

## Sitagliptin in associazione fissa con metformina o in monoterapia come terapia aggiuntiva nel diabete tipo 1 e nel diabete tipo 2 insulino-trattato: risultati ad un anno



O. Giampietro, C. Giampietro, M.C. Masoni, C. Consani, E. Matteucci  
ottavio.giampietro@med.unipi.it

Sezione Dipartimentale di Dietologia Universitaria, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

**Parole chiave:** DPP4-inibitori, Incretine, Metformina, Diabete mellito tipo 1 e 2

**Key words:** DPP-4-inhibitors, Incretins, Metformin, Type 2 diabetes, Type 1 diabetes

Il Giornale di AMD, 2013;16:444-448

### Riassunto

**Introduzione.** Recentemente è stato proposto l'utilizzo degli inibitori della dipeptidil-dipeptidasi 4 anche nei diabetici di tipo 1. Scopo di questo studio è stato valutare e confrontare gli effetti a lungo termine dell'associazione fissa sitagliptin/metformina, in aggiunta alla terapia insulinica già in atto nei diabetici di tipo 1 e nei tipo 2 insulino-trattati.

**Materiali e metodi.** Sono stati reclutati 25 pazienti tipo 1 (età media  $51 \pm 10$  anni, durata media di malattia  $26 \pm 13$  anni) e 31 diabetici tipo 2 insulino-trattati (età media  $66 \pm 8$  anni, DD  $19 \pm 9$  anni) ai quali è stata somministrata l'associazione fissa sitagliptin/metformina (al dosaggio 50/1000 mg 1 o 2 volte al giorno) o sitagliptin (100 mg in monosomministrazione giornaliera se intolleranti alla metformina), in aggiunta alla terapia insulinica già in atto, per  $49 \pm 16$  e  $56 \pm 14$  settimane, rispettivamente.

**Risultati.** Nei diabetici tipo 1, dopo  $21 \pm 9$  settimane è stata registrata una significativa riduzione di BMI, glicemia a digiuno, fruttosamina, HbA1c e del fabbisogno insulinico totale giornaliero. Dopo  $49 \pm 17$  settimane persistevano sia il decremento ponderale ottenuto, sia il ridotto fabbisogno insulinico totale quotidiano ed inoltre vi era una significativa riduzione della colesterolemia LDL, mentre l'HbA1c regrediva ai valori basali.

Nei tipo 2 il trattamento a lungo termine si è rivelato sostanzialmente neutro sul peso corporeo, evidenziando in tutti gli steps dell'osservazione un miglioramento, su controllo metabolico, colesterolemia LDL, fabbisogno insulinico/die.

**Conclusioni.** Nei tipo 2 la terapia di associazione ha mostrato un significativo miglioramento di controllo metabolico e quadro lipidico, con riduzione del fabbisogno insulinico, seppure in assenza di un significativo decremento ponderale. Nei tipo 1 la terapia di associazione ha migliorato solo temporaneamente il controllo metabolico, determinando significative riduzioni di BMI, colesterolemia LDL e fabbisogno insulinico.

### Summary

**Background.** Recently, it has been suggested the use of dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in type 1 diabetes. The aim of the study was to evaluate and compare the effects of a long-term, fixed-dose combination sitagliptin-metformin as add-on to insulin in both type 1 diabetes and insulin-treated type 2 diabetes.

**Methods.** We recruited 25 patients with type 1 diabetes (mean age  $51 \pm 10$  years, mean disease duration [DD]  $26 \pm 13$  years) and 31 insulin-treated type 2 diabetic patients (mean age  $66 \pm 8$  years, mean DD  $19 \pm 9$  years) who received sitagliptin-metformin as a fixed-dose combination (50/1000 mg once or twice daily) or sitagliptin (100 mg once daily, if intolerant to metformin) in addition to ongoing insulin therapy for  $46 \pm 19$  weeks and  $56 \pm 14$  weeks, respectively.

**Results.** After  $21 \pm 9$  weeks, type 1 diabetics had significantly lower body mass index, fasting glucose, fructosamine, HbA1c and daily insulin requirement. After  $49 \pm 17$  weeks, they maintained their weight loss and total daily insulin dose, showed a significant reduction in low-density lipoprotein cholesterol levels, whereas their HbA1c returned to baseline values. In patients with type 2 diabetes, long-term treatment remained weight-neutral but allowing persistent beneficial effects on short-, intermediate-, and long-term biomarkers of metabolic control, LDL cholesterol levels and insulin requirement.

