

Ruolo degli inibitori della Di-Peptidil-Peptidasi 4 (DPP4-I) nel trattamento del diabete mellito tipo 2

A cura di

Associazione Medici Diabetologi - Società Italiana di Diabetologia

Si prevede che nel 2030 il diabete tipo 2 (DM2) interesserà circa 380 milioni di persone nel mondo (1) e nel 60-90% dei casi sarà accompagnato da obesità (2). Questa epidemia globale, associata in molti casi al mancato raggiungimento di un buon controllo glicemico e agli effetti avversi legati ai farmaci tradizionalmente utilizzati nel trattamento del diabete, come ipoglicemia e aumento di peso, ha reso evidente la necessità di un progresso in ambito terapeutico. Attualmente solo il 30% dei soggetti con DM2 mantiene livelli di emoglobina glicata (HbA_{1c}) $<7\%$ nonostante un trattamento attivo (3). In Italia, il target terapeutico viene raggiunto da non più del 45% dei pazienti diabetici (4). Questo relativo fallimento è dovuto sia alla natura progressiva della malattia e in particolare al progressivo declino della funzione β -cellulare (5) sia a una insoddisfacente aderenza dei pazienti a un regime terapeutico sempre più complesso (6) e spesso non scevro da effetti indesiderati. L'ipoglicemia, ad esempio, è un noto fattore limitante la titolazione di farmaci tradizionali quali sulfoniluree e insulina e l'aumento del peso corporeo rappresenta un altro elemento sfavorevole associato a queste terapie (7-8). E' quindi evidente l'esigenza di trattamenti più fisiologici che garantiscano il raggiungimento e il mantenimento di un controllo glicemico a fronte di un basso rischio di effetti collaterali. I farmaci che si basano sulle incretine rappresentano l'esempio più recente di questo processo. A fronte, però, dell'innovazione terapeutica la comunità diabetologica si trova a districarsi tra impedimenti burocratico-amministrativi, acuiti dal particolare momento di difficoltà economica nazionale e internazionale.

In questo documento si è voluto fare il punto sullo stato dell'arte della terapia basata sulle incretine e in particolare sugli inibitori della Di-Peptidil-Peptidasi-4 (DPP-4).

Il sistema incretinico

L'effetto incretinico è responsabile del 70% della secrezione insulinica post-prandiale (9-10) ed è sostenuto dall'azione di due ormoni intestinali: il GIP (*Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*) e il GLP-1 (*Glucagon Like Peptide-1*). Nei pazienti con DM2 l'effetto incretinico è ridotto, in gran parte a causa di una minore secrezione di GLP-1 (10-11). Questo entero-ormone partecipa al mantenimento dell'omeostasi glucidica stimolando la secrezione insulinica da parte delle β -cellule pancreatiche in maniera glucosio-dipendente e sopprimendo la secrezione post-prandiale di glucagone, inappropriatamente elevata nei pazienti con DM2 (9-10). Inoltre, il GLP-1, in concentrazioni sovralfisiologiche, rallenta lo svuotamento gastrico e aumenta il senso di sazietà, esercitando un'attività anoressizzante con conseguente riduzione del peso corporeo (9-10). Il sistema incretinico rappresenta, quindi, un attraente obiettivo terapeutico (11). A tal fine sono state sviluppate due classi di farmaci: gli agonisti recettoriali del GLP-1 (exenatide e liraglutide) e gli inibitori della DPP-4 (DPP-4-I), enzima responsabile della degradazione di GLP-1 e GIP (11).

