

## **Eficácia dos inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) para o tratamento da diabetes mellitus 2**

### **Efficacy of dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus**

DOI:10.34119/bjhrv5n1-026

Recebimento dos originais: 08/12/2021

Aceitação para publicação: 11/01/2022

#### **Karinne Nancy Sena Rocha**

Acadêmica de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS-BH)  
Rua Catorritas 185, apto 401, Vila Cloris. Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil. CEP:  
31744125  
E-mail: ka\_s.rocha@hotmail.com

#### **Bruna Magalhães Pereira**

Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO);  
Rua Doutor Moacir Birro, 834. Centro. Coronel Fabriciano.  
E-mail: Brunamagal26@hotmail.com

#### **Iago Ladeia Costa**

Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO);  
Av. Antônio Carlos 770. São Geraldo. Salinas. Minas Gerais.  
E-mail: iagoladeiacosta@hotmail.com

#### **Giullia Gonçalves Fabri**

Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO);  
Rua Graciliano Ramos 427. Apto 202. Cidade Nobre. Ipatinga. Minas Gerais. CEP:  
35162373.  
E-mail: giulliafabri@yahoo.com.br

#### **Camilla Negrão Wilhans**

Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina do Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium (UNISALESIANO);  
Rua: Marcílio Dias, 2248. Bairro Jardim Planalto. Araçatuba SP.  
E-mail: camillanegraow@gmail.com

#### **Letícia Fagundes Lemos**

Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS);  
Av. Juscelino Kubitschek 1150. Centro. Boa Esperança. Minas Gerais. Brasil. CEP:  
37170000.  
E-mail: letflemos@hotmail.com

**Marlon Ramos Rosado Machado**

Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES);  
Rua Francisco Eugênio Mussiolo 94. Jardim da Penha. Vitória.  
E-mail: marlon.r.machado@edu.ufes.br

**Marcela Sales De Lucca Rodrigues**

Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS-BH);  
Rua Almirante Alexandrino 761. Gutierrez. Belo Horizonte. Minas Gerais.  
E-mail: Salesmarcela30@gmail.com

**RESUMO**

As terapias à base de peptídeo semelhante ao glucagon 1, como os inibidores da dipeptidil peptidase 4, agonistas do receptor de GLP-1, afetam o controle da glicose por meio de mecanismos, incluindo aumento da secreção de insulina dependente de glicose, lentidão gástrica esvaziamento e redução do glucagon pós-prandial e da ingestão de alimentos. Os inibidores da DPP-4 podem ser considerados como monoterapia em pacientes com diabetes tipo 2 que são intolerantes ou têm contraindicações à metformina ou outros agentes redutores da glicose. Os inibidores da DPP-4 podem ser considerados como terapia medicamentosa adicional para pacientes que são inadequadamente controlados com metformina, uma tiazolidinediona, inibidor do co-transportador 2 de sódio-glicose ou uma sulfonilureia. Os inibidores DPP-4 parecem ter eficácia glicêmica semelhante, eles resultam em uma melhora modesta na hemoglobina glicada.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus, Inibidores da Dipeptidil Peptidase IV, Eficácia.

**ABSTRACT**

Glucagon 1-like peptide-based therapies, such as dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, affect glucose control through mechanisms including increased glucose-dependent insulin secretion, slow gastric emptying and reduction of postprandial glucagon and food intake. DPP-4 inhibitors may be considered as monotherapy in patients with type 2 diabetes who are intolerant of or have contraindications to metformin or other glucose-lowering agents. DPP-4 inhibitors may be considered as additional drug therapy for patients who are inadequately controlled with metformin, a thiazolidinedione, a sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, or a sulphonylurea. DPP-4 inhibitors appear to have similar glycemic efficacy, they result in a modest improvement in glycosylated hemoglobin.

**Keywords:** Diabetes Mellitus, Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors, Efficacy.

**1 INTRODUÇÃO**

As terapias à base de peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), como os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), agonistas do receptor de GLP-1, afetam o controle da glicose por meio de vários mecanismos, incluindo aumento da secreção de insulina dependente de

glicose, lentidão gástrica esvaziamento e redução do glucagon pós-prandial e da ingestão de alimentos<sup>1</sup>.

O peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) é produzido a partir do gene do proglucagon nas células L do intestino delgado e é secretado em resposta aos nutrientes<sup>1</sup>. O GLP-1 exerce seu principal efeito estimulando a liberação de insulina dependente de glicose das ilhotas pancreáticas, também foi demonstrado que diminui o esvaziamento gástrico e inibe a liberação inadequada de glucagon pós-refeição<sup>1</sup>. As terapias baseadas em GLP-1, incluindo os inibidores DPP-4, geralmente não causam hipoglicemia, a menos que combinadas com terapias que podem causar hipoglicemia. O GLP-1 é considerado uma incretina e faz parte de uma família de hormônios intestinais que ocorrem naturalmente, sendo liberados durante uma refeição, mas não com carboidratos intravenosos, e estimula a síntese e a secreção de insulina.

Os inibidores DPP-4 são uma classe de medicamentos orais para diabetes que inibem a enzima DPP-4<sup>2</sup>. A DPP-4 é uma enzima ubíqua expressa na superfície da maioria dos tipos de células que desativa uma variedade de outros peptídeos bioativos, incluindo polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e GLP-1; portanto, sua inibição pode afetar potencialmente a regulação da glicose por meio de múltiplos efeitos. No entanto, os inibidores de DPP-4 têm um efeito modesto nos níveis e na atividade de GLP-1 em comparação com a administração de agonistas do receptor de GLP-1<sup>1,2</sup>.

O presente artigo tem como objetivo revisar o mecanismo de ação e a utilidade terapêutica dos inibidores DPP-4 para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2.

## 2 METODOLOGIA

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com meta-análise, realizado de forma descritiva. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de

publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Diabetes Mellitus; Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors; Efficacy. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 21 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 1997 a 2021, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre as atualizações científicas sobre o mecanismo de ação e a utilidade terapêutica dos inibidores DPP-4 para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2.

### 3 DESENVOLVIMENTO

Os inibidores da DPP-4 não são considerados como terapia inicial para a maioria dos pacientes com diabetes tipo 2. A terapia inicial na maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 deve começar com dieta, redução de peso, exercícios e metformina, na ausência de contraindicações. Os inibidores da DPP-4 podem ser considerados como monoterapia em pacientes que são intolerantes ou têm contraindicações à metformina, como pacientes com doença renal crônica, particularmente aqueles com alto risco de hipoglicemia<sup>1,2</sup>. Os inibidores da DPP-4 podem ser considerados como terapia medicamentosa adicional para pacientes que são inadequadamente controlados com metformina, uma tiazolidinediona ou uma sulfonilureia. No entanto, sua modesta eficácia na redução da glicemia e despesas moderam nosso entusiasmo por esses medicamentos. Além disso, alguns dos inibidores DPP-4 foram associados a um risco aumentado de insuficiência cardíaca resultando em hospitalização. Existem dados inadequados para apoiar o uso de inibidores da DPP-4 em combinação com a insulina prandial. A terapia combinada com agonistas do receptor GLP-1 e inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) não fornece efeitos redutores de glicose aditivos e, portanto, a combinação deve ser evitada<sup>2</sup>.

Sitagliptina, saxagliptina, linagliptina e alogliptina são os inibidores da dipeptidil peptidase 4 disponíveis para o tratamento do diabetes tipo 2 nos Estados Unidos e em muitos outros países. Entre os inibidores DPP-4, a preferência do paciente e a cobertura do pagador são considerações para a seleção de um agente específico. Se os inibidores da DPP-4 forem usados em pacientes com doença renal crônica (taxa de filtração glomerular estimada [eTFG]

<30 mL/min /1,73m<sup>2</sup>), estudos recomendam o uso da linagliptina porque ela é eliminada principalmente por meio do sistema entero-hepático<sup>3</sup>.

Os inibidores da DPP-4 geralmente não reduzem nem aumentam os eventos cardiovasculares (ou o desenvolvimento ou progressão da doença renal). Embora esses dados sejam tranquilizadores, pois não parece haver um risco aumentado de desfechos adversos de doença cardiovascular aterosclerótica com o uso de inibidores da DPP-4 em curto prazo em combinação com outro agente oral, pode haver um risco aumentado de insuficiência cardíaca com inibidores específicos de DPP-4. A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA adicionou advertências sobre o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca aos rótulos dos medicamentos para diabetes tipo 2 contendo saxagliptina e alogliptina<sup>4</sup>. O FDA posteriormente adicionou advertências sobre o uso de todos os inibidores DPP-4 em pacientes com alto risco de insuficiência cardíaca<sup>2,4</sup>. Estudos clínicos de longo prazo são necessários para avaliar definitivamente a segurança cardiovascular dos inibidores DPP-4. É importante notar que os estudos cardiovasculares até o momento foram realizados em populações de risco muito alto, presumivelmente para aumentar a taxa de risco para eventos de doença cardiovascular maior (DCV) e concluir os estudos em um período de tempo relativamente breve. Portanto, há poucos dados sobre a segurança de DCV ou benefícios putativos em pacientes de baixo risco.

