

## 제2형 당뇨병 환자에서 Vildagliptin이 Visfatin에 미치는 효과: 전향적 연구

장영환<sup>1</sup>, 인동현<sup>1</sup>, 양재국<sup>1</sup>, 문혁진<sup>1</sup>, 윤규태<sup>1</sup>, 류아정<sup>1</sup>, 김여주<sup>1</sup>, 이은영<sup>1</sup>, 김현진<sup>2</sup>, 구본정<sup>2</sup>, 이재민<sup>3</sup>, 박강서<sup>3</sup>, 이인석<sup>4</sup>, 이종민<sup>4</sup>, 임동미<sup>5</sup>, 박근용<sup>5</sup>, 김상진<sup>1</sup>  
순천향대학교 천안병원 내과<sup>1</sup>, 충남대학교 의과대학 내과학교실<sup>2</sup>, 을지대학교 대전병원 내과<sup>3</sup>, 가톨릭대학교 대전성모병원 내과<sup>4</sup>, 건양대학교 의과대학 내과학교실<sup>5</sup>

### The Effect of Vildagliptin on Visfatin in Korean Patients with Type 2 Diabetes: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Prospective Study

Young Hwan Jang<sup>1</sup>, Dong Hyun In<sup>1</sup>, Jae Kook Yang<sup>1</sup>, Hyuk Jin Moon<sup>1</sup>, Gyu Tae Yoon<sup>1</sup>, Ah Jeong Ryu<sup>1</sup>, Yeo Joo Kim<sup>1</sup>, Eun Young Lee<sup>1</sup>, Hyun Jin Kim<sup>2</sup>, Bon Jeong Ku<sup>2</sup>, Jae Min Lee<sup>3</sup>, Kang Seo Park<sup>3</sup>, In Suk Lee<sup>4</sup>, Jong Min Lee<sup>4</sup>, Dong Mee Lim<sup>5</sup>, Keun Yong Park<sup>5</sup>, Sang Jin Kim<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan,

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Chungnam National University School of Medicine,

<sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Eulji University Hospital,

<sup>4</sup>Department of Internal Medicine, The Catholic University Daejeon St. Mary's Hospital,

<sup>5</sup>Department of Internal Medicine, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

#### Abstract

**Background:** The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on adipokines remain obscure. The aim of this study was to evaluate the effect of the addition of vildagliptin on visfatin, an adipokine that represents inflammatory biomarkers of adipose tissue, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with prior metformin monotherapy.

**Methods:** In this 16-week, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study, 71 patients were randomly assigned to vildagliptin 50 mg twice a day (n = 35) or placebo (n = 36) added to ongoing metformin therapy. Fasting plasma glucose (FPG), glycated hemoglobin (HbA1c), plasma lipids,

Corresponding author: Sang Jin Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, 31 Suncheonhyang 6-gil, dongnam-gu, Cheonan 31151, Korea, E-mail: [ksj1113@schmc.ac.kr](mailto:ksj1113@schmc.ac.kr)

Received: Apr. 22, 2015; Revised: May 4, 2015; Accepted: Jun. 11, 2015

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2015 Korean Diabetes Association

and visfatin levels were measured at baseline and 16 weeks after treatment.

**Results:** After 16 weeks, significant reduction in HbA1c and FPG was observed with vildagliptin add-on treatment compared to placebo ( $-0.54 \pm 0.52\%$ ,  $P = 0.001$  and  $-14.80 \pm 19.21$  mg/dL,  $P = 0.004$ , respectively). However, no other clinically meaningful changes in lipid parameters or visfatin were observed.

**Conclusion:** Vildagliptin add-on to metformin significantly improved fasting blood glucose and HbA1c. However, in this study, no significant differences in lipid parameters or visfatin level were observed between the two groups.

