

Lek. Iwona Solecka

Klinika Chorób Metabolicznych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Kierownik Kliniki: prof. dr n. med. Maciej Małecki

Porównanie terapii wildagliptyną i metforminą oraz glimepirydem i metforminą u pacjentów z cukrzycą typu 2 – komentarz do badania koreańskiego

Prezentowane badanie oceniające terapię wildagliptyną i metforminą oraz glimepirydem i metforminą było randomizowanym, otwartym badaniem porównawczym, do którego włączono 106 pacjentów z cukrzycą typu 2 dotychczas nie leczoną lub leczoną przez maksymalnie 6 miesięcy doustnym lekiem hipoglikemizującym w monoterapii (glimepiryd 2-4mg lub metformina 500-1000mg), z poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA1c) 7% lub więcej.^[1] Pacjenci zostali zrandomizowani do 2 grup: pierwszej otrzymującej 50mg wildagliptyny 2 razy dziennie (n=54) oraz drugiej, w której chorzy otrzymywali glimepiryd w dawce 2mg 2 razy dziennie (n=52). W obu grupach stosowano ponadto metforminę w dawce 500mg 2 razy dziennie. Okres obserwacji wyniósł 32 tygodnie.

Prezentowane badanie oceniające terapię wildagliptyną i metforminą oraz glimepirydem i metforminą było randomizowanym, otwartym badaniem porównawczym, do którego włączono 106 pacjentów z cukrzycą typu 2 dotychczas nie leczoną lub leczoną przez maksymalnie 6 miesięcy doustnym lekiem hipoglikemizującym w monoterapii (glimepiryd 2-4mg lub metformina 500-1000mg), z poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA1c) 7% lub więcej.^[1] Pacjenci zostali zrandomizowani do 2 grup: pierwszej otrzymującej 50mg wildagliptyny 2 razy dziennie (n=54) oraz drugiej, w której chorzy otrzymywali glimepiryd w dawce 2mg 2 razy dziennie (n=52). W obu grupach stosowano ponadto metforminę w dawce 500mg 2 razy dziennie. Okres obserwacji wyniósł 32 tygodnie.

Badacze koreańscy wykazali porównywalne pomiędzy grupami obniżenie poziomu HbA1c, glikemii na czczo i glikemii popołudniowej. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli w punkcie końcowym poziom HbA1c <7% był także porównywalny: w grupie stosującej wildagliptynę z metforminą wyniósł 50,1%, a w grupie leczonej glimepirydem i metforminą – 56%. W analizie podgrup w zależności od poziomu HbA1c w punkcie wyjściowym obie strategie terapeutyczne były tak samo skuteczne w obniżaniu HbA1c we wszystkich kategoriach, jednak największą redukcję HbA1c wykazano w grupie pacjentów z najwyższym wyjściowym poziomem HbA1c.

W 32 tygodniu zaobserwowano istotne zwiększenie się masy ciała w grupie stosującej glimepiryd z metforminą w porównaniu

do grupy stosującej wildagliptynę z metforminą. Całkowita częstość incydentów hipoglikemii była 10-krotnie wyższa w grupie leczonej terapią skojarzoną za pomocą glimepirydu i metforminy (10 pacjentów versus 1 osoba w grupie leczonej wildagliptyną i metforminą). Tylko u jednego chorego, który był leczony glimepirydem z metforminą, wystąpił epizod ciężkiej hipoglikemii wymagający pomocy lekarskiej z powodu utraty przytomności. W grupie stosującej metforminę z wildagliptyną obserwowano częste działania niepożądane z przewodu pokarmowego w postaci nudności, wymiotów i biegunki.

