

# Rolul inhibitorilor de DPP-4 în tratamentul pacienților cu diabet zaharat tip 2

## *The role of DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes*

Larisa Diana PANDIA<sup>1</sup>, Radu LICHARDOPOL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CMDTA, Ministerul de Justiție

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

### REZUMAT

Diabetul zaharat tip 2 are la bază mecanisme fiziopatologice complexe, reprezentate în principal de insulinorezistență și disfuncție  $\beta$  celulară, acest ultim mecanism fiind de fapt cel definitoriu în exprimarea clinică a bolii și în evoluția sa progresivă. Din păcate, clasele de medicamente antihyperglicemice convenționale reușesc să combată doar parțial componentele patogenetice ale bolii, fiind însoțite de o serie de limitări ale utilizării lor, printre care: creșterea în greutate, intoleranța digestivă, risc crescut de hipoglicemii. Mai mult decât atât, au fost studii care au demonstrat faptul că utilizarea anumitor agenți hipoglicemianți, s-a asociat cu o creștere a evenimentelor cardiovasculare. În acest context, o strategie recent dezvoltată în scopul obținerii unui control glicemic optim vizează utilizarea unei noi clase de medicamente, reprezentată de inhibitorii de DPP-4. Aceștia, prin acțiunea de inhibare a dipeptidil peptidazei-4 (DPP-4), prelungesc durata de viață a incretinelor endogene: glucagon-like peptide 1 (GLP-1) și polipeptidul insulinotropic glucozo-dependent (GIP) și amplifică efectele lor biologice. Astfel că, pe lângă îmbunătățirea controlului glicemic, inhibitorii de DPP-4 par să aibă o serie de alte efecte benefice: neutralitate ponderală, îmbunătățirea funcției  $\beta$  celulare, protecție cardiovasculară, fapt ce le-ar putea conferi un rol foarte important în practica medicală curentă.

**Cuvinte cheie:** inhibitori de DPP-4, glucagon-like peptide 1, evenimente cardiovasculare majore

### ABSTRACT

Type 2 diabetes is based on complex physiopathological mechanisms, mainly represented by insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction, the latter mechanism being in fact the defining one in the clinical expression of the disease and its progressive evolution. Unfortunately though, the conventional class of antihyperglycemic drugs only manage to partially fight against the pathogenic components of the disease and are accompanied by a series of limitations on their usage, including: weight gain, digestive intolerance, increased risk of hypoglycemia. Moreover, there have been studies showing that the use of certain hypoglycemic agents has been associated with an increase in cardiovascular events. In this context, a recently developed strategy in order to obtain an optimal glycemic control is aimed at using a new class of drugs represented by DPP-4 inhibitors. Through their action of inhibiting dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), they extend the life of endogenous incretins: glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and amplify their biological effects. Therefore, besides enhanced glycemic control, DPP-4 inhibitors seem to have a number of additional benefits: neutral weight, improved  $\beta$  cell function, cardiovascular protection, which might confer them an important role in current medical practice.

**Keywords:** dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1, major cardiovascular events

Adresă de corespondență:

Larisa Diana Pandia, CMDTA, Ministerul de Justiție, Str. Nerva Traian nr. 6, București

E-mail: larisadianapopescu@yahoo.com

În ultimii ani, s-au efectuat multiple cercetări, în vederea descoperirii unor noi clase de medicamente, cu ajutorul cărora să se obțină un control glicemic optim, necesar reducerii morbidității și mortalității prin diabet zaharat și complicațiile sale. Complexitatea mecanismelor patogenetice ale diabetului zaharat tip 2 a orientat cercetarea din domeniul terapiei spre noi direcții, în acest context dezvoltându-se o nouă clasă de medicamente antihyperglicemice: inhibitorii de dipeptidil peptidaza-4. Aceștia acționează prin inhibarea dipeptidil peptidazei 4, o enzimă ubicuitară în organism, care inactivează rapid incretinele endogene, crescând astfel concentrația de glucagon like peptid-1 (GLP-1) și de polipeptid insulinotrop dependent de glucoză (GIP).