**Keywords:** Diabetes mellitus, Type 2, Vildagliptin, Visfatin

## 서론

최근 지방조직이 내분비 기능에 관여하며 adipokine이라 불리는 호르몬을 생산한다는 사실이 밝혀졌다[1]. 현재까지 지방조직이 분비하는 것으로 알려진 호르몬들은 식욕을 감소시키는 leptin, 인슐린 저항성과 연관된 resistin, 인슐린 민감성을 높이며 혈당 저하를 유발하는 adiponectin 등이 있다. visfatin은 과거 림프구에서 발현되는 53 KDa의 사이토카인인 Pre-B cell colony-Enhancing Factor로 처음 보고되었으나 최근 내장 지방 조직에서 주로 생산되는 단백질로 인슐린과 유사한 작용을 하는 adipokine으로 재조명되고 있다[2,3].

Visfatin은 내장 지방조직 이외에도 골격근, 간, 골수, 림프구 등에서 발견이 되며 비만과 깊은 연관이 있는 것으로 알려져 있다[4,5]. Visfatin은 autocrine, paracrine 및 endocrine 작용을 모두 하며 내장 지방의 인슐린 수용체에 작용하여 지방조직으로의 포도당 흡수를 증가시키고 adipogenesis와 lipogenesis를 유도한다[6]. 다른 사람은 visfatin이 적게 생산되어 인슐린 감수성에 영향을 끼치지 않으나 비만한 사람은 visfatin 생성이 증가하여 비만 상태를 유지함과 동시에 말초 기관의 인슐린 감수성을 유지하는 역설적인 작용을 하게 된다. Visfatin의 인슐린 유사작용은 간세포에서의 포도당 방출을 감소시키고 근육세포에서 포도당 사용을 촉진시키게 한다[3].

Visfatin이 비만인 사람과 제2형 당뇨병 환자에서 혈중 농

도가 높게 보고되고 있으며 이외에도 고혈압, 비알코올성 지방간 질환, 다낭성 난소 증후군, 임신성 당뇨병에서도 높은 수치를 보인다[6,7]. Visfatin은 인슐린 저항성과 연관되어 있을 것으로 생각되어 대사 증후군과 당뇨병 환자에서 많은 연구가 진행 중에 있으며 Diaz-Soto 등[8]은 비만한 제2형 당뇨병 환자에서 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 작용제인 liraglutide를 14주 치료하였을 때 visfatin의 혈중 농도가 증가하였다고 보고하였다. 이로 인해 당뇨병의 치료와 관련하여 visfatin이 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있다. 하지만 당뇨병 약제와 visfatin 농도와의 관계에 대해 기술한 연구는 GLP-1 작용제와 관련된 논문 외에는 많지 않았다.

이에 저자들은 GLP-1을 신속하게 불활성화시키는 효소인 dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)의 작용을 억제하는 vildagliptin이 지질 농도와 visfatin에 어떠한 영향을 미치는지를 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2009년 9월부터 2012년 12월까지 대전과 충남 지역의 5개 대학병원에서 제2형 당뇨병을 진단받은 후 metformin 단독 요법으로 치료받고 있는 환자 중에서 glycated hemoglobin (HbA1c)가 6.5%보다 높고 10.5% 이하인 환

자 71명을 대상으로 이중맹검, 다기관, 전향적 연구로 진행되었다.

환자의 연령군은 18세 이상에서 80세 이하였고 공복 혈당이 270 mg/dL 미만이며 첫 방문시 체질량지수가 20~30 kg/m<sup>2</sup>인 환자를 포함하였다.

임신, 혹은 수유 중인 여성과 glucocorticoid나 성장 호르몬 같이 혈당에 영향을 미칠 수 있는 약물을 복용 중인 경우, 인슐린을 투여 중인 환자, 제1형 당뇨병을 진단받은 자, 최근 6개월간 당뇨병 급성 합병증이 있었던 환자, 최근 4주간 혈당에 영향을 미칠만한 급성 염증이 있던 환자, 간질환이나 심장질환의 과거력이 있는 자, aspartate aminotransferase와 alanine aminotransferase가 정상 상한치의 3배 이상인 경우, 크레아티닌 수치가 증가한 경우(남성 1.5 mg/dL, 여성 1.4 mg/dL 이상), thyroid stimulating hormone 수치에 이상이 있거나 공복 중성지방이 700 mg/dL를 초과하는 경우는 대상 환자군에서 제외하였다.