Wildagliptyna jest lekiem działającym na układ inkretynowy. Mianem inkretyn określa się hormony wydzielane przez komórki endokrynne jelita, odgrywające istotną rolę w homeosta-

zie gospodarki węglowodanowej.^[2] Wydzielane są one w odpowiedzi na bodziec glikemiczny po doustnym spożyciu pokarmu. Wykazano, że wydzielanie insuliny jest znacznie większe po doustnym podaniu glukozy niż po jej podaniu dożylnym (przy osiągnięciu takiego samego stężenia glukozy). Zjawisko to nazwano efektem inkretynowym. U osób zdrowych efekt inkretynowy odpowiada za 50-70% odpowiedzi insulinowej na posiłek. Upośledzenie tego mechanizmu ma istotne znaczenie w patogenezie cukrzycy typu 2.^[3] Głównymi mediatorami efektu inkretynowego są hormony inkretynowe: glukozależny peptyd insulinotropowy (glucose-dependent insulinotropic peptide-1 – GIP) oraz glukagonopodobny peptyd 1 (glukagon-like peptide-1 – GLP-1). Wykazano, że u chorych na cukrzycę typu 2 sekrecja GLP-1 jest upośledzona, podczas gdy wydzielanie GIP pozostaje bez zmian. Egzogenny GIP wywiera niewielki efekt insulinotropowy w porównaniu z GLP-1, który odpowiada za stymulację wydzielania insuliny zależną od glukozy i supresję wydzielania glukagonu. Ponadto opóźnia opróżnianie żołądka oraz zmniejsza apetyt. GIP i GLP-1 poprzez swoje receptory zwiększają transkrypcję genu insuliny oraz biosyntezę tego hormonu, a także powodują proliferację komórek β u zwierząt i warunkują ich oporność na apoptozę.^[4] GLP-1 cechuje krótki okres półtrwania (ok. 2 min), który jest wynikiem jego szybkiego rozkładu przez enzym dipeptydylopeptydazę-IV (DPP-IV). Powyższe fakty skłoniły do poszukiwania substancji poprawiających zaburzoną u chorych na cukrzycę typu 2 efekt inkretynowy.^[5] Poszukiwania te doprowadziły do wprowadzenia dwóch grup leków: analogów GLP-1 opornych na działanie DPP-IV oraz inhibitorów DPP-IV, które

przedłużają działanie endogennego GLP-1, zwanych gliptynami. Zablockowanie aktywności DPP-IV zwiększa stężenie i wydłuża okres półtrwania endogennego GLP-1, a w efekcie nasila jego działanie biologiczne (glukozależną sekrecję insuliny i zahamowanie wydzielania glukagonu), doprowadzając do obniżenia glikemii i supresji wątrobowej glukoneogenezy.^[2] Poza wpływem na wydzielanie insuliny i glukagonu działanie tych leków charakteryzuje zachowanie masy komórek β poprzez aktywację ich proliferacji oraz zahamowanie apoptozy.^[6] W porównaniu do analogów GLP-1 gliptyny nie opóźniają opróżniania żołądka, nie powodują nudności i wymiotów, mają obojętny wpływ na masę ciała. Prawdopodobnie wynika to z faktu, że w sposób umiarkowany stabilizują poposiłkowe stężenie GLP-1.^[7]

Wildagliptyna, jeden z doustnych inhibitorów DPP-IV, została zarejestrowana do leczenia niedostatecznie wyrównanej cukrzycy typu 2 w monoterapii i w skojarzeniu z innymi lekami doustnymi. W skojarzeniu z metforminą i tiazolidinedionem jest stosowana w dawce 50mg dwa razy na dobę, a w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika w dawce 50mg raz dziennie. W niektórych krajach Europy (w Polsce od 2007 r.) zarejestrowany jest preparat złożony 50mg wildagliptyny i metforminy w dawce 850mg lub 1000mg.

W wielu randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że wildagliptyna w dawce 50mg raz lub dwa razy dziennie wywołuje istotny statystycznie i klinicznie efekt obniżenia poziomu HbA1c, glikemii na czczo oraz glikemii poposiłkowej. Lek jest skuteczny w monoterapii, a także w połączeniu z metforminą, tiazolidinedionem, pochodną sulfonilomocznika oraz insuliną.

