

RACIONÁLNÍ LÉČBA PERORÁLNÍMI ANTIDIABETIKY

MUDr. Pavlína Piřhová

Interní klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

Perorální antidiabetika (PAD) jsou preparáty určené výhradně k léčbě diabetes mellitus 2. typu (T2D). V rámci léčby T2D se snažíme ovlivnit jak inzulinorezistenci, tak i poruchu inzulinové sekrece. Lze volit preparáty, které ovlivňují především lačnou glykemii (metformin, thiazolidindiony) a preparáty ovlivňující především postprandiální glykemii (akarbóza, inzulinová sekretagoga, inkretin-mimetika), cílem je optimální metabolická kontrola. Inkretin-mimetika, zasahující na více hladinách regulace glukózy, jsou kvalitativně novou složkou v antidiabetické medikaci. Pro vhodného pacienta je možné zvolit i kombinaci různých typů perorálních antidiabetik, popř. i kombinaci PAD a inzulínu. Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, perorální antidiabetika, sekretagoga inzulínu, biguanidy, thiazolidindiony, inkretin-mimetika.

ORAL ANTIDIABETIC AGENTS – TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

Oral antidiabetic agents (OAD) are preparations used in Type 2 Diabetes mellitus treatment. There is important to manage both metabolic disorders in diabetic patients – impaired insulin sensitivity and dysfunction in insulin secretion as well. Basic tools in optimal metabolic control are preparations that influence mainly fasting glycemia (metformin, thiazolidindions) and mainly postprandial glycemia (acarbose, insulin secretagogues, incretin mimetics). Incretin mimetics work in more levels of glucose metabolism regulations and form a new quality in antidiabetic treatment. There is possible to combine various species of oral antidiabetic agents or combine OAD with insulin therapy. Key words: type 2 diabetes mellitus, oral antidiabetic agents, insulin secretagogues, biguanids, thiazolidindions, incretin mimetics.

Interní Med. 2008; 10(11): 494–497

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu je onemocnění, které vede k rozvoji mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací a svým nositelům zhoršuje délku i kvalitu života. Zejména morbidita a mortalita na srdečně-cévní onemocnění, která jsou následkem diabetem akcelerované aterosklerózy, je alarmující. Léčba diabetes mellitus je proto komplexní a zahrnuje nejen ošetření hyperglykémie, ale také hypertenze, dyslipidémie, mikroalbuminurie a léčbu kyselinou acetylsalicylovou.

Potřeba léčit hyperglykémii představuje výzvu – vedle základních a nezbytných opatření, jako je edu-

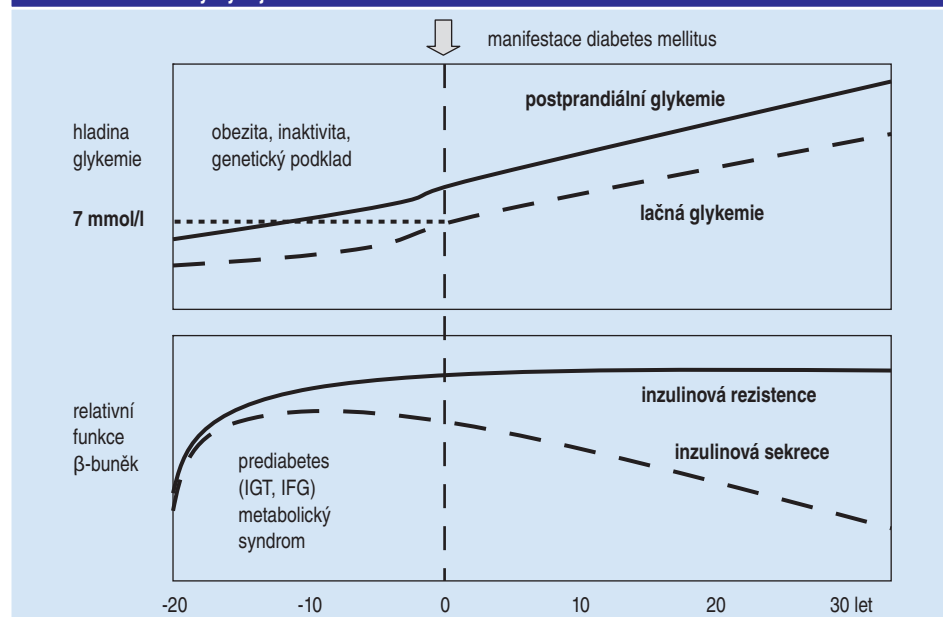
kace, dieta, fyzická aktivita a redukce váhy, je možné použít celou řadu preparátů s nejrůznějšími vlastnostmi (je však nezbytné si uvědomit, že bez dobré spolupráce pacienta a úpravy jeho režimu ani s nejdokonalejšími preparáty nedojdeme většího úspěchu).