**Conclusions.** In type 2 diabetes, the combination therapy significantly improved metabolic control and the lipid profile and decreased insulin requirements, even in the absence of clinically significant weight loss. In type 1 diabetes, the combined therapy only temporarily improved metabolic control, but significantly decreased body weight, LDL cholesterol levels, and insulin requirements.

### Introduzione

Negli ultimi anni gli inibitori della dipeptidil-dipeptidasi IV (DPP-4) sono ampiamente utilizzati nel tratta-

mento quotidiano del diabete mellito di tipo 2, anche grazie ai loro effetti su peso corporeo, al diminuito rischio di ipoglicemia, e al miglioramento della sopravvivenza beta cellulare<sup>(1-4)</sup>. Ostacolando la degradazione degli ormoni incretinici, gli inibitori della DPP4 incrementano la capacità di questi ormoni di stimolare la secrezione insulinica con meccanismo glucosio dipendente. Le azioni ancillari includono inibizione della secrezione di glucagone, induzione del senso di sazietà, ritardato svuotamento gastrico e protezione della massa beta cellulare. Nonostante l'inibizione della DPP-4 sia efficace nel migliorare il controllo glicemico, specialmente nel diabete mellito di tipo 2 di lieve e moderata entità dove la riserva beta cellulare è maggiormente rappresentata, negli ultimi tempi alcuni di questi farmaci sono stati utilizzati in aggiunta alla terapia insulinica<sup>(5)</sup>. Sitagliptin ha dimostrato essere efficace e sicuro, in associazione ad insulina nei diabetici di tipo 2 con deficit insulinico assoluto<sup>(6)</sup>. Di recente è stato proposto di ampliare l'utilizzo dei DPP-4 al diabete mellito di tipo 1<sup>(7-8)</sup>, come già avvenuto in precedenza con la metformina<sup>(9)</sup>. Scopo del presente studio è stato valutare e confrontare gli effetti a lungo termine (> 8 settimane) dell'associazione fissa sitagliptin-metformina (esclusi i casi di intolleranza alla metformina) in aggiunta alla terapia insulinica, su BMI, fruttosamina, HbA1c, lipidi, e dosaggio insulinico quotidiano nei diabetici di tipo 1 e nei tipo 2 insulino-trattati.

## Materiali e metodi

Parteciparono allo studio pazienti diabetici ambulatoriali regolarmente afferenti al Centro Antidiabetico del nostro Dipartimento di età > 18 anni, con diagnosi documentata di diabete mellito di tipo 1 o di tipo 2 da più di 5 anni, in terapia multi-dose di insulina, con HbA1c > 6.5%. Sono stati esclusi i soggetti in terapia con metformina o GLP-1 analogo, con creatinemia > 0.1 mmol/l o clearance della creatinina < 50 ml/min, con valori di AST 3 volte sopranormali, con gravi comorbidità, gravidanza, storia di abuso di droghe o alcool. La diagnosi di diabete mellito veniva posta in accordo con i criteri della American Diabetes Association e quella di malattia di tipo 1 era confermata dalla presenza di 1 dei 3 tipi di anticorpi anti-insulina pancreatici (acido glutammico decarbossilasi, proteina tirosina fosfatasi, anticorpi anti cellule delle isole pancreatiche), C-peptide a digiuno < 0.4 ng/mL, insulino-terapia all'esordio, nessuna precedente assunzione di ipoglicemizzanti orali.

L'associazione fissa sitagliptin-metformina (50/1000 mg) era assunta ai pasti; inizialmente a colazione in monosomministrazione (50/1000 mg), successivamente incrementata fino a un massimo di 100/2000 mg (50/1000 mg 2 volte al giorno), in assenza di intolleranza alla metformina. Ai pazienti era richiesto di continuare la propria dieta e attività fisica, di proseguire il

dosaggio insulinico abituale, modificandolo sulla base dei risultati del monitoraggio glicemico.

