

ONDERZOEK

Nieuwe bloedglucoseverlagende middelen bij type 2-diabetes

EEN LITERATUUROVERZICHT

Nanne Kleefstra, K.J.J. (Hans) van Hateren, S.T. (Bas) Houweling, Simon Verhoeven, Adriaan Kooy, A.N. (Lex) Goudswaard en Henk J.G. Bilo

- DOEL** Beschrijven van de effectiviteit en veiligheid van de glucagonachtig peptide 1 (GLP-1)-analogen exenatide en liraglutide en de dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-remmers vildagliptine en sitagliptine, die in Nederland geregistreerd zijn voor de behandeling van diabetes mellitus type 2.
- OPZET** Literatuurstudie.
- METHODE** In Medline werd tot en met augustus 2009 gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerde studies met een minimale duur van 12 weken bij patiënten met type 2-diabetes. Twee beoordelaars selecteerden de artikelen op basis van de titel, samenvatting en zo nodig de volledige tekst.
- RESULTATEN** In aanvulling op 1 systematische review over GLP-1-analogen en 1 over DPP-4-remmers werden 10 studies over DPP-4-remmers en 16 studies over GLP-1-analogen geselecteerd. Volgens deze studies geven de DPP-4-remmers vildagliptine en sitagliptine een HbA_{1c}-daling van gemiddeld 0,6 respectievelijk 0,7 procentpunt. GLP-1-analogen leiden tot een HbA_{1c}-daling van gemiddeld 1 procentpunt, vergelijkbaar met insuline. Sitagliptine wordt in verband gebracht met een geringe toename van het aantal bovenste luchtweginfecties. Gebruik van GLP-1-analogen gaat bij een groot deel van de mensen gepaard met gastro-intestinale bijwerkingen. Er lijkt een geringe gewichtstoename te zijn bij gebruik van DPP-4 remmers en een afname bij GLP-1-analogen. Van geen van beide groepen middelen zijn resultaten bekend over het effect op micro- en macrovasculaire complicaties en mortaliteit.
- CONCLUSIE** GLP-1-analogen reguleren de bloedglucosewaarden even effectief als de gangbare middelen; DPP-4 remmers zijn minder effectief. GLP-1-analogen leiden tot een duidelijke gewichtsreductie terwijl de DPP-4-remmers een geringe gewichtstoename geven. Gegevens over effectiviteit en veiligheid op de langere termijn zijn nog niet voorhanden.

Isala Klinieken, Diabetes Kenniscentrum, Zwolle.

Drs. N. Kleefstra, arts-onderzoeker (tevens

Langerhans Medical Research Group, Zwolle);

drs. K.J.J. (Hans) van Hateren, arts-onderzoeker;

dr. S.T. (Bas) Houweling, huisarts (tevens

Langerhans Medical Research Group, Zwolle en

huisartsenpraktijk Hoogstraten en Houweling,

Sleeuwijk), prof.dr. H.J.G. Bilo, internist (tevens

Universitair Medisch Centrum Groningen,

afd. Interne geneeskunde).

Dr. S. Verhoeven, huisarts.

Bethesda Diabetes Research Centrum, Hoogeveen.

Dr. A. Kooy, internist (tevens Ziekenhuis

Bethesda, afd. Interne Geneeskunde, Hoogeveen).

Nederlands Huisartsen Genootschap,

afd. Richtlijnonwikkeling en Wetenschap,

Utrecht.

Dr. A.N. (Lex) Goudswaard, huisarts.

Contactpersoon: drs. N. Kleefstra

(kleefstra@langerhans.com).

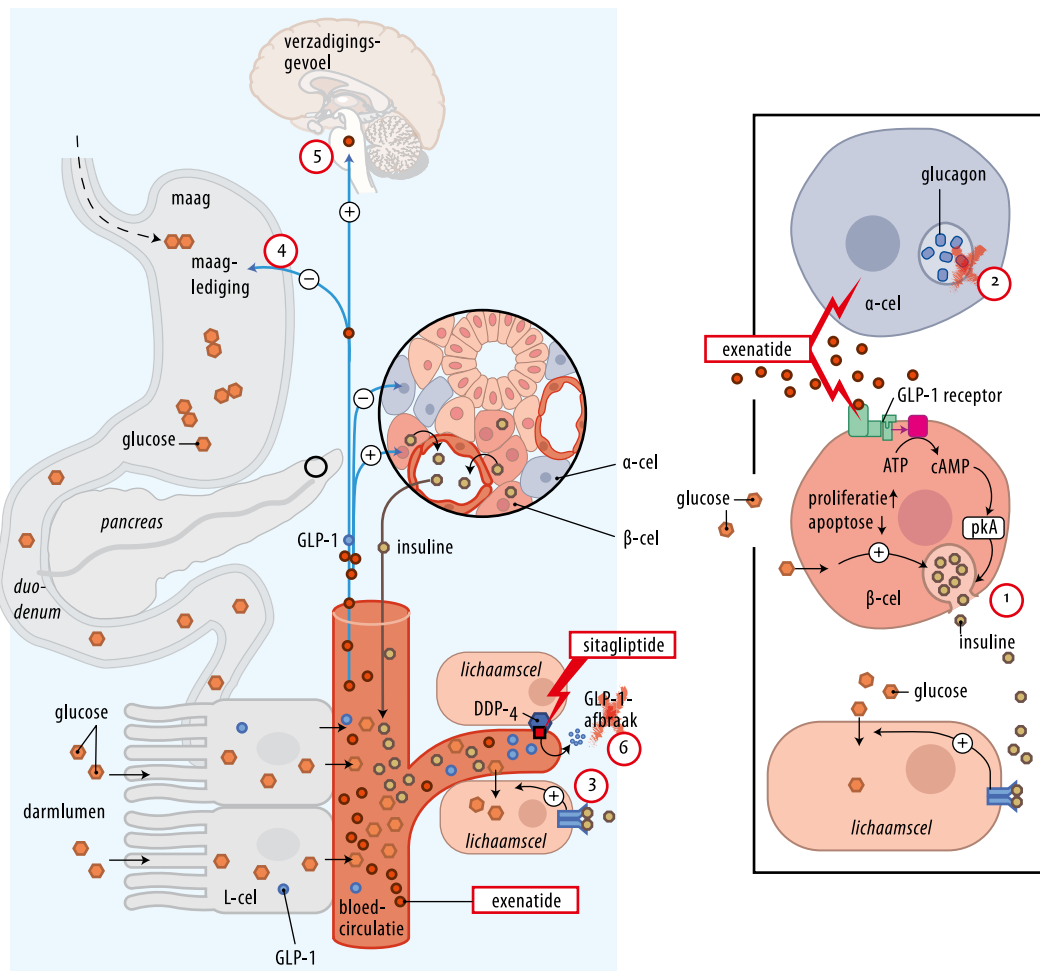
Er is een nieuw aangrijpingspunt voor verbetering van de glucoseregulatie bij diabetes mellitus type 2, het incretinesysteem. Incretinen zijn peptidehormonen die worden afgegeven door het maag-darmkanaal als reactie op voedselinname.¹ Dat is een ander aangrijpingspunt dan van de glucoseverlagende preparaten die in de huidige NHG-Standaard 'Diabetes mellitus type 2' worden genoemd: metformine, sulfonylureumderivaten, repaglinide en pioglitazon als orale medicatie, naast insuline als parenterale medicatie.²

