



Diabetes Mellitus Tip 2'de İnkretin Temelli Tedaviler

Incretin Based Therapies in Type 2 Diabetes Mellitus

Uğur Alp Göksu¹, Aysun Ünal²

¹Memorial Kayseri Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Kayseri; ²Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Antalya, Türkiye

ABSTRACT

For the treatment of T2DM; cure can not be achieved with conventional methods. The degree of increase in the epidemic of diabetes; together with the research of new treatments will provide a better understanding of pathophysiology necessitates the development. Preferred drugs in cases that do not respond to metformin; hypoglycemia, can cause weight gain and are undesirable cardiac event. Today; incretin-based therapies have been developed that provide effective glucose level and weight control. Incretins while increasing glucose dependent insulin secretion in the pancreas, suppress glucagon secretion.

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, are incretin based treatment. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists is the most important treatment can be used with monotherapy or combination therapy. Glucagon-like peptide-1 agonists, besides providing good glycemic control, the low rate of hypoglycemia and weight loss are causing significant advantage. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; leads to rapid inactivation of incretin hormones such as glucagon-like peptide-1 agonists and glucose dependent insulinotropic polypeptide. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; they extend the duration of action of glucagon-like peptide-1 by inhibiting the degradation of incretin hormones in circulation.

Key words: incretine; glucagone like peptide-1; dipeptidyl peptidase-4 inhibitors

ÖZET

Diyabet tedavisinde, geleneksel yöntemlerle kür sağlanamamaktadır. Diyabetin salgın derecesinde artışı patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak araştırmalarla birlikte yeni tedavilerin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Metformin tedavisine cevap vermeyen durumlarda tercih edilen ilaçlar; hipoglisemi, kilo alımı ve istenmeyen kardiyak olaylara neden olabilmektedirler. Günümüzde etkin glukoz ve kilo kontrolü sağlayan inkretin bazlı tedaviler geliştirilmiştir. İnkretinler pankreasta glukoz bağımlı insülin sekresyonunu artırırken, glukagon sekresyonunu baskılar.

Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri ve dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri inkretin bazlı tedavilerdir. Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri önemli tedavilerden olup, monoterapi veya kombine tedavilerle birlikte kullanılabilir. İyi glikemik kontrol sağlamalarının yanında hipoglisemi oranlarının düşük olması ve kilo kaybına neden olmaları önemli avantajlardır. Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri; glukagon benzeri peptid-1 ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid gibi inkretin hormonların hızlıca inaktivasyonuna neden olur. DPP-4 inhibitörleri; dolaşımdaki inkretin hormonların yıkımını önleyerek glukagon benzeri peptid-1'in etki süresini uzatır.

Anahtar kelimeler: inkretin; glukagon benzeri peptid-1; dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri

Giriş

Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) tüm dünyayı etkileyen önemli halk sağlığı sorunlarının başında gelmektedir. Prevalansı tüm dünyada alarm derecesinde artmaktadır¹.

Diyabet tedavisinde kullanılan metformin çoğu hastada tek başına uzun süreli tedavide yetersiz kalmaktadır. Sulfonilüre ve glitazon; hipoglisemi, kilo alımı ve istenmeyen kardiyovasküler risk ile ilişkili yan etkiler bildirilmiştir. Diyabetin patofizyolojisinin araştırılmasıyla glikemi düzeylerini ve kilo kontrolünü sağlayan inkretin bazlı tedaviler geliştirilmiştir^{2,3}.

Plazma insülin düzeyinde; oral glukoz alımını takiben parenteral glukoz infüzyonuna göre 2-3 kat fazla artış olması inkretin etki olarak adlandırılır. Oral glukoz alımı sonrası salınan insülin, total salınan insülinin yaklaşık %70-80'idir^{4,5}. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) en önemli iki inkretin hormonlarıdır. İnkretin aktivitesinin yaklaşık %90'undan sorumludurlar⁶. GLP-1 özellikle ileum ve kolondaki L hücrelerinden salınırken GIP yoğun olarak duodenum olmak üzere proksimal

Uğur Alp Göksu, Molla Yusuf Mab. 1447. Sok. Zümriüevleri Sitesi, No:2 K:2 D:7, Konyaaltı, Antalya - Türkiye, Tel. 0505 231 23 73 Email. alpgöksu@yahoo.com.tr
Geliş Tarihi: 19.05.2015 • Kabul Tarihi: 23.01.2017

incebağırsakta bulunan K hücrelerinden salınmaktadır⁷. GLP-1'in yarı ömrü 1–2 dakika^{8,9}, GIP'de 2–3 dakikadır^{10,11}. İncretinler hızlı bir şekilde dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzimi tarafından yıkılırlar^{10,12}. DPP-4'ün GLP-1'in yıkımındaki rolünün keşfi DPP-4 inhibitörlerin T2DM tedavisinde kullanılmasının önünü açmıştır^{13,14}.

