

## Bir üniversite hastanesi endokrinoloji kliniğinde eksenatid verilen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

### *Clinical and laboratory characteristics of exenatide-given patients in endocrinology clinic of a university hospital*

Faruk Kılınç<sup>1</sup>, Gülistan Alpağat<sup>2</sup>, Fatih Demircan<sup>3</sup>, Zafer Pekkolay<sup>1</sup>, Nevzat Gözel<sup>4</sup>, Alpaslan Kemal Tuzcu<sup>1</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Eksenatid, GLP-1 reseptörlerine yüksek afinitide bağlanmakta ve endojen GLP-1 etkisi olan glikoz bağımlı insülin sekresyonu, gastrik boşalmanın geciktirilmesi, glukagon süpresyonu, iştah baskılanması ve  $\beta$ -hücre kitlesini artırıcı etkilerini göstermektedir. Tip 2 diyabet tedavisinde metformin ve sulfonilüre veya her ikisinin beraber kullanılmasıyla glisemik kontrol sağlanamayan özellikle obez hastalarda kullanılmaktadır. İyi glisemik kontrol ve kilo kaybı sağlması nedeniyle kan şekerleri yüksek seyreden oral antidiyabetik tedavinin yetersiz kaldığı vakalarda insülin tedavisine eklenmiştir. Çalışmamızda; kliniğimizde en az 4 ay ve daha fazla süreyle eksenatid tedavisi alan hastaların biyokimyasal ve klinik parametrelerini paylaşmayı planladık.

**Yöntemler:** Çalışmaya Temmuz 2011 ile Aralık 2013 tarihleri arasında eksenatid başlanan ve en az 4 (ort: 7,3) ay takipleri tamamlanan 26 (2 erkek, 24 kadın) hasta alındı. Hastaların hepsi tedavi öncesi metformin yanında kombine oral antidiyabetik tedavi altında iken, 6 hasta metformin tedavisine ek olarak insülin tedavisi almaktaydı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastalarda tedavi sonrası Hemoglobin A1c düzeylerinde kadınlarda %0.98, erkeklerde % 1.4, vücut ağırlığında (kg) kadınlarda % 0.64, erkeklerde % 0.57, beden kitle indeksi ölçümlerinde kadınlarda % 0.61, erkeklerde % 0.56 düşme gözlemlendi.

**Sonuç:** İnsülin, metformin veya oral antidiyabetik tedaviyi kombine veya tek başına alan obez hastalarda tedaviye eksenatide eklenmesi ile hastalarda kilo kaybı ve Hemoglobin A1c düzeylerinde düşme tespit edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Eksenatid, GLP-1, Diabetes mellitus

#### ABSTRACT

**Objective:** Exenatide has high affinity on binding GLP - 1 receptors. Endogenous GLP - 1 effects glucose -dependent insulin secretion, delayed gastric emptying, suppression of glucagon, inhibition of appetite, and shows effects of enhancing  $\beta$  - cell mass. It is usually use in the treatment of type 2 obese diabetic patients, whose treatment not be obtained with metformin and sulfonylurea or both. It was added to insulin therapy, because it provides better glycemic control and weight loss in cases which have high level of blood glucose with oral antidiabetic. In our study we planned to share the patients treated with exenatide in our clinic for a period of at least 4 months and discuss their biochemical and clinical parameters.

**Methods:** In this study we evaluated 26 patients (2 males, 24 females) who admitted our clinic between July 2011 and December 2013 and who followed up at least 4 months (mean: 7.3) All of the patients were using metformin in combination with oral antidiabetic drug therapy, while 6 patients were receiving insulin therapy in addition to metformin.

**Results:** After treatment, HemoglobineA1c decrease were found 0.98 % for women and 1.4% for men and of weight loss were found 0.64% for women and 0.57% for men, measurements of body mass index were decreased 0.61% for females and 0.56% for men.

**Conclusion:** We determined that; addition of exenatide treatment to Insulin, metformin or oral antidiabetic therapy combination in obese patients leads to weight loss and decrease Hemoglobin A1c levels.