W badaniu porównującym skuteczność wildagliptyny (100mg na

dobę) i metforminy (w dawce dostosowywanej, do 2000mg na dobę) u chorych z dotychczas nie leczoną cukrzycą typu 2, z wyjściowym poziomem HbA1c 7,5-11% wykazano podobną skuteczność obu leków w monoterapii.^[8] Oba leki doprowadziły do szybkiego spadku HbA1c ze średniego wyjściowego poziomu 8,7% już po 12. tygodniach, a efekt ten utrzymywał się przez rok. Na końcu okresu obserwacji w obu grupach uzyskano spadek poziomu HbA1c, istotnie większy w grupie leczonej metforminą. Wildagliptyna nie miała wpływu na masę ciała, natomiast w grupie stosującej metforminę zaobserwowano jej zmniejszenie się. Częstość działań niepożądanych wyniosła 70,1% versus 75,4% w grupie leczonej wildagliptyną i metforminą odpowiednio, głównie z powodu działań niepożądanych z przewodu pokarmowego, takich jak nudności, biegunka, ból brzucha, związanych ze stosowaniem metforminy. Częstość hipoglikemii była podobna w obu grupach i nie przekraczała 1%. Podobne wyniki uzyskano w badaniu oceniającym skuteczność wildagliptyny (100mg na dobę) i metforminy (w dawce dostosowywanej aż do 1500mg/d) u chorych w wieku ≥ 65 lat, z dotychczas nie leczoną farmakologicznie cukrzycą typu 2.^[9] Średni wiek uczestników badania wynosił 71 lat, czas trwania cukrzycy – 3 lata, a średni wyjściowy poziom HbA1c 7,7%. Po 24. tygodniach obserwacji uzyskano spadek poziomu HbA1c o $-0,64 \pm 0,07\%$ w grupie leczonej wildagliptyną i o $-0,75 \pm 0,07\%$ w grupie leczonej metforminą. Wildagliptyna nie miała wpływu na masę ciała, podczas gdy w grupie metforminy zaobserwowano jej istotny spadek. Częstość działań niepożądanych wyniosła 44,3 i 50,3% u pacjentów otrzymujących odpowiednio wildagliptynę i metforminę. Czę-

stość działań niepożądanych z przewodu pokarmowego była istotnie wyższa podczas stosowania terapii metforminą w porównaniu do terapii wildagliptyną. Częstość epizodów hipoglikemii wyniosła 0% w grupie wildagliptyny i 1,2% w grupie metforminy. Wildagliptyna okazała się być równie skuteczną opcją terapeutyczną co metformina u chorych w starszym wieku, prowadzącą do podobnej poprawy wyrównania metabolicznego, przy lepszej tolerancji leku.

Skuteczność wildagliptyny (50mg raz dziennie) w połączeniu ze stałą dawką metforminy (1500-3000mg/d przez ≥ 3 miesiące) po raz pierwszy wykazano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy, trwającym 12 tygodni z 40-tygodniowym przedłużeniem.^[10] Wyjściowy poziom HbA1c średnio wynosił 7,6% u osób, które otrzymywały wildagliptynę i 7,8% u osób, które otrzymywały placebo w połączeniu z dotychczasowym leczeniem stabilną dawką metforminy. Po 52. tygodniach terapii wykazano istotną statystycznie różnicę w poziomie HbA1c na korzyść grupy stosującej wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą. Różnica ta odzwierciedlała początkowy spadek HbA1c o 0,6% u pacjentów otrzymujących wildagliptynę przez 12 tygodni oraz niewielki wzrost HbA1c o $\sim 0,1\%$ w grupie otrzymującej placebo. Po kolejnych 40. tygodniach kontrola glikemii pogorszyła się w grupie otrzymującej placebo, natomiast w grupie leczonej wildagliptyną nie zmieniła się istotnie. W grupie wildagliptyny w porównaniu z placebo zaobserwowano również spadek glikemii na czczo i glikemii poposiłkowej. Tę poprawę wyrównania metabolicznego można przypisać zarówno zwiększonej sekrecji insuliny jak i zmniejszonemu zapotrzebowaniu na insulinę

z powodu zwiększonej insulinowrażliwości.^[11]

