

NUOVI FARMACI PER LA TERAPIA DEL DIABETE MELLITO TIPO 2.

Le incretine e gli inibitori dell'enzima DiPeptidilPeptidasi-4 (DPP-4): effetti farmacologici, clinici e razionale d'uso

UMBERTO VALENTINI*, GERARDO MEDEA**

* U.O. Diabetologia, A.O. Spedali Civili di Brescia; ** Medico di Medicina Generale, SIMG Brescia

METABOLISMO ED EFFETTI FISIOLGICI DELLE "INCRETINE"

L'assunzione di cibo provoca la secrezione di numerosi ormoni intestinali che hanno effetti sulla motilità intestinale, la secrezione gastrica e pancreatica, la contrazione della colecisti e l'assorbimento dei nutrienti; alcuni di essi, inoltre, sono coinvolti nel metabolismo glucidico poiché stimolano la secrezione di insulina e per tale motivo sono detti "incretine" ¹.

Il GIP (*glucose-dependent insulintropic polypeptide*), è stato il primo tra questi ormoni ad essere purificato dall'intestino del maiale. Il GIP è un peptide di 42 aminoacidi, secreto nell'uomo dalle cellule K del digiuno, ma soprattutto del duodeno, in risposta all'ingestione di carboidrati e lipidi. Il GIP interagisce attraverso un suo specifico recettore e la sua attività nei pazienti con diabete di tipo 2 risulta ridotta ¹⁻³.

Successivamente è stata identificata e purificata una seconda incretina (GLP-1, *glucagon-like-peptide-1*), che è presente in due isoforme (GLP1 7-37, GLP1 7-36) ed è prodotto dalle L cellule nella porzione distale del digiuno e nel colon pochi minuti dopo l'assunzione di un pasto, probabilmente per stimoli endocrini e nervosi. La forma prodotta in quantità maggiore è il GLP1-7-36. Il GLP-1 è un prodotto del gene del glucagone, espresso non solo nelle α -cellule del pancreas, ma anche nelle cellule L della mucosa intestinale. In questa sede, il pro-glucagone subisce un diverso processo di clivaggio, per cui da esso non viene prodotto glucagone, come nelle isole, ma due peptidi (il GLP-1 e il GLP-2), che mostrano una sequenza simile al glucagone per il 50%. Il GLP-2 è un fattore di crescita della mucosa intestinale, mentre il GLP-1 agisce in vari modi sul metabolismo glucidico.

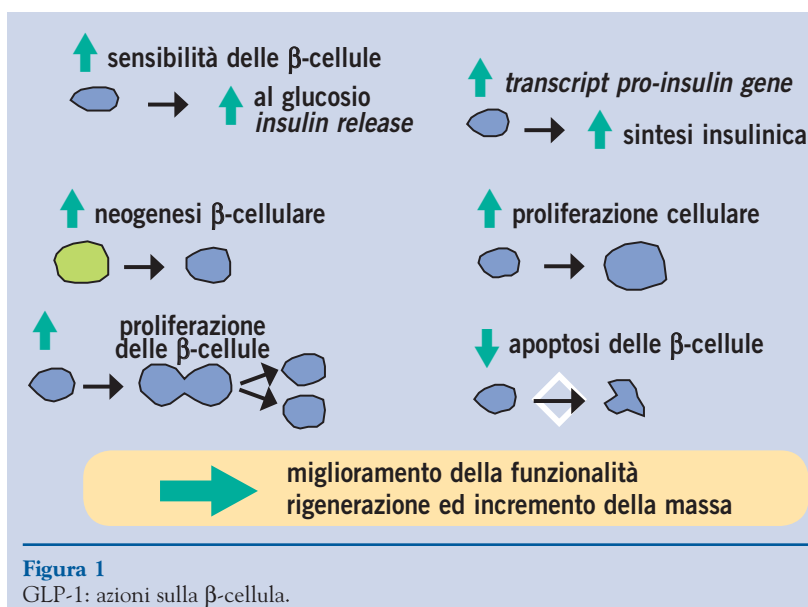
Le concentrazioni plasmatiche di GLP-1 sono basse durante le fasi di digiuno, ma raggiungono valori di 3-10 volte superiori rispetto alla basale entro pochi minuti dall'assunzione del cibo, anche se poi esso subisce una rapida degradazione da

parte dell'enzima dipeptidilpeptidasi-4 (DPP-4). Pertanto, il GLP-1 circolante biologicamente attivo rappresenta solo il 10-20% del GLP-1 plasmatico.