**Key words:** Exenatide, GLP-1, Diabetes mellitus

<sup>1</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye  
<sup>2</sup> Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır, Türkiye  
<sup>3</sup> Elazığ Özel Çağrı Tıp Merkezi İç Hastalıkları Kliniği, Elazığ, Türkiye  
<sup>4</sup> Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği, Elazığ, Türkiye

**Yazışma Adresi /Correspondence:** Faruk Kılınç,

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı, Diyarbakır Email: dr23938@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 20.10.2013, Kabul Tarihi / Accepted: 08.12.2013

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2014, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

## GİRİŞ

İnkretinler gıda alımına cevap olarak gastrointestinal sistemdeki (GİS) özel hücrelerden salgılanan ve insülin sekresyonunu stimüle eden hormonlardır. İlk kez yirminci yüzyılın başlarında gıda alınımına bağlı bazı intestinal faktörlerin salgılandığı ve bunların kan şekeri düşürücü etkileri olduğu yayınlanmış, 1930'larda bu faktörlere "inkretinler" adı verilmiştir [1]. İnkretinler gıda alınımı sırasında gastrointestinal kanaldan salgılanıp pankreas, mide, iskelet kasları, kalp akciğer ve beyindeki reseptörlerine bağlanır. İnkretin etkisi yemekten sonraki toplam insülin salınımının yaklaşık %60'ından sorumludur. Günümüzde inkretin etkiden iki hormon sorumlu tutulmaktadır. Bunlar glukoz bağımlı insülinotropik peptid (GIP) ve glukagon benzeri peptid-I (GLP-I) olarak isimlendirilir. Her ikisi de glukagon peptid ailesinin birer üyesidir ve aminoasit dizilimleri benzerlik gösterir. GLP-1 ve GIP glukoz homeostazında rol alan inkretinlerdir. GLP-1 ve GIP inkretin ailesine ait olan bağırsak kökenli polipeptidlerdir. Açlık durumunda plazma GIP ve GLP-I konsantrasyonu son derece düşüktür, öğün alımı ile birlikte hızla yükselir. Ancak salgılanan inkretin hormonlar, dipeptidil-peptidaz IV (DPP-4) enzimi tarafından inaktif metabolitlerine hızla yıkılmaktadır, DPP-4 enzimi dokularda yaygın bir biçimde bulunur. Bağırsak mukozasının döküldüğü kan damarlarını döşeyen endotel hücrelerinin yüzeyinde de DPP-4 aktivitesi bulunur bu nedenle inkretin hormonların büyük bir kısmı daha sistemik dolaşıma ulaşmadan inaktive olmaktadır. Bu nedenle GIP'in yarı ömrü 5-7 dakika iken, GLP'nin plazmadaki yarı ömrü sadece 1-2 dakikadır. DPP-4 fizyolojik şartlar altında GLP-1 ve GIP'i ayıran ve dolayısıyla inaktive eden tek enzimdir [2].

Doğada bulunan en iyi GLP-1 agonisti exendin-4 molekülüdür. Exendin-4 molekülünün aa dizilimi değiştirilerek sentetik analogu elde edilmiştir ki, buna exenatide ismi verilmiştir. Exenatide, GLP-1'in analogu değil, reseptör agonistidir. Doğal GLP-1'de 2. aa pozisyonunda Ala mevcut iken, exenatide molekülünde bu pozisyonda Gly aa bulunmaktadır. Bu fark exenatide'ı DPP-4 enziminin degrades edici etkisine karşı dirençli kılmakta ve plazma yarı ömrünü dört-altı saate kadar çıkarmaktadır. [3-5].

Eksenatid Güneybatı Amerika ve Kuzeydoğu Meksika'da yaşayan Gila canavarının (*Heloderma suspectum*) tükürüğünde bulunan bir proteinin sen-

etik versiyonudur. Gila canavarı tükürüğünden izole edilen 39 aminoasitlik exendin-4'ün, insan GLP-1'i ile %53 homoloji gösterdiği görülmüştür [6]. Exendin-4 DPP-4 yıkımına dirençlidir ve bu nedenle daha uzun yarı ömre sahiptir (t<sub>1/2</sub> 2-6 saat). "Eksenatid" olarak isimlendirilen sentetik exendin-4'ün pik düzeye ulaşması 2,1 saat, yarı ömrü 3.5-4 saattir. Subkutan enjeksiyondan sonra 15 saate kadar plazmada saptanabilir. Ancak biyolojik yarı ömrü ortalama 8 saattir [7].

İn vitro olarak eksenatid rat adacıklarında GLP-1 reseptörlerine bağlanır [8]. Eksenatid GLP-1 gibi prediyabetik ve diyabetik ratlarda beta hücrelerinin yenilenmesini ve farklılaşmasını uyardığı gözlenmiştir [9,10]. Eksenatid glukoz bağımlı olarak insülin sekresyonunu artırır. İnsülinotropik etkileri plazma glukozu yaklaşık 72 mg/dl'de baskılanır [11]. GLP-1 gibi eksenatid tip 2 diyabetli hastalarda; açlık glukozunu azaltır, postprandiyal hiperglisemi azaltır, birinci faz insülin yanıtını düzeltir, uygunsuz yüksek glukagon sekresyonunu baskılar, β-hücre iş yükünü azaltır, β-hücre duyarlılığını iyileştirir, mide boşalmasını yavaşlatır, gıda alımında azalma ve kilo kaybı sağlar. Hayvanlarda insülin üreten hücrelerde neogenezi ve proliferasyonu stimüle eder [8,12].