Gli inibitori della DPP-4: note di farmacocinetica e farmacodinamica

I DPP4-I sono costituiti da piccole molecole, somministrate per via orale. Sono attualmente disponibili in Italia sitagliptin (prodotto anche in associazione precostituita con metformina), vildagliptin (anch'essa disponibile in associazione precostituita con metformina) e saxagliptin. Di prossima immissione nel prontuario terapeutico è linagliptin. Sitagliptin e saxagliptin prevedono la monosomministrazione giornaliera (ad eccezione di quando impiegate in associazione precostituita con metformina), mentre vildagliptin viene somministrato due volte al giorno anche in monoterapia. Tutte e tre le molecole possono essere assunte indipendentemente dai pasti. Anche se esistono alcune differenze di selettività e potenza di inibizione della DPP-4 (12-13), l'efficacia clinica delle varie molecole sembra sovrapponibile. Dopo somministrazione, le concentrazioni ematiche massime del farmaco vengono raggiunte nell'arco di 1,7 h con vildagliptin, dopo 2 h con saxagliptin e dopo 1-4 h con sitagliptin (14-16) con un'emivita, rispettivamente di 3, 2,5 e 12,4 h (14-16). Solo saxagliptin sembra avere metaboliti attivi (14) e le tre molecole sono eliminate principalmente per via renale a differenza di linagliptin che possiede escrezione prevalentemente epatica. Sitagliptin, vildagliptin e saxagliptin possono essere impiegati in soggetti con compromissione della funzione renale moderata (GFR 30-59 ml/min) o severa (GFR 15-29 ml/min) previo aggiustamento posologico (14-16). Solo le prime due hanno indicazione nei pazienti con compromissione grave (GFR <15 ml/min). Sitagliptin può essere utilizzato anche nei soggetti in emodialisi (15), mentre data la limitata esperienza in pazienti in emodialisi con ESRD, vildagliptin deve essere usato con cautela. Non sono state segnalate interazioni significative fra inibitori della DPP-4 e altri farmaci. Tuttavia, poiché saxagliptin è metabolizzato attraverso la via del citocromo CYP3A4/5, se ne richiede una riduzione di dosaggio in caso di assunzione di molecole interferenti (15).

La somministrazione di DPP-4-I comporta la persistenza, dopo assunzione di un pasto o un carico orale di glucosio, di livelli circolanti di GIP e GLP-1 fisiologicamente elevati, responsabili di un incremento della secrezione insulinica e di una riduzione della secrezione di glucagone (14-16). Entrambi gli effetti avvengono in maniera strettamente glucosio-dipendente (14-16). La conseguente inibizione della secrezione di glucagone e l'aumento della secrezione insulinica glucosio-dipendente determinano una riduzione della glicemia a digiuno e post-prandiale.

Effetti sul controllo glicemico

Una recente meta-analisi ha analizzato i risultati degli studi clinici sui DPP4-I, valutandone efficacia e sicurezza in 27 report relativi a 19 studi per un totale di 7136 pazienti randomizzati a trattamento con DPP4-I e 6745 pazienti randomizzati ad altro trattamento ipoglicemizzante (17). L'analisi di questi dati suggerisce che l'impiego dei DPP4-I in monoterapia si associa a una riduzione di HbA_{1c} leggermente inferiore rispetto a quella che si osserva con metformina (differenza fra trattamenti 0,20 (IC 95% 0,08-0,32) e a una percentuale inferiore di soggetti che raggiungono il target di HbA_{1c} <7% (risk ratio a favore di metformina: 1,18, IC 95% 1,07-1,29). Come trattamento aggiunto in seconda battuta ad altro farmaco, i DPP4-I determinano una riduzione di HbA_{1c} sovrapponibile a quella osservata con pioglitazone (differenza fra trattamenti 0,09, IC 95% da -0,07 a 0,24), ma leggermente inferiore rispetto alle sulfoniluree (differenza fra trattamenti 0,07, IC 95% 0,03-0,11) e agli agonisti del recettore del GLP-1 (differenza fra

trattamenti 0,49, IC 95% 0,31-0,67). La riduzione media di HbA_{1c} attesa con l'aggiunta di un DPP4-I alla terapia in atto è pari 0,7% (IC 95% 0,9-0,6) (18).

Effetti sul peso corporeo

L'analisi di 12 studi controllati, che hanno coinvolto 9156 pazienti, ha documentato un effetto praticamente neutro sul peso corporeo da parte dei DPP4-I (17). Se usata in monoterapia, questa classe di farmaci determina una riduzione del peso corporeo meno pronunciata rispetto a quella che si osserva con metformina (differenza fra trattamenti 1,50 kg, IC 95% 0,90-2,11). Se impiegati in associazione con metformina, i DPP4-I hanno, invece, un profilo favorevole sul peso corporeo rispetto alle sulfoniluree (-1,92 kg, IC 95% da -2,34 a -1,49) e al pioglitazone (-2,96 kg, IC 95% da -4,13 a -1,78), ma non rispetto agli agonisti del recettore del GLP-1 (1,56 kg, IC 95% da -0,94 a -2,18).