Il GLP-1 biologicamente attivo, si lega a recettori specifici sulle α e β cellule dell'insula pancreatica causando (Tab. I, Fig. 1) un'aumentata sintesi e secrezione dell'insulina e una maggior resistenza all'apoptosi cellulare (e quindi un'aumentata sopravvivenza cellulare). Il GLP-1 esercita anche altre azioni che influenzano il metabolismo dei carboidrati: inibisce, in modo glucosio dipendente, la secrezione di glucagone (preservando però la risposta del glucagone in caso di ipoglicemia), rallenta lo svuotamento gastrico e riduce l'assunzione di cibo.

Tabella I
Effetti sul metabolismo glucidico del GLP-1.

- Stimolazione della secrezione insulinica
- Riduzione della secrezione di glucagone
- Rallentamento dello svuotamento gastrico
- Riduzione dell'apoptosi β cellulare
- Sensazione di sazietà



L'effetto "incretina" è stato osservato, nell'uomo, in soggetti sottoposti a curva da carico orale di glucosio (OGTT): nei soggetti normali il carico orale di glucosio induce (a parità di valori glicemici) un aumento significativamente maggiore, circa il 50%, della secrezione insulinica rispetto all'infusione endovenosa di glucosio. Ciò vuol dire che, oltre la glicemia, altri fattori rilasciati dall'intestino durante il pasto, stimolano la secrezione di insulina: esattamente come avviene con le incretine ²³.

DIABETE DI TIPO 2 ED INCRETINE

Il diabete di tipo 2 è caratterizzato, da un punto di vista fisiopatologico, da:

- un'insulino-resistenza, rilevabile già molti anni prima dell'esordio dell'iperglicemia;
- un progressivo deficit secretivo di insulina che, porta questi pazienti;
- all'insulino-dipendenza (Fig. 2);
- un aumento della secrezione del glucagone.

Queste alterazioni sono dovute a specifiche disfunzioni delle α e β cellule presenti nelle isole pancreatiche (*Disfunzione delle cellule alfa e ...*, pag. 17).

Rispetto ai soggetti normali, inoltre, nei diabetici di tipo 2 si registra una ridotta secrezione di GLP-1, ad indicare che il deficit di questa incretina potrebbe contribuire alla patogenesi del diabete tipo 2 ^{12 13}.

Per tutti questi motivi appare razionale nella terapia del diabete tipo 2 l'uso di farmaci in grado di aumentare la produzione di insulina da parte delle β -cellule pancreatiche (effetto incretinico) o di agire in senso positivo sul progressivo decadimento della funzionalità pancreatica arrestando e/o ritardando l'apoptosi β -cellulare. Tali interventi possono essere attuati o attraverso la riduzione dell'effetto glico- e lipotossico oppure tramite un'azione diretta sulla β -cellula utilizzando, appunto, il GLP-1.

Tuttavia, la breve emivita del GLP-1 "nativo" (< 2 minuti dopo somministrazione per via endovenosa), dovuta all'azione della proteasi DPP-4, ne ha ostacolato l'uso clinico pratico ¹³⁻¹⁶.

La ricerca farmacologica ha permesso di superare questo ostacolo in due modi: con la sintesi di analoghi del GLP-1 (exenatide e liraglutide), ad emivita più lunga e somministrabili per via sottocutanea, e di farmaci in grado di inibire l'azione proteolitica del DPP-4 (sitagliptin, vildagliptin) somministrabili per os ¹⁷⁻²¹.

In questo articolo prenderemo in considerazione solamente gli inibitori dell'enzima DPP-4.

INIBITORI DPP-4: SITAGLIPTIN E VILDAGLIPTIN

Gli inibitori dell'enzima proteolitico DPP-4 hanno un effetto ipoglicemizzante aumentando le concentrazioni plasmatiche delle incretine: hanno quindi un meccanismo d'azione diverso dagli altri farmaci ipoglicemizzanti orali attualmente in commercio ²²⁻²⁶.