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Endokrinoloji kliniğinde en az 4 ay ve daha fazla süreyle eksenatide tedavisi alan hastaların biyokimyasal ve klinik parametrelerini paylaşmayı amaçladık.

## YÖNTEMLER

Temmuz 2011-Aralık 2013 tarihleri arasında kliniğimizde eksenatid verilen vakaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya eksenatide başlanan ve en az 4 (ort: 7.3) ay takip altında olan, 26 (2 erkek, 24 kadın) hasta alındı.

Hastaların hepsinin vücut kitle indeksi 35 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerindeydi. Hastaların hepsi tedavi öncesi metformin yanında kombine oral antidiyabetik tedavi altında iken, 6 hasta metformin tedavisine ek olarak insülin tedavisi almaktaydı. Mevcut tedavilere rağmen kan şekeri düzeyleri yüksek seyrettiğinden ve aşırı obeziteden dolayı tedavilerine eksenatid eklenmiştir. Hastaların tümü Endokrinoloji kliniğinde yatırılmış, eksenatid tedavisi başlandıktan sonra hastaların eğitimi ve molekülün olası yan etkileri açısından en az 10 günlük takip süresine tabi tutulmuşlardır. Hastalara eksenatide 5 mcg 2 x

1 dozunda başlanmış. Doz 1 ay sonra 2 x 10 mcg'ye çıkarılmıştır. Tedavisine devam edilen hastalar gerekli eğitimi alarak ve kan şekeri kontrol altına alınıp kontrole gelmek üzere taburcu edilmişlerdir. Nitekim 5 hastada aşırı bulantı- kusma tespit edilmesi üzerine eksenatid tedavisi kesilmiştir. Bu 5 vaka çalışmamıza dâhil edilmemiştir. Aylık düzenli aralıklarla kontrole çağrılmışlardır. Kontrollerde hastaların aylık kan şekeri düzeylerine, vücut ağırlık değişimlerine, 3 ayda bir ise HbA1c düzeylerine ve mikrovasküler komplikasyon taramalarına (göz dibi, spot idrarda protein, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri) bakılmıştır.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS 16.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 26 vakanın 24'ü kadın, 2'si erkek idi. Çalışmaya alınan bütün hastalar yakın takibe alındı. Toplam 31 diyabetik vakaya eksenatide tedavisi başlanmış olup 5 vakada bulantı-kusma yan etkisinden dolayı tedaviyi yarıda bıraktıklarından bu 5 vaka çalışmanın güvenilirliği açısından çalışmadan çıkarılmıştır. 26 vakanın değerleri çalışmaya alınmıştır. Kadınların yaş ortalaması  $47.47 \pm 6.5$ , erkeklerin yaş ortalaması  $44.5 \pm 2.1$  idi.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması, tedavi öncesi ve sonrası HbA1c ortalamaları, tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlıkları tedavi öncesi ve sonrası vücut kitle indeksi ortamları ölçüldü. Yaş ortalaması kadınlarda  $47,47 \pm 6,5$  (39-66), erkeklerde  $45 \pm 2,1$  (43-46), tedavi öncesi HbA1c ortalaması kadınlarda  $9,94 \pm 2.1$  (6,5-13,5) ve erkeklerde  $7.85 \pm 2.1$  (6,5-9,2), tedavi sonrası HbA1c ortalaması kadınlarda  $8,96 \pm 1,8$  (6-12,5) ve erkeklerde  $6,8 \pm 1,1$  (5,4-8,1), tedavi öncesi vücut ağırlığı ortalaması kadınlarda  $107,23 \pm 18,3$  (82-150) kg ve erkeklerde  $113 \pm 11,3$  (105-121) kg, tedavi sonrası vücut ağırlığı ortalaması kadınlarda  $100,3 \pm 16,8$  (78-130) kg ve erkeklerde  $106,5 \pm 12,0$  (98-115) kg, tedavi öncesi vücut kitle indeksi ortalaması kadınlarda  $43.57 \pm 7.3$  (37.3-64) kg/ m<sup>2</sup> ve erkeklerde  $41,6 \pm 7,1$  (36,9-46,3) kg/ m<sup>2</sup>, tedavi sonrası vücut kitle indeksi ortalaması kadınlarda  $40,9 \pm 7,0$  (33,5-55,5) kg/ m<sup>2</sup> ve erkeklerde  $39,3 \pm 6,4$  (34,7-43,8) kg/ m<sup>2</sup> olarak ölçüldü (Tablo 1).