Denumirea de incretine este un acronim ce provine din „Intestinal Secretion of Insulin”, principalele incretine fiind reprezentate de glucagon-like peptide 1 (GLP-1) și polipeptidul insulinotrop dependent de glucoză (GIP). La pacienții cu DZ tip 2, studiile au arătat o reducere marcată a activității acestora, secundar hiperglicemiei cronice (1,2). GLP-1 este sintetizat în principal, în celulele L intestinale de la nivelul ileonului și colonului, iar secreția sa este dependentă de prezența nutrienților în lumenul intestinal. Timpul de înjumătățire este de aproximativ 2 minute, după care el este inhibat rapid de enzima DPP-4, calea principală de eliminare fiind cea renală. GIP este un polipeptid sintetizat în celulele K intestinale din tubul digestiv proximal, duoden și prima porțiune a jejunului. Are la fel ca și GLP-1 un timp de înjumătățire scurt, de aproximativ 5 minute și este inhibat de aceeași enzimă DPP-4, calea de eliminare fiind cea renală. Incretinele își exercită efectele biologice prin legarea de receptorii lor specifici membranari de la nivelul diverselor organe și țesuturi, fapt ce le conferă efecte pleiotrope (3,4). S-a observat însă, că față de GIP, efectele metabolice ale GLP-1 sunt mai complexe, iar la pacienții cu DZ tip 2 acesta din urmă își păstrează acțiunea insulinotropă, la o concentrație plasmatică mică, motiv pentru care a fost mai intens studiat (5).

Principala acțiune a GLP-1 are loc la nivelul celulelor pancreasului endocrin și constă în stimularea secreției de insulină în celulele  $\beta$  și inhibarea secreției de glucagon în celulele  $\alpha$  pancreatice, ambele procese fiind dependente de nivelul glicemiei.

Prezența acestor receptori specifici și la nivelul altor organe și țesuturi explică efectele pleiotrope extrapancreatice ale acestei grupe de medicamente (6,7):

- încetinirea evacuării gastrice: determină o senzație de sațietate prelungită și aplatizarea excursiilor glicemice postprandiale, prin întârzierea absorbției carbohidraților;
- prin acțiunea la nivelul sistemului nervos central, GLP-1 induce reducerea apetitului; scăderea în greutate este consecința efectului polipeptidului atât la nivelul sistemului nervos central, cât și la nivelul stomacului;
- efect cardioprotector, cu ameliorarea cineticii ventriculului stâng și a performanței miocardului post-infarct;
- efect trofic: GLP-1 a dus la creșterea masei celulelor  $\beta$ , stimulând proliferarea și neogeneza celulelor  $\beta$  și inhibarea apoptozei lor (8-10). Acest efect a fost demonstrat doar în vitro. Este posibil ca, prin administrarea incretinelor, să se obțină și un efect de protecție al masei  $\beta$  celulare la pacienții cu DZ tip 2.

Există mai multe molecule ce aparțin acestei clase de medicamente: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina, linagliptina, dutogliptina etc., dintre care la noi în țară sunt înregistrate doar sitagliptina și saxagliptina.

Efectele inhibitorilor de DPP-4 se pot împărți în două mari grupe: efecte glicemice, legate de acțiunea la nivel pancreatic a incretinelor, și efecte non-glicemice, legate de acțiunile extrapancreatice ale acestora.

## A. EFECTE GLICEMICE

### Hemoglobina glicată

Inhibitorii de DPP-4 și-au dovedit eficiența în îmbunătățirea controlului glicemic în numeroase studii, determinând scăderi ale HbA1c și ale glicemiilor a jeun și postprandiale.