L'enzima DPP-4 fa parte di una famiglia di enzimi proteolitici che hanno substrati e funzioni diversi. Sebbene questo enzima sia diffuso in tutto il corpo e sia in grado di inattivare diverse proteine, i suoi substrati fisiologici sono le incretine (GIP e GLP-1).

La ricerca ha dimostrato che l'inibizione dell'enzima, è in grado di influenzare il metabolismo glucidico: nei topi con una riduzione genetica dell'attività del DPP-4, e quindi con elevate concentrazioni di GLP-1, aumentano la tolleranza ai carboidrati e le concentrazioni di insulina.

Recentemente sono state sintetizzate molecole (sitagliptin, di prossima commercializzazione, e vildagliptin) in grado di inibire il DPP-4; l'azione ipoglicemizzante di questi farmaci è da imputare ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche del GLP-1.

La somministrazione in soggetti diabetici e in volontari sani degli inibitori dell'enzima DPP-4, ha raddoppiato le concentrazioni plasmatiche del GLP-1 rispetto ai soggetti che assumevano placebo ²⁷⁻³¹.

La sperimentazione clinica nell'uomo ha dimostrato una significativa riduzione dell'HbA_{1c} con un basso rischio di ipoglicemia, nessun incremento ponderale e, verosimilmente, come si è osservato *in vitro* e negli animali da esperimento, una rigenerazione delle β -cellule pancreatiche (Fig. 3)

Questi farmaci, oltre ad avere un'azione ipoglicemizzante simile come potenza agli altri antidiabetici, offrono tuttavia dei vantaggi aggiuntivi: riducono il rischio di ipoglicemia (vs. sulfoniluree), non aumentano il peso (vs. sulfoniluree, glitazoni, insulina), hanno minori effetti gastrointestinali (vs. metformina).

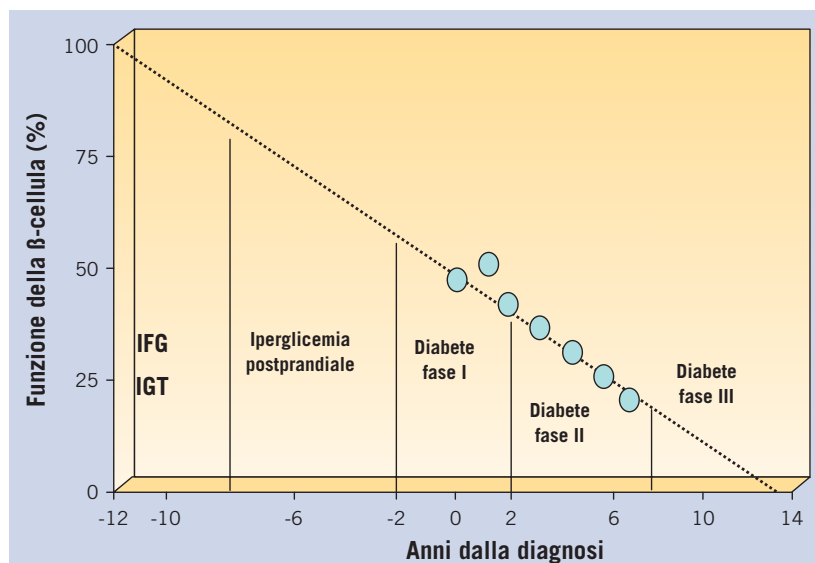


Figura 2

Stadi del diabete tipo 2 (da Ebovitz H. *Insulin secretagogues: old and new*. Diabetes Reviews 1999;7:139-53).

Disfunzione delle cellule α e β delle isole pancreatiche nel diabete di tipo 2

Le isole pancreatiche (dette anche di Langerhans) rappresentano non più dell'1-2% della massa pancreatica complessiva. Esse contengono vari tipi di cellule endocrine, ma le più rappresentate sono le β -cellule (60-80%) e le α -cellule (20-30%):