A sitagliptina, a saxagliptina, a alogliptina e a vildagliptina requerem ajuste de dose em pacientes com doença renal crônica. A linagliptina é eliminada principalmente pelo sistema entero-hepático e, portanto, não é necessário ajuste da dose. Embora os inibidores DPP-4 não sejam considerados como terapia inicial para a maioria dos pacientes com diabetes tipo 2, eles podem ser usados como monoterapia ou terapia complementar em pacientes com diabetes tipo 2 que são intolerantes, têm contraindicações ou que são controlado inadequadamente com metformina ou outros agentes de redução da glicose. Em particular, a linagliptina pode ser uma boa escolha como terapia inicial em um paciente com doença renal crônica em risco de hipoglicemia<sup>5</sup>. Outros inibidores DPP-4 podem ser usados no contexto de doença renal crônica com ajuste de dose adequado. A creatinina sérica deve ser medida antes de iniciar os inibidores da DPP-4 e, em seguida, a cada três a seis meses em pacientes com eTFG ≤45 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e aproximadamente a cada 6 a 12 meses naqueles com eTFG >45 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

A sitagliptina é um inibidor da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) aprovado para o tratamento de diabetes tipo 2 (como monoterapia; como um segundo agente em quem não responde a um único agente, como uma sulfonilureia, metformina ou um tiazolidinediona; e como um terceiro agente quando a terapia dupla com metformina e uma sulfonilureia não fornece controle glicêmico adequado). A dose usual de sitagliptina é 100 mg uma vez ao dia,

com redução para 50 mg para insuficiência renal moderada a grave (taxa de filtração glomerular [TFG] 30 a  $<45 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ) e 25 mg para insuficiência renal grave ( $<30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ )<sup>6</sup>.

A saxagliptina é aprovada como terapia farmacológica inicial para o tratamento do diabetes tipo 2 ou como um segundo agente naqueles que não respondem a um único agente, como sulfonilureia, metformina, inibidor do cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT2) ou um tiazolidinediona. A dose usual de saxagliptina é 2,5 ou 5mg uma vez ao dia, com a dose de 2,5mg recomendada para pacientes com doença renal crônica moderada a grave (taxa de filtração glomerular [TFG]  $\leq 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ) e para pacientes tomando fortes inibidores do citocromo P450 3A4 / 5, como cetoconazol<sup>7</sup>. A saxagliptina também é eficaz quando usada em combinação com metformina, sulfonilureias, inibidores de SGLT2 ou tiazolidinedionas<sup>7</sup>.

A vildagliptina é outro inibidor da dipeptidil peptidase 4 disponível para uso em alguns países, embora não tenha sido aprovado pelo US Food and Drug Administration (FDA). A dose usual é 50 mg duas vezes ao dia quando usada como monoterapia, com metformina ou com uma tiazolidinediona e 50 mg uma vez ao dia (pela manhã) quando usada com uma sulfonilureia. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve (depuração da creatinina  $\geq 50 \text{ mL/min}$ ). Em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave, a dose é de 50 mg uma vez ao dia. É eficaz como monoterapia ou em combinação com metformina, tiazolidinedionas ou insulina<sup>6,7</sup>.

A linagliptina está disponível para uso como adjuvante da dieta e exercícios em adultos com diabetes tipo 2. A dose usual de linagliptina é de 5 mg uma vez ao dia, com ou sem alimentos. É eliminado principalmente por meio do sistema entero-hepático, não é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Os indutores do CYP3A4 ou da glicoproteína-P (por exemplo, rifampicina) podem diminuir a eficácia da linagliptina. Portanto, os pacientes que requerem esses medicamentos devem receber uma alternativa à linagliptina. A eficácia da linagliptina como monoterapia e em combinação com metformina, glimepirida, metformina combinada e sulfonilureia, inibidor do cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT2) ou pioglitazona<sup>8</sup>.