T2D představuje velmi heterogenní skupinu onemocnění s různě vyjádřenou poruchou citlivosti na inzulín (inzulinorezistence) a poruchou sekrece inzulínu (inzulinodeficiencie). Zhoršení jedné poruchy vede ke zhoršení i druhé. Diabetes mellitus je onemocnění chronické a progresivní ve smyslu postupného zhoršování metabolické kompenzace. Ještě před jeho manifestací je základní poruchou inzulinová

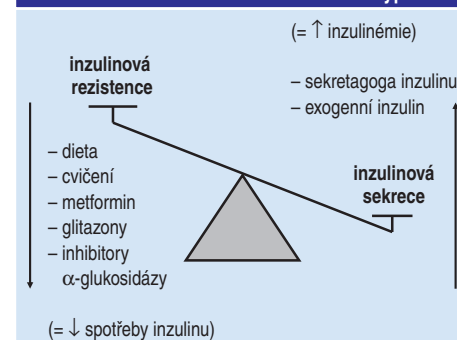
rezistence, která je kompenzována hypersekrecí inzulínu. Dojde-li potom k porušení funkce β -buňky (glukotoxikita, lipotoxikita...) a snížení inzulinémie, normální tolerance glukózy se poruší a postupem času přejde do diabetické poruchy. V následném průběhu choroby (pokud není ovlivněna léčebně) je úroveň inzulinorezistence stálá, zatímco sekrece inzulínu z β -buněk Langerhansových ostrůvků klesá a z tohoto důvodu stoupá hladina glykémie a zhoršuje se metabolická kompenzace (obrázek 1) (3). V rámci léčby diabetes mellitus 2. typu je tedy namístě snaha ovlivnit obě základní poruchy – inzulinorezistenci i poruchu inzulinové sekrece (obrázek 2).

PAD mohou upravovat sekreci inzulínu (tj. množství uvolňovaného inzulínu i dynamiku sekrece), ale také ovlivňovat inzulinovou rezistenci – tj. snižovat hyperglykémii snížením jaterní produkce glukózy a zvýšením utilizace glukózy v periferních tkáních. Doposud však žádný lék nedokáže diabetes vyléčit, dokáže maximálně jen zpomalit přirozený vývoj nemoci (2).