W kolejnym, większym, 24-tygodniowym badaniu III fazy oceniano działanie wildagliptyny w dawce 50mg raz dziennie i 2 razy dziennie w porównaniu do placebo w terapii skojarzonej u chorych z cukrzycą typu 2, z niewystarczającą kontrolą glikemii (HbA1c 7,5-11%) na stabilnej dawce metforminy (≥ 1500 mg/d).^[12] W tym badaniu wyjściowy średni poziom HbA1c wynosił 8,3% w grupie otrzymującej placebo i 8,4% w obu grupach otrzymujących wildagliptynę. Po 24. tygodniach różnica pomiędzy grupami w Δ HbA1c (wildagliptyna-placebo) wyniosła $-0,7 \pm 0,1\%$ w przypadku dawki 50mg raz dziennie oraz $-1,1 \pm 0,1\%$ przypadku dawki 50mg 2 razy dziennie. Stwierdzono również istotne i zależne od dawki obniżenie glikemii na czczo. Wildagliptyna w obu stosowanych dawkach istotnie obniżyła glikemię poposiłkową, a także poprawiła funkcję komórki β .

Różnica w HbA1c pomiędzy dwoma dawkami wildagliptyny wydaje się wynikać z dodatkowego obniżenia glikemii na czczo przy jej większej dawce. Redukcja glikemii na czczo przy dawce 50mg wynika najprawdopodobniej z poprawy stanu metabolicznego, co jest związane z poprawą tolerancji glukozy. Dodatkowo redukcja przy dawce 50mg 2 razy dziennie jest z kolei wynikiem zwiększonego, poabsorpcyjnego (a więc na czczo) stężenia insulinotropowego GLP-1.^[13] Wildagliptyna jest swoistym substratem dla enzymu dipeptydylopeptydazy IV (DPP-4).^[14] Lek wiąże się kowalencyjnie z miejscem katalitycznym enzymu i skutecznie blokuje przyłączanie endogennych substratów DPP-4, takich jak GLP-1 i GIP.^[15] Wildagliptyna zapobiega degradacji hormonów inkretynowych i zwiększa stężenie natywnych, insulinotropowych form GLP-1

i GIP. Co więcej, z powodu wolnej kinetyki połączenia wildagliptyna – DPP-4, lek skutecznie zwiększa poziom inkretyn nawet gdy jest niewykrywalny w surowicy^[16], a dawka 50mg 2 razy dziennie zwiększa poziom natywnego GLP-1 w trakcie dnia i w nocy, z ponad dwukrotnym wzrostem GLP-1 na czczo.^[17] Zwiększone stężenie GLP-1 u pacjentów leczonych wildagliptyną wywołuje metabolicznie korzystne efekty.^[15,18,19] Podwyższony insulinotropowy (natywny) GLP-1 zwiększa zależną od glukozy sekrecję insuliny i hamuje wydzielanie glukagonu.^[20]

W kolejnym badaniu III fazy porównano wildagliptynę 50mg 2 razy dziennie z pioglitazonem 30mg raz dziennie w terapii skojarzonej ze stałą dawką metforminy (≥ 1500 mg/d). Badanie trwało 52 tygodnie.^[21] ale analiza przeprowadzona w 24. tygodniu terapii^[22] wykazała podobną skuteczność wildagliptyny w porównaniu do pioglitazonu. Pioglitazon spowodował większy spadek glikemii na czczo niż wildagliptyna, ale tylko w grupie pioglitazonu stwierdzono istotny wzrost masy ciała. Po 52. tygodniach kontrola glikemii pogorszyła się nieznacznie w obu grupach, tak, że zmiana HbA1c w stosunku do poziomu wyjściowego (8,4% w obu grupach) wyniosła $-0,6\%$ zarówno u pacjentów otrzymujących wildagliptynę 50mg 2 razy dziennie z metforminą (średnia dawka 2032mg/d), jak i u chorych leczonych pioglitazonem 30mg raz dziennie z metforminą (średnia dawka dobową 2008mg). Po 52. tygodniach masa ciała zwiększyła się istotnie w grupie pioglitazonu, ale nie w grupie wildagliptyny.^[21] Warto zauważyć, że wildagliptyna, podobnie jak tiazolidinediony, zmniejsza lipolizę w stanie głodu^[17], redukuje gromadzenie trójglicerydów w mięśniach i wątrobie. Zmniejszona lipoliza prowa-