Bepaalde incretinen beïnvloeden de glucoseregulatie door een effect op de β -cellen (insulineproductie) en de functie van α -cellen (glucagonproductie) in de pancreas.³ Het belangrijkste incretine in dit verband is het glucagonachtig peptide 1 (GLP-1). GLP-1 heeft een scala van glucoseafhankelijke effecten. De belangrijkste daarvan zijn een stimulatie van de afgifte van insuline door de β -cellen, een vermindering van de afgifte van glucagon door de α -cellen en een vertraging van de maagontlediging. Bij patiënten met type 2-diabetes blijkt de afgifte van GLP-1 verminderd te zijn, maar de werking is nog wel intact.⁴

Het onderzoek naar de mogelijkheden om de effectiviteit

van het GLP-1 te bevorderen gaat in twee richtingen. De ene richting is het onderzoek naar stoffen die op GLP-1 lijken (GLP-1-analogen, ook wel incretinemimetica genoemd), maar resistenter zijn tegen afbraak door het enzym dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4). Twee daarvan, de GLP-1-analogen exenatide en liraglutide, zijn op dit moment in Nederland geregistreerd, waarbij ze voor vergoeding in aanmerking komen voor een beperkt indicatiegebied. Exenatide moet tweemaal daags en liraglutide eenmaal daags subcutaan worden geïnjecteerd.

De andere richting is het onderzoek naar remmers van de DPP-4-activiteit. Remmers van dat enzym zorgen dat het door het eigen lichaam geproduceerde GLP-1 langer blijft circuleren, zodat de concentraties actief GLP-1 hoger worden. Twee middelen van deze klasse mogen momenteel in Nederland worden voorgeschreven: sitagliptine en vildagliptine. In tegenstelling tot GLP-1-analogen kunnen deze middelen in tabletvorm worden gebruikt. De werkingsmechanismen van exenatide en sitagliptine werden eerder in dit tijdschrift toegelicht (figuur 1).⁵



FIGUUR 1 De werking van glucagonachtig peptide 1 (GLP-1)-analogen (in deze figuur: exenatide) en dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-remmers (in deze figuur: sitagliptine) bij diabetes mellitus. GLP-1-analogen binden aan de GLP-1 receptor op de β -cellen in de pancreas. Via cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP) en fosfokinase A (pKa) als 'second messengers' wordt de afgifte van insuline gestimuleerd onder invloed van glucose in het bloed (1). GLP-1-analogen zoals exenatide en liraglutide stimuleren ook de proliferatie van β -cellen en remmen de apoptose. Indirect remmen zij de afgifte van glucagon

(2). De gevoeligheid van lichaamscellen voor insuline wordt door GLP-1-analogen verhoogd (3). Net als fysiologisch GLP-1 vertragen deze middelen de maaglediging (4) en remmen zij de eetlust door een gevoel van verzadiging (5). Exenatide en liraglutide zijn niet gevoelig voor afbraak door DPP-4. Sitagliptine en vildagliptine zijn DPP-4-remmers. Zij remmen de activiteit van het DPP-4 via een non-covalente reversibele binding, waardoor GLP-1 langer in het bloed aanwezig blijft (6); (eerder gepubliceerde figuur).⁵

Om inzicht te krijgen in de effectiviteit en veiligheid van deze nieuwe middelen verrichtten wij een literatuuronderzoek. Hierbij beperkten wij ons tot gerandomiseerde studies en systematische reviews over de middelen die op dit moment in Nederland geregistreerd zijn voor de behandeling van patiënten met type 2-diabetes, namelijk de DPP-4-remmers vildagliptine en sitagliptine en de GLP-1-analogen exenatide en liraglutide.

METHODEN

INCLUSIECRITERIA STUDIES

We zochten in de Medline-database zonder taalrestricties naar gerandomiseerde studies en systematische reviews over patiënten met type 2-diabetes. We selecteerden alleen studies met een minimale duur van 12 weken, omdat deze studieduur voldoende is om veranderingen in de glucoseregulatie waar te nemen. Ook selecteerden we systematische reviews met een bredere zoekstrategie dan de onze, die is weergegeven in tabel 1. Vervolgens zochten we naar gerandomiseerde studies die na de zoekperiode van de desbetreffende systematische review in Medline waren opgenomen. Over de DPP-4-remmers werden alleen studies met een dubbelblinde opzet geselecteerd. Over de GLP-1-analogen selecteerden we zowel dubbelblinde als niet-geblindeerde studies, omdat deze middelen subcutaan worden toegediend.

ZOEKSTRATEGIE

Met de zoekstrategie zoals beschreven in tabel 1 voerden wij een zoekactie uit onder publicaties tot en met 19 februari 2009. In een update van de zoekstrategie zochten wij naar gerandomiseerde studies die tot en met 18 augustus 2009 in de Medline-database waren opgenomen. Twee beoordelaars (N.K. en K.J.J.H.) selecteerden de artikelen op basis van de titel en de samenvatting conform de inclusiecriteria.

DATAVERZAMELING

Uit de geselecteerde studies verzamelden twee beoordelaars (N.K. en K.J.J.H.) informatie over de studieopzet (randomisatie, controlegroep (placebogroep) en blinding), de populatie (comorbiditeit, bijkomende bijzonderheden en patiëntenaantallen), de interventie (duur van de toediening en dosering) en de resultaten (HbA_{1c}, bijwerkingen, kwaliteit van leven, gewicht, micro- en macrovasculaire complicaties en mortaliteit). De effecten op het HbA_{1c} en gewicht werden weergegeven in een gecombineerde forestplot (Clark O, Djulbegovic B. Forest plots in excel software(data sheet). 2001. te downloaden via www.evidencias.com/forest01.xls). Betrouwbaarheidsintervallen van het gemiddelde verschil tussen de groepen die in enkele studies niet waren gepubliceerd, werden

TABEL 1 Zoekopdracht in Medline naar artikelen over het effect van DPP-4-remmers en GLP-1-analogen op het glucosemetabolisme.

groep	zoekstrategie
DPP-4-remmers	((vildagliptin OR "vildagliptin"[Substance Name] OR dipeptidyl peptidase-4 inhibitor OR "sitagliptin"[Substance Name] OR sitagliptin OR "Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors"[Mesh])) AND (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) OR systematic[sb])
GLP-1-analogen	(("exenatide"[Substance Name] OR ("Glucagon-Like Peptide 1"[Mesh]) OR ("Incretins"[Pharmacological Action]) OR (exena*) OR ("liraglutide"[Substance Name]) OR (lirag*)) AND (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) OR systematic[sb])
DPP-4 = dipeptidylpeptidase 4; GLP-1 = glucagonachtig peptide 1; MeSH = "medical subject heading"	

opgevraagd bij de auteurs of berekend met behulp van gepubliceerde groepsverschillen, groeps groottes, standaarddeviaties of standaard 'errors'.