İncretin hormon salınımı yiyecek alınımıyla güçlü bir korelasyon göstermektedir^{15,16}. Karbonhidrat, protein ve yağların inkretin hormon salınımı uyarma kapasitesi açısından aralarında fark bulunmaktadır^{17,18}. İncretin hormon salınımı diurnal ritm göstermektedir. Sabah salınan hormon düzeyi öğleden sonraya göre daha fazladır¹⁹.

GLP-1 potansiyel etkisini pankreas beta hücresinde göstermektedir. Glukoza bağımlı insülin salınımının artırılması (inkretin etki), insülinin tüm biyosentez basamaklarının uyarılmasıyla birlikte, beta hücresinin tüm fonksiyonlarının iyileştirilmesidir²⁰. Beta hücresinde apoptozisin azaltılmasıyla birlikte farklılaşma ve proliferasyonun artırılması sonucunda beta hücre kitlesinin arttığı gösterilmiştir²⁰. Beta hücre kitlesi artışı insanlarda henüz gösterilmemiştir. GLP-1; alfa hücresinde glukoz bağımlı glukagon salınımını baskılamaktadır. GLP-1 aktivitesi bloklendiğinde glukozun uyardığı insülin salınımının azaldığı ve inkretin etkisinin yaklaşık %50'i azaldığı görülmüştür²¹. Postprandial glukoz artışının önlenmesinde gastrik boşalmanın yavaşlamasının etkili olduğu düşünülmüştür²².

GLP-1'in periferik ve santral mediatörler aracılığıyla iştah ve gıda alımı üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir^{20,23}. Ekzogen GLP-1 ve GLP-1 agonistleri kilo verdirici etkileri vardır. Buna karşın DPP-4 inhibitörlerinin kullanımına bağlı endogen GLP-1 artımına rağmen kilo üzerindeki etkisi nötraldir^{23,24} (Tablo 1).

Obez hastalarda normal glukoz tolerans testine cevap olarak inkretin etkisinin azaldığı bildirilmiştir^{25,26}. Çalışmalarda vücut ağırlığıyla GLP-1 arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir^{25,27–29}. T2DM hastalarda inkretin etkisinin belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir^{30,31}. Bu etkinin azalmasına bağlı olarak besin alımında insülin cevabının uygunsuz şekilde azalmasıyla sonuçlanmaktadır.

GLP-1 analogları ve DPP-4 inhibitörleri inkretin bazlı tedavilerdir. GLP-1 analogları önemli tedavilerden olup, monoterapi veya kombine tedavilerde birlikte kullanılabilir³². Bu tedaviler ayrıca

kardiyovasküler sistem, karaciğer, santral sinir sistemi, inflamasyon ve uyku üzerine yararları olmaktadır².

Dipeptidil Peptidaz-4 Inhibitörleri

DPP-4 inhibitörleri; DPP-4 enzimini inhibe ederek dolayısıyla inkretin hormonların metabolize olmasına engel olurlar³³. GLP-1'in etki süresini uzatırlar. Pankreas alfa ve beta hücrelerinin glukozu cevabını düzeltirler³⁴. DPP-4'ün inhibe edilmesi prandial insülin sekresyonunu artırırken, glukagon sekresyonunu baskılar. Bu etkileriyle hepatik glukoz üretimi baskılayıp periferik glukoz kullanımını artırarak; T2DM'li hastalarda postprandial glukoz düzeylerini azaltırlar^{33,35,36}. DPP-4 inhibitörlerinin etkisini gösterebilmesi için azda olsa insülin salınımının olması gerekir³⁷.