dzi do gromadzenia lipidów przy stosowaniu tiazolidinedionów^[23], w przeciwieństwie do wildagliptyny. Dzieje się tak prawdopodobnie z powodu zwiększonej mobilizacji i oksydacji lipidów w okresie poposiłkowym w trakcie stosowania wildagliptyny^[24] i może wyjaśniać różny wpływ na masę ciała wywierany przez wildagliptynę i pioglitazon. Innym mechanizmem zapobiegającym zwiększaniu się masy ciała podczas terapii wildagliptyną jest zmniejszona absorpcja lipidów, którą odzwierciedla obniżony poziom chylomikronów.^[25] Prawdopodobnym mediatorem tych działań wildagliptyny jest GLP-1.^[13]

Podobnie jak omawiane badanie koreańskie, dwa inne porównywały skuteczność terapii wildagliptyną (50mg 2 razy dziennie) i glimepirydem (w dawce do 6mg/d)^[26,27] oraz gliklazydem (w dawce do 320mg/d)^[28] u pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie wyrównaną na monoterapii metforminą w stałej dawce ≥ 1500 mg/d.

Do pierwszego, 2-letniego badania włączono pacjentów ze stosunkowo niskim poziomem HbA1c (średnio 7,3%). Analiza przeprowadzona po 52. tygodniach terapii^[26] wykazała, że terapia wildagliptyną była tak samo skuteczna jak terapia glimepirydem, a zdecydowanie bardziej istotną redukcję HbA1c obserwowano w podgrupie chorych z jej wyjściowym poziomem $>8\%$ (średnio 8,4%). W tej podgrupie po 52. tygodniach średnia zmiana HbA1c w porównaniu do poziomu wyjściowego wyniosła $-0,9\%$ u chorych leczonych wildagliptyną i $-1,0\%$ u pacjentów stosujących glimepiryd. Najbardziej znaczącymi różnicami pomiędzy dwoma lekami w tym badaniu były: przyrost masy ciała w grupie glimepirydu, niewielka, ale statystycznie istotna poprawa parametrów lipidowych w grupie wildagliptyny

oraz ponad 10-krotnie większa liczba hipoglikemii w grupie glimepirydu. W 2010 r. opublikowano 2-letnie wyniki tego badania.^[29] Średnia zmiana HbA1c w porównaniu do poziomu wyjściowego wyniosła po 104 tygodniach $-0,1\%$ zarówno u pacjentów otrzymujących wildagliptynę, jak i glimepiryd. Oczywiście zatem jest, że pomimo ciągłego stosowania terapii skojarzonej wildagliptyną lub glimepirydem w połączeniu z metforminą, nastąpiło pogorszenie wyrównania metabolicznego, pomimo że początkowy efekt utrzymywał się dłużej przy terapii wildagliptyną. To pogorszenie kontroli glikemii, bardziej wyrażone w grupie pochodnej sulfonilomocznika, pozostaje w zgodzie z faktem, że insulinooporność pomiędzy poziomem wyjściowym a 104 tygodniem zwiększyła się w obu grupach terapeutycznych, ale wzrost ten był istotnie większy w grupie glimepirydu w porównaniu do wildagliptyny. Glikemia poposiłkowa zmniejszyła się w zbliżonym stopniu w obu grupach, ale poposiłkowe poziomy insuliny wzrosły w większym stopniu w grupie glimepirydu, podczas gdy wildagliptyna zahamowała wydzielanie glukagonu, a jego sekrecja wzrosła przy stosowaniu glimepirydu. Różnice w masie ciała i częstości epizodów hipoglikemii zostały utrzymane pomiędzy grupami w trakcie 2. lat trwania badania.^[29]