Un trial clinic randomizat dublu-orb, ce a inclus 1.552 de pacienți insuficient controlați de metformin, a comparat eficacitatea și siguranța asocierii la tratament a linagliptinei vs. glimepirid. După 2 ani de urmărire, adăugarea la tratament a linagliptinei a determinat o reducere a HbA1c non-inferioară cu a glimepiridului, dar cu semnificativ mai puține episoade hipoglicemice și fără creștere ponderală, la cei care au primit în asociere linagliptin. De asemenea, linagliptina s-a asociat cu semnificativ mai puține evenimente cardiovasculare față de glimepirid (11). Studiul ODYSSEE, un studiu observațional deschis, nerandomizat, derulat în Franța, în practica clinică curentă, a avut ca obiectiv primar compararea duratei de menținere a terapiei duale cu sitagliptin sau un sulfonilureic în combinație cu metformin la pacienții cu DZ tip 2. În acest studiu

s-a arătat că terapia duală cu sitagliptin și metformin a fost menținută fără modificare o perioadă mai îndelungată de timp comparativ cu terapia cu sulfonilureic și metformin. Scăderea HbA1c la 36 de luni a fost similară între grupurile de tratament, iar hipoglicemia simptomatică a fost raportată de 9,7% dintre pacienți în grupul sitagliptin și metformin comparativ cu 21% dintre pacienți în grupul sulfonilureic și metformin (12). Rezultatele acestui studiu au fost concordante cu cele ale altor două studii randomizate controlate vs. glipizid și glimepirid: scăderea HbA1c similară față de sulfoniluree, mai puține episoade hipoglicemice față de sulfoniluree și în general efect neutru al sitagliptinei asupra greutății (12-15).

Într-o metaanaliză ce a inclus studii clinice, desfășurate într-un interval de timp cuprins între 12 și 52 de săptămâni de tratament cu inhibitori de DPP-4 și care au analizat efectul acestora asupra controlului glicemic, s-a arătat că tratamentul cu sitagliptin a determinat o reducere a HbA1c în medie de 0,65% după 12 săptămâni de tratament, 0,84% după 18 săptămâni de tratament, 0,85% după 24 săptămâni de tratament, 1% după 30 de săptămâni de tratament și de 0,67% după 52 de săptămâni de tratament. Datele din 4 studii cu vildagliptin au arătat o scădere a HbA1c în medie de 1,4% după 24 săptămâni de tratament, cea mai mare reducere fiind observată într-un studiu în care vildagliptina s-a administrat în monoterapie unui subgrup de pacienți relativ recent diagnosticați, cu o vechime medie a diabetului de 1,2 ani, și care nu au urmat tratament anterior, în timp ce tratamentul cu saxagliptin a determinat o scădere a nivelului HbA1c în medie de 0,43-1,17% (16).

Într-o altă metaanaliză ce a inclus studii clinice randomizate, cu o durată de minimum 12 săptămâni și care au analizat efectele sitagliptinei și vildagliptinei asupra HbA1c comparativ cu placebo sau alți agenți hipoglicemianți, s-a arătat o reducere a nivelului HbA1c de 0,74% (17). De asemenea, în studiile clinice inhibitorii de DPP-4 în monoterapie sau în terapie combinată cu alți agenți hipoglicemianți au redus vs. placebo atât nivelul glicemiei a jeun, cât și cel al glicemiei postprandiale (17,18).

Obținerea unui control glicemic foarte bun este esențială pentru reducerea riscului de apariție a complicațiilor cronice. Așa cum s-a observat în numeroase studii clinice, scăderea glicemică similară cu cea a altor agenți hipoglicemianți, dar cu un risc mai mic de evenimente hipoglicemice, fac din inhibitorii de DPP-4 o opțiune utilă în tratamentul DZ tip 2.

## Funcția beta-celulară

S-a observat că istoria naturală a diabetului zaharat tip 2 este marcată de declinul progresiv al masei și funcției  $\beta$  celulare, hiperglicemia cronică fiind rezultatul acestui lung proces degenerativ, ce poate începe cu până la 12 ani înainte de diagnostic (19,20). Astfel că în momentul diagnosticului, comparativ cu subiecții sănătoși, secundar procesului accelerat de apoptoză celulară, masa  $\beta$  celulară poate fi redusă cu până la 60%, în timp ce funcția  $\beta$  celulară poate fi redusă cu până la 50% (21).