## 2. 방법

제2형 당뇨병으로 진단된 환자에서 3개월 이상 1,500~2,000 mg/day의 metformin을 복용하던 환자들 중 기준에 일치하는 71명의 환자가 선별되었고 실험군과 대조군으로 임의 배정되었다. 실험군은 metformin 2,000 mg에 vildagliptin 50 mg twice a day를 추가하였고 대조군은 metformin 2,000 mg에 위약을 추가하여 16주간 실험이 진행되었다. 연구 기간 중 총 3회의 외래 방문을 통하여 환자를 추적 관찰하였다.

Vildagliptin의 효과를 알아보기 위하여 성별, 나이, 키, 체중, 허리둘레, 체질량지수, 당뇨병 유병기간 등을 알아보았고, vildagliptin 투여 전, 후의 visfatin 혈중 농도와 지질 농도를 비교하였으며, 추가적으로 HbA1c와 공복 혈당의 변화를 조사하였다.

모든 혈액검사는 녹십자의료재단 검사실에서 시행되었으며 visfatin은 ELISA kit (Adipogen, Seoul, Korea)를

이용하였고 HbA1c는 이온교환성 크로마토그래피를 이용하여 측정하였다. 이 연구는 각 병원의 임상시험심사위원회의 승인(승인번호: 순천향대 2009-45, 대전성모 DC09-MIMI-0049, 충남대 2009-08-80, 을지대 09-46, 건양대 09-31)을 받아 진행하였다.

## 3. 통계분석

본 논문에서 연구 시작 전 vildagliptin그룹과 위약그룹 간의 비교는 카이 제곱 검정을 사용한 남녀비율 항목을 제외하고 모두 t검정을 사용하였다. 그리고 연구기간 동안 vildagliptin 투여에 대한 효과는 대응표본 t검정을 사용하였다. 최종적으로 실험군과 대조군의 시간 경과에 따른 효과의 비교는 ANOVA 검정을 사용하였다. 모든 통계적 분석은 PASW Statistics ver. 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였고, *P*값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

## 결과

본 연구의 대상환자는 71명이었고 이 중 metformin과 vildagliptin을 사용한 그룹이 35명, metformin과 위약 사용군은 36명이었다. Table 1은 환자군의 특성과 평균값을 나타낸 표이다. 연구 시작 전 두 그룹 간에는 HbA1c 이외에는 유의한 차이를 보이지 않았다. HbA1c는 vildagliptin그룹(7.35 ± 0.73%)에서 위약그룹(7.94 ± 1.06%)에 비해 낮은 수치를 보였고 이는 통계적으로 유의한 차이를 보였다(*P* = 0.008).

연구 종료 후 visfatin은 두 그룹 모두에서 처음에 비하여 증가한 수치를 보였고 특히 vildagliptin그룹에서 유의한 증가를 보였으나(*P* = 0.006) 두 군 간의 유의한 차이는 보이지 않았다(Fig. 1). 총 콜레스테롤과 low-density lipoprotein 콜레스테롤은 처음과 비교하여 감소하였지만 두 군 간의 유의한 차이는 없었다(Table 2).

