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.
139. **Fonseca V., Schweizer A., Albrecht D., Baron M.A., Chang I., Dejager S.** Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 50: 1148-1155, 2007.
140. **DeFronzo R.A., Hissa M., Blauwet M.B., Chen R.S.** Saxagliptin added to metformin improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes. In: Program and abstracts of the American Diabetes Association (ADA) 67th Sessions, June 22-26, Chicago, Illinois. Abstract 0285-OR, 2007.
141. **Rosenstock J., Aguilar-Salinas C.A., Klein E., List J., Blauwet M.B., Chen R.** Once-daily saxagliptin monotherapy improves glycaemic control in drug-naïve patients with type 2 diabetes. In: Program and abstracts of the American Diabetes Association (ADA) 68th Sessions, June 6-10, San Francisco, California. Abstract 517-P, 2008.