

## Incretine e gliptine: nuove opportunità terapeutiche e criticità

Liberata Sportiello, Annalisa Capuano, Francesco Rossi

Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia di rilevanza Regionale (Regione Campania),  
Dipartimento di Medicina Sperimentale - Sezione di Farmacologia "L. Donatelli",  
Seconda Università degli Studi di Napoli

### KEY WORDS

Incretin mimetics  
Incretin enhancers  
Type 2 diabetes  
Place in therapy  
Adverse drug reactions

---

### Abstract

Incretin mimetics (GLP-1 analogues) and enhancers [dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors] are two new classes of therapeutic agents for the treatment of type 2 diabetes. They are innovative drugs because of their new mechanism of action: the potentiation of incretin hormones signalling (e.g. GLP-1). Although this is the first time that drugs influence the effects of incretin hormones, they represent only a potential therapeutic innovation because pre-marketing studies did not show evidences of their major benefits over other antidiabetic drugs. In clinical studies these drugs were well-tolerated. However, due to their recent marketing approval there is not a complete knowledge on their tolerability, in particular about rare events. The most common adverse reactions (ADRs) with incretin mimetics were nausea, vomiting and diarrhoea, which generally diminish over time. Moreover, these two new categories are less associated to several specific ADRs of known treatments of type 2 diabetes (e.g. metformin and sulphonylurea derivatives), such as weight gain and hypoglycaemias. Although ADRs of incretin-based therapy are generally of mild to moderate severity, recent studies have described more severe reactions, such as hypersensitivity reactions, acute pancreatitis, renal failure, infection, and pancreatic and medullar thyroid cancer.

In February 2008, the Italian Regulatory Agency of Medicines (AIFA) started an Anti-diabetes Drugs Register, which concluded in August 2010. The aims of the Register were to define the place of these new drugs in therapy and to verify their prescribing appropriateness, effectiveness and safety. The results showed a different prescriptive approach by medical doctors, with a prevalent use in Southern Italy. Only 65% of 1116 ADRs in the Register were sent by reporters to the National Network of Pharmacovigilance. This fact represents a great limitation of the Register. Currently, new molecules are in development or in process of approval. However, further studies are required to establish the role of GLP-1 analogues and DPP-4 inhibitors in diabetes treatment, in particular as an alternative to insulin or in association with insulin therapy.

---

### Introduzione

Circa 350 milioni di persone nel mondo sono affette da diabete mellito di tipo 2 (DM2), patologia correlata ad un elevato rischio di mortalità, principalmente per cause cardiovascolari [1]. Un nuovo target terapeutico per il trattamento di tale patologia è rappresentato dalle incretine, ormoni prodotti a livello intestinale in seguito all'assunzione di cibo e responsabili di circa il 60% della secrezione di insulina. L'effetto incretinico è dovuto principalmente a due ormoni: il GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) e il GIP (*glucose insulinotropic polipeptide*, chiamato inizialmente anche *gastric inhibitory polipeptide*) [2]. Il GLP-1 è un peptide di 30/31 aminoacidi prodotto dalle cellule L dell'ileo e colon, mentre il GIP è un peptide di 42 aminoacidi prodotto dalle cellule K del duodeno e digiuno prossimale. Una volta rilasciati, tali ormoni stimolano il pancreas a produrre più insulina, per poi essere rapidamente (1-2 minuti) inattivati dall'enzima dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4) [3]. La DPP-4 è un aminopeptidasi di membrana ampiamente espressa in molti tessuti, come fegato, polmone, rene, intestino, linfociti

---

Corrispondenza: Prof. Francesco Rossi, Via L. De Crechio 7, 80138 Napoli,  
e-mail: francesco.rossi@unina2.it

**Un nuovo target terapeutico per il trattamento del diabete è rappresentato dalle incretine, ormoni prodotti a livello intestinale in seguito all'assunzione di cibo e responsabili di circa il 60% della secrezione di insulina.**

e cellule endoteliali [4]. L'aumento dei livelli circolanti di GLP-1 aumenta, pertanto, la secrezione di insulina da parte delle cellule beta pancreatiche in risposta al glucosio, ma sopprime anche la secrezione di glucagone da parte delle cellule alfa pancreatiche, inappropriatamente elevata nel DM2. Infine, produce un rallentamento dello svuotamento gastrico, che contribuisce a normalizzare l'iperglicemia post-prandiale [5]. Le azioni del GLP-1 e GIP sono mediate da specifici recettori accoppiati a proteine G; l'inibizione del rilascio di glucagone può essere un effetto del GLP-1 diretto o indiretto mediato dal rilascio di somatostatina [6, 7]. L'attivazione dei recettori del GIP e GLP-1 sulle cellule beta porta ad un rapido incremento glucosio-dipendente dei livelli di cAMP e conseguente attivazione della protein chinasi A (PKA) con aumento del  $Ca^{2+}$  intracellulare che determina la chiusura dei canali del  $K_{ATP}$  e il rilascio di insulina dai granuli secretori [8-11].

A differenza del GIP, le azioni svolte dal GLP-1 sono preservate nei pazienti con DM2. Tuttavia, il potenziale terapeutico del GLP-1 è limitato dalla sua rapida inattivazione; infatti, dovrebbe essere somministrato in infusione continua e ciò non è idoneo al trattamento di una malattia cronica come il DM2 [12]. In tale contesto, trovano importanza i farmaci che possono mimare l'effetto incretinico, superando i limiti dello stesso GLP-1.

#### Aspetti farmacologici delle incretine e delle gliptine

Con il termine "incretine" e "gliptine" ci si riferisce a tutti quei farmaci che perseguono un effetto incretinico, cioè nel primo caso mimano (*incretin mimetics*) e nel secondo caso potenziano (*incretin enhancers*) l'azione degli ormoni incretinici naturali [2]. Complessivamente, sono tre i gruppi di farmaci approvati in Europa mediante procedura centralizzata (**Tabella 1**) che svolgono tale azione:

##### *Incretine (incretin mimetics):*

- ormoni naturali simil-GLP-1 (exendin-4 e la sua forma sintetica exenatide);
- analoghi sintetici del GLP-1 a più lunga durata d'azione (liraglutide).