Obrázek 1. Přirozený vývoj diabetes mellitus



Obrázek 2. Léčba diabetes mellitus 2. typu



Preparáty ovlivňující především inzulinovou rezistenci

a) Biguanidy

Počátky léčby biguanidy sahají až do roku 1957, kdy byl v Evropě uveden metformin a phenformin. Phenformin byl v roce 1976 stažen z trhu pro vysokou incidenci laktátové acidózy. Jediným zástupcem skupiny biguanidů je tedy metformin, který je dnes vnímán jako ideální lék pro obézní pacienty s T2D. Metformin aktivuje enzym adenosinmonofosfát (AMP)-proteinovou kinázu, který je klíčovým buněčným regulátorem glukózového a lipidového metabolismu a je odpovědný za citlivost buněk k působení inzulínu tím, že ovlivňuje inzulinovou signální cestu (4). Metformin tedy zvyšuje citlivost tkání na inzulín – v hepatocytech je potlačena glukoneogeneze, ve svalových a tukových buňkách je zlepšována utilizace glukózy ovlivněním glukózových transportérů. Na snížení hladiny glykémie se podílí i zpomalení vyprazdňování žaludku a snížení vstřebávání glukózy ze střeva. Zlepšením citlivosti na inzulín se snižuje i hyperinzulinémie. Metformin též zlepšuje lipidový profil a trombotickou aktivitu, zlepšuje hemorheologické vlastnosti krve, snižuje cévní permeabilitu a má i antioxidační vlastnosti. Při léčbě metforminem můžeme očekávat především snížení glykémie nalačno, v průměru o 2,5–3,5 mmol/l, lze očekávat pokles glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} průměrně o 1–2 %. Na rozdíl od sekretagog inzulínu při užívání metforminu nedochází k nárůstu tělesné hmotnosti. Je lékem první volby u pacientů s vyjádřenou inzulinorezistencí a hyperinzulinémií, měl by být nasazován co nejdříve po stanovení diagnózy T2D (pokud snížíme inzulinovou rezistenci ve fázi ještě dostatečné funkce β -buněk, dojde k lepší metabolické kontrole a zpomalíme fázi úbytku sekrece inzulínu).

Nejčastějšími nežádoucími účinky v průběhu léčby metforminem jsou dyspeptické obtíže, zejména nadýmání a průjem, jejichž výskyt lze eliminovat vzestupnou titrací dávky. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem užívání metforminu je riziko vzniku laktátové acidózy, tedy závažné komplikace s vysokou mortalitou; tomuto riziku je však možné předcházet důsledným dodržováním kontraindikací. Kontraindikace léčby metforminem jsou stavy s tkáňovou hypoxií, která vede ke zvýšené produkci laktátu, tj. např. srdeční a respirační nedostatečnost, porucha funkce jater a ledvin, alkoholismus a akutní situace.

b) Thiazolidindiony (TZD)

(glitazony, „inzulinové senzitizerý“)

Jsou další skupinou léčiv zvyšujících inzulinovou senzitivitu. První používaný zástupce této skupiny – troglitazon – byl vyřazen pro výskyt jaterních selhání. V současné době máme k dispozici nové molekuly,

u kterých je riziko hepatotoxicity minimalizováno. TZD účinkují zejména ve svalové a tukové tkáni. Váží se především v adipocytech na jaderné receptory PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor typ γ), kde stimulací transkripčních faktorů (tj. ovlivněním postreceptorové cesty) zvyšují citlivost periferních tkání, především buněk svalů a tukové tkáně k inzulínu, inhibují lipolýzu, v hepatocytech redukuje glukoneogenezi a mají i efekt antioxidační. Způsobují rovněž diferenciaci adipocytů do jejich zdravějších forem, čímž snižují produkci adipocytokinů s následným snížením inzulinové rezistence. Při léčbě TZD můžeme očekávat snížení glykémie a zlepšení metabolické kompenzace, TZD rovněž snižují inzulinémiu, zlepšují lipidové spektrum a parametry koagulace; zvýšením citlivosti k inzulínu snižují i hodnoty systolického a diastolického tlaku. Podání TZD je následováno významným poklesem plazmatických koncentrací volných mastných kyselin (jako důsledek zlepšení inzulinové senzitivity, neboť právě neschopnost inzulínu tlumit lipolýzu v tukové tkáni zvyšuje hladinu volných mastných kyselin), což vede ke snížení jejich lipotoxického působení na β -buňky, a tedy ke zlepšení inzulinové sekrece. Jejich účinek se rozvíjí poměrně dlouho, dosažení plného efektu je možné očekávat teprve za 4–6 týdnů po zahájení léčby. Léčba TZD je indikována u pacientů s vyjádřenou inzulinorezistencí a hyperinzulinémií. Je vhodné je v případě obézních pacientů s T2D podávat v kombinační léčbě s metforminem (a to co nejdříve po stanovení diagnózy T2D) (12) nebo inzulinovými sekretagogy, v monoterapii u diabetiků, kteří nesnáší léčbu metforminem. Nejvýznamnějším nežádoucím účinkem je riziko retence tekutin se vznikem otoků až srdečního selhání a stále diskutovaná (a stále neuzavřená) možnost potenciace vzniku akutních kardiovaskulárních příhod. Kontraindikací jsou tedy stavy se sklonem k retenci tekutin, které může léčba glitazony podpořit, tj. např. chronické srdeční selhání (NYHA III–IV), opatrná titrace dávky se sledováním možných projevů retence tekutin je namístě i u pacientů ve třídě NYHA I–II a i u nemocných bez klinických známek srdečního selhávání, ale s echokardiograficky prokázanou dysfunkcí levé komory srdeční. Další kontraindikací je závažná porucha funkce jater (7). Opatrnosti je třeba u pacientů s již manifestovaným kardiovaskulárním onemocněním.