16주간의 치료 후 HbA1c 수치는 vildagliptin 치료그

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristic of the patients

	Metformin + Vildagliptin (n = 35)	Metformin + Placebo (n = 36)	P-value
Age (y)	53.66 ± 10.94	52.53 ± 10.33	0.656 <sup>a</sup>
Sex			
Male	21 (60.00)	19 (52.80)	0.540 <sup>b</sup>
Female	14 (40.00)	17 (47.20)	
Weight (kg)	68.78 ± 10.78	67.19 ± 10.49	0.530 <sup>a</sup>
Height (cm)	164.25 ± 8.68	163.36 ± 8.10	0.654 <sup>a</sup>
Waist circumference (cm)	88.81 ± 8.01	86.66 ± 15.34	0.464 <sup>a*</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.39 ± 2.56	25.05 ± 2.67	0.590 <sup>a</sup>
Duration of diabetes (y)	11.18 ± 5.65	11.61 ± 5.93	0.755 <sup>a</sup>
HbA1c (%)	7.35 ± 0.73	7.94 ± 1.06	0.008 <sup>a</sup>
FBS (mg/dL)	134.00 ± 26.99	144.75 ± 36.83	0.166 <sup>a</sup>
SBP (mm Hg)	127.46 ± 11.59	123.53 ± 12.65	0.177 <sup>a</sup>
DBP (mm Hg)	75.60 ± 8.50	72.06 ± 8.03	0.075 <sup>a</sup>
Total cholesterol (mg/dL)	166.54 ± 36.74	164.67 ± 33.73	0.823 <sup>a</sup>
LDL cholesterol (mg/dL)	96.26 ± 29.44	97.17 ± 32.81	0.903 <sup>a</sup>
HDL cholesterol (mg/dL)	43.86 ± 10.42	44.75 ± 10.25	0.717 <sup>a</sup>
Triglyceride (mg/dL)	160.91 ± 98.21	143.64 ± 96.77	0.458 <sup>a</sup>
Visfatin (ng/mL)	2.68 ± 2.17	2.80 ± 2.63	0.834 <sup>a</sup>

BMI, body mass index; HbA1c, glycated hemoglobin; FPG, fasting plasma glucose; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein.

<sup>a</sup>P-values are for independent t-test, <sup>b</sup>P-values are for chi-square test.

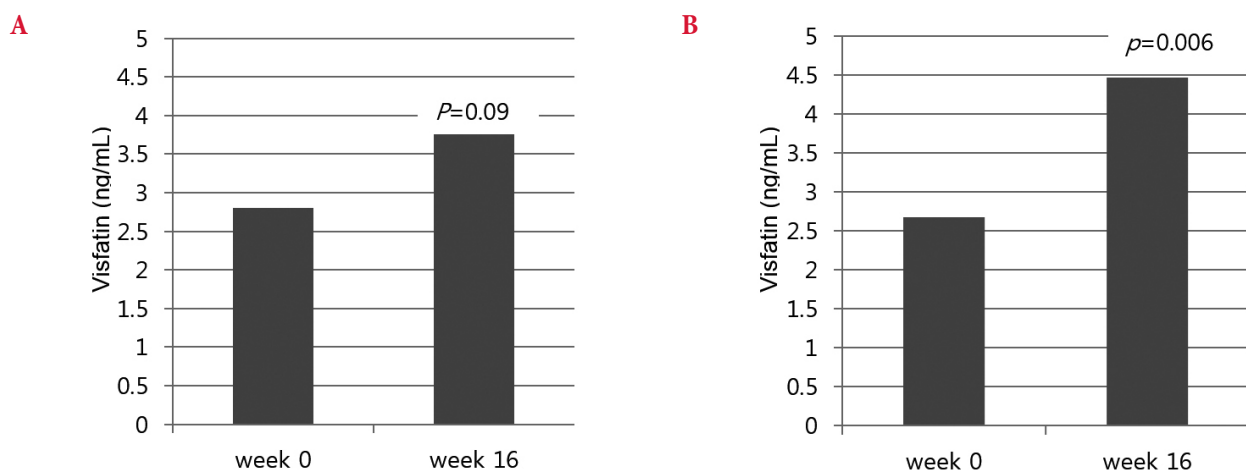


Fig. 1. Changes of plasma visfatin concentration after 16-weeks treatment. (A) Metformin + Placebo group, (B) Metformin + Vildagliptin group.