Hasta takip süresi  $7 \pm 3,2$  (4-14) ay olarak hesaplandı.

Çalışmaya alınan hastalarda tedavi sonrası HbA1c düzeylerinde kadınlarda %0.98, erkeklerde %1.4, vücut ağırlığında (kg) kadınlarda %0.64, erkeklerde %0.57, beden kitle indeksi ölçümlerinde kadınlarda %0.61, erkeklerde % 0.56 düşme gözlemlendi (Tablo 1).

**Tablo 1.** Eksenatide tedavisi alan hastaların ilaç kullanım öncesi ve sonrası ortalama HbA1c, beden kitle indeksi ve ağırlık ölçümleri (Ortalama  $\pm$  Standart sapma)

Cinsiyet	Yaş	TÖ HbA1c	TS HbA1c	TÖ V.A/Kg	TS V.A/Kg	TÖ BKİ	TS BKİ
K	$47,5 \pm 6,5$	9,94	8,96	107	100,3	43,6	40,9
E	$44,5 \pm 2,1$	7,85	6,75	113	106,5	41,6	39,3

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, BKİ: Beden kitle indeksi

## TARTIŞMA

Diyabetes mellitus yıllar geçtikçe sıklığı katlanarak artış gösteren ve halk sağlığını önemli derecede tehdit eder düzeye gelmiş bir hastalık konumundadır. Böyle hızlı gelişim gösteren bir patolojiyi kontrol altına almak için çok farklı tedavi modelleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Eksenatid de son yıllarda diyabet tedavisinde kullanılan yeni popüler moleküllerden biridir. Ülkemizde de son 2-3 yıldır sağlık bakanlığı onayı ile Endokrinoloji uzmanlarınca kullanılmaya başlanılmıştır.

Exenatide günde iki kez derialtı enjeksiyon şeklinde kullanılmaktadır. Haftada bir enjeksiyon gerektirecek yavaş salımlı formunun sıçan çalışmaları devam etmektedir. Faz II çalışmaları bu molekül için başarılı olmuş ve umut verici gibi görülmektedir [13]. Exenatide 2 x 5 µg/gün sabah ve akşam yemeklerinden bir saat önce s.c yapılması önerilmektedir. Bir ay sonra yeterli glisemik kontrol sağlanamadı ise yan etkiler gelişmesine ve hastanın tolere etmesine göre 2 x 10 µg/gün dozuna kadar çıkılabilir. Exenatide her enjeksiyonda 5 veya 10 µg doz verebilen kalem enjektör şeklinde sunulmuştur.

İlaç açık-berraktır. Renk değişimi, bulanıklık gibi durumlarda kullanılmamalı, buzdolabında iki-beş derecede muhafaza edilmeli ve asla dondurulmamalıdır. Exenatide, “Food and Drug Administration (FDA)” ve “European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA)” tarafından metformin ve/veya sülfonilüreler ile hedef değerlere ulaşamamış Tip 2 diyabetik hastalarda ek tedavi olarak onaylanmıştır. Biz de hastalarımıza 2 x 5 µg/gün dozunda başlayıp 1 ay sonra dozu 2 x 10 µg/gün düzeyine çıkardık.

Sülfonilüre ve metforminin maksimum dozda kullanım ile sülfonilüre, metformin veya glitazon kombinasyonu ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda exenatide ilavesinin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmaların metaanalizlerinde plasebo ile karşılaştırıldığında eksenatid grubunda HbA1c değerlerinde önemli oranda düşüş olduğu bildirilmiştir [14]. Süresi 30 haftadan daha kısa olan çalışmalarda 2 yılda yaklaşık 5,4 kg ağırlık kaybının olduğu ve HbA1c’deki düşüşün devam ettiği gösterilmiştir [15]. İnsülin glarjin ile karşılaştırmalı 32 hafta süreli çapraz çalışmada, başlangıç dönemi HbA1c düzeyi ne olursa olsun, Eksenatid’in her hasta grubunda insülin glarjin ile benzer glisemik etkinlik sağladığı gösterilmiştir [16]. Eksenatid HbA1c düzeylerinde, insülinlere benzer azalma sağlamıştır. İnsülin tedavisi alan gruplarda vücut ağırlığında anlamlı artış gözlenirken, eksenatid tedavisi alan hastalarda kilo kaybı sağlanmıştır. [17,18]. Bizim çalışmamızda da literatür oranlarına paralel olarak ortalama 6 ayda HbA1c de %1.01, % 0.63 (6 ayda ortalama 6.8 kg) düzeyinde kilo kaybı, beden kitle indeksi ölçümlerinde % 0.60 düzeyinde düşme tespit edildi.