A alogliptina está disponível para uso como adjuvante da dieta e exercícios em adultos com diabetes tipo 2. A dose usual de alogliptina é de 25mg uma vez ao dia, com reduções de dose para 12,5 mg uma vez ao dia em pacientes com depuração da creatinina entre 30 e 60 mL/min e para 6,25 mg diários em pacientes com depuração da creatinina  $<30 \text{ mL/min}$  ou em diálise. A alogliptina é eficaz como monoterapia e em combinação com metformina, pioglitazona, pioglitazona mais metformina, sulfonilureias ou insulina<sup>5,8</sup>.

Embora os inibidores da DPP-4 sejam relativamente específicos para o peptídeo 1 semelhante ao glucagon, as consequências de longo prazo da inibição da DPP-4 e seus efeitos sobre outros substratos da DPP-4 são desconhecidas. Devido à natureza ubíqua dos substratos da dipeptidil peptidase e à especificidade variável dos inibidores da DPP-4, cada agente dentro desta classe precisará ser examinado individualmente para efeitos colaterais específicos da droga<sup>9</sup>. É possível que o risco de efeitos colaterais seja maior com inibidores DPP-4 menos seletivos. O cruzamento residual com outros substratos de DPP-4, particularmente no que diz respeito à função imunológica, permanece uma preocupação, embora isso não tenha sido relatado em ensaios clínicos de curto prazo.

#### 4 DISCUSSÃO

Os inibidores da DPP-4 parecem ter eficácia glicêmica semelhante, eles resultam em uma melhora modesta na hemoglobina glicada (A1C). No entanto, existem poucos ensaios comparativos e nenhum dado de ensaio clínico sobre segurança, mortalidade, complicações diabéticas ou qualidade de vida relacionada à saúde em longo prazo (mais de três anos). Em um ensaio de 18 semanas de saxagliptina (5 mg) versus sitagliptina (100 mg) em 800 pacientes inadequadamente controlados com uma dose estável de metformina, houve reduções semelhantes em A1C (-0,52 versus -0,62 pontos percentuais). Além disso, os resultados de uma meta-análise de estudos comparando sitagliptina com placebo ou vildagliptina com placebo sugerem eficácia semelhante (diferença média ponderada nos valores de A1C de -0,74 e -0,73%, IC de 95% -0,84 a -0,63 e -0,94 a -0,52, para sitagliptina e vildagliptina em comparação com placebo, respectivamente)<sup>10</sup>. Uma segunda meta-análise dos ensaios com sitagliptina e vildagliptina relatou achados semelhantes<sup>10</sup>.

No estudo da saxagliptina, 16.492 pacientes com diabetes tipo 2 e história de DCV ou múltiplos fatores de risco para doença vascular foram aleatoriamente designados para saxagliptina ou placebo, além de outros medicamentos para diabetes (predominantemente metformina, sulfonilureia, insulina). Após um acompanhamento médio de dois anos, o desfecho primário (um desfecho composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral isquêmico não fatal) ocorreu em uma proporção semelhante de pacientes (7,3 e 7,2 por cento nos grupos saxagliptina e placebo, respectivamente; razão de risco [HR] 1,00, IC 95% 0,89-1,12)<sup>11</sup>. Significativamente mais pacientes no grupo da saxagliptina foram hospitalizados por insuficiência cardíaca (3,5 versus 2,8%; HR 1,27, IC 95% 1,07-1,51). Os fatores de risco conhecidos para insuficiência cardíaca,



incluindo peptídeos natriuréticos basais, insuficiência cardíaca prévia e doença renal crônica foram fatores de risco para hospitalizações por insuficiência cardíaca.

No ensaio de alogliptina com desenho semelhante, 5380 pacientes com diabetes tipo 2 e um infarto agudo do miocárdio ou angina instável que requerem hospitalização recente foram aleatoriamente designados para receber alogliptina ou placebo, além de outros medicamentos para diabetes (predominantemente metformina, sulfonilureia, insulina). Após um acompanhamento médio de 18 meses, o desfecho primário (um composto de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou AVC não fatal) ocorreu em uma proporção semelhante de pacientes (11,3 e 11,8% nos grupos de alogliptina e placebo, respectivamente; HR 0,96, limite superior do IC unilateral 1,16). Em uma análise post hoc dos dados, numericamente mais pacientes no grupo de alogliptina foram hospitalizados por insuficiência cardíaca (3,9 versus 3,3% no grupo de placebo; HR 1,19, IC de 95% 0,90-1,58)<sup>12</sup>.