Preparáty ovlivňující především inzulinovou sekreci

a) Sulfonylureová

sekretagoga inzulínu (SU)

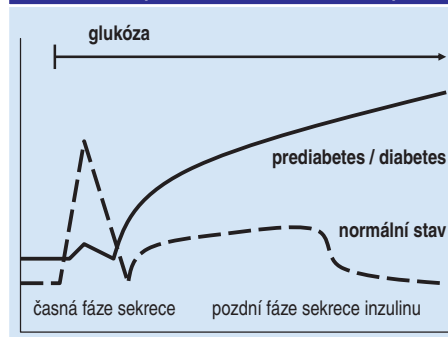
Známe a používáme od r. 1956, kdy byl uveden na trh tolbutamid. Blokuje kaliový kanál na β -buňkách Langerhansových ostrůvků, čímž dojde ke vstupu

kalcia do buňky s následným uvolněním již vyrobeného inzulínu do krevního oběhu. SU snižují rovněž hladinu glukagonu a jaterní glukoneogenezi, zvyšují hladinu somatostatinu, ale vedou rovněž ke zlepšení vazby inzulínu na cílové receptory, čímž mírně snižují periferní inzulinovou rezistenci. Při léčbě SU můžeme očekávat pokles postprandiální glykémie průměrně o 2–5 mmol/l, ale dochází i k poklesu glykémie nalačno. Léčba SU nebude primárně úspěšná u diabetes mellitus 1. typu, selže však také u velmi špatně kompenzovaného pacienta s T2D, protože při déletrvajících hyperglykemiích dochází k vyčerpání inzulínu ze sekrečních granulí. K sekundárnímu selhání léčby SU dochází při prohlubující se inzulinodeficienci. Léčba SU je indikována u pacientů s převažující poruchou sekrece inzulínu (tj. spíše štíhlejší jedinci s normální hladinou C peptidu nalačno a nedostatečnou stimulací sekrece po jídle). Nežádoucím účinkem léčby SU je vzestup hmotnosti, riziko hypoglykémie (u starších pacientů a starších typů preparátů i velmi protrahované!) a možnost vazby na receptory v myokardu či cévním stěně s případným kardiodepresivním účinkem.

b) Nesulfonylureová sekretagoga inzulínu (= tzv. rychlá sekretagoga, glinidy, „prandiální regulátory“)

Fyziologická odpověď inzulínu na sekreční podnět je dvoufázová – časná fáze inzulinové sekrece začíná během 2 minut po požití potravy a pokračuje zhruba dalších 10–15 minut. Následuje ji pozdní fáze sekrece inzulínu, která přetrvává, dokud není nastolená normoglykémie. U T2D je výrazně utlumená časná fáze a pozdní fáze je typicky hyperinzulinemická (obrázek 3). Dysfunkce první fáze inzulinové sekrece má významný klinický dopad, protože chybí rychlé utlumení jaterní glukoneogeneze a časný nástup účinku inzulínu v periférii, a tak dochází k velkým výkyvům glykémie po jídle. Přitom postprandiální hyperglykémie je v současnosti považována za nezávislý rizikový faktor rozvoje makrovaskulárních komplikací. Glinidy se váží na ATP-dependentní kaliové kanály v membráně β -buněk pankreatu (na odlišná místa než SU), účinek však rovněž vede k depolarizaci membrány, vstupu kalcia do nitra buňky a následnému uvolnění