DPP-4 inhibitörlerinden sitagliptin, saxagliptin, linagliptin oral antidiyabetik tedavi içerisinde Amerika'da onaylanmıştır^{38,39}. Linagliptin; ksantin-bazlı DPP-4 inhibitörüdür. Doz alımından 24 saat sonra bile DPP-4 enziminin %80'den fazlası inhibedir. Alogliptin; DPP-4 enzimine güçlü ve yüksek oranda seçici olarak bağlanır. Sitagliptin, saxagliptin ve vildagliptin ile karşılaştırıldığında DPP-4 dışında DPP-8 ile DPP-9 enzimlerinin de inhibe etmektedir. Dutogliptin; yüksek oranda suda çözünür ve düşük oranda hücre geçirgenliği vardır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksek değildir. Alımında 3–4 saat içinde maksimal emilim olmaktadır ve yarılanma ömrü 10–13 saattir. Dutogliptin; kilo değişimine etkisi nötral ve yan etki açısından plasebo ile benzerdir. Yan etkiler %4,3 ile üriner enfeksiyon, %3,6 ile ishal, üst solunum yolu enfeksiyonu (%3,6) ve baş ağrısıdır (%3,3)⁴⁰.

GLP-1 Reseptör Agonistleri (GLP-1RA)

Diyabet tedavisinde kullanılan birçok GLP-1 RA'lar geliştirilmiştir. Exanatide günde 2 kez ve haftalık uygulama, liraglutide ve lixisenatide günde bir kez, albiglutide haftalık şeklinde uygulanmaktadır.

DURATION-1 çalışmasında, hedefte olmayan kontrolsüz T2DM hastalarında haftalık exanatide ile günlük exanatide tedavisi karşılaştırıldığında⁴¹, haftalık exanatide kullananlarda daha fazla oranda HbA1c düzeylerinde düşme görülmüştür. DURATION-6 çalışmasında haftalık exanatide ile liraglutide karşılaştırılmıştır. Liraglutide kullananlarda HbA1c düzelme oranı daha fazla olmuştur⁴². GETGOAL-X çalışması; T2DM'li hastalarda lixisenatide ile günde iki kez exanatide uygulanması etkinliği ve güvenirliliği karşılaştırılmıştır⁴³.

Tablo 1. GLP-1 analogları ve DPP-4 inhibitörlerin özelliklerinin karşılaştırılması

	GLP-1 analogları	DPP-4 inhibitörleri
Uygulama şekli	Subkutan	Oral
Etki mekanizması	DPP-4 enzimi yıkımına dirençli GLP-1 analogları farmakolojik düzeyde	DPP-4 enzimini inhibe etmek Endojen GIP ve GLP-1 yarı ömürlerinde uzama
Glisemik etki	İnsülin sekresyonda artma Glukagon sekresyonunda baskılanma	İnsülin sekresyonunda artma Glukagon sekresyonunda baskılanma
Gıda ve sindirim	Tokluk hissinde artma Kalori alımında azalma Gastrik boşaltmada yavaşlama	Yok Yok Yok
Monoterapide etkinlik	HbA1 c %0,4–1,5 azalma Kilo kaybı 2–4,3 kg azalma Hipoglisemi düşük risk	HbA1 c %0,4–0,9 azalma Kilo kaybı 0,2–0,9 kg azalma Hipoglisemi düşük risk
Yan etki (en sık)	Geçici gis semptomları (bulantı vb)	Nazofarenjit, başağrısı

HbA1 c düzeylerinde hedefe ulaşmak açısından iki grup arasında fark görülmedi. HARMONY-7 çalışmasında günlük liraglutide ile haftalık albiglutide uygulanması karşılaştırılmıştır⁴⁴. Liraglutide grubunda HbA1 c düzeyinde daha fazla düşüş sağlamıştır. Glukoz ve kilo kaybı liraglutide grubunda daha iyi olduğu görülmüştür. AWARD-1 çalışmasında günlük exanatide ile dulaglutide'in 1,5 ve 0,75 mg dozları karşılaştırılmıştır⁴⁵. Duloglutide tüm dozlarında, HbA1c düzeylerinde değişiklik daha fazla olmuştur.