RESULTATEN

ZOEKRESULTATEN

De zoekactie naar studies met DPP-4-remmers leverde 365 artikelen op, waaronder een systematische cochrane review over publicaties tot januari 2008.⁶ Bij verder zoeken vonden wij nog 18 artikelen over gerandomiseerde studies die na deze datum in de Medline-database waren opgenomen. Daarvan bleken er 3 in de cochrane review te zijn opgenomen,⁷⁻⁹ 2 referenties waren vervolgstudies na beëindiging van de oorspronkelijke studie,^{10,11} 1 betrof een vervolgstudie met verlies van de oorspronkelijk dubbelblinde studieopzet,¹² en 1 referentie bleek ongecontroleerd follow-uponderzoek te betreffen.¹³ Tot slot meldde 1 follow-upstudie alleen de veranderingen binnen de interventiegroep.¹⁴ Deze publicaties lieten wij buiten beschouwing en daarom bespreken we naast de systematische review nog 10 studies.¹⁵⁻²⁴

De zoekactie naar studies met GLP-1-analogen leverde 1626 artikelen op, waaronder een systematische review met zoekresultaten tot 20 mei 2007.²⁵ In deze systematische review was slechts 1 studie naar liraglutide opgenomen, die we afzonderlijk bespreken.²⁶ Verder vonden wij 21 gerandomiseerde studies die na 20 mei 2007 in Medline waren opgenomen. Daaronder bleken er 2 studies te

zijn die twee verschillende regimes exenatide met elkaar vergeleken,^{27,28} 1 studie was uitgevoerd bij mensen zonder diabetes,²⁹ 1 studie betrof een post-hoc analyse van een eerder gepubliceerd onderzoek,³⁰ 1 referentie was een ongecontroleerde follow-up studie,³¹ en 1 referentie was een studie zonder controlegroep.³² Deze 6 publicaties werden buiten beschouwing gelaten. Uiteindelijk bespreken we naast de systematische review nog 16 studies.^{26,33-47}

Er waren geen verschillen tussen de door beide beoordeelaars in de selectie van artikelen.

PATIËNT- EN STUDIEKARAKTERISTIEKEN

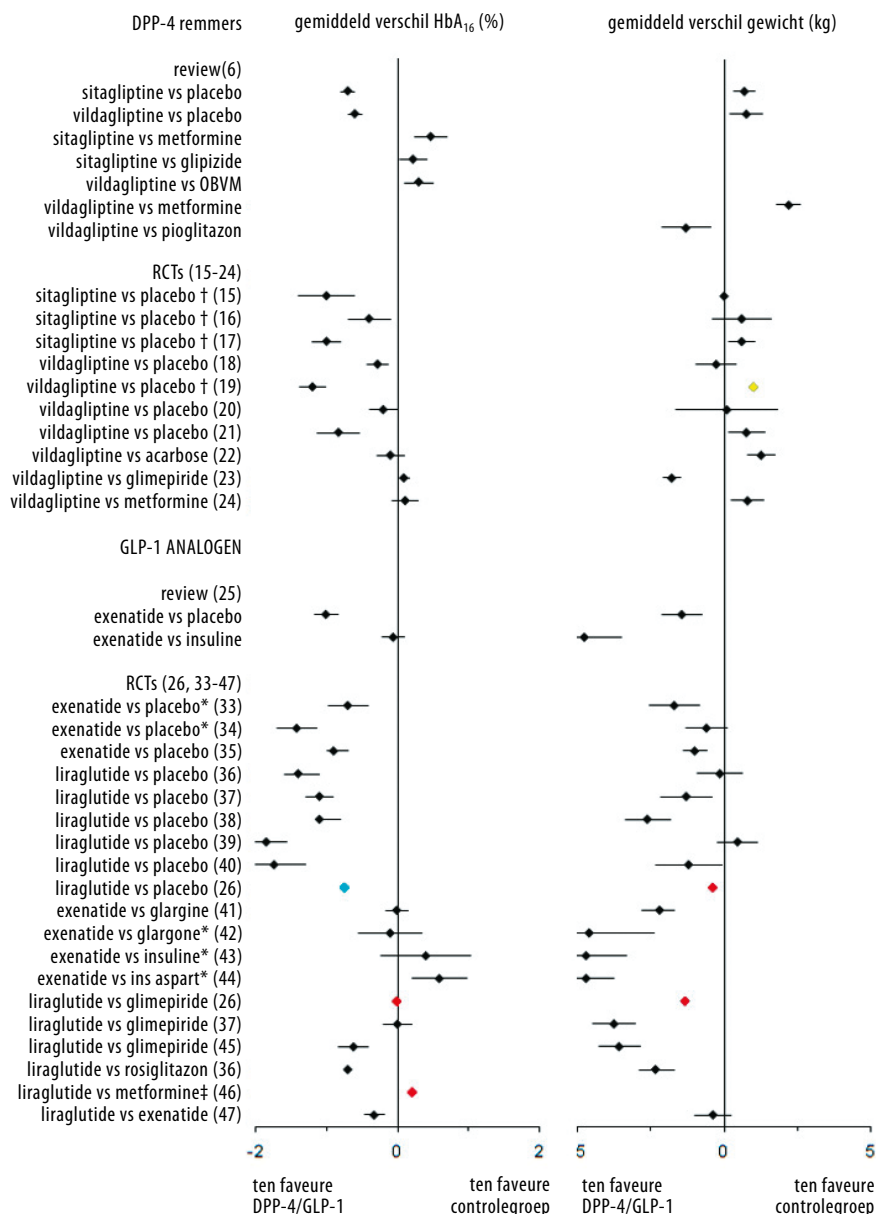
Van de 10 studies over DPP-4-remmers die verschenen na de systematische cochrane review, vergeleken er 4 vildagliptine met placebo, 3 sitagliptine met placebo en 3 vildagliptine met een oraal bloedglucoseverlagend middel (acarbose, glimepiride en metformine).