Sono stati reclutati 25 pazienti tipo 1 (15 donne, 10 uomini, età media 51 ±10 anni, durata media di malattia [DD] 26±13 anni) e 31 tipo 2 (16 donne, 15 uomini, età media 66± 8 anni, DD 19±9 anni). Tutti i soggetti di tipo 1 erano in terapia insulinica con 4 somministrazioni giornaliere; i diabetici tipo 2 assumevano insulina 2-4 volte al giorno: 20 tipo 1 e 18 tipo 2 hanno assunto il dosaggio massimo della associazione fissa (100/2000 mg) in aggiunta alla terapia insulinica in atto. Per scarsa tollerabilità, 5 pazienti tipo 2 hanno ricevuto 50/1000 mg una sola volta al giorno. In 5 di tipo 1 e in 8 di tipo 2, intolleranti a metformina, fu aggiunto alla terapia insulinica solo sitagliptin 100 mg in monosomministrazione. Dodici tipo 1 assumevano ipotensivi, tra i quali ACE-inibitori e/o Sartanici (n=12), diuretici (n=8), beta bloccanti (n=2), calcio antagonisti (n=4) o altri farmaci (n=2); 12 pazienti assumevano statine; 26 diabetici tipo 2 ricevevano antipertensivi, tra i quali ACE-inibitori e/o Sartanici (n=21), diuretici (n=16), beta bloccanti (n=6), calcio antagonisti (n=11) o altri farmaci (n=3), 21 facevano statine. La terapia ipolipemizzante non fu modificata durante il follow up. Ogni paziente ha fornito il proprio consenso informato in accordo con le linee guida istituzionali. Durante ogni visita di follow up sono stati registrati altezza, peso, BMI, pressione arteriosa, terapia assunta (incluso il dosaggio totale di insulina) e i casi di ipoglicemia (≤ 3.9 mmol/L) riscontrati nelle 4 settimane precedenti la visita. La valutazione biochimica comprendeva emocromia, glicemia a digiuno, fruttosamina sierica, HbA1c, colesterolemia LDL e HDL, trigliceridemia, clearance creatinina, uricemia, transaminasi, γGT, bilirubinemia ed albuminuria. L'outcome primario era rappresentato dalla misurazione basale e finale di BMI, glicemia a digiuno, fruttosamina, HbA1c, colesterolemia HDL e LDL e trigliceridemia.

Per l'analisi statistica è stato usato Aabel 3 (Gigawiz, Oklahoma City, OK, USA). I risultati vengono forniti come media ± deviazione standard. Il test T di Student a campioni appaiati è stato utilizzato per confrontare le variabili di screening al basale versus i valori intermedi e finali. Un valore di  $P < 0.05$  è stato considerato statisticamente significativo per tutti i tipi di analisi. Il coefficiente di correlazione di Pearson e l'analisi di regressione lineare sono stati impiegati per analizzare la relazione bivariata fra outcomes metabolici e variabili predittive.

## Risultati

La durata media del follow up è stata 46±19 settimane nei diabetici di tipo 1 e 56±14 settimane nei tipo 2 (Tabella 1). Nei tipo 1 abbiamo osservato una significativa riduzione di BMI (decremento ponderale medio 1.9±2.6 Kg), fruttosamina, colesterolo LDL e fabbisogno insulinico totale giornaliero per Kg di peso corporeo (U/Kg/die). Nei

**Tabella 1.** Caratteristiche cliniche e di laboratorio nei diabetici tipo 1 e tipo 2 al basale ed alla visita finale, dopo la terapia combinata. I valori sono espressi come  $M \pm DS$ ; confronto con il *t*-test (2 P) per dati appaiati.

Caratteristica	Basale	Post trattamento	P
<b>Diabete tipo 1</b>			
Bmi, kg/m <sup>2</sup>	26.5 ± 3.3	25.8 ± 3.4	<0.001
Glicemia a digiuno mmol/l	11.3 ± 4.8	10.5 ± 3.8	<0.5
Fruttosamina μmol/l	365 ± 53	339 ± 50	0.004
Hba <sub>1c</sub> %	8.7 ± 1.3	8.7 ± 1.2	<0.5
Colesterolo ldl mmol/l	2.6 ± 0.8	2.3 ± 0.6	0.015
Dose insulina, u/kg/giorno	0.73 ± 0.36	0.60 ± 0.24	<0.001
<b>Diabete tipo 2</b>			
Bmi, kg/m <sup>2</sup>	31.0 ± 4.4	30.7 ± 4.3	0.109
Glicemia a digiuno mmol/l	11.3 ± 3.8	9.2 ± 3.5	0.001
Fruttosamina μmol/l	371 ± 41	324 ± 41	<0.001
Hba <sub>1c</sub> %	9.3 ± 0.9	8.6 ± 0.9	0.002
Colesterolo ldl mmol/l	2.9 ± 0.7	2.4 ± 0.8	0.008
Dose insulina, u/kg/giorno	0.51 ± 0.24	0.42 ± 0.21	<0.001