##### *Gliptine (incretin enhancers):*

- inibitori dell'enzima DPP-4 (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin).

Gli incretino-mimetici, essendo strutturalmente simili al GLP-1 nativo, agiscono

**Tabella 1** Incretine e gliptine autorizzate mediante procedura centralizzata dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA)

Principio attivo	Specialità medicinale	Data di autorizzazione
<b>Ormoni naturali simil-GLP-1</b>		
Exenatide	Byetta®	20/11/2006
Exenatide a rilascio prolungato	Bydureon®*	17/06/2011
<b>Analoghi sintetici del GLP-1</b>		
Liraglutide	Victoza®	30/06/2009
<b>Inibitori del DPP-4</b>		
Sitagliptin	Januvia®	21/03/2007
	Xelevia®	21/03/2007
	Tesavel®	10/01/2008
	Ristaben®*	15/03/2010
Sitagliptin + metformina	Efficib®	16/07/2008
	Janumet®	16/07/2008
	Velmetia®	16/07/2008
	Ristfor®	15/03/2010
Vildagliptin	Galvus®	26/09/2007
	Jalra®*	19/11/2008
	Xiliarx®*	19/11/2008
Vildagliptin + metformina	Eucreas®	14/11/2007
	Icandra®	01/12/2008
	Zomarist®*	01/12/2008
	Saxagliptin	Onglyza®
Linagliptin	Trajenta®*	24/08/2011

\*Non in commercio in Italia. Fonte dati: EMA 2012.

come agonisti del suo stesso recettore. Il primo incretino-mimetico è stato *exendin-4*, un peptide naturale isolato dalla saliva della lucertola Gila Monster (*Heloderma suspectum*), che mostra un'omologia di sequenza del 52% rispetto a quella del GLP-1 umano, grazie alla quale presenta un'affinità di legame per il recettore del GLP-1 simile a quella dello stesso ligando endogeno [13]. *Exenatide*, la forma sintetica di exendin-4, è rapidamente assorbita dopo iniezione sottocutanea, ha un'emivita plasmatica di 60-90 minuti, resiste all'azione della DPP-4 e si presta ad un regime posologico di due somministrazioni giornaliere (BID) [4]. È stata approvata di recente una formulazione a rilascio prolungato, che ne permette la somministrazione una volta a settimana (*once-weekly*) e che ha mostrato un miglior controllo glicemico rispetto all'exenatide BID, senza alcun aumento del rischio di ipoglicemia e con simile calo del peso [14].

*Liraglutide*, un analogo del GLP-1 a più lunga durata d'azione perché resistente alla DPP-4, presenta un'omologia di sequenza del 97% rispetto a quella del GLP-1 umano. Liraglutide ha un'emivita di 10-14 ore e può essere somministrato per via sottocutanea una sola volta al giorno, poiché la presenza nella sua struttura di un acido grasso a 16C legato al residuo di Lys26 permette il legame non covalente con l'albumina che ne determina un lento rilascio [4]. In un confronto diretto tra liraglutide ed exenatide, la prima ha mostrato una riduzione maggiore dei livelli di emoglobina glicata (HbA1c), di glucosio ematico, ma senza una differenza sostanziale in termini di perdita di peso [15, 16].

Gli inibitori della DPP-4 sono piccole molecole che potenziano l'azione delle incretine prevenendo la degradazione del GLP-1 nativo, poiché bloccano in modo reversibile l'enzima in questione. L'inibizione della DPP-4 di circa l'80% è mantenuta per 24 ore, il che ne permette una singola somministrazione giornaliera. I vari inibitori della DPP-4 differiscono per caratteristiche farmacocinetiche [17]. *Sitagliptin* è la prima molecola introdotta sul mercato, con una buona biodisponibilità (87%), raggiunge la concentrazione plasmatica massima dopo 1-4 ore, ha un legame con le proteine plasmatiche del 38% e un  $V_d$  di 198 litri. *Vildagliptin* è la seconda molecola approvata. A differenza del sitagliptin, che è un antagonista competitivo dell'enzima, vildagliptin è un substrato dell'enzima ad alta affinità [18]. L'inibizione della DPP-4 (>90%) è mantenuta per 8 ore con un aumento dei livelli di GLP-1 di 2-3 volte [19]. *Saxagliptin* è stata approvata nel 2009 e ha una biodisponibilità del 67%, un'emivita di 2,5 ore e una *clearance* di 230 mL/min [16]. Saxagliptin sembra mostrare una più alta selettività nei confronti della DPP-4 rispetto agli altri enzimi della stessa famiglia (DPP-8, DPP-9, ecc.) e una maggiore potenza *in vivo* rispetto agli altri inibitori (sitagliptin e vildagliptin) [3, 20]. *Linagliptin* è l'ultima molecola approvata in Europa (in fase di autorizzazione in Italia). Si differenzia dagli altri inibitori per una lunga emivita terminale (100 ore); tuttavia, la sua emivita di accumulo è molto più breve (circa 10 ore). L'eliminazione avviene principalmente attraverso le feci, solo una piccola quota (5%) è escreta per via urinaria [21].