Bu grup ilaçların tümünde HbA1 c düzeylerin de önemli ölçüde azalmayla birlikte kilo kaybı sağlaması ve hipoglisemi riskinin düşük oranda olması önemli avantajlarıdır. Exanatide günlük ve haftalık uygulaması ile liraglutide'in günlük uygulanmasına ait klinik deneyimler fazladır. Bu üç ajan içerisinde yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda liraglutide HbA1c düzeyinde azalma kapasitesi en fazla olan ilaçtır. GIS yan etkileri birbirlerine benzemekle beraber exanatide haftalık kullananlarda daha az oranda görülmüştür^{41,42,46,47}.

İlacın yan etkilere bağlı olarak bırakılması, %10'un altındadır. Ancak klinik pratikte bu oranın daha fazla olduğu düşünülmektedir. Haftalık exanatide uygulamasında geçici küçük noduler oluşumlar görülebilmektedir.

Exanatide:

Exendin-4 molekülü bir tür sürüngen olan Gilia monster'in tükürüğünden elde edilmiştir⁴⁸. Exendin-4 aminoasit dizilimi değiştirilerek elde edilen GLP-1RA'ı exanatide molekülüdür⁴⁸. Exanatide aminoasit dizilimindeki farklılık molekülün DPP-4 enziminin yıkımına karşı dirençli kılarak, yarılanma süresinin

uzamasını sağlamaktadır. Exanatide, haftalık (2 mg) uygulamasıyla, 6–10 haftada sabit plazma düzeyine ulaşır⁴⁹.

Liraglutide:

GLP-1 ile %97 oranında homoloji gösteren uzun etkili GLP-1 agonistidir. Yapısına yağ asidi eklenerek, albümine reversibl olarak bağlanması artırılarak, DPP-4 enziminin yıkımına direnç geliştirilmiştir. Yarılanma süresi yaklaşık 13 saattir⁵⁰.

DPP-4 inhibitörleri ile GLP-1RA'ları Arasındaki Farklar (Tablo 1)

DPP-4 inhibitörleri; DPP-4 enzim aktivitesini \geq %90 baskılayan, vildagliptin (günde iki kez) hariç, günde tek doz kullanılan küçük molekül ağırlıklı ilaçlardır^{51,52}.

GLP-1RA'lar subkutan enjeksiyon şeklinde yapılmaktadır. Exanatide, günde iki kez uygulanan kısa etkili formu ile haftada bir kez uygulanan uzun etkili formu vardır⁵³. Lixisenatide günde bir kez uygulanır⁵⁴. Liraglutide insan GLP-1 analogudur ve günde tek doz şeklinde uygulanır⁵⁵. Exanatide ve lixisenatide proteolitik yıkım sonucu büyük oranda glomerüler filtrasyonla elimine olur. Liraglutide ise atılım öncesi büyük oranda metabolize olmaktadır (Tablo 1).

Klinik Çalışmalarda Etkinlikleri

Klinik çalışmalarda, sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin veya linagliptin monoterapide birbirine yakın oranlarda HbA1c (%0,4–0,7) düzeylerinde azalma sağlamışlardır⁵⁶. GLP-1RA (liraglutide, exanatide günlük, exanatide haftada bir veya lixisenatide) kapsayan klinik çalışmalarda sadece metformin ile beraber

Tablo 2. Avrupa (EU) ve Amerika'da (US) DPP-4 inhibitörleri ve GLP-1 RA'ların böbrek bozukluklarında kullanımı

	Ref	Böbrek bozukluğu		
		Hafif	Orta	Ağır
DPP-4 inhibitörleri				
Sitagliptin	EU (108)	Aynen	50 mg	25 mg
	US (108)	Aynen	50 mg	25 mg
Saxagliptin	EU (109)	Aynen	2,5 mg	2,5 mg dikkatli
	US (109)	Aynen	2,5 mg	2,5 mg
Vildagliptin	EU (110)	Aynen	50 mg	50 mg
	US	—	—	—
Linagliptin	EU (111)	Aynen	Aynen	Aynen
	US (111)	Aynen	Aynen	Aynen
GLP-1RA				
Liraglutide	EU (87)	Aynen	Önerilmiyor,	Önerilmiyor,
	US (87)	Aynen	Dikkatli, uygulanıyor	Dikkatli, uygulanıyor
Exanatide (kısa etkili)	EU (86)	Aynen	Doz artırılırken dikkatli	Önerilmiyor
	US (115)	Aynen	Doz artırılırken dikkatli	Önerilmiyor
Exanatide (haftalık)	EU (77)	Aynen	Önerilmiyor, klinik deneyim sınırlı	Önerilmiyor
	US (77)	Aynen	Dikkatli kullanım	Önerilmiyor
Lixisenatide	EU (84)	Aynen	Dikkatli kullanım	Önerilmiyor, klinik deneyim sınırlı
	US	—	—	—