tipo 2 si sono ridotti significativamente glicemia a digiuno, fruttosamina, HbA1c, colesterolo LDL e fabbisogno U/Kg/die, mentre il BMI è rimasto sostanzialmente invariato. In entrambi i gruppi, la pressione arteriosa, colesterolo HDL, trigliceridi e altri parametri considerati non variarono. Una completa valutazione clinica e laboratoristica durante un follow-up intermedio era disponibile per 23 tipo 1 (21 ± 9 settimane) e 30 tipo 2 (27 ± 12 settimane).

Dopo circa 5 mesi di terapia (Tabella 2), nei tipo 1 era già evidente la riduzione di BMI, fruttosamina e U/Kg/die di insulina. Contrariamente ai risultati finali, HbA1c era significativamente migliorata, al contrario della colesterolemia LDL. Confrontando le misurazioni intermedie con quelle finali, il BMI si era ulteriormente ridotto significativamente e l'HbA1c % era invece tornata ai livelli basali. Nei tipo 2, dopo 6 mesi di trattamento, il BMI era rimasto sostanzialmente invariato, mentre erano già ridotti glicemia a digiuno, fruttosamina, HbA1c, colesterolemia LDL, e U/Kg/die di insulina. Dopo un significativo miglioramento nei primi 6 mesi di trattamento, l'HbA1c era peggiorata nei mesi successivi, mai tornando tuttavia ai livelli basali. Nei tipo 1 il decremento dei valori della colesterolemia LDL correlava direttamente con il decremento del fabbisogno insulinico ( $R^2 = 0.18$ ,  $P = 0.034$ ), come la fruttosamina correlava con il fabbisogno U/Kg/die di insulina corretto per il peso corporeo ( $R^2 = 0.11$ ,  $P = 0.017$ ). Durante le 46 ± 12 settimane precedenti la visita basale del proto-

**Tabella 2.** Caratteristiche cliniche e di laboratorio in 23 pazienti con diabete tipo 1 e 30 tipo 2 che hanno avuto una valutazione clinica e di laboratorio completa in una visita intermedia tra il basale e la visita finale.

Caratteristica	Basale	Dopo 21 ± 9 Settimane	P*	Dopo 49 ± 17 Settimane	P*
<b>Diabete tipo 1</b>					
Bmi, kg/m <sup>2</sup>	26.1 ± 3.2	25.7 ± 3.3	0.014	25.5 ± 3.3A	0.004
Glicemia a digiuno mmol/l	11.0 ± 4.9	8.1 ± 5.5	0.008	10.3 ± 3.7	<0.5
Fruttosamina μmol/l	368 ± 55	327 ± 39	<0.001	341 ± 52	0.013
Hba <sub>1c</sub> %	8.7 ± 1.4	8.0 ± 0.9	<0.001	8.7 ± 1.3B	<0.5
Colesterolo ldl mmol/l	2.5 ± 0.6	2.3 ± 0.7	0.162	2.2 ± 0.5	0.049
Dose insulina, ui/kg/giorno	0.72 ± 0.38	0.56 ± 0.24	<0.001	0.59 ± 0.25	<0.001
Caratteristica	Basale	Dopo 27 ± 12 Settimane	P*	Dopo 56 ± 14 Settimane	P*
<b>Diabete tipo 2</b>					
Bmi, kg/m <sup>2</sup>	31.2 ± 4.4	30.9 ± 4.6	0.142	30.8 ± 4.4	0.068
Glicemia a digiuno mmol/l	11.4 ± 3.9	9.5 ± 2.9	0.006	9.3 ± 3.4	0.002
Fruttosamina μmol/l	371 ± 42	313 ± 30	<0.001	324 ± 42	<0.001
Hba <sub>1c</sub> %	9.3 ± 0.9	8.2 ± 0.8	<0.001	8.6 ± 0.9B	0.002
Colesterolo ldl mmol/l	2.7 ± 0.7	2.5 ± 0.8	0.046	2.4 ± 0.8	0.007
Dose insulina, ui/kg/giorno	0.51 ± 0.24	0.41 ± 0.22	<0.001	0.43 ± 0.21	<0.001