Effetti cardiovascolari

Alcuni effetti positivi, al di là del controllo glicemico, sono stati segnalati con l'impiego di farmaci basati sulle incretine, soprattutto in senso antiaterogeno (19), suggerendo un potenziale effetto cardioprotettivo (20). La post-hoc analisi complessiva degli studi clinici di fase 3 mostra che i DPP4-I si associano ad una riduzione di eventi cardiovascolari maggiori (OR = 0,689; IC 95% 0,528-0,899; p = 0,0006) rispetto al placebo o ad un trattamento attivo (21). Sicurezza ed efficacia cardiovascolare sono comunque oggetto di studi di intervento attualmente in corso.

Rischio di ipoglicemie

Il rischio di ipoglicemia durante trattamento con DPP4-I è particolarmente basso. Solo sporadici episodi di ipoglicemia sono stati riportati negli studi che hanno confrontato questa classe di farmaci e la metformina in monoterapia, o in aggiunta a un preesistente trattamento con metformina o pioglitazone (17). Ipoglicemie sono state segnalate quando i DPP4-I sono stati impiegati in combinazione con sulfoniluree (17).

Tollerabilità

I DPP4-I presentano un ottimo profilo di tollerabilità. Negli studi di fase 3 l'incidenza di eventi avversi, compresi i disturbi gastrointestinali, è praticamente sovrapponibile a quella del placebo (22). In particolare, la tollerabilità gastrointestinale dei DPP4-I è migliore di quella riportata con metformina (23-24). La meta-analisi di Karagiannis et al (17) suggerisce che, per l'assenza di eventi avversi durante trattamento con DPP4-I, il tasso di abbandono della terapia sia inferiore rispetto a quello osservato in corso di terapia con metformina in monoterapia (risk ratio 0,69, 95% IC 0,51-0,94) o con agonisti del GLP-1 in associazione alla metformina (0,40, 95% IC 0,27-0,82).

Sicurezza

La sicurezza dei DPP4-I è buona, con un profilo sovrapponibile a quello osservato nei soggetti trattati con placebo (25-27). Dall'analisi delle segnalazioni spontanee del sito della Food and Drug Administration era emerso un aumento del rischio di pancreatiti e di neoplasie del pancreas in corso d'uso di DPP4-I (28). Tale analisi è stata fortemente criticata a causa di un evidente bias di

segnalazione. Per contro, analisi retrospettive comparative hanno evidenziato un rischio di pancreatite con DPP4-I sovrapponibile a quello osservato con altri farmaci ipoglicemizzanti orali (29-30). L'utilizzo dei DPP4-I è stato, invece, associato a una riduzione del rischio di fratture ossee, rischio che appare più elevato con antidiabetici di altre classi (31)

Semplicità d'uso

I DPP4-I sono farmaci semplici da assumere, somministrati per via orale una sola volta al giorno, con la sola eccezione di vildagliptin, in modo indipendente dall'assunzione dei pasti (14-16). Non richiedono titolazione (14-16) e sono disponibili (ad eccezione di saxagliptin) in combinazione precostituita con metformina. Per il basso rischio di ipoglicemia il monitoraggio glicemico domiciliare può essere ridotto al minimo.

Costi

Le terapie basate sulle incretine offrono nuove opportunità per il trattamento del DM2 ma sono più costose rispetto ai trattamenti tradizionali (32). I DPP4-I sono, peraltro, meno costosi degli agonisti del GLP-1. L'aumento del costo del trattamento con DPP4-I potrebbe essere compensato da un minor rischio di ipoglicemia e da un minore ricorso al monitoraggio glicemico domiciliare (33-37)

La situazione Italiana

I dati sopra ricordati fanno riferimento a quanto depositato in letteratura. L'istituzione del Registro AIFA ha permesso di raccogliere informazioni relative a efficacia e sicurezza dei DPP4-I in un ampio campione di pazienti italiani con DM2. Dal febbraio 2008 la prescrizione di sitagliptin e vildagliptin è stata possibile solo previa registrazione dei soggetti destinatari della prescrizione e follow-up dei dati clinici sul sito di monitoraggio AIFA. I risultati dell'analisi compiuta sulle registrazioni del periodo febbraio 2008-agosto 2010 sono state oggetto della pubblicazione AIFA **"Registro farmaci antidiabetici sottoposti a monitoraggio. Rapporto farmaci incretino-mimetici e DPP-4 inibitori"** (38). Questa pubblicazione offre la possibilità di un'analisi comparativa del dato italiano con quello della letteratura.