In de 16 gerandomiseerde onderzoeken over GLP-1-analogen die verschenen na de systematische review werd exenatide 4 maal vergeleken met insuline, 3 maal met placebo en 1 maal met liraglutide. Liraglutide werd vergeleken met placebo (in 6 studies), orale bloedglucosever-

TABEL 2 Overzicht van geïncludeerde studies in een literatuuronderzoek naar de effectiviteit van nieuwe bloedglucoseverlagende middelen.

eerste auteur	dosering	controle	ander oraal bloedglucoseverlagend middel	aantal patiënten	studieduur in weken
DPP-4-remmers					
sitagliptine					
	mg/dag				
	100	placebo	MF	190	30
Raz ¹⁵					
Chan ¹⁶	50	placebo	geen	91	12
Mohan ¹⁷	100	placebo	geen	530	18
vildagliptine					
	mg/dag				
Scherbaum ¹⁸	50	placebo	geen	306	52
Kikuchi ¹⁹	20-100	placebo	geen	291	12
D'Alessio ²⁰	100	placebo	geen of MF	41	12
Goodman ²¹	100	placebo	MF	370	24
Pan ²²	100	acarbose	geen	661	24
Ferrannini ²³	100	glimepiride	MF	2789	52
Schweizer ²⁴	100	metformine	geen	335	24
GLP-1-analogen					
exenatide					
	µg/dag				
Moretto ³³	10-20	placebo	geen	232	24
Kadowaki ³⁴	5-20	placebo	geen, SU, SU+TZD/MF	153	12
Gao ³⁵	20	placebo	MF en/of SU	466	16
Barnett ⁴¹	20	glargine	MF of SU	138	16
Bunck ⁴²	20-60	glargine	MF	69	52
Davis ⁴³	20	insuline	MF en/of SU	45	16
Bergental ⁴⁴	20	insuline aspart	MF + SU	372	24
liraglutide					
	mg/dag				
Madsbad ²⁶	0,045-0,75	placebo / glimepiride	geen	193	12
Marre ³⁶	0,6-1,8	placebo / rosiglitazon	SU	1041	26
Nauck ³⁷	0,6-1,8	placebo / glimepiride	MF	1091	26
Zinman ³⁸	1,2-1,8	placebo	MF en TZD	533	26
Seino ³⁹	0,1-0,9	placebo	geen	226	14
VilSBøll ⁴⁰	0,65-1,90	placebo	geen	165	14
Garber ⁴⁵	1,2-1,8	glimepiride	geen	746	52
Feinglos ⁴⁶	0,045-0,75	metformine	geen	210	12
Buse ⁴⁷	1,8	exenatide	MF en/of SU	464	26

DDP-4 = dipeptidylpeptidase 4; GLP-1 = glucagonachtig peptide 1; MF = metformine; SU = sulfonyleureumderivaat; TZD = thiazolinedion.



FIGUUR 2 Forestplot van de effecten op het HbA1c en het lichaamsgewicht van glucagonachtig peptide 1(GLP-1)-analogen (exenatide en liraglutide) en dipeptidylpeptidase 4(DPP-4)-remmers vergeleken met controlegroepen.

† 95%-BI van het gemiddelde verschil in gewicht berekend op basis van ruwe data.

* 95%-BI van het gemiddelde verschil in HbA1c en gewicht berekend op basis van ruwe data.

‡ Geen significant verschil tussen beide groepen voor wat betreft het gewicht.

Voor enkele studies kon het betrouwbaarheidsinterval niet worden berekend: rood = geen significant verschil, blauw = wel significant verschil, geel = onduidelijk of het verschil significant is.

lagende middelen (in 4 studies) en exenatide (in 1 studie). Tabel 2 geeft een overzicht van de geïncludeerde studies. Een uitgebreid overzicht van de patiëntkarakteristieken wordt gepresenteerd in tabel 3.

UITKOMSTEN

De reviews en de andere geselecteerde gerandomiseerde studies leverden geen informatie op over de kwaliteit van leven, micro- en macrovasculaire complicaties en mortaliteit, behalve een enkel ‘incident’.

TABEL 3 Overzicht van patiëntkarakteristieken in studies naar nieuwe bloedglucoseverlagende middelen

eerste auteur	percentage mannen			duur diabetes; jaren (SD)			leeftijd in jaren inclusie gemiddeld (SD)			HbA _{1c} % inclusie	
	T	I	C	T	I	C	T	I	C		
sitagliptine											
Raz ¹⁵	.	51,0	41,5	7,9	8,4 (6,5)	7,3 (5,3)	18-78	.	53,6 (9,5)	56,1 (9,5)	8,0-11,0
Chan ¹⁶	.	48	62	.	13,6 (9,7)	13,2 (8,9)	≥ 18	.	68,9 (9,8)	65,3 (9,7)	.
Mohan ¹⁷	.	57	60	2,0	2,1 (1,7)	1,9 (1,6)	≥ 18	.	50,9 (9,3)	50,9 (9,3)	7,0-11,0
vildagliptine											
Scherbaum ¹⁸	.	59,6	59,3	2,6	2,5 (2,9)	2,7 (3,2)	≥ 18	63	63,3 (10,2)	62,8 (11,0)	6,2-7,5
Kikuchi ^{19*}	.	67,1	63,9	.	4,7 (4,3)	7,1 (5,5)	20-75	59	58,8 (8,6)	60,4 (8,1)	6,5-10,0
D'Alessio ²⁰	.	70,0	47,4	.	3,6 (2,3)	3,5 (3,1)	.	.	55 (7)	55 (8)	6,5-7,5
Goodman ²¹	.	52,8	67,2	.	.	.	18-78	.	54,9 (10,8)	54,5 (9,7)	7,5-11,0
Pan ²²	.	60,1	63,2	1,2	1,2 (2,4)	1,3 (2,4)	≥ 18	52	51,8 (10,1)	51,9 (10,3)	7,5-11,0
Ferrannini ²³	53,4	52,8	54,1	5,73 (5,11)	5,71 (5,18)	5,75 (5,03)	18-73	57,48 (9,17)	57,50 (9,06)	57,46 (9,28)	6,5-8,5
Schweizer ²⁴	48,5	44,4	53,0	.	2,9 (4,2)	3,0 (4,7)	≥ 65	71	71,6 (5,2)	70,2 (5,1)	7,0-9,0
exenatide											
Moretto ^{33†}	56	62	55	2 (3)	2 (3)	1 (2)	≥ 18	54 (10)	55 (10)	53 (9)	6,0-10,0
Kadowaki ^{34†}	.	62,2	75,0	.	9,6 (6,0)	11,9 (6,0)	20-75	.	57,8 (10,4)	60,5 (10,2)	7,0-10,0
Gao ³⁵	.	.	.	8 (5)	8 (6)	8 (5)	21-75	.	55 (9)	54 (9)	7,0-11,0
Barnett ^{41‡}	47,1	48,5	45,7	7,4 (0,4)	6,6 (0,6)	8,3 (0,7)	≥ 30	54,9 (0,89)	54,5 (1,1)	55,3 (1,2)	7,1-11,0
Bunck ⁴²	.	63,9	66,7	.	5,7 (0,8)	4,0 (0,6)	30-75	.	58,4 (1,4)	58,3 (1,3)	6,5-9,5
Davis ⁴³	.	46	50	.	10,4 (6,2)	11,9 (7,4)	30-75	.	54 (8)	52 (8)	≤ 10,5
Bergental ^{44§}	.	48,4	48,4	.	8,6 (5,9)	8,4 (6,3)	18-80	.	52,5 (10,6)	51,8 (10,9)	≥ 8,0
liraglutide											
Madsbad ²⁶	.	55	69	.	6,1 (7,9)	3,4 (2,9)	≥ 30	.	58 (9,7)	57 (9,4)	≤ 10,0
Marre ^{36¶}	.	53	47	.	6,5 (4-11)	6,6 (4-11)	18-80	.	55,6 (10,0)	56,0 (9,8)	7,0-11,0
Nauck ^{37**}	.	59	57	.	8 (5)	8 (5)	18-80	.	57 (9)	57 (9)	7,0-11,0
Zinman ^{38††}	.	51	62	.	9 (6)	9 (6)	18-80	.	55 (11)	55 (10)	7,0-11,0
Seino ^{39‡‡}	.	70	63	.	7,62 (4,92)	7,48 (5,65)	20-75	.	55,5 (7,6)	57,5 (8,7)	7,0-10,0
Vilsboll ^{40§§}	.	73	48	.	4,0 (1-29)	5,0 (1-23)	≥ 18	.	55,4 (11,4)	57,7 (8,2)	7,0-10,0
Garber ^{45††}	.	49	54	.	5,3 (5,1)	5,6 (5,1)	18-80	.	52,0 (10,8)	53,4 (10,9)	7,0-11,0
Feinglos ⁴⁶	40	35	47	4,7 (4,8)	4,4 (4,8)	4,6 (7,1)	18-75	53,5 (8,8)	52,8 (9,0)	53,7 (8,9)	≤ 10,0
Buse ⁴⁷	.	49	55	.	8,5 (6,2)	7,9 (5,9)	18-80	.	56,3 (9,8)	57,1 (10,8)	7,0-11,0