Oltre ad un diverso meccanismo d'azione, le due classi di farmaci presentano altre sostanziali differenze (**Tabella 2**). Gli agonisti del recettore per il GLP-1 determinano una maggiore riduzione dei livelli di glucosio a digiuno e post-prandiali rispetto agli inibitori della DPP-4, con conseguente riduzione dei livelli di HbA1c maggiore per i primi (0,4%-1,7%) rispetto ai secondi (0,4%-1,0%) [22]. A differenza delle incretine, le gliptine non agiscono esclusivamente sulla via del GLP-1, ma anche incrementando i livelli di altri ormoni peptidici coinvolti nel controllo metabolico [18]. Gli agonisti del recettore del GLP-1 promuovono un maggior senso di sazietà e riducono l'assunzione calorica totale, con conseguente perdita di peso di 1-4 kg in diversi mesi, mentre le gliptine hanno un effetto neutrale sul peso [18, 23-26]. Gli incretino-mimetici inibiscono, inoltre, lo svuotamento gastrico, contrariamente agli inibitori della DPP-4 che non hanno alcun effetto. La via di somministrazione può influire sulla *compliance* dei pazienti: le incretine sono, infatti, somministrate per via sottocutanea (2 volte/die per exenatide e una volta/die per liraglutide), mentre le gliptine sono somministrate per via orale anche *once-daily*.

Tali farmaci si sono dimostrati efficaci anche in monoterapia [27] ma, ad oggi, la loro indicazione è in terapia di associazione (singola o duplice, a seconda della molecola) alle terapie antidiabetiche orali quando queste ultime non hanno permesso di raggiun-

**Tabella 2** Incretine e gliptine: principali differenze

Proprietà/azioni	Analoghi del GLP-1	Inibitori della DPP-4
Via di somministrazione	Parenterale (sc)	Orale
Livelli di GLP-1	Farmacologici (>5x)	Fisiologici (2-3x)
Durata d'azione	Breve	Lunga
Selettività d'azione	Target unico (recettore del GLP-1)	Target multipli (GLP-2, NPY, SP, PACAP ed altri)
Secrezione insulinica	Stimolata	Stimolata
Secrezione del glucagone	Inibita	Inibita
Svuotamento gastrico	Inibito	Nessuno/Scarso
Peso corporeo	Diminuito	Neutrale
Appetito	Ridotto	Raramente influenzato
Ipoglicemia	Sì, se in associazione alle SU	No

SU = sulfaniluree.

Modificato da:  
 Verspohl EJ et al. *Pharmacology & Therapeutics*. 2009; 124: 113-38.  
 Gallwitz B. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 1207-17.

gere un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata. Le associazioni previste sono con:

- metformina, sulfanilurea, tiazolidinedione, metformina e sulfanilurea o tiazolidinedione (*exenatide*);
- metformina, sulfanilurea, metformina e sulfanilurea o tiazolidinedione (*liraglutide*);
- metformina, sulfanilurea (quando non è possibile metformina), tiazolidinedione (*vildagliptin*);
- metformina, sulfanilurea, tiazolidinedione, insulina (con o senza metformina) (*sitagliptin*, *saxagliptin*);
- metformina, metformina e sulfanilurea (*linagliptin*).

Ad oggi, solo *sitagliptin* e *linagliptin* (quest'ultima autorizzata a livello europeo, ma non ancora in commercio in Italia) possono essere usate in monoterapia, quando il paziente è intollerante a metformina o ha problemi renali. Non è prevista, inoltre, l'associazione con altri ipoglicemizzanti come le glinidi o gli inibitori dell'alfa-glucosidasi. Gli effetti degli inibitori dell'alfa-glucosidasi sono, infatti, controversi: alcune evidenze indicano un incremento indiretto della secrezione di GLP-1, mentre altre non confermano tale effetto. Il GIP sembra sia ridotto dall'acarbiosio [18].

La prima specialità medicinale autorizzata all'immissione in commercio nel 2006 è stata Byetta®, contenente exenatide, mediante procedura centralizzata dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). In accordo con il concetto di innovazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che non si riferisce solo al meccanismo d'azione della molecola, ma anche a un suo possibile valore aggiuntivo rispetto ai farmaci già esistenti sul mercato, a fronte di un costo nettamente superiore, le incretine e le gliptine hanno costituito un'innovazione terapeutica "potenziale". Infatti, pur avendo meccanismi di azione assolutamente innovativi, tali farmaci non hanno fornito, nella fase *pre-marketing*, evidenze di efficacia superiore rispetto agli altri farmaci antidiabetici in commercio [18, 28]. A tutt'oggi la situazione è rimasta invariata e tali farmaci risultano ancora nell'ultimo elenco dei farmaci innovativi pubblicato dall'AIFA con "potenziale innovatività".

**Sulla base delle attuali conoscenze possiamo considerare le incretine come farmaci che presentano un meccanismo d'azione innovativo, in quanto mimano l'azione degli ormoni naturali, mentre le gliptine la potenziano. Hanno, inoltre, un profilo favorevole in termini di efficacia.**

### Profilo di sicurezza delle incretine e delle gliptine

Negli studi clinici, tali farmaci sono risultati sicuri e ben tollerati. Nella fase *post-marketing* sono emerse nuove informazioni sulla loro sicurezza d'uso; tuttavia, tali evidenze vanno approfondite, in particolare per quanto riguarda gli eventi rari, data la loro recente introduzione sul mercato. In molti studi, le reazioni avverse (*Adverse Drug Reaction*, ADR) più frequenti sono state nausea, vomito e diarrea, la cui entità diminuisce generalmente nel tempo [29, 30]. La nausea, che rappresenta l'evento più comune degli agonisti del GLP-1, non è stata osservata nei pazienti in trattamento con inibitori della DPP-4 [5]. Inoltre, exenatide determina una perdita di peso di circa 2 kg dopo 30 settimane, mentre sitagliptin e vildagliptin generalmente non incidono sul peso [23-26]. Uno dei principali rischi associati al trattamento con inibitori della DPP-4 sembra, inve-