Nel periodo in oggetto sono stati registrati un totale di 60.202 pazienti la cui ripartizione tra trattamento con sitagliptin e vildagliptin è illustrata in Tabella 1 unitamente alle caratteristiche salienti della popolazione analizzata.

Tabella 1 – Caratteristiche salienti della popolazione del registro AIFA

	n	M/F (%)	Indice di massa corporea* (kg/m ²)	Circonferenza addominale* (cm)	Glicemia basale* (mg/dl)	HbA _{1c} * (%)
Sitagliptin	41105	52,7/47,3	30,8	104,6	171	8,3
Vildagliptin	19097	54,2/45,8	30,5	104,4	172	8,2

* Media

Le caratteristiche di questa popolazione (omogenea per quanto riguarda i due trattamenti) sono largamente confrontabili con quelle descritte in letteratura e negli studi di registrazione, sia in termini di misure antropometriche sia per grado di controllo glicemico. La popolazione analizzata rappresenta, comunque, uno spaccato tipico del DM2 nel nostro Paese confrontabile, in linea di massima, con quello degli altri paesi industrializzati. Il trattamento con DPP4-I in questa popolazione ha comportato una riduzione media dei valori di HbA_{1c} di circa 0,8% (sitagliptin - 0,84%; vildagliptin -0,85%), un valore addirittura superiore a quello riportato dalle più recenti metanalisi (17).

Il trattamento è stato particolarmente ben tollerato come si può evincere dall'analisi della Tabella 2 che riassume i dati relativi agli eventi avversi. La percentuale di interruzione della terapia è praticamente sovrapponibile a quella osservata negli studi registrativi di questi farmaci, (~0,8% a fronte di una percentuale pari allo 1,5% con i trattamenti di controllo).

Particolarmente bassa la percentuale delle reazioni avverse in generale e di quelle gravi in particolare, con segnalazioni sporadiche e di nessun valore epidemiologico-statistico per quanto riguarda i casi di pancreatite e di ipoglicemia grave. Il fallimento terapeutico, così come giudicato dal medico specialista prescrittore, appare limitato a un 10% della popolazione trattata, confermando come larga parte dei pazienti continuasse, apparentemente con successo, la terapia con inibit DPP4-I.

Tabella 2 – Sinossi degli eventi avversi

	Fallimento terapeutico N (%)	Interruzione per eventi avversi N (%)	Eventi avversi gravi N (%)	Eventi avversi N (%)	Pancreatite N	Ipoglicemia grave N
Sitagliptin	3806 (9,3)	351 (0,8)	20 (0,05)	287 (0,7)	3	1
Vildagliptin	2128 (10,7)	190 (1,0)	14 (0,07)	162 (0,8)	1	1

Miglioramento del controllo glicemico, persistenza del trattamento nella maggioranza della popolazione, maneggevolezza d'uso e basso rischio di eventi avversi, compresa l'ipoglicemia, potrebbero ben tradursi in una maggiore aderenza terapeutica, come già suggerito dalla letteratura (17). La tabella 3 riporta il rischio relativo (RR) di ipoglicemia nelle varie condizioni d'uso dei DPP4-I basato sul confronto tra soggetti con e soggetti senza episodi ipoglicemici).

Tabella 3 – Rischio Relativo di ipoglicemia

	No associazione	Con glitazone	Con metformina	Con metformina e sulfonilurea	Con sulfonilurea
Sitagliptin	0,32	0,55	0,50	2,22	2,40
Vildagliptin	0,76	0,64	0,93	--	1,96

Appare evidente che anche nella popolazione italiana il rischio di ipoglicemia associato all'uso dei DPP4-I è trascurabile quando essi sono impiegati in monoterapia o in combinazione con insulino-sensibilizzanti (metformina, pioglitazone) per aumentare quando sono impiegati in associazione a sulfonilurea.

La riduzione del rischio di ipoglicemia è di particolare interesse in quanto l'ipoglicemia si associa a aumentato rischio di complicanze cardiovascolari (33), peggioramento della qualità di vita (34), alimentazione difensiva e aumento del peso corporeo (35). A proposito di questo punto il registro AIFA riporta una variazione del peso di -1,18 kg per sitagliptin e -0,76 kg per vildagliptin.