veya metformin+sulfonilüre/glitazon tedavisinin 24/26/30 haftayı içeren çalışmalarında birbirine benzer oranlarda HbA1c (%0,6–1,9) düzeylerinde azalma sağlamışlardır^{43,57,58}. GLP-1RA'lar karşılaştırıldığında; liraglutide 1,8 mg uygulamasında HbA1c düzeylerinde daha fazla azalma sağladığı görülmüştür^{59,60}.

Exanatide ve liraglutide kullanan hastada veya ailesinde medüller tiroid kanser veya multipl endokrin neoplazi sendrom tip 2 olanlarda kullanılmaz^{49,54,55}. DPP-4 inhibitörleri kullananlarda deri lezyonları bildirilmiştir^{61–65}. Bunların deri bozuklukları yönünden takibi önerilmektedir^{61–64}.

Pankreatit ve Pankreas Kanseri

GLP-1RA ve DPP-4 inhibitörlerin özellikle uzun süre kullanımında, kronik pankreatit ve pankreas kanseri oluşturma potansiyeli endişe yaratmaktadır⁶⁶. Liraglutide faz 3 çalışmasında pankreatit riskinin hafifçe arttığı ancak bunun T2DM hastalarda görülen orandan düşük olduğu bildirilmiştir^{55,67}. Sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin ve exanatide bağlı akut pankreatit vakaları bildirilmiştir^{61–63}. Pankreatitten

şüphelenildiğinde GLP-1 RA ve DPP-4 inhibitörleri kullanımı durdurulmalıdır^{55,61–64,68–72}.

Böbrek Yetmezliği

GLP-1RA tedavisinde bildirilen akut böbrek yetmezliği vaka sayısı azdır^{73–77}. DPP-4 inhibitörleri kullanımında son derece nadirdir⁷⁸. Sitagliptin, saxagliptin ve vildagliptin büyük oranda böbrekten atılırlar. Bundan dolayı orta-ağır böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlanması gerekmektedir^{61–63} (Tablo 2). Linagliptin büyük oranda böbrek dışı yolla atıldığından böbrek yetmezliğinin tüm evrelerinde doz ayarı yapılmadan kullanılabilir^{61,64}. Exanatide özellikle böbrekle atıldığından ağır böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır^{49,72}. Avrupa da sınırlı veri nedeniyle liraglutide orta-ağır böbrek yetmezliğinde kullanılmamaktadır (Tablo 2).⁵⁵

GLP-1RA ile DPP-4 inhibitörlerin, yaşlı (≥ 75 yaş), çocuk (< 18 yaş), gebe, emzirme dönemi ve karaciğer yetmezliğinde kullanılması konusunda sınırlı veri bulunduğu için, bunlarda kullanımı önerilmemektedir^{46,55,61–64,68–71}.

Hekimler, hastanın HbA1c düzeylerinin hedefe varmasında yaklaşık %1,5 oranında azalmanın yeterli olacağını düşündüklerinde, uygulama kolaylığı ve uygun ücretten dolayı, DPP-4 inhibitörlerini tercih etmektedirler. Obez veya hafif kilolu hastalar kilo vermek istediklerinde, HbA1c düzeylerinde beklenen düşme az oranda ise, GLP-1RA tercih edilmektedir. Kalp yetmezliği tanısı olan hastaların önemli oranda kilo verdiklerinde mortalite riskinin arttığı analizlerde görülmüştür. Bundan dolayı obez ve kalp yetmezlikli hastalarda GLP-1 RA tercih edilirken iyi takip edilmesi gerekir. Bu hastalarda DPP-4 inhibitörleri kullanımında kilo kaybı önemli oranda olmadığından risk azdır⁷⁹.