T = totale groep; I = interventiegroep; C = controlegroep; . = gegevens ontbreken.

*Studie met 3 groepen vildagliptine, in verschillende doseringen; getoonde data van de interventiegroep hebben betrekking op de dosering 100 mg/dag.

†Studie met meerdere groepen exenatide, in verschillende doseringen; getoonde data van de interventiegroep hebben betrekking op de dosering 10 µg 2 dd.

‡'Cross-over'-studie; de interventiegroep kreeg eerst exenatide, daarna glargine, de controlegroep eerst glargine en daarna exenatide.

§Studie met 2 insulineschema's in de controlegroep; getoonde data hebben betrekking op het schema 'eenmaal daags'.

||Studie met meerdere groepen; getoonde data zijn van liraglutide 0,75 mg (interventiegroep) en placebo.

¶Studie met meerdere groepen; getoonde data zijn van liraglutide 1,8 mg (interventiegroep) en rosiglitazon (controlegroep).

**Studie met meerdere groepen; getoonde data zijn van liraglutide 1,8 mg (interventiegroep) en glimepiride (controlegroep).

††Studie met meerdere doseringen liraglutide; getoonde data zijn van liraglutide 1,8 mg.

‡‡Studie met meerdere doseringen liraglutide; getoonde data zijn van liraglutide 0,9 mg.

§§Studie met meerdere doseringen liraglutide; getoonde data zijn van liraglutide 1,9 mg.

|||Studie waarin liraglutide 1,8 mg werd vergeleken met exenatide 10 µg 2 dd.

DPP-4 REMMERS

Glucoseregulatie In de systematische cochrane review beschrijft men zowel van sitagliptine als van vildagliptine de resultaten op het HbA_{1c} in vergelijking met placebo en verschillende orale bloedglucoseverlagende middelen. Deze resultaten, een gemiddelde daling van het percentage HbA_{1c} met 0,6-0,7, komen overeen met de uitkomsten van later gepubliceerde gerandomiseerde onderzoeken (figuur 2).^{6,15-24} Ten opzichte van placebo is er een statistisch significante verbetering van de glucoseregulatie te zien. Ten opzichte van de orale bloedglucoseverlagende middelen zijn de beide DPP-4 remmers minder tot even effectief.^{6,21,22,24}

Bijwerkingen Volgens de systematische cochrane review

gemiddelde (SD)			BMI (kg/m ²)		
T	I	C	inclusie	gemiddelde (SD)	
T	I	C	T	I	C
9,2	9,3 (0,9)	9,1 (0,8)	20-43	30,1 (4,4)	30,4 (5,3)
.	7,6 (0,9)	7,8 (0,9)	.	26,5 (4,0)	26,9 (4,5)
8,7	8,7 (1,0)	8,8 (1,1)	.	25,1 (3,4)	24,9 (3,4)
6,7	6,7 (0,4)	6,8 (0,4)	22-45	30,2	30,4 (4,9)
7,4	7,4 (0,8)	7,4 (0,8)	20-35	24,4	24,3 (2,8)
.	6,7 (0,4)	6,8 (0,4)	.	.	30,6 (5,4)
.	8,5 (1,0)	8,7 (1,1)	22-40	.	31,4 (4,7)
8,6	8,6 (0,9)	8,6 (1,0)	20-40	.	26,4 (3,6)
7,30 (0,65)	7,31 (0,64)	7,30 (0,65)	22-45	31,75 (5,26)	31,80 (5,27)
7,7	7,8 (0,6)	7,7 (0,6)	22-40	.	29,8 (4,4)
7,8 (0,9)	7,8 (1,0)	7,8 (0,9)	25-45	31 (5)	31 (5)
.	7,9 (0,9)	8,1 (0,9)	≥ 50 kg	.	26,1 (5,3)
8,3 (1,1)	8,3 (1,0)	8,3 (1,0)	.	.	26,4 (3,2)
8,95 (0,09)	8,89 (0,13)	9,00 (0,13)	25-40	31,1 (0,4)	31,3 (0,5)
.	7,6 (0,1)	7,4 (0,1)	25-40	.	30,9 (0,7)
.	8,0 (1,2)	8,3 (0,9)	27-40	.	33 (4)
.	10,2 (1,5)	10,1 (1,8)	.	.	34,2 (7,1)
.	7,4 (0,9)	7,4 (1,2)	≤40	.	31,9 (4,3)
.	8,5 (0,9)	8,4 (1,0)	≤45	.	30,0 (5,1)
.	8,4 (1,0)	8,4 (1,0)	≤40	.	30,9 (4,6)
.	8,6 (1,2)	8,4 (1,2)	≤45	.	33,5 (5,1)
8,3	8,12 (0,98)	8,43 (1,02)	<30	.	23,59 (3,04)
.	8,5 (0,9)	8,2 (0,7)	.	.	23,77 (2,63)
8,2	8,3 (1,1)	8,4 (1,2)	≤45	.	29,9 (4,2)
7,0 (1,2)	6,9 (1,2)	6,8 (1,3)	27-42	34,5 (4,2)	30,4 (4,0)
.	8,2 (1,0)	8,1 (1,0)	≤45	.	32,8 (6,3)
.					33,2 (5,6)
.					35,0 (4,5)
.					33,9 (3,7)
.					32,9 (5,5)
.					32,9 (5,7)