Riassumendo, l'analisi dei dati generati attraverso il registro AIFA relativi a oltre 60.000 pazienti con DM2 conferma che i DPP4-I sono efficaci (riduzione di HbA_{1c} >0,8%), persistenti (~10% con interruzione del trattamento), sicuri (frequenza di eventi avversi ~0,8% e di eventi avversi gravi ~0,06%), con basso rischio di ipoglicemia e modesta riduzione sul peso corporeo. Questi risultati sembrano potersi estendere anche a altre molecole della classe dei DPP4-I per le quali i dati italiani non sono ancora disponibili (saxagliptin) o non sono ancora stati raccolti (linagliptin, approvata EMA).

A fronte di queste osservazioni va considerato un costo più elevato rispetto ai farmaci tradizionali e in particolare rispetto alle sulfoniluree. Peraltro, queste ultime sono associate a un aumentato rischio di ipoglicemia e breve persistenza di efficacia. L'ipoglicemia da sulfonilurea è causa frequente di ospedalizzazione come recentemente riportato sul *New England Journal of Medicine* (36) e fonte di aggravio di spesa (37). Recenti dati italiani evidenziano che nelle persone con diabete di età superiore agli 80 anni l'ipoglicemia severa rende conto del 20% dei ricoveri ospedalieri (39). Ai costi di questi ricoveri, vanno aggiunti quelli dei soli accessi al Pronto Soccorso per ipoglicemia.

Conclusioni

Il raggiungimento e il mantenimento di un buon controllo glicemico rimane l'arma più efficace nella prevenzione delle complicanze croniche del DM2 e i risultati dei più recenti trial d'intervento sostengono con forza la necessità di un intervento precoce ed efficace. Tale trattamento non può prescindere da un positivo rapporto rischio:beneficio, presupposto per una migliore aderenza terapeutica.

In funzione di questa necessità e alla luce dei dati della letteratura e dell'analisi comparativa dei dati generati dal registro AIFA, i DPP4-I offrono una nuova opportunità terapeutica caratterizzata da efficacia, sicurezza, facilità d'uso, basso rischio di ipoglicemia, effetto neutro sul peso corporeo. Come tale, questa classe di farmaci deve essere considerata a pieno titolo tra le scelte terapeutiche che il medico può e deve mettere in atto per garantire l'adeguato controllo glicemico come, peraltro, già previsto dagli *Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010* (40)

La limitazione principale all'impiego di tali farmaci è rappresentata dal maggior costo rispetto ai tradizionali anti-diabetici orali. Peraltro, il farmaco è largamente usato in combinazione con metformina, spesso in associazione pre-costituita. Un'analisi complessiva dei costi riguardanti il DM2 è auspicabile per apprezzare l'impatto del costo del farmaco in ottica più ampia che includa tutte le implicazioni delle scelte terapeutiche, in particolare dell'ipoglicemia. In Italia, le fonti

amministrative documentano che un diabetico ogni 5 (di ogni età) ha mediamente 1,3 ricoveri per anno, di cui l'80% ordinari (41). Poiché la durata media di ogni ricovero delle persone con diabete in Italia è di 12 giorni (41) e la spesa media per un giorno di ricovero è di circa 800 euro, il costo dei ricoveri ordinari per i circa 1,5 milioni di diabetici anziani, può essere stimato in non meno di 3 miliardi di euro. Se si attribuisce anche solo il 10% di questi ricoveri a ipoglicemia, questa complicanza acuta del diabete sarebbe responsabile di una spesa di oltre 300 milioni di euro.

In questa fase economicamente molto delicata, spetta al medico selezionare, in modo appropriato e razionale, il profilo di paziente che può trarre maggiori benefici da queste forme di terapia. Questo percorso è necessario, se non indispensabile, per evitare il danno (economico) di una prescrizione inappropriata, ma anche il danno (economico e di salute) che può causare la mancata prescrizione a chi potrebbe giovare del trattamento.

AMD e SID ritengono che la comunità medica e diabetologica italiana abbia la maturità per una gestione intelligente e consapevole della prescrizione farmacologica.