1. le *cellule α* producono il glucagone, un ormone ad azione "iperglicemizzante" in quanto ha il compito principale di promuovere il rilascio di glucosio dal fegato nei periodi di digiuno, evitando quindi pericolose ipoglicemie. Numerosi fattori regolano la secrezione del glucagone. In particolare:
 - a. stimolano la secrezione di glucagone: gli aminoacidi (soprattutto l'arginina), l'ipoglicemia e lo stress;
 - b. inibiscono la secrezione del glucagone: il glucosio (e i carboidrati in generale), l'insulina e il GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*);
2. le *cellule β* secernono, invece, insulina, che favorisce l'utilizzo a livello periferico del glucosio, così da mantenere le concentrazioni glicemiche nel loro intervallo fisiologico. Il regolatore fisiologico più importante della secrezione insulinica è proprio il glucosio, anche se numerosi altri fattori (nutrienti, ormoni, neurotrasmettitori, farmaci) possono influenzare il rilascio dell'ormone. La normale funzione β -cellulare dipende non solo dall'integrità dei meccanismi, appena citati, che regolano la sintesi e il rilascio dell'insulina, ma anche dalla massa complessiva delle β -cellule. Quest'ultima è regolata a sua volta da diversi meccanismi:
 - a. l'apoptosi (una particolare forma di morte cellulare programmata);
 - b. le dimensioni delle singole β -cellule;
 - c. la replicazione, vale a dire la mitosi delle β -cellule pre-esistenti;
 - d. la neogenesi (cioè formazione di nuove β -cellule da precursori).

In condizioni fisiologiche nei primi anni di vita la massa β -cellulare aumenta notevolmente, grazie a marcati fenomeni replicativi e di neogenesi. Successivamente, si raggiunge una sorta di equilibrio, che viene poi mantenuto, di solito, durante la vita adulta. Con l'avanzare dell'età, i fenomeni apoptotici tendono a prevalere su quelli rigenerativi, e la massa cellulare si riduce leggermente. In caso di necessità (ad es. riduzione della sensibilità all'insulina, gravidanza), le β -cellule sono in grado di adattarsi alle nuove circostanze. In particolare, in caso di sovrappeso/obesità, l'insulino-resistenza che ne deriva viene compensata da un accentuato tasso di replicazione e neogenesi, e dall'aumento di dimensioni delle singole β -cellule.

È dimostrato che nel diabete di tipo 2 sono presenti disfunzioni sia a livello delle α -cellule che delle β -cellule. Infatti:

- per quanto riguarda le α -cellule è stato dimostrato che nei soggetti con diabete tipo 2 le concentrazioni circolanti di glucagone sono più elevate di quanto atteso in presenza dei corrispondenti livelli glicemici, particolarmente a digiuno (e ciò ovviamente contribuisce a far aumentare la produzione epatica di glucosio), oltre ad una ridotta capacità, da parte delle α -cellule, di riconoscere in maniera congrua l'effetto inibitorio dell'iperglicemia;
- per quanto riguarda le β -cellule è stato documentato che nel diabete di tipo 2 fattori genetici e acquisiti, non del tutto noti, determinano un danno funzionale e di massa della β -cellule. Tra i vari fattori acquisiti, quelli che maggiormente sono stati studiati sono la glucotossicità (vale a dire i danni indotti da elevate concentrazioni di glucosio) e la lipotossicità (vale a dire i danni dovuti ad alte concentrazioni di acidi grassi) che sono entrambe capaci di indurre alterazioni della secrezione insulinica, un aumento dell'apoptosi e una riduzione dei processi rigenerativi β -cellulari.

Dal punto di vista funzionale, il comportamento della secrezione insulinica da parte della β -cellula nel corso della storia naturale del diabete di tipo 2 è variabile, con livelli di insulinemia che, in termini assoluti, possono essere aumentati, normali o ridotti, ma che, relativamente alle concentrazioni circolanti del glucosio, sono, per definizione, insufficienti a garantire una normale glicemia. Il difetto funzionale più precoce è la progressiva riduzione, fino alla scomparsa, della prima fase della secrezione insulinica, cui, nel tempo, si aggiunge un deficit anche a carico della seconda fase del rilascio dell'ormone.

Per tali motivi è molto interessante l'effetto a livello delle isole di Langerhans del GLP-1 che è in grado di stimolare la secrezione di insulina, di inibire la secrezione di glucagone e di promuovere la sopravvivenza, la crescita e la rigenerazione delle β -cellule pancreatiche.