roup이 위약그룹에 비하여 뚜렷한 감소를 보였다( $-0.54 \pm 0.52\%$  vs.  $0.20 \pm 1.18\%$ ,  $P = 0.001$ ). 또한 공복 혈당

도 vildagliptin그룹에서 위약그룹보다 더 낮은 수치를 보였다( $-14.80 \pm 19.21$  mg/dL vs.  $3.58 \pm 31.23$  mg/dL,  $P$

Table 2. Changes in efficacy from week 0(baseline) to week 16

	Metformin + Placebo group		Metformin + Vildagliptin group	
	week 0	week 16	week 0	week 16
Weight (kg)	67.17 ± 10.64	65.60 ± 11.46 <sup>c</sup>	69.02 ± 10.85	68.35 ± 11.34
HbA1c (%)	7.94 ± 1.06	8.14 ± 1.36	7.35 ± 0.73	6.81 ± 0.74 <sup>c</sup>
FPG (mg/dL)	144.75 ± 36.83	148.33 ± 43.75	134.00 ± 26.99	119.20 ± 24.48 <sup>cd</sup>
Total cholesterol (mg/dL)	164.67 ± 33.73	156.78 ± 33.74	166.54 ± 36.74	153.74 ± 30.12 <sup>a</sup>
LDL (mg/dL)	97.17 ± 32.81	88.28 ± 26.22	96.26 ± 29.44	82.17 ± 22.63 <sup>b</sup>
HDL (mg/dL)	44.75 ± 10.25	44.50 ± 12.45	43.86 ± 10.42	42.09 ± 9.93 <sup>a</sup>
Triglyceride (mg/dL)	143.64 ± 96.77	132.03 ± 79.96	160.91 ± 98.21	169.23 ± 100.08
Visfatin (ng/mL)	2.80 ± 2.63	3.94 ± 3.13	2.68 ± 2.17	4.47 ± 3.20 <sup>b</sup>
HOMA-IR (score)	2.41 ± 1.90	2.16 ± 1.69	2.23 ± 1.93	2.05 ± 1.54
HOMA-β (%)	38.13 ± 50.50	31.10 ± 24.36	33.51 ± 22.41	53.25 ± 58.85 <sup>ad</sup>

<sup>a</sup>  $P < 0.05$  vs. randomization; <sup>b</sup>  $P < 0.01$  vs. randomization; <sup>c</sup>  $P < 0.001$  vs. randomization; <sup>d</sup>  $P < 0.05$  vs. metformin + placebo.

HbA1c, glycosylated hemoglobin; FPG, fasting plasma glucose; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein.

= 0.004) (Table 2). vildagliptin 치료그룹에서 체중의 의미 있는 변화는 관찰되지 않았다( $-0.67 \pm 2.09$  kg,  $P = 0.070$ ).

## 고찰

본 연구에서 저자들은 제2형 당뇨병을 진단받고 하루에 2,000 mg의 metformin 단독요법을 시행 중인 환자들을 대상으로 vildagliptin과 위약의 효능을 비교하기 위하여 16주간 연구를 진행하였다. 연구 시작 전에 시행한 검사에서 visfatin은 두 군 간의 유의한 차이를 보이지 않았으나 연구 종료 후 visfatin은 vildagliptin 군에서 위약 군에 비하여 증가 폭이 크고 치료 후 통계적으로 유의한 증가 소견이 관찰되었지만( $1.79 \pm 3.60$  ng/mL vs.  $1.14 \pm 3.97$  ng/mL) 직접적인 양 군의 비교에서는 통계적인 차이를 보이지 않았다( $P = 0.469$ ).