GLP-1 RA'ların kullanımında en sık görülen yan etkiler bulantı, kusma ve ishaldir⁸⁰. Bulantı tedavisinin başlangıcında görülür ve genelde geçicidir. Bazen de bu yan etki doz azaltılarak sınırlandırılmaya çalışılır^{55,72}. DPP-4 inhibitörlerinin önemli avantajları daha az oranda bulantıya neden olması ve oral kullanılmasıdır. DPP-4 inhibitörlerin yan etki profili plasebo grubuyla benzer şekilde başağrısı ve nazofarenjittir (Tablo 1).⁸¹

Tüm dünyada glukoz kontrolünü daha iyi yapabilmek için yeni ve aynı zamanda güvenli kullanılabilecek tedaviler araştırılmaktadır. Geleneksel oral antidiyabetik tedavilerle, çoğu zaman sınırlı glisemik kontrol sağlanmasıyla birlikte, kilo alımı ve hipoglisemi gibi yan etkiler görülmektedir. Oral antidiyabetiklerle hedefe ulaşamamış durumlarda inkretinlerle başarı sağlandığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Böbrek fonksiyonları tedavi başlamadan önce mutlaka değerlendirilmelidir. Aynı zamanda pankreatit semptomları ve hipersensitivite reaksiyonları açısından takip edilmelidir.

Kaynaklar

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
2. Stonehouse AH, Darsow T, Maggs DG. Incretin-based therapies. *J Diabetes* 2012;4:55-67.
3. McIntosh CH, Demuth HU, Pospisilik JA, Pederson R. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: how do they work as new antidiabetic agents? *Regul Pept* 2005;128:159-65.
4. Creutzfeldt W. The incretin concept today. *Diabetol* 1979;16:75-85.
5. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:492-8.

6. Holst JJ. Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture. *Diabetol* 2006;49:253-60.
7. Eissele R, Göke R, Willemer S, Harthus HP, Vermeer H, Arnold R, et al. Glucagon-like peptide-1 cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rat, pig and man. *Eur J Clin Invest* 1992;22:283-91.
8. Deacon CF, Pridal L, Klarskov L, Olesen M, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 undergoes differential tissue-specific metabolism in the anesthetized pig. *Am J Physiol* 1996;271:458-64.
9. Vilsboll T, Agersø H, Krarup T, Holst JJ. Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:220-4.
10. Deacon CF, Nauck MA, Meier J, Hücking K, Holst JJ. Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3575-81.
11. Vilsboll T, Agersø H, Lauritsen T, Deacon CF, Aaboe K, Madsbad S, et al. The elimination rates of intact GIP as well as its primary metabolite, GIP 3-42, are similar in type 2 diabetic patients and healthy subjects. *Regul Pept* 2006;137:168-72.
12. Deacon CF, Johnsen AH, Holst JJ. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an Nterminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:952-7.
13. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH2-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes* 1995;44:1126-31.
14. Holst JJ, Deacon CF. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. *Diabetes* 1998;47:1663-70.
15. Elliott RM, Morgan LM, Tredger JA, Deacon S, Wright J, Marks V. Glucagon-like peptide-1(7-36)amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute post-prandial and 24-h secretion patterns. *J Endocrinol* 1993;138:159-66.
16. Orskov C, Wettergren A, Holst JJ. Secretion of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide correlates with insulin secretion in normal man throughout the day. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:665-70.
17. Ahren B, Carr RD, Deacon CF. Incretin hormone secretion over the day. *Vitam Horm* 2010;84:203-20.
18. Deacon CF. What do we know about the secretion and degradation of incretin hormones? *Regul Pept* 2005;128:117-24.
19. Lindgren O, Mari A, Deacon CF, Carr RD, Winzell MS, Vikman J, et al. Differential islet and incretin hormone responses in morning versus afternoon after standardized meal in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2887-92.
20. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterol* 2007;132:2131-57.
21. Schirra J, Nicolaus M, Roggel R, Katschinski M, Storr M, Woerle HJ, et al. Endogenous glucagon-like peptide 1 controls endocrine pancreatic secretion and antropyloro-duodenal motility in humans. *Gut* 2006;55:243-51.

22. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R, Holst JJ, Orskov C, Ritzel R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol* 1997;273:981–8.
23. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, Näslund E, Beglinger C, Hellström PM, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1(7–36)amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4382–9.
24. Madsbad S, Krarup T, Deacon CF, Holst JJ. Glucagon-like peptide receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of diabetes: a review of clinical trials. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:491–9.
25. Muscelli E, Mari A, Casolaro A, Camastra S, Seghieri G, Gastaldelli A, et al. Separate impact of obesity and glucose tolerance on the incretin effect in normal subjects and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008;57:1340–8.
26. Knop FK, Aaboe K, Vilsboll T, Volund A, Madsbad S, Holst JJ, et al. Reduced incretin effect in obese subjects with normal glucose tolerance as compared to lean control subjects. *Diabetes* 2008;57:410.
27. Carr RD, Larsen MO, Jelic K, Lindgren O, Vikman J, Holst JJ, et al. Secretion and dipeptidyl peptidase-4-mediated metabolism of incretin hormones after a mixed meal or glucose ingestion in obese compared to lean, nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:872–8.
28. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3717–23.
29. Vollmer K, Holst JJ, Baller B, Ellrichmann M, Nauck MA, Schmidt WE, et al. Predictors of incretin concentrations in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Diabetes* 2008;57:678–87.
30. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetol* 1986;29:46–52.
31. Bagger JJ, Knop FK, Lund A, Vestergaard H, Holst JJ, Vilsbøll T. Impaired regulation of the incretin effect in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:737–45.
32. Chiniwala N, Jabbar S. Management of diabetes mellitus in the elderly. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18:148–52.
33. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009;15:540–59.
34. Ghatak SB, Patel DS, Shanker N, Srivastava A, Deshpande SS, Panchal SJ. Alogliptin: a novel molecule for improving glycemic control in type II diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev* 2010;6:410–21.
35. Hollander PA, Kushner P. Type 2 diabetes comorbidities and treatment challenges: rationale for DPP-4 inhibitors. *Postgrad Med* 2010;122:71–80.
36. Bock G, Dalla Man C, Micheletto F, Basu R, Giesler PD, Laugen J, et al. The effect of DPP-4 inhibition with sitagliptin on incretin secretion and on fasting and postprandial glucose turnover in subjects with impaired fasting glucose. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:189–96.
37. Tibaldi J. Importance of postprandial glucose levels as a target for glycemic control in type 2 diabetes. *South Med J* 2009;102:60–6.
38. Januvia™(sitagliptin) tablets [package insert]. Whitehouse Station, NJ, Merck and Co Inc; 2012.
39. Tradjenta™(linagliptin) tablets [package insert]. Ridgefield, CT. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc; 2011.
40. Pattzi HM, Pitale S, Alpizar M, Bennett C, O'Farrell AM, Li J, et al. Dutogliptin, a selective DPP4 inhibitor, improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre trial. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:348–55.
41. Drucker D, Buse J, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, noninferiority study. *Lancet* 2008;372:1240–50.
42. Buse J, Nauck M, Forst T, Sheu WH, Shenouda SK, Heilmann CR, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet* 2013;381:117–24.
43. Rosenstock J, Raccach D, Koranyi L, Maffei L, Boka G, Miossec P, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care* 2013;36:2945–51.
44. Pratley R, Nauck M, Barnett A, Feinglos MN, Ovalle F, Harman-Boehm I, et al. Once weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:289–97.
45. Wysam C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care* 2014;37:2159–67.
46. Buse J, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, 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.
47. Blevins T, Pullman J, Malloy J, Yan P, Taylor K, Schulteis C, et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1301–10.
48. Göke R, Fehmman HC, Linn T, Schmidt H, Krause M, Eng J, et al. Exendin-4 is a high potency agonist and truncated exendin-(9–39)-amide an antagonist at the glucagon-like peptide 1-(7–36)-amide receptor of insulin-secreting beta-cells. *J Biol Chem* 1993;268:19650–5.