ce, coinvolgere il sistema immunitario [31, 32]. La stimolazione del rilascio di insulina e l'inibizione della secrezione del glucagone da parte delle incretine e delle gliptine è glucosio-dipendente e ciò contribuisce a ridurre l'incidenza di ipoglicemia [22]. Queste nuove categorie farmacologiche presentano, quindi, un profilo di tollerabilità ben diverso dagli altri ipoglicemizzanti orali (es. metformina e sulfaniluree), poiché non sembrano correlate, o lo sono poco, ad aumento di peso e ipoglicemia [27]. Sebbene le ADR da incretine e gliptine siano generalmente di entità lieve o moderata, e soprattutto di natura gastrointestinale [33, 34], recenti studi hanno descritto diverse reazioni gravi, come reazioni di ipersensibilità [27, 35], pancreatite [36-40], danno renale [41, 42], infezioni (nasofaringiti, sinusiti, polmoniti e infezioni del tratto urinario in particolare associate agli inibitori della DPP-4) [43] e cancro al pancreas [44] e alla tiroide [2]. L'EMA ha, inoltre, sottolineato che occorre porre attenzione ai casi di patologie cardio/cerebrovascolari e di neoplasie pancreatiche/pancreatiti per quanto riguarda un uso a lungo termine delle terapie antidiabetiche [45]. La pancreatite è stata, infatti, riportata sia in associazione ad exenatide che a sitagliptin [46]. In particolare, dall'aprile 2005 alla fine del 2006, la Food and Drug Administration (FDA) ha ricevuto 30 segnalazioni di pancreatite acuta nei pazienti che avevano ricevuto un trattamento con exenatide. Successivamente sono stati segnalati altri casi di pancreatite emorragica e necrotizzante sempre in associazione a terapia con exenatide. Per tutti i pazienti vi è stata necessità di ospedalizzazione e in alcuni casi si è verificato anche il decesso [47]. Per quanto riguarda il rischio cardiovascolare, a differenza delle altre classi di farmaci antidiabetici per le quali è emerso un aumento di tale rischio, diversi studi suggeriscono che le incretine possono presentare un potenziale beneficio cardiovascolare [48].

I farmaci appartenenti alla famiglia delle incretine e gliptine sono a tutt'oggi sottoposti al monitoraggio intensivo da parte dell'AIFA, al fine di delineare meglio il loro profilo di tollerabilità e sicurezza nella normale pratica clinica [49]. La normativa italiana prevede, infatti, che gli operatori sanitari segnalino tutte le ADR (gravi e non, note e non) rilevate in seguito alla somministrazione dei farmaci sottoposti a tale monitoraggio, così come per i vaccini e i farmaci orfani, mentre solo le gravi e inattese per tutti gli altri farmaci. Il monitoraggio intensivo è molto importante per quei farmaci che sono di recente introduzione sul mercato per la scarsa conoscenza del loro profilo di sicurezza, in particolare per un uso a lungo termine.

Le segnalazioni spontanee di sospette ADR a farmaci presenti nella banca dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) a cura dell'AIFA confermano il profilo di sicurezza delle incretine e gliptine che emerge dai dati della letteratura. Alla luce di ciò è, quindi, possibile, ad oggi, ritenere che queste due nuove classi di farmaci abbiano un buon profilo di efficacia e sicurezza, anche se particolari rischi (es. pancreatite, infezione e cancro) richiedono una più attenta e accurata valutazione nel tempo.

---

*Da quanto emerge dalla letteratura e dai dati della RNF si evince che tali farmaci sono sicuri e in generale ben tollerati. Particolare attenzione e valutazione occorrono per alcuni rischi (es. pancreatite, infezione e cancro) evidenziati dalla letteratura.*

---

## **Registro dei farmaci antidiabetici dell'AIFA (aspetti regolatori)**

Alla luce dei dati di sicurezza disponibili e per meglio comprendere l'appropriatezza prescrittiva degli analoghi del GLP-1 e degli inibitori della DPP-4, l'Agenzia regolatoria italiana (AIFA) ha predisposto, nel febbraio del 2008, un Registro per farmaci antidiabetici, che si è concluso nell'agosto del 2010 [50]. Infatti, sempre più frequentemente le registrazioni dei nuovi farmaci vengono fatte dalle Agenzie Regolatorie sulla base di percorsi autorizzativi accelerati o di studi basati su indicatori di efficacia surrogati. Il monitoraggio mediante Registro offre, quindi, la possibilità di ottenere nuovi ed interessanti dati che confermino o meno le decisioni regolatorie iniziali. I Registri sono strumenti utili per il monitoraggio dell'intero processo relativo alla richiesta, alla dispensazione e all'analisi dei dati di consumo di nuovi farmaci, soprattutto se ad alto costo, ma anche per determinare fattori che condizionano la variabilità prescrittiva nel territorio (strategie di mercato, ecc.).

Il Registro dei farmaci antidiabetici si è posto come principale finalità quella di definire il *place in therapy* di queste nuove terapie e di verificare prospetticamente la loro *effectiveness* e sicurezza. Tale Registro è stato attivato inizialmente per i principi attivi exenatide e sitagliptin e, in seguito all'approvazione in commercio, sono stati inseriti anche vildagliptin da sola e in associazione con metformina e, infine, l'associazione sitagliptin e metformina.

**Lo scopo del Registro dei Farmaci Antidiabetici è stato quello di definire il place in therapy della nuova terapia con incretine e gliptine e di verificare prospetticamente la loro effectiveness e sicurezza.**

### Risultati del Registro

Come descritto nel rapporto finale prodotto dall'AIFA [50], nel periodo considerato (2008-2010), tutti i pazienti che hanno cominciato, su prescrizione di strutture diabetologiche pubbliche o convenzionate, un trattamento con questi farmaci sono stati registrati in un apposito *database* con emissione di un Piano Terapeutico (PT). Ad ogni rinnovo del PT, i dati sono stati aggiornati in merito al compenso metabolico, all'eventuale insorgenza di eventi avversi (in particolare ipoglicemia) e alla motivazione nel caso di interruzione del trattamento. Ad oggi, sono presenti nel monitoraggio i farmaci contenenti liraglutide (Victoza®) e saxagliptin (Onglyza®).