Bibliografia

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 2008. Available from URL: <http://da3.diabetesatlas.org/index74cc.html>. Accessed 28 November 2012.
2. Anderson JW, Kendall CW, Jenkins DJ. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 331–339.
3. Karter AJ, Moffet HH, Liu J et al. Glycemic response to newly initiated diabetes therapies. *Am J Manag Care* 2007; 13: 598–606.
4. Italian Association of Clinical Diabetologist (AMD). Annals AMD 2011. Quality Indicators in Diabetes in Italy. Rome 2011 <http://www.infodiabetes.it/files/Annali%202011%20def.pdf>
5. Chang-Chen KJ, Mullur R, Bernal-Mizrachi E. Beta-cell failure as a complication of diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9: 329–343.
6. Odegard PS, Capoccia K. Medication taking and diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Educ* 2007; 33: 1014–1029.
7. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. American Diabetes Association, European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193–203.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
9. Freeman JS. Role of the incretin pathway in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Cleve Clin J Med* 2009; 76 (Suppl 5): S12–19.
10. Gautier JF, Choukem SP, Girard J. Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2008; 34 (Suppl 2):S65–72.
11. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696–1705.
12. Peters JU. 11 years of cyanopyrrolidines as DPP-IV inhibitors. *Curr Topic Med Chem* 2007; 7: 579–595.
13. Thomas L, Eckhardt M, Langkopf E, Tadayyon M, Himmelsbach F, Mark M. (R)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methylquinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (BI 1356), a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, has a superior potency and longer duration of action compared with other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 325: 175–182.
14. Novartis AG. Galvus® (vildagliptin) European SPC.
15. Bristol-Myers Squibb Company. Onglyza® (saxagliptin) European SPC.
16. Merck & Co., Inc. Januvia® (sitagliptin) European SPC.
17. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012 E-pub.

18. Deacon DF, Mannucci E, Ahre'n B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes—a review and meta analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012; 14: 762–767.
19. Rizzo M, Rizvi AA, Spinass GA, Rini GB, Berneis K. Glucose lowering and antiatherogenic effects of incretin-based therapies: GLP-1 analogues and DPP-4-inhibitors. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:1495–503.
20. Addison D, Aguilar D. Diabetes and cardiovascular disease: the potential benefit of incretin-based therapies. *Curr Atheroscler Rep* 2011;13:115–22.
21. Lamanna C, Monami M, Bartoli N, Zannoni S, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular events: a prospective effect? *Diabetologia* 2011;54: S109.
22. Campbell RK. Clarifying the role of incretin-based therapies in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2011;33:511–27.
23. Scheen AJ. A review of gliptins for 2011. *Eur J Intern Med* 2012;23(2):126-31
24. Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab* 2012; 38(2):89-101.
25. Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M, Berglund N, Harris S, et al. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2010;122:16–27.
26. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Couturier A, Ligueros-Saylan M, Kothny W. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:485–94.
27. Williams-Herman D, Engel SS, Round E, Johnson J, Golm GT, Guo H, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord* 2010;10:7–17.
28. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011;141:150–6.
29. Dore DD, Seeger JD, Arnold CK. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1019–27.
30. Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care* 2010;33:2349–54.
31. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 2011;34:2474-6.
32. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14:1–248.
33. Barnett AH. Avoiding hypoglycaemia while achieving good glycaemic control in type 2 diabetes through optimal use of oral agent therapy. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1333-42.
34. McEwan P, Evans M, Kan H, Bergenheim K. Understanding the inter-relationship between improved glycaemic control, hypoglycaemia and weight change within a long-term economic model. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:431-6.
35. Foley JE, Jordan J. Weight neutrality with the DPP-4 inhibitor, vildagliptin: mechanistic basis and clinical experience. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:541-8.
36. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011;365:2002-12.
37. Jönsson L, Bolinder B, Lundkvist J. Cost of hypoglycemia in patients with Type 2 diabetes in Sweden. *Value Health* 2006;9:193-8.
38. Registro farmaci antidiabetici sottoposti a monitoraggio. Rapporto farmaci incretino-mimetici e DPP-4 inibitori. 2010
39. Greco D, Pisciotto M, Gambina F, Maggio F. Severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients aged 80 years or older. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010 Apr;118(4):215-9.
40. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2009-2012. http://www.siditalia.it/images/documenti/2010_linee_guida.pdf. accesso del 23 novembre del 2012
41. Osservatorio ARNO diabete. il profilo assistenziale della popolazione con diabete 2011. <http://www.cineca.it/it/pubblicazione/osservatorio-arno-diabete-il-profilo-assistenziale-della-popolazione-con-diabete>