was het aantal infecties, vooral bovenste luchtweginfecties, en het totale aantal bijwerkingen in de sitagliptinegroep statistisch significant groter dan in de controlegroep.⁶ Het totaal aantal infecties bedroeg 297 (op 1949 patiënten) in de sitagliptinegroep en 193 (op 1640 patiënten) in de controlegroep (relatief risico: 1,29; 95%-BI: 1,09-1,52).⁶ Gebruik van vildagliptine hield geen verband

met het vaker optreden van bijwerkingen. De later gepubliceerde studies lieten geen grote verschillen in de vergelijking van sitagliptine of vildagliptine met controlegroepen.¹⁵⁻²⁴ In de systematische review werd geen verschil in de incidentie van hypoglykemieën gevonden tussen de DPP-4-remmers en de andere groepen.

Lichaamsgewicht Bij gebruik van een DPP-4-remmer nam het lichaamsgewicht statistisch significant toe ten opzichte van de placebogroep, zo laat de cochrane review zien (gemiddelde stijging van het gewicht: 0,7-0,8 kg). De resultaten van later gepubliceerde studies verschilden niet veel van de review (zie figuur 2).^{6,15-24} Ten opzichte van pioglitazon en glimepiride gaven DPP-4-remmers een gewichtafname, ten opzichte van metformine en acarbose een gewichtstoename.^{6,22-24}

GLP-1 ANALOGEN

Glucoseregulatie De beide GLP-1 analogen gaven een statistisch significante daling van het HbA_{1c} van ongeveer 1 percentagepunt ten opzichte van placebo, zowel in de systematische review als in de later gepubliceerde studies (zie figuur 2).^{25,26,33-40} Er werd geen verschil tussen exenatide en insuline waargenomen.⁴¹⁻⁴⁴ Liraglutide gaf in 2 studies een sterkere daling van het HbA_{1c} dan orale bloedglucoseverlagende middelen (glimepiride en rosiglitazon). In 3 studies vond men geen significant verschil tussen de beide groepen (1 maal versus metformine en 2 maal versus glimepiride).^{36,37,45,46} In de enige vergelijking van de beide GLP-1-analogen gaf liraglutide een sterkere daling van het HbA_{1c} dan exenatide; dit verschil van 0,33 procentpunt was statistisch significant.⁴⁷

Bijwerkingen De GLP-1-analogen veroorzaken voornamelijk gastro-intestinale bijwerkingen: misselijkheid, braken en diarree. Volgens de systematische review trad misselijkheid op bij 41,9% van de patiënten die exenatide gebruikten, vergeleken met 13,4% bij de controlegroep (relatief risico: 3,17; 95%-BI: 2,16-4,64).²⁵ In de later gepubliceerde gerandomiseerde studies varieerde dit percentage van 8,1-48,5 voor de beide GLP-1-analogen.^{25,26,33-47} Het ging meestal om niet-ernstige klachten van misselijkheid, met een piek gedurende de eerste 8 weken van behandeling en een afname daarna.²⁵ Volgens de systematische review viel ongeveer 4% van de patiënten van de exenatidegroep uit als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen.²⁵ In de gerandomiseerde studies waarin deze uitval werd gerapporteerd liep het percentage uiteen van 0-10.^{26,33-47}

Tabel 4 toont een overzicht van de incidentie van hypoglykemieën in de diverse studies. Volgens de systematische review leidde exenatide niet vaker of minder vaak tot een hypoglykemie dan insuline.²⁵ In 3 later gepubliceerde studies was de frequentie van hypoglykemieën iets lager; in slechts 1 daarvan schreef men dat het verschil signifi-

cant was.^{41,42,44} In 2 studies leidde liraglutide vaker tot hypoglykemieën dan placebo; in 4 studies werd geen verschil gevonden.^{26,36-40} In 2 studies vergeleek men het totaal aantal hypoglykemieën van alle doseringen liraglutide met dat van de controlegroep.^{37,46} Liraglutide gaf vaker een hypoglykemie dan rosiglitazon, maar minder vaak dan glimepiride, metformine of exenatide.^{26,36,37,45-47}

Lichaamsgewicht De GLP-1 analogen leiden zowel in vergelijking met placebo als met insuline meestal tot een significante gewichtsreductie (zie figuur 2). Dit is 0 tot 2,5 kilogram ten opzichte van placebo en bijna 5 kilogram ten opzichte van insuliner therapie. Ten opzichte van glimepiride en rosiglitazon is een gewichtsreductie van 1 tot 4 kilogram in het voordeel van liraglutide waar te nemen.^{26,36,37,45}

BESCHOUWING

De DPP-4-remmers vildagliptine en sitagliptine geven een HbA_{1c}-daling van gemiddeld 0,6 respectievelijk 0,7 procentpunt. De mate van de daling is mede afhankelijk van de uitgangswaarde van het HbA_{1c} en lijkt voor DPP-4-remmers geringer te zijn dan bij gebruik van de gangbare bloedglucoseverlagende middelen. De GLP-1-analogen leiden tot een HbA_{1c}-daling van gemiddeld 1 procentpunt en zijn daarin vergelijkbaar met insuline. Gebruik van sitagliptine gaat gepaard met een geringe toename van het aantal infecties, voornamelijk van de bovenste luchtwegen. GLP-1-analogen geven vooral gastro-intestinale bijwerkingen bij een groot deel van de patiënten, met een piek gedurende de eerste 8 weken van de behandeling en een afname daarna. Het lichaamsgewicht lijkt enigszins toe te nemen bij gebruik van DPP-4-

TABEL 4 Literatuuroverzicht van de incidentie van hypoglykemieën bij gebruik van de nieuwe bloedglucoseverlagende middelen exenatide en liraglutide, vergeleken met controle.