Sono stati registrati, nel periodo febbraio 2008-agosto 2010, 81.475 pazienti con emissione di un PT presso 1.278 Centri dei 1.682 autorizzati in Italia [50]. La prescrizione è stata prevalentemente a carico delle strutture ospedaliere (61,8%) piuttosto che convenzionate o territoriali (38,2%). Il numero di PT emessi in rapporto alla popolazione residente per ciascuna regione ha evidenziato soprattutto un diverso approccio prescrittivo con un maggiore consumo di incretine e gliptine nelle regioni del sud. I pazienti di sesso maschile hanno rappresentato il 51,8% del totale del campione, ma con una maggiore prescrizione di exenatide nei soggetti di sesso femminile, dove maggiore è la prevalenza di obesità. L'età media dei pazienti registrati era di 61 anni. Il valore di indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI) dei pazienti in trattamento è risultato per tutti i principi attivi (exenatide, sitagliptin, vildagliptin) di circa due unità superiore nelle femmine rispetto ai maschi e con una differenza di oltre 5 punti tra i pazienti in trattamento con exenatide e quelli in trattamento con sitagliptin e vildagliptin. Per quanto riguarda il compenso glicemico, i valori di HbA1c erano superiori di circa 0,5 unità nei pazienti in terapia con exenatide rispetto a quelli in terapia con sitagliptin e vildagliptin.

Tra le cause di interruzione del trattamento, quella principale è risultata il fallimento terapeutico per tutti e tre i principi attivi. Exenatide ha avuto una percentuale più alta di interruzioni sia per scarsa *compliance* alla terapia, probabilmente perché viene somministrata per via iniettiva piuttosto che per via orale come nel caso degli inibitori della DPP-4, sia per insorgenza di sospette ADR. Il passaggio ad una nuova terapia è stato effettuato, invece, maggiormente per vildagliptin e sitagliptin che per exenatide. Per tutti e tre i principi attivi, il rischio di interruzione del trattamento era minore nei pazienti di sesso maschile e in trattamento terapeutico da un tempo maggiore, ma tale rischio era più alto nei pazienti affetti da malattia diabetica da più lungo tempo. Per exenatide, l'associazione con le sulfaniluree aumentava il rischio di interruzione per fallimento terapeutico e per ADR.

Nonostante gli interventi intrapresi, l'incompletezza delle schede di follow-up è stata uno dei punti deboli del Registro, con un'adesione al follow-up a 24 mesi leggermente maggiore per exenatide rispetto a sitagliptin e vildagliptin.

Dall'analisi dei dati sono emersi, inoltre, 2.239 (2,7%) casi *off-label*, cioè casi in cui le incretine sono state assunte in associazione a farmaci antidiabetici (glinidi o inibitori dell'alfa-glucosidasi) non previsti nelle indicazioni d'uso autorizzate. L'associazione inappropriata più frequente ha riguardato le glinidi con exenatide o sitagliptin.

La registrazione delle ADR è stata un altro punto dolente del Registro. Infatti, così come per i follow-up, anche la segnalazione delle ADR è stata incompleta, nonostante sia stata facilitata dalla possibilità offerta dalla scheda *on-line*. Per queste ADR è stata richiesta ai centri la compilazione della scheda, con loro scarsa risposta. Nel Registro sono state riportate 1116 ADR totali. Nella quasi totalità dei casi (>90%), le ADR sono state non gravi. In molti casi, in seguito all'insorgenza dell'ADR si è deciso per la sospensione del farmaco, con miglioramento o totale remissione della reazione (circa l'80% dei casi segnalati) [50]. Solo il 65% delle 1.116 ADR riportate nel Registro è stato segnalato alla RNF dell'AIFA.

**I dati del Registro hanno mostrato un diverso approccio prescrittivo con un maggiore consumo di incretine e gliptine nelle regioni del sud. Punti deboli del Registro sono stati l'incompletezza delle schede di follow-up e la scarsa segnalazione delle ADR.**

### Nuove incretine e gliptine in corso di sviluppo o in via di approvazione

Nuove molecole sono attualmente in sviluppo o in via di approvazione.

*Lixisenatide* è un nuovo agonista potente e selettivo del recettore del GLP-1, la cui struttura è basata su quella di exendin-4 (exenatide), modificata all'estremità C-ter-

minale con sei residui di Lys, in grado di resistere alla degradazione fisiologica della DPP-4. Ha un'emivita di 2-4 ore per cui è classificato come un *short-acting agonist*. Grazie alla sua alta affinità di legame per il recettore del GLP-1 e agli effetti osservati sul rallentamento gastrico, che perdurano nelle 24 ore, è somministrata una sola volta/die (*once-daily*). *In vitro*, lixisenatide lega il recettore del GLP-1 umano con un'affinità 4 volte maggiore rispetto al GLP-1 nativo [51]. Il miglioramento della secrezione di insulina dopo assunzione di lixisenatide si verifica in maniera glucosio-dipendente. Il profilo farmacologico pre-clinico di lixisenatide suggerisce azioni che sono molto importanti per il mantenimento a lungo termine dell'omeostasi del glucosio. Lixisenatide protegge le cellule Ins-1 (una linea di beta-cellule murine) dall'apoptosi sia indotta dai lipidi che dalle citochine. Previene anche la deplezione di insulina indotta da lipotossicità nell'uomo e preserva la produzione di insulina e la conservazione e la funzione beta-cellulare del pancreas *in vitro*. In studi pre-clinici lixisenatide ha mostrato di ridurre in modo significativo lo sviluppo di infarto del miocardio rispetto al controllo. Sia in modelli animali che, in particolare, nell'uomo lixisenatide ha mostrato di ritardare lo svuotamento gastrico e di ridurre l'assunzione di cibo [52]. Il programma GetGoal, iniziato nel 2008, coinvolge ben 12 studi clinici di fase III in cui sono stati arruolati più di 4.500 pazienti affetti da DM2 trattati con lixisenatide, sia in monoterapia che con vari antidiabetici orali (metformina, sulfanilurea o pioglitazone) o in combinazione con insulina basale. Se i risultati promettenti di uno di questi studi clinici [53] dovessero essere confermati anche negli altri studi del programma, lixisenatide (Lyxumia®) potrebbe essere approvata in associazione all'insulina glargine (Lantus®).