49. Amylin Pharmaceuticals. Bydureon PI. http://documents.bydureon.com/Bydureon_PI.pdf Accessed May 2013.
50. Agersø H, Jensen LB, Elbrønd B, Rolan P, Zdravkovic M. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men. *Diabetol* 2002;45:195–202.
51. Herman GA, Bergman A, Liu F, Stevens C, Wang AQ, Zeng W et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of the oral DPP-4 inhibitor sitagliptin in middle-aged obese subjects. *J Clin Pharmacol* 2006;46:876–86.
52. He YL, Serra D, Wang Y, Campestrini J, Riviere GJ, Deacon CF, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:577–88.
53. DeYoung MB, MacConell L, Sarin V, Trautmann M, Herbert P. Encapsulation of exenatide in poly-(D, L-lactide-co-glycolide) microspheres produced an investigational long-acting once-weekly formulation for type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:1145–54.
54. Sanofi-aventis. Lixisenatide SPC. Lixisenatide summary of product characteristics. <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register>. Accessed May 2013.
55. Knudsen LB, Nielsen PF, Huusfeldt PO, Johansen NL, Madsen K, Pedersen FZ, et al. Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once Daily administration. *J Med Chem* 2000;43:1664–9.
56. Gerich J. DPP-4 inhibitors: what may be the clinical differentiators? *Diabetes Res Clin Pract* 2012;90:131–40.
57. Davidson J. Advances in therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Cleve Clin J Med* 2009;76:28–38.
58. Madsbad S. Exenatide and liraglutide: different approaches to develop GLP-1 receptor agonists (incretin mimetics)-preclinical and clinical results. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:463–77.
59. Bolli G, Munteanu M, Dotsenko S, Niemoeller E, Boka G, Wu Y, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once-daily versus placebo in patients with type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled on met-formin (GetGoal-F1) [Abstract]. *Diabetologia* 2011;54:316–7.
60. Novo Nordisk. Victoza PI. <http://www.novo-pi.com/victoza.pdf> Accessed May 2013.
61. Merck Sharp & Dohme Corp. Januvia SPC. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf Accessed May 2013.
62. Bristol-Myers Squibb. Onglyza SPC. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf Accessed May 2013.
63. Novartis Galvus SPC. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC5000020327.pdf Accessed May 2013.
64. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Trajenta SPC. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002110/WC5001155745.pdf Accessed May 2013.
65. Nakatani K, Kurose T, Hyo T, Watanabe K, Yabe D, Kawamoto T, et al. Drug-induced generalized skin eruption in a diabetes mellitus patient receiving a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor plus metformin. *Diabetes Ther* 2012;3:14.
66. Nauck MA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: the benefits by far outweigh the potential risks. *Diabetes Care* 2013;36:2126–32.
67. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis observed in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:834–8.
68. Houlden R, Ross S, Harris S, Yale JF, Sauriol L, Gerstein HC. Treatment satisfaction and quality of life using an early insulinization strategy with insulin glargine compared to an adjusted oral therapy in the management of type 2 diabetes: the Canadian INSIGHT Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78:254–8.
69. Pratley R, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et al. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. *Int J Clin Pract* 2011;65:397–407.
70. Gerich J. Pathogenesis and management of postprandial hyperglycemia: role of incretin-based therapies. *Int J Gen Med* 2013;6:877–95.
71. Stonehouse A, Walsh B, Cuddihy R. Exenatide once-weekly clinical development: safety and efficacy across a range of background therapies. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:1063–9.
72. Amylin Pharmaceuticals. Byetta PI. http://documents.byetta.com/Byetta_PI.pdf Accessed May 2013.
73. Lopez-Ruiz A, del Peso-Gilsanz C, Meoro-Aviles A, Palao JS, Andreu A, Cabezuolo J, et al. Acute renal failure when exenatide is co-administered with diuretics and angiotensin II blockers. *Pharm World Sci* 2010;32:559–61.
74. Kaakeh Y, Kanjee S, Boone K, Sutton J. Liraglutide- induced acute kidney injury. *Pharmacotherapy* 2012;32:7–11.
75. Nandakoban H, Furlong TJ, Flack JR. Acute tubulointerstitial nephritis following treatment with exenatide. *Diabet Med* 2013;30:123–5.
76. Weise WJ, Sivanandy MS, Block CA, Comi RJ. Exenatide-associated ischemic renal failure. *Diabetes Care* 2009;32:22–3.
77. Kuehn B. Exenatide and kidney function. *JAMA* 2009;302:2644.
78. Leibovitz E, Gottlieb S, Goldenberg I, Gevriellov-Yusim N, Matetzky S, Gavish D. Sitagliptin pretreatment in diabetes patients presenting with acute coronary syndrome: results from the Acute Coronary Syndrome Israeli Survey (ACSIS). *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:53.
79. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev* 2012;33:187–215.
80. Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. *Diabetes Care* 2011;34:279–84.
81. Dicker D. DPP-4 inhibitors: impact on glycemic control and cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 2011;34:276–8.