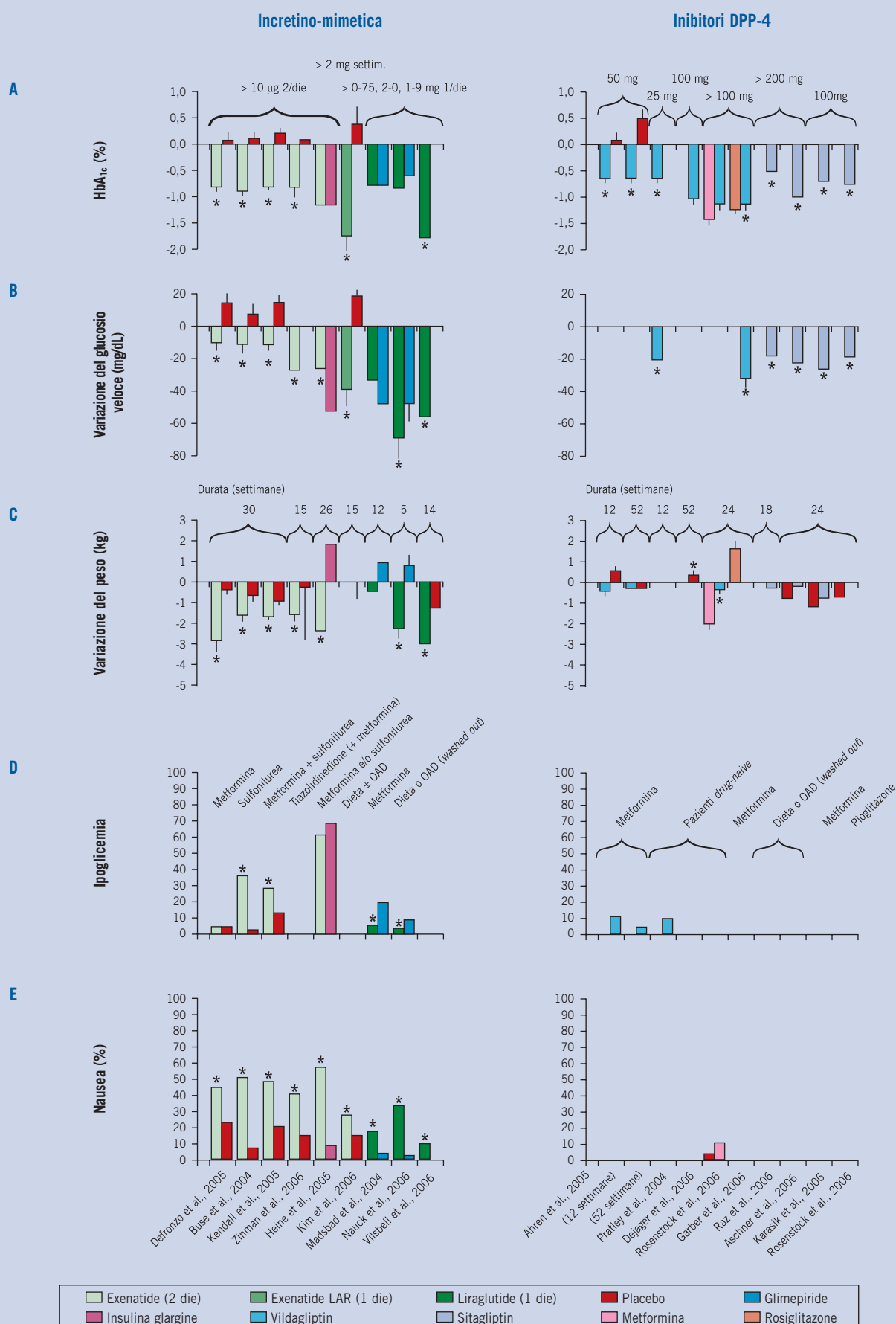


Figura 3
Effetti clinici e collaterali del GLP-1 e degli inibitori dell'enzima DPP-4.

IMPORTANZA DELL'INIBIZIONE SELETTIVA DEL DPP-4

La famiglia delle peptidasi a cui appartiene il DPP-4 è coinvolta nel controllo del sistema autoimmune, nella crescita delle cellule neoplastiche e delle metastasi. Gli inibitori del DPP-4, però, svolgono un'azione selettiva sulle proteasi del GLP-1 e del GIP, senza alcun effetto sugli altri enzimi proteolitici³²⁻³⁵.