Obrázek 3. Odpověď inzulínu na sekreční podnět



inzulinu z β -buňky do krevního oběhu. Jejich obrovskou výhodou je velmi krátký poločas účinku (kolem 30 minut) i velmi krátká doba vazby na receptor, takže částečně simulují časnou fázi odpovědi inzulinu na sekreční podnět. Glinidy snižují významně především postprandiální glykémii; snížení exkurzí glykemií vede i ke zlepšení metabolické kompenzace. Také u těchto léků existuje riziko hypoglykemie, výhodou však je možnost vynechání dávky léku při vynechání hlavního jídla. Předností je tedy flexibilita denního režimu a menší riziko nárůstu hmotnosti než u SU. Primárně nebude léčba glinidy úspěšná u pacientů s malou sekreční rezervou β -buněk pankreatu.

Další preparáty

a) Inhibitory α -glukosidázy

Ovlivňují vstřebávání sacharidů v tenkém střevě. Navázáním na enzym kartáčkového lemu enterocytů (α -glukosidázu, která štěpí disacharidy a oligosacharidy) blokují účinek enzymu a tím snižují vstřebávání sacharidů po jídle. Při léčbě můžeme očekávat pokles především postprandiální glykemie o 2–3 mmol/l. Lék se nevstřebává ze zažívacího traktu, nemá tedy systémové nežádoucí účinky. Zato významným a pro pacienty velmi často limitujícím

„lokálním“ nežádoucím účinkem jsou střevní obtíže – nadýmání, flatulence, průjemy, které souvisí s kvasnými změnami nevstřebaných sacharidů v tlustém střevě, zejména při nedodržení diety. Obtíže vymizí při dodržování diety, přípravek je možné tedy použít i jako „výchovný“. Snižování postprandiální glykemie je významným mechanismem redukce kardiovaskulárního rizika.

b) Inkretin-mimetika a inhibitory dipeptidyl peptidázy IV

Inkretinové hormony a peptidy uvolňované z gastrointestinálního traktu pomáhají dosažení glukózy homeostázy. Hlavními inkretinovými hormony jsou glukagon-like peptid 1 (GLP-1), secernovaný L-buňkami sliznice tenkého střeva po stimulaci glukózou a tuky, a glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid (GIP). GLP-1 zvyšuje sekreci inzulinu jako odpověď po příjmu potravy, inhibuje sekreci glukagonu z α -buněk pankreatických ostrůvků, zpomaluje vyprazdňování žaludku, urychluje pocit sytosti, stimuluje také replikaci a neogenezu β -buněk pankreatických ostrůvků. Vede tím k výraznému snížení výkyvů glykemie po jídle. Léčebné použití nativního GLP-1 je limitováno, protože v cirkulaci rychle (má biologický poločas asi 1,5 minuty) podléhá degradaci enzymem dipeptidyl peptidázou

IV (DPP-IV). Proto byla vyvinuta řada peptidových analog, které rovněž aktivují GLP-1 receptor a nejsou štěpeny tímto enzymem. Nejdůležitějším z nich je analog exendinu – exenatide, který je od dubna 2005 schválen v USA (a u nás by se měl objevit koncem roku 2008) ke klinickému použití pro léčbu T2D v kombinaci s metforminem a/nebo sulfonylureovými preparáty. Vede k výraznému oploštění postprandiální glykemie, vedlejším účinkem je i progresivní snižování tělesné hmotnosti (zřejmě na podkladě urychlení pocitu sytosti). Podává se 2x denně injekčně.

Na trhu se objevují perorální preparáty – inhibitory DPP-IV, které zlepšují využití nativního GLP-1 (5). Sitagliptin byl uveden na trh v České republice zcela recentně – 1. 10. 2008. Účinnost tohoto preparátu se ve smyslu ovlivnění glykemie zcela vyrovná ostatním perorálním antidiabetikům; riziko vzniku hypoglykemie a jiné nežádoucí účinky má však srovnatelné s placebem. Je možné ho použít do dvojkombinace s metforminem, glitazonem nebo sulfonylureovým preparátem nebo do trojkombinace s metforminem a sulfonylureou.