*Taspoglutide* è un agonista del recettore del GLP-1 con un'omologia di sequenza del 93% con quella del GLP-1 umano, completamente resistente alla degradazione della DPP-4 [54]. Il programma T-emerge riguardante 5 studi clinici di fase III della durata di 24 mesi è stato condotto su circa 6.000 pazienti in cui taspoglutide è stato confrontato con placebo in pazienti naïve (T-emerge 1), in trattamento con metformina e pioglitazone (T-emerge 3) e in trattamento con metformina in pazienti obesi (T-emerge 7); con exenatide BID in pazienti in trattamento con metformina +/- tiazolidinedione (T-emerge 2); con insulina glargine (T-emerge 5) o con pioglitazone (T-emerge 6) in pazienti in trattamento con metformina e sulfaniluree; infine, con sitagliptin e placebo in pazienti trattati con metformina [55]. Tuttavia, nonostante i risultati promettenti di tali studi, la casa farmaceutica ha deciso di interrompere le sperimentazioni cliniche a causa dell'elevata incidenza di reazioni da ipersensibilità al farmaco rispetto all'atteso. *Albiglutide* (Syncria®, non ancora approvato in Europa) è un agonista del recettore del GLP-1, costituito da due copie della sequenza di 30 aminoacidi del GLP-1 umano legate all'albumina e resistente alla DPP-4. Ha un'emivita di 6-8 giorni, che ne potrebbe permettere la somministrazione una volta a settimana (*long-acting agonist*). Albiglutide è stata inserita nel programma HARMONY di studi clinici di fase III su più di 4000 pazienti in monoterapia e in associazione con metformina, metformina e glitazone o sulfanilurea. Tali studi prevedono un confronto con gli inibitori della DPP-4, un glitazone, una sulfanilurea, liraglutide e insulina [56].

*Alogliptin* è un inibitore della DPP-4, recentemente approvato in Giappone (Nesina®) e in fase III di sperimentazione in Europa. È molto selettivo (>10.000 volte) e potente nei confronti della DPP-4 rispetto alla DPP-8 e DPP-9. È ben assorbito per via orale e ha un basso legame con le proteine plasmatiche. È la prima molecola della classe che è stata approvata in combinazione agli inibitori dell'alfa-glucosidasi, oltre che ai tiazolidinedioni. Studi clinici dimostrano la scarsa influenza sull'aumento di peso e il buon profilo di tollerabilità [57].

---

**Nuove molecole della categoria delle incretine e gliptine sono attualmente in sviluppo o in via di approvazione.**

---

## Conclusioni

In accordo con quanto riportato in letteratura e a conferma dei trials clinici pre-registrativi, queste nuove categorie farmacologiche, incretine e gliptine, dimostrano anche nella pratica clinica un buon profilo di efficacia e sicurezza, con miglioramento del controllo glicemico, effetti favorevoli sul peso (riduzione per le incretine o effetto neutro per le gliptine) e sul rischio cardiovascolare (in particolare per le incretine) e basso rischio di ipoglicemia. Tuttavia, l'alto costo di queste terapie potrebbe rappresentare un limite importante per il loro utilizzo come prima scelta terapeutica. Vi è,

inoltre, la necessità di definire in modo più accurato le caratteristiche fenotipiche dei pazienti cui indirizzarne maggiormente l'uso. Ad ogni modo, i risultati degli studi clinici a lungo termine attualmente in corso stabiliranno il ruolo degli analoghi del GLP-1 e degli inibitori della DPP-4 nel trattamento del diabete, che è ancora ampiamente dibattuto. Le linee guida del NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) ne suggeriscono l'uso anche come alternativa all'insulina e in caso di grave obesità ( $BMI > 35 \text{ kg/m}^2$ ). Il trattamento con gli agonisti del recettore del GLP-1 potrebbe risultare vantaggioso rispetto al trattamento insulinico sia per una migliore *compliance* (minor numero di iniezioni e quindi un minor rischio di ipoglicemia) sia per gli effetti sul peso corporeo. È, infatti, ben descritto l'aumento ponderale determinato dall'utilizzo dell'insulina. Le incretine non richiedono, inoltre, il monitoraggio delle concentrazioni ematiche del glucosio. Infine, è prevista nelle indicazioni d'uso autorizzate dall'EMA (ma non dall'AIFA) di sitagliptin e saxagliptin anche l'associazione con insulina. Anche un nuovo analogo del GLP-1 in via di approvazione (lixisenatide) prevede nell'indicazione d'uso l'associazione con insulina basale. Il rationale d'uso è principalmente basato sull'azione complementare e potenzialmente sinergica dei due farmaci ovvero il pronunciato effetto di lixisenatide sui livelli di glucosio post-prandiale e dell'insulina sui livelli di glucosio a digiuno. Ancora, lixisenatide determina una riduzione del peso, che controbilancia l'aumento indotto dall'insulina. L'associazione ha dimostrato, peraltro, in studi *in vitro*, un'azione protettiva sulle cellule beta pancreatiche, suggerendo che la loro combinazione potrebbe rappresentare una nuova opzione terapeutica al fine di preservare la massa beta-cellulare nei pazienti con DM2 e di rallentare potenzialmente la progressione della malattia e le complicanze ad essa associate [58].