İlaça bağlı en sık rastlanan yan etki bulantıdır. Fakat genellikle hafif veya orta şiddetlidir. Tedavinin süresiyle azalmaktadır. Bulantı doz titrasyonu ile azalabilmektedir [19,20]. Eksenatid ile tedavi edilen hastalarda nadir, spontan olarak bildirilen pankreatit olguları olmuştur. Preklinik toksikoloji çalışmalarında pankreatit kanıtı görülmemiştir. Klinik geliştirme aşamasında eksenatid ile gözlenen pankreatit insidansı (7 olgu;1.8/1000 birey yılı) plasebo (1 olgu; 2.7/1000 birey) ya da insülin tedavisi (1 olgu;1.4/1000 birey yılı) ile gözlenen insidansa benzerdir. İlaça bağlı pankreatit görece nadir olaydır (tüm vakaların % 1.4 ila % 2.0’si) T2DM’li hastalarda son zamanlarda yapılan epidemiyolojik bir çalışma T2DM’li hastaların diyabeti olmayan-

lara göre 3 kat daha fazla pankreatit geliştirme riski olduğunu belirtmiştir. Eksenatid ile akut pankreatit arasındaki ilişkiyi tam olarak değerlendirmek için daha kapsamlı farmako-epidemiolojik çalışmalar gerekmektedir. Devam eden şiddetli abdominal ağrıları olan hastalarda pankreatit düşünülmelidir. Bu gibi hastalarda eksenatid kesilmelidir. Eğer pankreatit doğrulanırsa eksenatid yeniden başlanmamalıdır [21,22]. Çalışmamızda en sık karşılaştığımız yan etki bulantı-kusmaydı. Hatta 5 hastada tedavi başladıktan birkaç gün içinde aşırı bulantı kusma nedeniyle tedaviye ara verilmiştir. Bu hasta grubu çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde kontrol amilaz düzeylerinde yükselme ve pankreatit tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak; Çalışmamızda literatür bulgularıyla paralel olarak insülin, metformin veya oral antidiyabetik tedaviyi kombine veya tek başına alan diyabetik obez hastalarda tedaviye eksenatid eklenmesi ile hastalarda kilo kaybı ve HbA1c düzeylerinde düşme tespit edilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964;24:1076-1082.
2. Vilsbøll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2004;47:357-366.
3. Buse JB, Henry RR, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2628-2635.
4. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2929-2940.
5. Gallwitz B. Glucagon-like peptide-1-based therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol* 2005;4:361-370.
6. Thorens B, Porret A, Bühler L, et al. Cloning and functional expression of the human islet GLP-1 receptor. Demonstration that exendin-4 is an agonist and exendin-(9-39) an antagonist of the receptor. *Diabetes* 1993;42:1678-1682.
7. Kolterman OG, Kim DD, Shen L, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:173-181.
8. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, et al. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3082-3089.
9. Tang-Christensen M, Larsen PJ, Göke R, et al. Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats. *Am J Physiol* 1996;271:848-856.

10. Xu G, Stoffers D.A, Habener J.F, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 1999;48:2270-2276.
11. Egan J.M, Clocquet A.R, Elahi D, The insulinotropic effect of acute exendin-4 administered to humans: comparison of nondiabetic state to type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1282-1290.
12. De Fronzo R.A, Ratner R.E, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-1100.
13. Kim D, Mac Conell L, Zhuang D, et al. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1487-93.
14. 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.
15. Ratner RE, Maggs D, Nielsen LL, et al. Long-term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycaemic control and weight in over-weight metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab* 2006;8:419-428.
16. Barnett AH, Burger J, Johns D, et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: A multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. *Clin. Ther* 2007;29:2333-2348.
17. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:559-569.
18. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194-205.
19. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083-1091.
20. Zinman B, Hoogwerf BJ, Durán García S, et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:477-485.
21. Fagenholz PJ, Castillo CF, Harris NS, et al. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003. *Ann Epidemiol* 2007;17:491-497.
22. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2009;32:834-838.