FARMACOCINETICA ED ELIMINAZIONE

Gli inibitori del DPP-4 vengono somministrati per os, una o due volte die; l'assorbimento intestinale è rapido ed hanno una biodisponibilità tra l'80-85%. Non sono necessarie riduzioni del farmaco in presenza di una moderata insufficienza epatica o renale e nell'anziano.

MONOTERAPIA CON INIBITORI DPP4

Studi clinici nell'uomo hanno dimostrato che gli inibitori del DPP-4 assunti in monoterapia hanno un'effetto ipoglicemizzante simile agli altri farmaci ipoglicemizzanti (riduzione dell'HbA_{1c} dell'1% circa), ma con un minor rischio di ipoglicemia e con un effetto "neutro" sul peso.

Il loro meccanismo di azione e in particolare l'effetto protettivo sulla β -cellula suggerisce, inoltre, un loro potenziale impiego nei soggetti con prediabete o con forme iniziali della malattia.

TERAPIA IN ASSOCIAZIONE CON ALTRI FARMACI

Gli inibitori del DPP-4 si possono associare a tutti gli altri ipoglicemizzanti, in quanto il loro meccanismo d'azione è diverso e complementare ad essi; il vantaggio maggiore si dovrebbe avere in combinazione con la metformina e i glitazoni.

CONCLUSIONI

Gli inibitori del DPP-4 sono nuovi farmaci per la cura del diabete di tipo 2 che agiscono con un meccanismo d'azione diverso e complementare rispetto agli altri ipoglicemizzanti, poiché aumentano le concentrazioni plasmatiche dell'ormone GLP-1 e quindi riducono il glucagone, migliorano la secrezione insulinica, contrastano l'apoptosi delle β -cellule e favoriscono la rigenerazione β -cellulare. Ciò li colloca tra i farmaci di primo impiego nella cura del diabete tipo 2.

Essi, inoltre, hanno un effetto ipoglicemizzante pari a quello degli altri farmaci, che però non ostacolano il declino della funzione β -cellulare.

Si possono somministrare in monoterapia o in associazione e non è necessario ridurre la dose del farmaco negli anziani o in presenza di insufficienza renale od epatica lievi.

C'è quindi una grande aspettativa per la prossima commercializzazione degli inibitori del DPP-4 sia per quanto riguarda il mantenimento di un buon controllo glicemico

sia per la protezione sulla funzione β -cellulare, anche se attualmente i dati clinici disponibili riguardano periodi limitati.

Dati recenti, infine, hanno evidenziato che il GLP-1 migliora, in soggetti con recente infarto del miocardio, la funzione cardiaca, aprendo nuove ed importanti prospettive di ricerca nell'impiego clinico di questi farmaci³⁶.

Bibliografia

- 1 Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964;24:1076-82.
- 2 Dupré J, Ross SA, Watson D, Brown JC. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;37:826-28.
- 3 Ørskov C, Wettergren A, Holst JJ. Biological effects and metabolic rates of glucagonlike peptide-1 7-36 amide and glucagonlike peptide-1 7-37 in healthy subjects are indistinguishable. *Diabetes* 1993;42:658-61.
- 4 Buchanan TA. Pancreatic beta-cell loss and preservation in type 2 diabetes. *Clin Ther* 2003;25(Suppl.B):32-46. Rhodes CJ. Type 2 diabetes - a matter of beta-cell life and death? *Science* 2005;307:380-4.
- 5 Baron AD, Schaeffer L, Shragg P, Kolterman OG. Role of hyperglucagonemia in maintenance of increased rates of hepatic glucose output in type II diabetics. *Diabetes* 1987;36:274-83.
- 6 Ohneda A, Watanabe K, Horigome K, Sakai T, Kai Y, Oikawa S. Abnormal response of pancreatic glucagon to glycemic changes in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;46:504-10.
- 7 Marchetti P, Del Prato S, Lupi R, Del Guerra S. The pancreatic beta-cell in human type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16(Suppl.1):3-6.
- 8 Kaise N, Leibowitz G, Nesher R. Glucotoxicity and beta-cell failure in type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:5-22.
- 9 Poitout V, Robertson RP. Minireview: secondary beta-cell failure in type 2 diabetes - a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology* 2002;143:339-42.
- 10 Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med* 2002;53:319-36.
- 11 Lupi R, Dotta F, Marselli L, Del Guerra S, Masini M, Santangelo C, et al. Prolonged exposure to free fatty acids has cytostatic and pro-apoptotic effects on human pancreatic islets: evidence that beta-cell death is caspase mediated, partially dependent on ceramide pathway, and Bcl-2 regulated. *Diabetes* 2002;51:1437-42.
- 12 Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986;29:46-54.
- 13 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.
- 14 Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Priddel L, Willms B, Host JJ. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide 1 are rapidly degraded from the NH2-terminus in type 2-diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes* 1995;44:1126-31.
- 15 Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006;3:153-65.
- 16 Li Y, Hansotia T, Yusta B, Ris F, Halban PA, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J Biol Chem* 2003;278:471-78.
- 17 Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Li Calzi S, Khoury N, Noshmeh H, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis

- and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* 2003;144:5149-58.
- 18 Nauck MA, Meier JJ. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and its derivatives in the treatment of diabetes. *Regul Pept* 2005;128:135-48.
 - 19 Rachman J, Gribble FM, Levy JC, Turner RC. Near-normalization of diurnal glucose concentrations by continuous administration of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in subjects with NIDDM. *Diabetologia* 1997;40:205-11.
 - 20 Meier JJ, Weyhe D, Michaely M, Senkal M, Zumbobel V, Nauck MA, et al. Intravenous glucagon-like peptide 1 normalizes blood glucose after major surgery in patients with type 2 diabetes. *Crit Care Med* 2004;32:848-51.
 - 21 Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2628-35.
 - 22 Åhren 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;27:2874-80.
 - 23 Åhren B, Landin-Olsson M, Jansson PA, Svensson M, Holmes D, Schweizer A. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2078-84.
 - 24 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;49:2564-71.
 - 25 Aschner P, Kipnes M, Luncford J, Mickel C, Davies M, Williams-Herman D. Sitagliptin monotherapy improved glycemic control in the fasting and postprandial states and beta-cell function after 24 weeks in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes* 2006;55(Suppl.1):462.
 - 26 Karasik A, Charbonnell B, Liu J, Wu M, Meehan A, Meininger G. Sitagliptin added to ongoing metformin therapy enhanced glycemic control and beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2006;55(Suppl.1):119-20.
 - 27 Pospisilik JA, Martin J, Doty T, Ehses JA, Pamir N, Lynn FC, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 2003;52:741-50.
 - 28 Mu J, Woods J, Zhou YP, Roy RS, Li Z, Zycband E, et al. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic beta-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes* 2006;55:1695-704.
 - 29 El-Ouaghli A, Rehrling E, Schweizer A, Holmes D, Nauck MA. The dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 does not accentuate reactive hypoglycemia caused by the sulfonylurea glibenclamide administered before an oral glucose load in healthy subjects. *Diabetes* 2003;52(Suppl.1):118.
 - 30 Herman GA, Stevens C, Van Dyck K, Bergman A, Yi B, De Smet M, 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 doses. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:675-88.
 - 31 Åhren B, Pacini G, Foley JE, Schweizer A. Improved meal-related beta-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year. *Diabetes Care* 2005;28:1936-40.
 - 32 Demuth HU, McIntosh CH, Pederson RA. Type 2 diabetes—therapy with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Biochim Biophys Acta* 2005;1751:33-44.
 - 33 Scott R, Herman G, Zhao P, Chen X, Wu M, Stein P. Twelve-week efficacy and tolerability of MK-0431, a dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor, in the treatment of type 2 diabetes (T2D). *Diabetes* 2005;54(Suppl.1):10-1.
 - 34 Hanefeld M, Herman G, Mickel C, et al. Effect of MK-0431, a dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor, on glycemic control after 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005;48(Suppl.1):287-8. PER AUTORE: CONTROLLARE.
 - 35 Lankas G, Leiting B, Roy RS, Eiermann GJ, Beconi MG, Biftu T, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidase 8 and 9. *Diabetes* 2004;54:2988-94.
 - 36 Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004;109:962-65.