Matsuzawa는 visfatin이 인슐린 유사작용, 베타세포에서의 인슐린 분비촉진 작용, 면역조절작용 및 proinflammatory 작용이 있다고 하였다[9]. visfatin의 인슐린 유사작용은 인슐린 수용체와 결합하여 발생하는 것으로 알려져 있었으나 2007년 Revollo 등[10]은 visfatin이 췌장 베타세포 바깥에서 nicotinamide를 nicotinamide

mononucleotide로 전환하는 작용을 하며 이 nicotinamide mononucleotide가 베타세포 내로 들어가서 NAD 생합성에 관여하면서 인슐린 분비 작용을 촉진한다는 이론을 발표하였다. 이후 visfatin이 인슐린 수용체와 결합한다고 하였던 Fukuhara 등[11]은 모든 visfatin이 인슐린 수용체에 결합하는 것이 아니며 네 가지 다른 종류의 재조합 visfatin이 있음을 언급하며 연구 결과를 철회한 적이 있다[12].

Bala 등[13]은 포도당의 구강 섭취 및 GLP-1이 visfatin을 억제시킨다고 보고하였다. Díaz-Soto 등[8]은 GLP-1 작용체인 liraglutide와 visfatin에 대한 상관관계에 대한 연구에서 GLP-1을 14주간 주사 후 혈중 visfatin은 상승하였다고 보고하였다. 저자들은 이 연구 결과에 대하여 GLP-1 주입 직후 일시적인 혈당 상승이 visfatin을 억제시키지만 GLP-1이 약물학적 농도를 유지할 경우 지방세포의 visfatin 방출에 장애를 일으킨다고 가정하였다. 그리고 liraglutide 치료 후 visfatin의 상승과 혈당 감소의 관계가 visfatin 고유의 인슐린 유사 작용과 연관이 있을 것이라 생각하였다.

본 연구에서는 visfatin 외에 다른 adipokine에 대한 측정치는 이루어지지 않았다. Derosa 등[14]은 GLP-1의 분해를 막는 DPP4 억제제인 sitagliptin을 1년간 복용하였을 때 resistin, vaspin, omentin-1과 같은 adipokine의 유의한 감소를 보고하였지만 이 연구에서는 visfatin의 농도는 측정되

지 않았다.

저자들이 알기로는 현재까지 DPP-4 억제제의 투여 후에 visfatin의 변화를 본 연구는 없었다. 본 연구에서는 DPP-4 억제제인 vildagliptin과 visfatin의 관계에 대하여 조사하였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

이 연구에서는 vildagliptin의 혈당 강화 효과와 HOMA- $\beta$ 의 개선을 확인할 수 있었다. 위약 그룹과 비교하여 공복 혈당과 HbA1c의 유의한 감소가 보였다. 연구 시작 전에 비하여 연구 종료 후  $-0.54 \pm 0.52\%$ 의 HbA1c 감소를 확인할 수 있었고 공복 혈당의 저하 또한 확인하였다. 이는 Ahren 등[15]의 metformin 유지 환자에서 12주 동안의 vildagliptin과 위약의 비교 연구 결과에서 vildagliptin 복용 후 0.7%의 HbA1c의 감소를 보인 결과와 일치한다. 그리고 Pan 등[16]에 의한 제2형 당뇨병으로 진단받고 metformin을 복용 중인 중국인들에게 vildagliptin을 추가하였을 때 HbA1c의 감소 수치와 흡사한 수치이다( $-0.51 \pm 0.11\%$ ,  $P < 0.001$ ). 그러나 본 연구에서 lipid parameter들의 개선 효과는 관찰되지 않았다.