eerste auteur en geneesmiddel	controle	hypoglykemie incidentie in %		absoluut verschil	relatief risico (95%-BI)
		interventie	controle		
review					
Amori ²⁵	placebo	16	7	9	2,30 (1,08-4,88)
	insuline	2,3	2,3	0,0	1,02 (0,46-2,26)
exenatide					
Moretto ^{33*}	placebo	52	3	49†	.
Kadowaki ^{34*}	placebo	54,1	10,0	44,1†	.
Gao ³⁵	placebo	35,5	9,1	26,4§	.
Barnett ⁴¹	glargine	14,7	25,2	-10,5†	.
Bunck ⁴²	glargine	8,3	24,2	-15,9†	.
Davis ⁴³	insuline	39	38	1†	.
Bergental ^{44‡}	insuline aspart	20,2	39,3	-19,1§	.
liraglutide					
Madsbad ²⁶	placebo	0	.	.	.
Marre ³⁶	placebo	8,1	2,6	5,5§	.
Nauck ³⁷	placebo	3	3	0	.
Zinman ³⁸	placebo	7,9	5,1	2,8§	.
Seino ³⁹	placebo	0	0	0	.
Vilsbøll ⁴⁰	placebo	0	0	0	.
Madsbad ²⁶	glimepiride	0	15	-15†	.
Nauck ³⁷	glimepiride	3	17	-14§	.
Garber ⁴⁵	glimepiride	8	24	-16§	.
Marre ³⁶	rosiglitazon	8,1	4,3	3,8§	.
Feinglos ⁴⁶	metformine	2,8	5,9	-3,1†	.
Buse ⁴⁷	exenatide	26	34	-8	0,55 (0,34-0,88)

. = gegeven ontbreekt.

*Studie met meerdere interventiegroepen (verschillende dosering exenatide); getoonde resultaten zijn van de dosering 10 µg exenatide 2 dd.

†Onduidelijk of het verschil statistisch significant is.

‡Studie met meerdere controlegroepen (ander insulineschema); getoonde resultaten zijn van een schema met insuline eenmaal daags.

§p < 0.01.

||Incidentie hypoglykemieën voor alle interventiegroepen samen.

remmers, 0,6-0,7 kg vergeleken met placebo. GLP-1-analogen geven juist een gewichts­daling van circa 1-1,5 kg ten opzichte van placebo en tot circa 5 kg ten opzichte van insuline. Er zijn nog geen resultaten over microvasculaire of macrovasculaire complicaties of mortaliteit beschikbaar.

Exenatide en liraglutide worden op dit moment uitsluitend vergoed als de maximaal te tolereren doseringen van metformine en een sulfonyleureumderivaat leiden tot onvoldoende glucoseregulatie bij een patiënt met type 2-diabetes en een BMI van 35 of meer. Daarbij dient het eerste recept te zijn ondertekend door een internist.

Sitagliptine en vildagliptine worden vergoed bij patiënten die niet behandeld kunnen worden met de combinatie van metformine en een sulfonyleureumderivaat en die geen insuline gebruiken. Deze DPP-4-remmers dienen dan steeds te worden gebruikt in een combinatie met metformine of een sulfonyleureumderivaat. Recent is ook de vergoedingenstatus verkregen voor tripeltherapie met metformine, een sulfonyleureumderivaat en sitagliptine. De kosten van de behandeling zijn ongeveer € 39 per maand voor sitagliptine en vildagliptine, bij een dosering van 100 mg/dag. Een behandeling met exenatide zal € 88 per maand kosten (prijzen op basis van Z-index november 2009). De kosten van liraglutide waren bij het schrijven van dit artikel niet bekend.

Mede door de opzet kent deze studie een aantal beperkingen. Een belangrijke beperking is dat er alleen is gezocht naar gepubliceerde artikelen die verschenen zijn in Medline. Hierdoor bestaat het risico van publicatiebias en hebben we mogelijk artikelen over het hoofd gezien die niet in Medline zijn opgenomen. Ook werden de resultaten niet 'gewogen' voor onder andere studieduur, methodologische kwaliteit, de uitgangswaarden van het HbA_{1c} en patiëntenaantallen, zoals in een meta-analyse gebruikelijk is.

CONCLUSIE

Er is een uitgebreid arsenaal aan bloedglucoseverlagende behandelingen, zoals beschreven in de NHG-Standaard 'Diabetes mellitus type 2'.² Bij een groot deel van de mensen met type 2-diabetes is overgewicht een probleem. Een aantal van de huidige behandelingen, met uitzondering van metformine en acarbose, dragen bij aan een

- **GLP-1 analogen en DPP-4 remmers grijpen aan op het zogenaamde incretinesysteem.**
- **Incretinen zijn peptidehormonen die worden afgegeven door het maag-darmkanaal als reactie op voedselinname.**
- **Incretinen spelen een belangrijke rol in de glucoseregulatie.**
- **GLP-1-analogen zijn even effectief en DPP-4-remmers zijn minder effectief dan de gangbare middelen in het reguleren van de bloedglucosewaarden.**
- **Het effect van GLP-1 analogen en DPP-4 remmers op microvasculaire en macrovasculaire complicaties of sterfte is nog niet bekend.**

verdere stijging van het lichaamsgewicht. De daling in het lichaamsgewicht waarmee het gebruik van de GLP-1-analogen gepaard gaat, is daarom een gunstig effect. Gebruik van DPP-4-remmers gaat gepaard met een toename in gewicht van gemiddeld minder dan 1 kg. Het ideale medicament voor type 2-diabetes heeft naast een krachtige daling van het HbA_{1c} en een gunstig bijwerkingenprofiel ook gunstige effecten op de microvasculaire en macrovasculaire morbiditeit en sterfte op de lange termijn. Van de DPP-4-remmers en de GLP-1-analogen bestaan dergelijke gegevens nog niet. Verder is het merendeel van de gepubliceerde studies placebo-gecontroleerd. Meer vergelijkend onderzoek met de gangbare geneesmiddelen en meer gegevens over lange-termijneffecten op morbiditeit, sterfte en veiligheid zijn nodig. Pas dan kunnen we goede afweging maken over de positionering van de verschillende bloedglucoseverlagende middelen.

Belangenconflict: dr. A. Kooy en prof.dr. H.J.G. Bilo zijn lid van een adviescommissie bij Merck Sharp & Dohme. Dr. A. Kooy is lid van een adviescommissie van Novo Nordisk. Financiële ondersteuning: prof.dr. H.J.G. Bilo ontvangt een non-restricted grant voor onderzoek van Novo Nordisk. Voor dit literatuuronderzoek werd geen financiële ondersteuning ontvangen.