Într-un studiu comparativ realizat pe animale de experiență, vildagliptin vs. liraglutid, nu s-au demonstrat diferențe semnificative în reducerea HbA1c între cele 2 brațe, dar nivelul plasmatic al insulinemiei a fost semnificativ mai mare pe brațul cu vildagliptin. Ambele s-au dovedit eficiente în îmbunătățirea insulinorezistenței și creșterea masei  $\beta$  celulare (22).

Trialurile clinice au arătat că atât sitagliptina, cât și vildagliptina cresc sensibilitatea celulei  $\beta$  la acțiunea glucozei, cu o incidență foarte redusă a hipoglicemiilor. Acest lucru demonstrează faptul că ameliorarea funcției  $\beta$  celulare se produce într-o manieră strict dependentă de concentrația glucozei (23-25). De asemenea, există studii care au arătat că administrarea a 100 mg/zi sitagliptina vs. placebo a determinat îmbunătățirea indicatorilor funcției celulei  $\beta$ : reducerea raportului proinsulină/insulină și creșterea HOMA-B (26,27). Rezultate similare au fost observate și în cazul tratamentului cu saxagliptină și vildagliptină (28,29).

Deteriorarea masei și funcției  $\beta$  celulare joacă un rol central în patogenia DZ tip 2, iar inhibitorii de DPP-4 prin combaterea acestui mecanism ar putea influența pozitiv evoluția naturală a bolii.

## B. EFECTE NON-GLICEMICE

### Greutatea corporală

S-a demonstrat că efectul de creștere ponderală asociat utilizării unor clase terapeutice antidiabetice (30,31), accentuează insulinorezistența, diminuând astfel eficacitatea tratamentului.

Într-o metaanaliză ce a inclus studii clinice, desfășurate într-un interval de timp cuprins între 12 și 52 de săptămâni, cu inhibitorii de DPP-4 în monoterapie sau în asociere cu alți agenți hipoglicemianți și care a analizat efectul acestora asupra greutății, s-a observat în cazul tratamentului cu sitagliptin o variabilitate a efectului între

1,5 kg scădere în greutate la 52 de săptămâni de tratament și 1,8 kg creștere în greutate la 24 de săptămâni de tratament. Două studii cu vildagliptină au arătat o variabilitate a efectului în 24 de săptămâni de terapie între 1,8 kg scădere ponderală și 1,3 kg câștig ponderal, în timp ce saxagliptina a arătat o variabilitate a efectului în 24 de săptămâni de terapie între 1,8 kg scădere ponderală la 0,7 kg câștig ponderal (32).

Într-o altă meta-analiză ce a cuprins 13 trialuri clinice cu o durată de minimum 12 săptămâni și care a analizat efectul aceluiași 3 inhibitori de DPP-4 asupra greutății comparativ cu placebo sau alți agenți hipoglicemianți, s-a arătat un efect neutru al acestora asupra greutății (17,33), posibil determinat de creșterea mobilizării postprandiale a lipidelor și oxidării lor induse de tratament (34).

Acest efect neutru al inhibitorilor de DPP-4 asupra greutății, observat în numeroase studii clinice, conferă avantaj utilizării lor în tratamentul persoanelor cu DZ tip 2 asociat cu suprapondera sau obezitate.

### Efecte lipidice

Valorile crescute postprandiale ale glicemiei și trigliceridelor se asociază cu creșterea stresului oxidativ, disfuncție endotelială, reducerea fibrinolizei și activarea sistemului nervos simpatic, favorizând astfel procesul de ateroscleroză coronariană. S-a dovedit că tratamentul cu inhibitori de DPP-4 optimizează aceste valori și conferă, astfel, efecte benefice cardiovasculare (35).