Tali farmaci sono stati sottoposti a monitoraggio tramite Registro AIFA. Uno dei principali limiti di tale Registro, rappresentato dalla disparità tra le segnalazioni di ADR riportate nel Registro e quelle riportate nella RNF dell'AIFA, è stato dovuto al mancato invio della scheda di segnalazione da parte dell'operatore sanitario al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura di appartenenza, che è incaricato dell'inserimento della scheda in Rete. Questa omissione può determinare un'errata valutazione del profilo di sicurezza di tali farmaci, poiché solo le segnalazioni inserite in Rete possono essere esaminate dalle agenzie regolatorie al fine di generare eventuali segnali d'allarme o a confermare il loro rapporto rischio/beneficio sia a livello nazionale che a livello europeo.

Alla luce di quanto emerso dall'analisi dei dati della letteratura, del Registro e della RNF, sarebbe importante condurre studi *ad hoc*, per meglio comprendere il reale "*place in therapy*" di tali categorie farmacologiche nei pazienti affetti da DM2 e, in particolare, alla luce delle ultime evidenze, la possibilità di ritardare l'inizio della terapia insulinica o di associarli a terapia insulinica.

**Sarebbe importante condurre studi ad hoc al fine di comprendere il reale "place in therapy" di tali categorie farmacologiche nei pazienti affetti da DM2.**

## Bibliografia

- [1] World Health Organization. Diabetes. 2012. Disponibile al sito: <http://www.who.int/diabetes/en/index.html>. Ultimo accesso il 4 maggio 2012.
- [2] Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, et al. Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits. *Diabetes Care*, 2010; 33: 428-33.
- [3] Neumiller JJ. Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *J Am Pharm Assoc*, (2003) 2009; 49 (Suppl. 1): S16-29. Review.
- [4] Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696-705. Review.
- [5] Gallwitz B. The evolving place of incretin-based therapies in type 2 diabetes. *Pediatr Nephrol*, 2010; 25: 1207-17.
- [6] Sinclair EM, Drucker DJ. Proglucagon-derived peptides: mechanisms of action and therapeutic potential. *Physiology (Bethesda)*, 2005; 20: 357-65.
- [7] Leon DD, Crutchlow MF, Ham JY et al. Role of glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006; 38: 845-59.
- [8] Holz GG. Epac: a new cAMP-binding protein in support of glucagonlike peptide-1 receptor-mediated signal transduction in the pancreatic beta-cell. *Diabetes*, 2004; 53: 5-13.
- [9] Holz GG, Kang G, Harbeck M et al. Cell physiology of cAMP sensor Epac. *J Physiol*, 2006; 577: 5-15.
- [10] Kashima Y, Miki T, Shibasaki T et al. Critical role of cAMP-GEFII-Rim2 complex in incretin-potentiated insulin secretion. *J Biol Chem*, 2001; 276: 46046-53.
- [11] Wang X, Zhou J, Doyle ME et al. Glucagon-like peptide-1 causes pancreatic duodenal homeobox-1 protein translocation from the cytoplasm to the nucleus of pancreatic beta-cells by a cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A-dependent mechanism. *Endocrinology*, 2001; 142: 1820-7.