Aanvaard op 29 oktober 2009

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A886

[➤ Meer op www.ntvg.nl/onderzoek](http://www.ntvg.nl/onderzoek)

LITERATUUR

- 1 Bayliss WM, Starling EH. The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol.* 1902;28:325-53.
- 2 Rutten GEHM, de Grauw WJC, Nijpels G, Goudswaard AN, Uitewaal PJM, van der Does FEE, et al. NHG-standaard Diabetes mellitus type 2. *Huisarts Wet.* 2006;49:137-52.
- 3 Diamant M, Bunck MC, Heine RJ. Analoga van 'glucagon-like peptide 1' (GLP-1): een oud concept als nieuwe behandeling van patiënten met diabetes mellitus type 2. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2004;148:1912-7.
- 4 Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36] amide but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1993;91:301-7.
- 5 Van Bronswijk H, Dubois EA, Pijl H, Cohen AF. Nieuwe geneesmiddelen; exenatide en sitagliptine. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2008;152: 876-9.
- 6 Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;16:CD006739.
- 7 Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, Ebeling P, Gudbjörnsdóttir S, Camisasca RP, et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10:1047-56.
- 8 Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10:959-69.
- 9 Hanefeld M, Herman GA, Wu M, Mickel C, Sanchez M, Stein PP; Sitagliptin Study 014 Investigators. Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:1329-39.
- 10 Scherbaum WA, Schweizer A, Mari A, Nilsson PM, Lalanne G, Wang Y, et al. Evidence that vildagliptin attenuates deterioration of glycaemic control during 2-year treatment of patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10:675-82.
- 11 Göke B, Hershon K, Kerr D, Calle Pascual A, Schweizer A, Foley J, et al. Efficacy and safety of vildagliptin monotherapy during 2-year treatment of drug-naïve patients with type 2 diabetes: comparison with metformin. *Horm Metab Res.* 2008;40:892-5.
- 12 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;11:589-95.
- 13 Fonseca V, Baron M, Shao Q, Dejager S. Sustained efficacy and reduced hypoglycemia during one year of treatment with vildagliptin added to insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res.* 2008;40:427-30.
- 14 Williams-Herman D, Johnson J, Teng R, Luo E, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ, matruđa JM. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study. *Curr Med Res Opin.* 2009 ;25:569-83.
- 15 Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatruda JM, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:537-50.
- 16 Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, Sheng D, Gonzalez E, Davies MJ, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10:545-55.
- 17 Mohan V, Yang W, Son HY, Xu L, Noble L, Langdon RB, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83:106-16.
- 18 Scherbaum WA, Schweizer A, Mari A, Nilsson PM, Lalanne G, Jauffret S, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10:675-82.
- 19 Kikuchi M, Abe N, Kato M, Terao S, Mimori N, Tachibana H. Vildagliptin dose-dependently improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83:233-40.
- 20 D'Alessio DA, Denney AM, Hermiller LM, Prigeon RL, Martin JM, Tharp WG, et al. Treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin improves fasting islet-cell function in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:81-8.
- 21 Goodman M, Thurston H, Penman J. Efficacy and tolerability of vildagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Horm Metab Res.* 2009;41:368-73.
- 22 Pan C, Yang W, Barona JP, Wang Y, Niggli M, Mohideen P, et al. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabet Med.* 2008;25:435-41.
- 23 Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahren B, Byiers S, 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;11:157-66.
- 24 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 Obes Metab.* 2009;11:804-12.
- 25 Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007;298:194-206.
- 26 Madsbad S, Schmitz O, Ranst am J, Jakobsen G, Matthews DR. NN2211-1310 International Study Group. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care.* 2004;27:1335-42.
- 27 Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, et al. for the DURATION-1 Study Group. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet.* 2008;372:1240-50.
- 28 Forte A, Garcia EG, Yu MB, Jimenez MC, Brodows RG, Oliveira JH. Efficacy and safety of exenatide administered before the two largest daily meals of Latin American patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:2437-47.
- 29 Elkind-Hirsch K, Marrioneaux O, Bhushan M, Vernor D, Bhushan R. Comparison of single and combined treatment with exenatide and metformin on menstrual cyclicity in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2670-8.
- 30 Brodows RG, Qu Y, Johns D, Kim D, Holcombe JH. Quantifying the effect of exenatide and insulin glargine on postprandial glucose excursions in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:1395-7.

- 31 Nelson P, Poon T, Guan X, Schnabel C, Wintle M, Fineman M. The incretin mimetic exenatide as a monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2007;9:317-26.
- 32 Klonoff DB, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:275-86.
- 33 Moretto TJ, Milton DR, Ridge TD, Macconell LA, Okerson T, Wolka AM, et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther.* 2008;30:1448-60.
- 34 Kadowaki T, Namba M, Yamamura A, Sowa H, Wolka AM, Brodows RG. Exenatide exhibits dose-dependent effects on glycemic control over 12 weeks in Japanese patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Endocr J.* 2009;56:415-24.
- 35 Gao Y, Yoon KH, Chuang LM, Mohan V, Ning G, Shah S, et al. Efficacy and safety of exenatide in patients of Asian descent with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin or metformin and a sulphonylurea. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83:69-76.
- 36 Marre M, Shaw J, Brändle M, Bekakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, et al. LEAD-1 SU study group. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med.* 2009;26:268-78.
- 37 Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al. LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care.* 2009;32:84-90.
- 38 Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care.* 2009;32:1224-30.
- 39 Seino Y, Rasmussen MF, Zdravkovic M, Kaku K. Dose-dependent improvement in glycemia with once-daily liraglutide without hypoglycemia or weight gain: A double-blind, randomized, controlled trial in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;81:161-8.
- 40 Vilsbøll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, Krarup T, Schmitz O, Courrèges JP, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:1608-10.
- 41 Barnett AH, Burger J, Johns D, Brodows R, Kendall DM, Roberts A, et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulphonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover non-inferiority trial. *Clin Ther.* 2007;29:2333-48.
- 42 Bunck MC, Diamant M, Cornér A, Eliasson B, Malloy JL, Shaginian RM, et al. One-year treatment with exenatide improves beta-cell function, compared to insulin glargine, in metformin treated type 2 diabetes patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care.* 2009;32:762-8.
- 43 Davis SN, Johns D, Maggs D, Xu H, Northrup JH, Brodows RG. Exploring the substitution of exenatide for insulin in patients with type 2 diabetes treated with insulin in combination with oral antidiabetes agents. *Diabetes Care.* 2007;30:2767-72.
- 44 Bergenstal R, Lewin A, Bailey T, Chang D, Gylvin T, Roberts V for the Novolog Mix-vs-Exenatide study Group. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 70/30 versus exenatide in subjects with type 2 diabetes failing to achieve glycemic control with metformin and a sulphonylurea. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:65-75.
- 45 Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, et al. LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet.* 2009;373:473-81.
- 46 Feinglos MN, Saad ME, Pi-Sunyer FX, An B, Santiago O. Liraglutide Dose-Response Study Group. Effects of liraglutide (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glycaemic control and bodyweight in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2005;22:1016-23.
- 47 Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. LEAD-6 Study Group. 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.