În studii efectuate pe animale de experiență, GLP-1 și GIP au scăzut absorbția intestinală a trigliceridelor și producția apolipoproteinelor (36,37). Această observație a fost susținută și de un studiu clinic, în care s-au cercetat efectele vildagliptinei asupra nivelului plasmatic al lipidelor și metabolismului lipoproteinelor după o masă bogată în grăsimi la pacienții cu DZ tip 2 și s-a arătat că administrarea timp de 4 săptămâni a vildagliptinei a îmbunătățit postprandial nivelul plasmatic al trigliceridelor și al apolipoproteinei B-48 conținută de chilomicroni (38). Într-un alt studiu, administrarea de vildagliptină s-a asociat cu scăderea semnificativă a colesterolului total, trigliceridelor și a LDL colesterolului, comparativ cu pioglitazona (39). Comparativ cu placebo, inhibitorii de DPP-4 au determinat o ușoară reducere a trigliceridelor serice și o creștere a HDL-colesterolului (13, 23,40, 41).

Într-un studiu efectuat pe șoareci, Hsieh și col. au arătat că tratamentul cu sitagliptină prin potențarea acțiunii incretinelor endogene sau

creșterea semnalizării GLP-1R, s-a asociat cu reducerea secreției intestinale de triacilglicerol, colesterol și ApoB-48. Mai mult decât atât, semnalizarea GLP-1R endogen este esențială pentru controlul sintezei și secreției lipoproteinelor intestinale (42). Boschmann și col. au demonstrat că inhibitorii de DPP-4 nu influențează direct metabolismul lipidic, ci prin activarea sistemului nervos simpatic, care determină creșterea mobilizării postprandiale a lipidelor și oxidarea lor la pacienții cu DZ tip 2 (34).

În prezent însă, informațiile legate de efectele inhibitorilor de DPP-4 asupra metabolismului lipidic sunt foarte limitate, iar mecanismele implicate nu au fost pe deplin elucidate.

### Efecte cardiovasculare

În ultimii ani numeroase studii clinice au demonstrat faptul că inhibitorii de DPP-4 oferă cardioprotecție, atât prin efect direct la nivel cardiovascular, cât și prin îmbunătățirea factorilor de risc pentru ateroscleroza coronariană la pacienții cu DZ tip 2: dislipidemie, hipertensiune arterială.

La pacienții cu DZ tip 2 și boală coronariană ischemică asociată, s-a demonstrat îmbunătățirea funcției cordului și perfuziei coronariene după tratamentul cu sitagliptină, așa cum s-a evidențiat la ecocardiografia de stres cu dobutamină efectuată ulterior (43). Într-un studiu efectuat pe șoareci, tratamentul cu sitagliptină se pare că a redus aria miocardului infarctizat prin activarea căii PKA AMPc dependentă (44).

Există studii care au arătat că sitagliptina determină reduceri mici, dar semnificative statistic de 2-3 mmHg ale valorilor tensiunii arteriale sistolice și de 1,6-1,8 mmHg ale valorilor tensiunii arteriale diastolice măsurate pe 24 de ore în ambulator, la pacienții nediabetici cu valori ale TA ușor sau moderat crescute (45). Mai mult decât atât, efectul sitagliptinei de scădere a tensiunii arteriale sistolice se produce independent de reducerea nivelului glicemiei (46).

O metaanaliză efectuată în 2012 de Monami și col., care a inclus 70 de trialuri randomizate și a înrolat 41.959 pacienți, cu o medie de urmărire de 44,1 săptămâni, a arătat că tratamentul cu inhibitori de DPP-4 a redus semnificativ riscul pentru evenimente cardiovasculare, în special pentru infarct miocardic și mortalitatea de orice cauză la pacienții cu diabet zaharat tip 2. Obiectivul principal a fost compararea efectelor inhibitorilor de DPP-4 cu placebo sau medicație activă, asupra incidenței evenimentelor cardiovasculare majore: mortalitatea cardiovasculară,