본 연구의 한계점은 다음과 같다. 첫째로 무작위 선별을 하였음에도 불구하고 두 군 간에 HbA1c의 차이가 존재하는 점이다. 그러나 체중이나 지질 농도, visfatin 수치에는 차이가 없었으므로 visfatin의 변화에 대한 영향은 크게 없었을 것으로 생각이 된다. 둘째로, 연구기간이 16주로 짧아 연구를 더 진행하였을 경우 visfatin의 유의한 차이를 보였을 경우를 배제할 수 없다는 점이다. Derosa 등[14]도 1년간의 sitagliptin 치료로 resistin, vaspin, omentin-1 등의 감소를 보고하였으나, Koren 등[17]은 12주간의 sitagliptin 치료에서 oxidative stress와 inflammation marker들인 hsCRP와 STAT-8-isoprostane 등의 유의한 차이를 보이지 않았다고 보고하였다. 셋째로, 환자군의 숫자가 많지 않은 점을 들 수 있겠다. 추후 더 많은 환자군을 대상으로 장기간의 연구가 필요할 것으로 생각되며 visfatin의 역할에 대한 추가적인 연구가 더 필요하겠다.

결론적으로 DPP-4 억제제는 체중 감소 및 지질 농도, 그리고 adipokine인 visfatin의 변화를 일으키지 않으며, 따라

서 DPP-4 억제제를 이용한 혈당강화 효과에서 visfatin의 역할은 크지 않을 것으로 보이나 추후 더 많은 환자를 이용한 더 장기간의 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## CONFLICTS OF INTEREST

This work was in part supported by research grant from Novartis Pharmaceuticals Corporation.

## REFERENCES

1. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:85-97.
2. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony enhancing factor. *Mol Cell Biol* 1994;14:1431-7.
3. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307:426-30.
4. Cosford SR, Bajpeyi S, Pasarica M, Albarado DC, Thomas SC, Xie H, Church TS, Jubrias SA, Conley KE, Smith SR. Skeletal muscle NAMPT is induced by exercise in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;98:E117-E126.
5. Garten A, Petzold S, Barnikol-Oettler A, Körner A, Thasler WE, Kratzsch J, Kiess W, Gebhardt R. Nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT/PBEF-visfatin) is constitutively released from human hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;391:376-81.

6. Aeghate E. Visfatin: structure, function and relation to diabetes mellitus and other dysfunctions. *Curr Med Chem* 2008;15:1851-62.
7. Sanja Stojšavljević, Marija Gomerčić Palčić, Lucija Virović Jukić, Lea Smirčić Duvnjak, Marko Duvnjak. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:18070-91.
8. Díaz-Soto G, de Luis DA, Conde-Vicente R, Izaola-Jaurequi O, Ramos C, Romero E. Beneficial effects of liraglutide on adipocytokines, insulin sensitivity parameters and cardiovascular risk biomarkers in patients with Type 2 diabetes: A prospective study. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104:92-6.
9. Matsuzawa Y. Adipocytokines and emerging therapeutic targets. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7:58-62.
10. Revollo JR, Körner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, Dasgupta B, Sasaki Y, Wolberger C, Townsend RR, Milbrandt J, Kiess W, Imai S. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab* 2007;6:363-75.
11. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Retraction. *Science* 2007;318:565.
12. Sonoli SS, Shivprasad S, Prasad CV, Patil AB, Desai PB, Somannavar MS. Visfatin: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15:9-14.
13. Bala M, Martin J, Kopp A, Hanses F, Buechler C, Schäffler A. In vivo suppression of visfatin by oral glucose uptake: evidence for a novel incretin-like effect by glucagon-like peptide-1 (GLP-1). *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2493-501.
14. Derosa G, Carbone A, D'Angelo A, Querci F, Fogari E, Cicero AF, Maffioli P. Variations in inflammatory biomarkers following the addition of sitagliptin in patients with type 2 diabetes not controlled with metformin. *Intern Med* 2013;52:2179-87.
15. Ahren B, Gomis R, Standl E, Mills D, Schweizer A. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2874-80.
16. Pan C, Xing X, Han P, Zheng S, Ma J, Liu J, Lv X, Lu J, Bader G. Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:737-44.
17. Koren S, Shemesh-Bar, Tirosh A, Peleg RK, Berman S, Hamad RA, Vinker S, Golik A, Efrati S. The effect of sitagliptin versus glibenclamide on arterial stiffness, blood pressure, lipids and inflammation in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:S61-7.