\*confronto mediante *t*-test per dati appaiati tra visita intermedia o finale, vs visita basale, rispettivamente; a =  $p < 0.05$  e b =  $p < 0.01$  vs visita intermedia.

collo, i diabetici tipo 1 non avevano presentato alcuna significativa variazione nei valori medi di BMI ( $26.2 \pm 3.2$  Kg/m<sup>2</sup>), glicemia a digiuno ( $12.5 \pm 6.4$  mmol/L), fruttosamina ( $374 \pm 61$   $\mu$ mol/L), HbA1c ( $8.8\% \pm 1.6\%$ ), colesterolemia LDL ( $97 \pm 24$  mg/dl), fabbisogno U/Kg/die di insulina rispetto al basale. Analogamente durante la media delle  $55 \pm 16$  settimane precedenti la visita basale, i tipo 2 non avevano modificato significativamente i valori medi di BMI ( $30.2 \pm 5.6$  Kg/m<sup>2</sup>), glicemia a digiuno ( $11.9 \pm 4.8$  mmol/L), fruttosamina ( $356 \pm 44$   $\mu$ mol/L), HbA1c ( $9.3\% \pm 0.8\%$ ), colesterolemia LDL ( $104 \pm 34$  mg/dl), mentre il fabbisogno insulinico totale era significativamente inferiore ( $0.45 \pm 0.23$  UI/Kg,  $P < 0.001$ ) rispetto ai valori basali del presente studio.

## Discussione

L'associazione fissa sitagliptin-metformina in aggiunta alla terapia in atto (con o senza insulina) ridusse significativamente l'HbA1c nei diabetici di tipo 2 con inadeguato controllo glicemico, con sicurezza a lungo termine e tollerabilità conservate<sup>(12)</sup>. Contrariamente ai precedenti protocolli in cui il dosaggio insulinico si manteneva invariato durante lo studio<sup>(13-14)</sup>, noi abbiamo osservato una riduzione nel dosaggio totale insulinico giornaliero ( $-8 \pm 8$ ) già dopo 6 mesi di trattamento, e persisteva ancora dopo 13 mesi. L'evidenza che l'aggiunta di sitagliptin alla terapia insulinica in atto sia efficace e sicura nel ridurre la glicemia, anche in pazienti con insulino-deficit assoluto, suggerisce il coinvolgimento di meccanismi extrapancreatici, indipendenti dall'asse del GLP-1<sup>(6)</sup>. Il razionale per estendere l'uso della terapia incretinica ai diabetici di tipo 1 all'esordio si basa sull'assunto che questi farmaci, oltre all'azione sulla secrezione insulinica, possano preservare o incrementare la massa beta cellulare<sup>(7)</sup>. Finora ci sono pochi dati sugli effetti degli inibitori della DPP-2 nei diabetici di tipo 1 e nessuno di questi riguarda un trattamento a lungo termine. Dopo 4 settimane di trattamento, sitagliptin 100 mg/die ridusse la glicemia, l'HbA1c, e il fabbisogno totale insulinico giornaliero in 20 adulti con diabete di tipo 1<sup>(8)</sup>, come osservato utilizzando la metformina<sup>(9)</sup>. Questo è il primo studio che ha valutato l'efficacia a lungo termine di sitagliptin, solo o in associazione a metformina, quando aggiunto alla terapia insulinica in atto in diabetici di tipo 1. Contrariamente alle aspettative, gli outcomes clinici sono risultati differenti a seconda del tipo di diabete, in termini di qualità e durata nel tempo. Dopo  $21 \pm 9$  settimane, nei tipo 1 si evidenziò una significativa riduzione di BMI, glicemia a digiuno, fruttosamina, HbA1c e fabbisogno insulinico quotidiano. Dopo  $49 \pm 17$  settimane, il decremento ponderale e il fabbisogno insulinico quotidiano erano mantenuti, era evidente una significativa riduzione della colesterolemia LDL, mentre l'HbA1c era tornata ai valori basali. Gli inibitori della DPP-4 sono generalmente neutri sul peso corporeo, e il decremento ponderale talvolta osservato è attribuito a nuovi potenziali meccanismi, tra cui l'influenza sui lipidi e sul me-