infarct miocardic nonfatal, accident vascular cerebral, sindrom coronarian acut, insuficiență cardiacă. Un endpoint secundar a fost compararea efectelor inhibitorilor de DPP-4 cu ale altor agenți hipoglicemianți și placebo asupra factorilor de risc cardiovascular: HbA1c, colesterol total, HDL colesterol și tensiunea arterială sistolică. Efectele asupra HbA1c, colesterolului total, HDL colesterolului și valoarea tensiunii arteriale sistolice au fost utilizate pentru a se estima efectul predictibil asupra riscului infarctului miocardic, utilizând motorul de calcul al riscului UKPDS (47). Atunci când riscul estimat a fost comparat cu cel obținut din trialuri, s-a observat o reducere a incidenței infarctului miocardic mai mare decât cea prezisă pe baza factorilor cardiovasculari convenționali. În plus, reducerea evenimentelor cardiovasculare majore după un timp relativ scurt de tratament cu inhibitori de DPP-4, a fost surprinzătoare, sugerându-se faptul că, pe lângă îmbunătățirea controlului glicemic, a profilului lipidic și a tensiunii arteriale, inhibitorii de DPP-4 mai au și alte efecte adiționale (48). Astfel că, mai multe mecanisme ar putea sta la baza protecției cardiovasculare determinată de inhibitorii de DPP-4: protecția miocardică mediată de GLP-1 (49, 50), intensificarea funcțiilor endoteliale (51), creșterea disponibilității celulelor endoteliale progenitoare (52), precum și alte efecte endoteliale independente de GLP-1 (53). Agoniștii receptorilor de GLP-1 au arătat, de asemenea, o reducere a nivelului PCR, sugerând un posibil rol antiinflamator pentru GLP-1 (54).

O altă metaanaliză efectuată de Harshal R. și col. în 2012, care a inclus 18 trialuri clinice randomizate și a înrolat 8.544 de pacienți, dintre care 4.998 în tratament cu inhibitori de DPP-4 și 3.546 în lotul martor (placebo sau alți agenți hipoglicemianți), cu o durată de urmărire de 46,4 săptămâni, a demonstrat că inhibitorii de DPP-4 sunt siguri din punct de vedere cardiovascular și se asociază cu scăderea riscului de eve-

nimente cardiovasculare. Riscul relativ pentru evenimente cardiovasculare la pacienții cu inhibitori de DPP-4 a fost de 0,48 (0,31-0,75,  $p=0,001$ ), iar riscul relativ pentru infarct miocardic nonfatal și sindrom coronarian acut a fost de 0,40 (0,18-0,88,  $p=0,02$ ). Această metaanaliză a demonstrat scăderea semnificativă a riscului evenimentelor cardiovasculare pe termen lung (55).

Tratamentul cu inhibitori de DPP-4 s-a asociat în trialuri clinice cu reducerea semnificativă a evenimentelor cardiovasculare, atât prin efecte directe, incretin-independente la nivelul vaselor și cordului, cât și prin îmbunătățirea factorilor de risc cardiovascular, fiind însă necesare studii ulterioare care să confirme aceste rezultate.

## CONCLUZII

Inhibitorii de DPP-4 reprezintă o clasă nouă de antihyperglicemice, ce îmbunătățesc controlul glicemic, în condițiile unui risc mic de hipoglicemie și al unei evoluții favorabile a curbei ponderale. Cu o eficiență similară altor agenți hipoglicemianți, dar cu un profil de siguranță superior acestora, prin riscul mic de hipoglicemii și efectul favorabil asupra factorilor de risc cardiovascular, inhibitorii de DPP-4 reprezintă un pas înainte în progresul medicinei, către o terapie personalizată, adaptată nevoilor pacienților. În plus, rolul benefic pe care îl au asupra funcției  $\beta$  celulare sugerează faptul că inhibitorii de DPP-4 ar putea să asigure durabilitate controlului glicemic, cât și potențială reducere a complicațiilor micro- și macrovasculare asociate diabetului. Prin efectele determinate, această clasă nouă de medicamente ar putea juca un rol foarte important în practica medicală curentă, fiind însă necesare studii ulterioare care să confirme multiplele beneficii ale utilizării lor pe termen lung.