W badaniu porównującym wildagliptynę z gliklazydem w terapii skojarzonej z metforminą^[28] wyjściowy poziom HbA1c wynosił średnio 8,5% zarówno u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej wildagliptynę w dawce 50mg 2 razy dziennie, jak i do grupy gliklazydu w dawce do 320mg/d. Wildagliptyna okazała się tak samo skuteczna jak gliklazyd, z podobną redukcją poziomu HbA1c oraz zmniejszeniem glikemii na czczo po 52. ty-

godniach terapii. Prawdopodobnie z powodu stosunkowo wysokiego wyjściowego poziomu HbA1c całkowita częstość epizodów hipoglikemii była niska. Zarejestrowano 11 epizodów hipoglikemii w grupie gliklazydu i 6 epizodów w grupie wildagliptyny. Zgodnie z oczekiwaniami stwierdzono umiarkowany wzrost masy ciała w grupie chorych leczonych gliklazydem i nieistotny wzrost masy ciała w grupie chorych leczonych wildagliptyną.^[28]

Różnice pomiędzy pochodną sulfonilomocznika a wildagliptyną w odniesieniu do częstości epizodów hipoglikemii i oddziaływania na masę ciała wynikają z ich różnego wpływu na funkcje komórki β . Podczas gdy wildagliptyna, działając przez GLP-1, zwiększa insulinooporność komórek β i α trzustki^[30,31], pochodne sulfonilomocznika stymulują sekrecję insuliny niezależnie od poziomu glukozy^[32] oraz powodują nieprawidłowe wydzielanie glukagonu u chorych z hiperglikemią^[27], a hamują jego wydzielanie podczas hipoglikemii.^[33] Oddziaływanie pochodnych sulfonilomocznika na funkcje komórki β zatem promuje hipoglikemię, która następnie prowadzi do spożycia pokarmu i przyrostu masy ciała.

Badanie koreańskie, w którym stosowano wildagliptynę w dawce 100mg/d i glimepiryd 4mg/d w terapii skojarzonej ze stałą dawką metforminy^[11] potwierdza wyniki wyżej cytowanych prac. Badanie to jednak objęło niewielką liczbę uczestników i było badaniem otwartym, bez zaślepienia. Ocena skuteczności wildagliptyny w utrzymaniu wyrównania metabolicznego w czasie wymaga dalszych badań.

Opublikowana w grudniu 2011 r. metaanaliza 30. randomizowanych badań wykazała, że wildagliptyna w porównaniu z placebo obniża HbA1c średnio o $-0,77\%$ (95% CI) ($-0,95\%$ do -

0,58%) w dawce 100mg/d i średnio -0,58% (95% CI) (-0,72% do -0,44%) w dawce 50mg/d.^[34] Efekt ten był porównywalny z tiazolidinedionami, pochodnymi sulfonilomocznika i inhibitorami α -glukozydazy, ale mniejszy niż w przypadku metforminy. W porównaniu z placebo wildagliptyna w dawce 50mg/d nie miała wpływu na masę ciała, a w dawce 100mg/d powodowała niewielki jej wzrost [0,95kg (95% CI) 0,73-1,17kg].^[34]

Wildagliptyna w terapii skojarzonej z metforminą, w porównaniu do pochodnych sulfonilomocznika, wykazuje podobną skuteczność w kontroli wyrównania metabolicznego, charakteryzuje się dobrą tolerancją, brakiem wpływu na masę ciała i istotnie niższym ryzykiem hipoglikemii.