- [12] Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2003; 26: 2929-40.
- [13] Bosi E, Davalli A, Monti L et al. GLP-1 e incretino-mimetici: una nuova classe di farmaci per il trattamento del diabete di tipo 2. *GIDM Editoriale*, 2005; 25: 113-6.
- [14] Drucker DJ, Buse JB, Taylor K et al; DURATION-1 Study Group. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet*, 2008; 372: 1240-50.
- [15] Buse JB, Rosenstock J, Sesti G et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*, 2009; 374: 39-47.
- [16] Buse JB, Sesti G, Schmidt WE et al. Switching to once-daily liraglutide from twice-daily exenatide further improves glycemic control in patients with type 2 diabetes using oral agents. *Diabetes Care*, 2010; 33: 1300-3.
- [17] Scheen AJ. A review of gliptins in 2011. *Expert Opin Pharmacother*, 2012; 13: 81-99.
- [18] Verspohl EJ. Novel therapeutics for type 2 diabetes: incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Pharmacol Ther*, 2009; 124: 113-38. Review.
- [19] He YL, Ito H, Yamaguchi M et al. Effects of meal timing relative to dosing on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin in Japanese patients with Type 2 diabetes. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2012; 50: 237-47.
- [20] Kania DS, Gonzalvo JD, Weber ZA. Saxagliptin: a clinical review in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*, 2011; 33: 1005-22.
- [21] Scherthaner G, Barnett AH, Emser A et al. Safety and tolerability of linagliptin: a pooled analysis of data from randomized controlled trials in 3572 patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*, 2012; 14: 470-8.
- [22] Morales J. The pharmacologic basis for clinical differences among GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Postgrad Med* 2011; 123:189-201. Erratum in: *Postgrad Med*, 2012; 124: 177-8.
- [23] Zander M, Madsbad S, Madsen JL et al. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet*, 2002; 359: 824-30.
- [24] Åhren 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*, 2004; 27: 2874-80.
- [25] Scott R, Herman G, Zhao P et al. Twelve-week efficacy and tolerability of MK-0431, a dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor, in the treatment of type 2 diabetes (T2D). *Diabetes*, 2005; 54: 10-11 (Abstr 41-OR).
- [26] Hanefeld M, Herman G, Mickel C et al. Effect of MK-0431, a dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor, on glycemic control after 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2005; 48 (Abstr #791).
- [27] Buse JB, Rosenstock J, Sesti G et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*, 2009; 374: 39-47.
- [28] Italian Medicines Agency (AIFA). Criteri per l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci (document approved from CTS on 2007 May 10) Disponibile al sito: [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/documento\\_integrale.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/documento_integrale.pdf). Ultimo accesso il 15 maggio 2012.
- [29] European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR) for Byetta. Disponibile al sito: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000698/WC500051840.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000698/WC500051840.pdf). Ultimo accesso il 15 maggio 2012.
- [30] Italian Medicines Agency (AIFA). Updated list of innovative drugs (23/12/2010). Disponibile al sito: [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/elenco\\_innovativi\\_23\\_12\\_10.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/elenco_innovativi_23_12_10.pdf). Ultimo accesso il 15 maggio 2012.
- [31] Ansorge S, Bank U, Heimburg A et al. Recent insights into the role of dipeptidyl aminopeptidase IV (DPIV) and aminopeptidase N (APN) families in immune functions. *Clin Chem Lab Med*, 2009; 47: 253-61.
- [32] Thompson MA, Ohnuma K, Abe M et al. CD26/dipeptidyl peptidase IV as a novel therapeutic target for cancer and immune disorders. *Mini Rev Med Chem*. 2007; 7: 253-73.
- [33] Unger J. Clinical efficacy of GLP-1 agonists and their place in the diabetes treatment algorithm. *J Am Osteopath Assoc*, 2011; 111(2 Suppl. 1): eS2-9.
- [34] Mikhail N. Incretin mimetics and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in clinical trials for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs*, 2008; 17: 845-53.
- [35] Desai S, Brinker A, Swann J et al. Sitagliptin-associated drug allergy: review of spontaneous adverse event reports. *Arch Intern Med*, 2010; 170(13): 1169-71.
- [36] Olansky L. Do incretin-based therapies cause acute pancreatitis? *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4): 228-9.
- [37] N.N. Food and Drug Administration Information for Healthcare Professionals Exenatide (marketed as Byetta). Disponibile al sito: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124712.htm>. Ultimo accesso il 15 maggio 2012.
- [38] Denker PS, Dimarco PE. Exenatide (exendin-4)-induced pancreatitis: a case report. *Diabetes Care*, 2006; 29: 471.
- [39] Tripathy NR, Basha S, Jain R et al. Exenatide and acute pancreatitis. *J Assoc Physicians India*, 2008; 56: 987-8.
- [40] Cure P, Pileggi A, Alejandro R. Exenatide and rare adverse events. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1969-70.
- [41] López-Ruiz A, del Peso-Gilsanz C, Meoro-Avilés A et al. Acute renal failure when exenatide is co-administered with diuretics and angiotensin II blockers. *Pharm World Sci*, 2010; 32: 559-61.
- [42] Food and Drug Administration (FDA). Byetta (exenatide) - Renal Failure. Disponibile al sito: <http://www.fda.gov/safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm188703.htm>. Ultimo accesso il 15 maggio 2012.
- [43] Willemen MJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, et al. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the reporting of infections: a disproportionality analysis in the World Health Organization VigiBase. *Diabetes Care*, 2011; 34: 369-74.
- [44] Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, Pancreatic, and Thyroid Cancer With Glucagon-Like Peptide-1-Based Therapies. *Gastroenterology* 2011 Feb 18 [Epub ahead of print].
- [45] European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency 2011 Priorities for Drug Safety Research. Anti diabetic drugs: Cardio/cerebrovascular adverse effect and pancreatitis/ pancreatic cancer. Disponibile al sito: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2010/07/WC500094264.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/07/WC500094264.pdf). Ultimo accesso il 28 maggio 2012.
- [46] European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency 2011 Priorities for Drug Safety Research. Anti diabetic drugs: Cardio/cerebrovascular adverse effect and pancreatitis/ pancreatic cancer. Disponibile al sito: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2010/07/WC500094264.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/07/WC500094264.pdf). Ultimo accesso il 15 maggio 2012.
- [47] MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Byetta (exenatide); Audience: Endocrinologists, other healthcare professionals, consumers. Disponibile al sito: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm079781.htm>. Ultimo accesso il 15 maggio 2012.
- [48] Jose T, Inzucchi SE. Cardiovascular effects of the DPP-4 inhibitors. *Diab Vasc Dis Res* 2012; 9(2): 109-16.

- [49] Decreto Legislativo 8 aprile 2003, n. 95 "Attuazione della direttiva 2000/38/CE relativa alle specialità medicinali" pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 101 del 3 maggio 2003. Disponibile al sito: <http://www.camera.it/parlam/leggi/deleghe/testi/03095dl.htm>. Ultimo accesso il 15 maggio 2012.
- [50] Italian Medicines Agency (AIFA). Rapporto farmaci incretino-mimetici e DPP-4 inibitori (25/01/2011). Disponibile al sito: <http://antidiabetici.agenziafarmaco.it/incretine.pdf>. Ultimo accesso il 15 maggio 2012.
- [51] Christensen M, Knop FK, Holst JJ et al. Lixisenatide, a novel GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *IDrugs*, 2009; 12: 503-13.
- [52] Werner U, Haschke G, Herling AW et al. Pharmacological profile of lixisenatide: A new GLP-1 receptor agonist ]for the treatment of type 2 diabetes. *Regul Pept*, 2010; 164: 58-64.
- [53] Fonseca VA, Alvarado-Ruiz R, Raccach D et al. Efficacy and Safety of the Once-Daily GLP-1 Receptor Agonist Lixisenatide in Monotherapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono). *Diabetes Care* 2012 Mar 19. [Epub ahead of print].
- [54] Sebokova E, Christ AD, Wang H et al. Taspoglutide, an analog of human glucagon-like peptide-1 with enhanced stability and in vivo potency. *Endocrinology*, 2010; 151: 2474-82.
- [55] Madsbad S, Kielgast U, Asmar M et al. An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists--available efficacy and safety data and perspectives for the future. *Diabetes Obes Metab*, 2011; 13: 394-407.
- [56] Rosenstock J, Reusch J, Bush M et al. Potential of albiglutide, a long-acting GLP-1 receptor agonist, in type 2 diabetes: a randomized controlled trial exploring weekly, biweekly, and monthly dosing. *Diabetes Care*, 2009; 32: 1880-6.
- [57] Agrawal R. Novel Serine Protease Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor: Alogliptin. *Mini Rev Med Chem*, 2012 Apr 17. [Epub ahead of print].
- [58] Barnett AH. Lixisenatide: evidence for its potential use in the treatment of type 2 diabetes. *Core Evid*, 2011; 6: 67-79.