## BIBLIOGRAFIE

1. Vilsboll T. – On the role of the incretin hormones GIP and GLP-1 in the pathogenesis of Type 2 diabetes mellitus. *Dan Med Bull* 2004; 51(4):364-370
2. Visboll T., Holst J.J. – Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2004; 47:357-366
3. Drucker D.J. – *Diabetes Care*. 2003; 26:2929-2940
4. Meier J.J. et al. – *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2004; 18:587-606
5. Rosenstock J., Zinman B. – Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in the management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Opin Endocrinology Diabetes Obesity* 2007; 14:98-107
6. Buse J.J., Henry R.R., Han J. et al. – Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control Over 30 Weeks in Sufonylurea- Treated Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:2628-2635
7. McIntosh C.H. – Dipeptidyl peptidase IV inhibitors and diabetes therapy. *Front Biosci* 2008; 13:1753-1773
8. Del Prado S., Marchetti B. – Beta- and alpha-cell dysfunction in type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2004; 36(11,12):75-781
9. Holst J.J. – On the physiology of GIP and GLP-1. *Horm Metab Res* 2004; 36:747-754
10. Gallwitz B. – Therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus based on incretin action. *Minerva Endocrinol* 2006; 31:133-47
11. Gallwitz B., Rosenstock J., Rauch T., et al. – Two-year of efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380:475-83
12. Valensi P. et al. – American Diabetes Association 2014. Abstract 136-LB
13. Nauck M.A. et al. – *Diabetes Obes Metab*. 2007; 9(2):194-205
14. Seck T. et al. – *Int J Clin Pract*. 2010; 64(5):562-576
15. Arechavaleta R. et al. – *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13:160-168
16. Davidson J.A. – Advances in therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists

- and DPP-4 inhibitors. *Cleve Clin J Med* 2009; 76(Suppl. 5):S28-S38
17. **Amori R.E., Lau J., Pittas A.G.** – Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298:194-206
  18. **Gilbert M.P., Pratley R.E.** – Efficacy and safety of incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Intern Med* 2009; 20(Suppl. 2):S309-S318
  19. **Pratley R.E., Weyer C.** – The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type II diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2001; 44:929-945
  20. **Weyer C., Tataranni P.A., Bogardus C., Pratley R.E.** – Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. *Diabetes Care*. 2001; 24:89-94
  21. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44:1249-1258
  22. **Raun K., von Voss P., Gotfredsen C.F., Golozoubova V., Rolin B., Knudsen L.B.** – Liraglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 analog, reduces body weight and food intake in obese candy-fed rats, whereas dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, vildagliptin, does not. *Diabetes*. 2007; 56:8-15
  23. **Charbonnel B., Karasik A., Liu J., Wu M., Meininger G.** – Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006; 29(12):2638-43
  24. **Utzschneider K.M., Tong J., Montgomery B., et al.** – The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin improves beta-cell function and insulin sensitivity in subjects with impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2008; 31(1):108-113
  25. **Mari A., Sallas W.M., He Y.L., et al.** – Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model-assessed beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4888-94
  26. **Raz I., Hanefeld M., Xu L., Caria C., Williams-Herman D., Khatami H.** – Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49:2564-2571
  27. **Aschner P., Kipnes M., Luncford J., et al.** – Sitagliptin monotherapy improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes (Abstract). *Diabetologia* 2006; 49(Suppl. 1):5
  28. **White J.** – Efficacy and safety of incretin based therapies: clinical trial data. *J Am Pharm Assoc* 2009; 49(Suppl. 1):S30-S40
  29. **Ristic S., Byiers S., Foley J., et al.** – Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7:692-698
  30. **Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A., et al.** – Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006; 355:2427-2443 [erratum in: *N Engl J Med*. 2007; 356:1387-1388]
  31. **Hermansen K., Mortensen L.S.** – Bodyweight changes associated with antihyperglycaemic agents in type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf.* 2007; 30:1127-1142
  32. **Davidson J.A.** – Advances in therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Cleve Clin J Med* 2009; 76(Suppl. 5):S28-S38
  33. **Goldstein B.J., Feinglos M.N., Luncford J.K., et al.** – Sitagliptin 036 Study Group. 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* 2007; 30:1979-1987
  34. **Boschman M., Engeli S., Dobberstein K., Budziarek P., Strauss A., Boehnke J., Sweep F.C., Luft F.C., He Y., Foley J.E., Jordan J.** – Dipeptidyl-peptidase-IV inhibition augments postprandial lipid mobilization and oxidation in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:846-852
  35. **O'Keefe J.H., Gheewala N.M., O'Keefe J.O.** – Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:249-255
  36. **Ebert R., Nauck M., Creutzfeldt W.** – Effect of exogenous or endogenous gastric inhibitory polypeptide (GIP) on plasma triglyceride responses in rats. *Horm Metab Res.* 1991; 23:517-521
  37. **Qin X., Shen H., Liu M., Yang Q., Zheng S., Sabo M., et al.** GLP-1 reduces intestinal lymph flow, triglyceride absorption, and apolipoprotein production in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005; 288:G943-G949
  38. **Matikainen N., Manttari S., Schweizer A., Ulvestad A., et al.** Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006; 49:2049-2057
  39. **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*. 2007; 9:175-185
  40. **Rosenstock J., Brazg R., Andryuk P.J., Lu K., Stein P.** – 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, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006; 28(10):1556-68
  41. **Scott R., Wu M., Sanchez M., Stein P.** – Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2007; 61(1):171-180
  42. **Hsieh J., Longuet C., Baker C.L., et al.** – The glucagon-like peptide 1 receptor is essential for postprandial lipoprotein synthesis and secretion in hamsters and mice. *Diabetologia* 2010; 53:552-561
  43. **Read P.A., Khan F.Z., Heck P.M., et al.** – DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3:195-201
  44. **Ye Y., Keyes K.T., Zhang C., et al.** – The myocardial infarct size-limiting effect of sitagliptin is PKA-dependent, whereas the protective effect of pioglitazone is partially dependent on PKA. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 298:H1454-H1465
  45. **Mistry G.C., Maes A.L., Lasseter K.C., Davies M.J., Gottesdiener K.M., Wagner J.A. et al.** – Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on blood pressure in nondiabetic patients with mild to moderate hypertension. *J Clin pharmacol*. 2008; 48:592-598
  46. **Ogawa S., Ishiki M., Nako K., Okamura M., Senda M., Mori T., et al.** – Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases systolic blood pressure in Japanese hypertensive patients with type 2 diabetes. *Tohoku J Exp Med*. 2011; 223:133-5
  47. **Stevens R.J., Kothari V., Adler A.I., Stratton I.M.** – United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci*. 2001; 101:671-679
  48. **Monami M., Ahren B., Mannucci E., et al.** – Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013; 15:112-120
  49. **Read P.A., Khan F.Z., Heck P.M., Hoole S.P., et al.** – DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010; 3:195-201
  50. **Sokos G.G., Nikolaidis L.A., et al.** – Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2006; 12:694-699
  51. **Takasawa W., Ohnuma K., Hatano R., et al.** – Inhibition of dipeptidyl peptidase 4 regulates microvascular endothelial growth induced inflammatory cytokines. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010; 401:7-12
  52. **Fadini G.P., Boscaro E., Albiero M., et al.** – The oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin increases circulating endothelial progenitor cells in patients with type 2 diabetes: possible role of stromal-derived factor- $\alpha$ . *Diabetes Care*. 2010; 33:1607-1609
  53. **Fadini G.P., Avogaro A.** – Cardiovascular effects of DPP-4 inhibition: beyond GLP-1. *Vascul Pharmacol*. 2011; 55:10-16
  54. **Wu J.D., Xu X.H., Zhu J., et al.** – Effect of exenatide on inflammatory and oxidative stress markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2011; 13:143-148
  55. **Harshal R.P., Firas J., Badarin Al, et al.** – Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2012; 110:826-833