tabolismo delle lipoproteine<sup>(15)</sup>. Questi effetti potrebbero essere maggiormente rappresentati nei diabetici di tipo 1 più giovani. La metformina, che ha dimostrato ridurre il fabbisogno insulinico quotidiano ( $-6.6$  U) nei diabetici di tipo 1, senza una significativa riduzione dell'HbA1c, potrebbe aver contribuito alla riduzione delle 8 U da noi osservata<sup>(16)</sup>. La discordanza nel tempo fra HbA1c e fruttosamina osservata nei diabetici di tipo 1 è difficile da spiegare. Pochi studi hanno affrontato questo argomento, anche se è stato suggerito che la discrepanza osservata potrebbe riflettere non solo una differenza nei tempi di glicazione, ma anche di compartimenti fisiologici. La relazione positiva tra fruttosamina e fabbisogno insulinico quotidiano, suggerisce il ruolo svolto dal miglioramento della sensibilità all'insulina.

In conclusione i nostri risultati confermano che la combinazione di sitagliptin-metformina e terapia insulinica migliora significativamente il controllo metabolico e il profilo lipidico, riduce il fabbisogno insulinico nei diabetici di tipo 2, anche in assenza di un decremento ponderale clinicamente significativo. Al contrario, la stessa terapia di combinazione migliora il controllo metabolico solo temporaneamente nei diabetici di tipo 1, ma determina riduzione del peso, della colesterolemia LDL e del fabbisogno insulinico. L'utilizzo degli inibitori della DPP-4 potrebbe risultare efficace anche nei diabetici di tipo 1, ma sono necessari studi futuri volti a indagare la loro efficacia e sicurezza a lungo termine, così come gli specifici meccanismi d'azione nei pazienti con deficit di secrezione insulinica assoluto.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Neumiller JJ, Wood L, Campbell RK. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*; 30 (5):463-484, 2010.
2. Phillips LK, Prins JB. Update on incretin hormones. *Ann N Y Acad Sci*; 1243: E55-E74, 2011.
3. Matteucci E, Giampietro O. Dipeptidyl peptidase-4 (CD 26): knowing the function before inhibiting the enzyme. *Curr Med Chem*; 16(23):2943-2951, 2009.
4. Matteucci E, Giampietro O. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition: linking chemical properties to clinical safety. *Curr Med Chem*; 18(31):4753-4760, 2011.
5. Rizos EC, Ntzani EE, Papanas N, et al. Combination therapies of DPP4 inhibitors and GLP1 analogues with insulin in type 2 diabetic patients: a systematic review. *Curr Vasc Pharmacol* 2012; June 22, [Epub ahead of print].
6. Kutoh E. Sitagliptin is effective and safe as add-on to insulin in patients with absolute insulin deficiency: a case series. *J Med Case Rep*; 5:117, 2011.
7. Bosi E. Time of testing incretin therapies in early type 1 diabetes? *J Clin Endocrinol Metab*; 95(6):2607-2609, 2010.
8. Ellis SL, Moser EG, Snell-Bergeon JK, Rodionova AS, Hazenfield RM, Garg SK. Effect of sitagliptin on glucose control in adult patients with type 1 diabetes: a pilot, double-blind, randomized, crossover trial. *Diabet Med*; 28(10):1176-1181, 2011.

9. George P, McCrimmon RJ. Potential role of non-insulin adjunct therapy in type 1 diabetes. *Diabet Med* 2012; July 18 [Epub ahead of print].
10. Dhillon S. Sitagliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes. *Drugs*; 70(4):489-512, 2010.
11. Chwieduk CM. Sitagliptin/metformin fixed-dose combination in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs*; 71(3): 349-361, 2011.
12. Williams-Herman D, Engel SS, Round E, 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*; 10:7, 2010.
13. Arnolds S, Dellweg S, Clair J et al. Further improvement in postprandial glucose control with addition of exenatide or sitagliptin to combination therapy with insulin glargine and metformin: a proof-of-concept study. *Diabetes Care*; 33(7):1509-15, 2010.
14. Vilsbøll T, Rosenstock J, Yki-Järvinen H, et al. efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*; 12(2):167-177, 2010.
15. Boschmann M, Engeli S, Dobberstein K, et al. Dipeptidyl-peptidase-IV inhibition augments postprandial lipid mobilization and oxidation in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*; 94(3):846-852, 2009.
16. Vella S, Buetow L, Royle P, Livingstone S, Colhoun HM, Petrie JR. The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. *Diabetologia*; 53(5): 809-820, 2010.