Piśmiennictwo:

- Hyun Jeong J, Tae Keun O. Comparison of Vildagliptin-Metformin and Glimepiride-Metformin Treatments in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Metab J* 2011;35:529-535.
- Znanięcka M, Rutkowska J, Bandurska-Stankiewicz E. Nowy kierunek w leczeniu cukrzycy - inkretynomimetyki oraz inhibitory DPP-4. *Przegląd Kardiodiabetologiczny* 2010; 5 (3, 4): 171-181.
- Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: 199-206.
- Li Y, Hansiota T, Yusta B. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J Biol Chem* 2003;278: 471-8.
- Gautier J-F, Choukem S-P, Gerard J. Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2008; 34: 65-72.
- Deacon CF. Therapeutic strategies based on glucagons-like peptide 1. *Diabetes* 2004; 53: 2181-9.
- Herman GA, Stevens C, Van Dyck K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, in healthy subjects: results from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with single oral dose. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 675-88.
- Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA1c over 1 year in drug-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2007; 24: 955-961.
- Schweizer A, Dejager S, Bosi E. Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2009; 11: 804-812.
- Ahren B, Gomis R, Standl E, Mills D, Schweizer A. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2874-2880.
- Ahren B, Pacini G, Foley JE, Schweizer A. Improved meal-related β -cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year. *Diabetes Care* 2005; 28: 1936-1940.
- Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007; 30: 890-893.
- Ahren B, Foley JE, Bosi E. Clinical evidence and mechanistic basis for vildagliptin's action when added to metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011; 13: 193-203, 2011.
- Villhauer EB, Brinkman JA, Naderi GB et al. 1-[[[3-(hydroxy-1-adamantyl) amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine: a potent, selective, and orally bioavailable dipeptidyl peptidase IV inhibitor with antihyperglycemic properties. *J Med Chem* 2003; 46: 2774-2789.
- Ahren B, Foley JE. The islet enhancer vildagliptin: mechanisms of improved glucose metabolism. *Int J Clin Pract Suppl* 2008; 159: 8-14.
- He YL, Serra D, Wang Y et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 577-588.
- Azuma K, Radikova Z, Mancino J et al. Measurements of islet function and glucose metabolism with the DPP-4 inhibitor vildagliptin in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 93: 459-464.
- Ahren B. Vildagliptin: novel pharmacological approach to treat type 2 diabetes. *Therapy* 2008; 5: 79-90.
- Drucker DJ. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterology* 2002; 122: 531-544.
- Balas B, Baig MR, Watson C et al. The dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin suppresses endogenous glucose production and enhances islet function after single dose administration in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1249-1255.
- Bolli G, Dotta F, Colin L, Minic B, Goodman M. Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 589-595.
- Bolli G, Dotta F, Rochotte E, Cohen SE. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 82-90.
- Mayerson AB, Hundal RS, Dufour S et al. The effects of rosiglitazone on insulin sensitivity, lipolysis, and hepatic and skeletal muscle triglyceride content in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 797-802.
- Boschmann M, Engeli S, Dobberstein K et al. Dipeptidyl-peptidase-IV inhibition augments postprandial lipid mobilization and oxidation in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 846-852.
- Matikainen N, Mänttari S, Schweizer A et al. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 2049-2057.
- Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 157-166.
- Ahren B, Foley JE, Ferrannini E et al. Changes in prandial glucagon levels after 2-year treatment with vildagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin monotherapy. *Diabetes Care* 2010; 33: 730-732.
- Filozof C, Gautier J-F. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabet Med* 2010; 27: 318-326.
- Matthews DR, Dejager S, Ahren B et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 780-789.
- Mari A, Scherbaum WA, Nilsson PM et al. Characterization of the influence of vildagliptin on model-assessed β -cell function in patients with type 2 diabetes and mild hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: 103-109.
- Ahren B, Schweizer A, Dejager S et al. Vildagliptin enhances islet responsiveness to both hyper- and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1236-1243.
- Hu S, Wang S, Dunning BE. Glucose-dependent and glucose-sensitizing insulinotropic effect of nateglinide: comparison to sulfonylureas and repaglinide. *Int J Exp Diabetes Res* 2001; 2: 63-72.
- Landstedt-Hallin L, Lins PE, Adamson U. Oral glibenclamide suppresses glucagon secretion during insulin-induced hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3140-3145.
- Cai L, Cai Y, Lu ZJ, Zhang Y, Liu P. The efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Pharm Ther*. 2011 Dec 22. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01323.x.