Kombinační léčba perorálními antidiabetiky

Studie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) nenalezla rozdíl mezi jednotlivými způsoby terapie (základní léčebná opatření, sulfonylureová sekretagoga, metformin, inzulin), kromě snížení výskytu kardiovaskulárních komplikací u nemocných s nadváhou a obezitou léčených metforminem. Táž studie prokázala pokles výskytu mikrovaskulárních komplikací při zlepšení kompenzace diabetu vyjádřené jako pokles hladiny glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} . Poměrně malý pokles jeho hodnoty (0,9 %) vedl k dramatickému snížení rizika mikrovaskulárních komplikací u pacientů léčených intenzivně proti skupině léčené konzervativně.

Léčbu obézního diabetika s ohledem na výsledky studie UKPDS zahajujeme tedy metforminem, zatímco u normostenického pacienta je zvykem začínat léčbu sekretagogy inzulinu. Pokud má však i normostenický pacient vyjádřenou inzulinorezistenci, je výhodné i zde zahájit léčbu metforminem. Při nedostatečném účinku metforminu na inzulinovou rezistenci je možné přidat do kombinace glitazony. Přistupuje-li k problematice i porucha inzulinové sekrece, je namístě přidat lék ovlivňující sekreci inzulinu. Vzhledem k tomu, že jednotlivé skupiny vedou jen k mírnému zlepšení kompenzace diabetu, vyjádřené jako pokles hladiny glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} v %, dalšího zlepšení kompenzace je možné dosáhnout jen kombinací více typů perorálních antidiabetik. Zcela vyloučená není ani kombinace více antidiabetik, je však třeba respektovat kontraindikace jednotlivých léčiv (8, 9).

Tabulka 1. Přehled perorálních antidiabetik dostupných v České republice

Sekretagoga inzulinu:		
1/ Sulfonylureová sekretagoga		
glibenklamid	3,5 nebo 5 mg	Maninil, Glucobene
gliklazid	30 mg	Diaprel MR
glipizid	5 mg	Minidiab
gliquidon	30 mg	Glurenorm
glimepirid	1, 2, 3 nebo 4 mg	Amaryl, Oltar, Eglymad, Amyx, Glymexan, Melyd, Glemid, Amarwin, Glimepirid-Actavis, Glimepirid-Teva, Glimepirid-Ratiopharm, Glimepirid-Hexal, Glimepirid-Merck, Glimepirid-Pliva, Glimepirid-Sandoz
2/ Nesulfonylureová sekretagoga		
repaglinid	0,5, 1 nebo 2 mg	Novonorm
Léky ovlivňující inzulinovou rezistenci		
1/ Biguanidy		
metformin	500, 850 nebo 1000 mg	Glucophage, Glucophage XR, Siofor, Metfirex, Adimet, Diaphage, Gluformin, Langerin, Metfogamma, Stamet, Metformin-Teva, Metformin-Léčiva, Metformin-Gal, Metformin AL
2/ Thiazolidindiony		
rosiglitazon	4 nebo 8 mg	Avandia
pioglitazon	15 nebo 30 mg	Actos
inhibitory α -glukosidázy		
akarboza	50 nebo 100 mg	Glucobay
Kombinované přípravky		
glibenklamid + metformin	2,5/400 mg 2,5/500 nebo 5/500	Glibomet Glucovance
rosiglitazon + metformin	1/500, 2/500, 2/1000 nebo 4/1000 mg	Avandamet
Inkretin-mimetika		
exenatid	5, 10 mg	Byetta
Inhibitory dipeptidylpeptidázy IV		
sitagliptin	100 mg	Januvia

Možnosti kombinační léčby PAD:

1. pacient s převažující inzulinovou rezistencí:
 - metformin + TZD
 - metformin + TZD + akarboza
 - metformin + sitagliptin
 - metformin + exenatid
2. pacient s vyjádřenou inzulinovou deficiencí:
 - metformin + SU/repaglinid
 - metformin + SU/repaglinid + akarboza
 - metformin + SU/repaglinid + TZD
 - metformin + SU/repaglinid + sitagliptin
 - metformin + SU/repaglinid + exenatid
3. možnosti kombinačních režimů s inzulinem:
 - nelze použít TZD!
- a) pacient s převažující inzulinorezistencí a hyperglykemií nalačno:
 - metformin + NPH na noc
 - metformin + dlouze působící inzulinový analog na noc (detemir nebo glargin)
- b) pacient s postprandiálními výkyvy:
 - metformin + krátce působící inzulinový analog k jídlu (lispro, aspart, glulisin)
- c) pacient s hyperglykemií nalačno a postprandiálními výkyvy:
 - metformin + SU/repaglinid k jídlu + NPH nebo dlouze působící analog na noc

- metformin + akarboza + NPH nebo dlouze působící analog na noc
- metformin + krátce působící analog k jídlu + NPH nebo dlouze působící analog na noc

Závěr

Důsledkem inzulinové rezistence je zejména navození „proaterogenního stavu“. Léčba inzulinové rezistence znamená tak v první řadě ovlivnění rizik aterosklerózy. Naproti tomu zachování funkce β -buněk a zlepšení sekrece inzulinu znamená

primárně zlepšení kompenzace diabetu, a tudíž primární prevenci specifických, mikrovaskulárních komplikací diabetu. Je tedy nezbytně nutné přistupovat k léčbě pacienta s T2D komplexně a individualizovat způsob léčby podle pokročilosti stavu a převažující poruchy.

MUDr. Pavlína Piřhová

Interní klinika UK 2. LF a FN Motol
V Úvalu 84, 150 05 Praha 5
e-mail: pavlapithova@medicclub.cz

Literatura

1. Ahmann AJ, Riedle MC. et al. Současná perorální antidiabetika určená k léčbě diabetu 2. typu. *Medicína po promoci* 2002; 3(5): 10–16.
2. Bell, DSH. Current status of diabetes treatment. *South Med J* 2002, 95 (1): 24–29.
3. Fonseca, V. Clinical significance of targeting postprandial and fasting hyperglycemia in managing type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2003, 19 (7): 635–641.
4. Garber AJ. Metformin and other biguanides: Pharmacology and therapeutic usage. In *Int Textbook of Diabetes Mellitus*, Third Edition, edited by DeFronzo RA, Feranini E et al. John Wiley&Sons Ltd., 2004: 851–869.
5. Harrity, T, Farrelly, D. et al. Muraglitazar, a novel dual alpha/gamma peroxisome proliferator-activated receptor activator, improves diabetes and other metabolic abnormalities and preserves beta-cell function in db/db mice. *Diabetes*. 2006, 55 (1): 240 – 248.
6. Kendall, DM. Postprandial Blood Glucose in the Management of Type 2 Diabetes: The Emerging Role of Incretin Mimetics. *Med-scape Diabetes and Endocrinology*. 2005, 7(2) <http://www.medscape.com/viewarticle/515693>
7. Kvapil, M. Možnosti ovlivnění funkce B-buněk glitazony. *Farmakoterapie* 2005; 1(1): 26–29.
8. Olšovský, J. Jak používat perorální antidiabetika – algoritmy výběru. *Farmakoterapie* 2005; 1(1): 81–85.
9. Olšovský, J. Kombinace perorálních antidiabetik ve světle nových studií. *Farmakoterapie* 2005; 2(1): 86–89.
10. Padwal, R, Majumdar, SR. et al. A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005, 28 (3): 736–744.
11. Ratner, RE. Therapeutic Role of Incretin Mimetics. *Medscape Diabetes and Endocrinology*. 2005, 7(1) <http://www.medscape.com/viewarticle/506476>
12. Tibaldi J. Preserving insulin secretion in Type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2008; 3(2): 147–159.