No estudo da sitagliptina, 14.735 pacientes com diabetes tipo 2 e DCV estabelecida (história de doença arterial coronariana importante, doença cerebrovascular isquêmica ou doença arterial periférica aterosclerótica) foram aleatoriamente designados para sitagliptina ou placebo, além de outros medicamentos para diabetes (predominantemente metformina, sulfonilureia, insulina)<sup>11,12</sup>. Após um acompanhamento médio de três anos, o resultado cardiovascular composto primário (morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou hospitalização por angina instável) ocorreu em uma proporção semelhante de pacientes (11,4 e 11,6% nos grupos de sitagliptina e placebo, respectivamente; HR 0,98, IC 95% 0,89-1,08). Não houve diferença significativa em nenhum dos componentes individuais do endpoint composto. Não houve diferença significativa na taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca (3,1% em cada grupo)<sup>12</sup>.

No estudo da linagliptina, 6.991 pacientes com diabetes tipo 2 e com alto risco cardiovascular e renal foram aleatoriamente designados para linagliptina ou placebo, além de outros medicamentos para diabetes (predominantemente metformina, sulfonilureia, insulina). Após um acompanhamento médio de 2,2 anos, o desfecho primário (primeira ocorrência do composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou AVC não fatal) ocorreu em uma proporção semelhante de pacientes (12,4 versus 12,1% para placebo, HR 1,02, 95% CI 0,89-1,17). Não houve diferença no resultado renal secundário (composto de doença renal em estágio final, morte devido a insuficiência renal ou uma diminuição sustentada de pelo menos 40 por cento na eTFG da linha de base), que ocorreu em 9,4 e 8,8% dos pacientes no grupos linagliptina e placebo, respectivamente (HR 1,04, IC 95% 0,89-1,22). Não houve diferença significativa na taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca (6,0 versus 6,5%



com placebo)<sup>13</sup>. Em outro estudo de desfechos cardiovasculares comparando linagliptina com glimepirida em 6.042 pacientes com diabetes tipo 2 e risco cardiovascular elevado (acompanhamento médio de 6,3 anos), a ocorrência do desfecho composto (primeira ocorrência de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou AVC não fatal) foi semelhante nos dois grupos (11,8 versus 12%, HR 0,98, IC 95% 0,84-1,14). A hospitalização por insuficiência cardíaca não diferiu entre os dois grupos. O significado clínico do achado de hospitalização aumentada por insuficiência cardíaca nos estudos com saxagliptina e alogliptina não é claro<sup>11,13</sup>.

Uma meta-análise de 38 estudos forneceu evidências de baixa qualidade de nenhuma diferença significativa no risco de insuficiência cardíaca entre o tratamento com o inibidor DPP-4 e o controle (placebo ou comparador ativo) (taxas de eventos 0,27 e 0,26 por cento). Estudos observacionais forneceram estimativas de efeito semelhantes aos ensaios randomizados, mas foram limitados pela heterogeneidade com variação nos tipos de pacientes (ou seja, com ou sem DCV) e comparadores. Uma meta-análise de cinco estudos forneceu evidências de qualidade moderada de risco aumentado de hospitalização por insuficiência cardíaca em usuários de inibidores da DPP-4 em comparação com placebo (taxa de eventos 3,4 versus 3,0 por cento; odds ratio [OR] 1,13, IC 95% 1,00-1,26). Os pacientes nesses estudos, projetados especificamente para avaliar a segurança cardiovascular dos inibidores da DPP-4, tinham DCV ou múltiplos fatores de risco para DCV. Os estudos observacionais forneceram estimativas de efeito semelhantes aos ensaios clínicos randomizados, mas com evidências de qualidade muito baixa. Nos estudos observacionais, os resultados variaram com o tipo de controle (comparador ativo ou placebo). Esta análise sugere um pequeno aumento do risco de admissão por insuficiência cardíaca com o uso do inibidor DPP-4 em pacientes com diabetes tipo 2 que têm DCV existente ou múltiplos fatores de risco para ela<sup>10,11,12,13</sup>. Não está claro se o risco é específico para certos inibidores da DPP-4 e se se estende a pacientes sem DCV.

O FDA recomenda a descontinuação específica de saxagliptina e alogliptina em pacientes que desenvolvem insuficiência cardíaca e monitoramento para determinar se uma terapia alternativa para diabetes é necessária. Os estudos retrospectivos de base populacional com acompanhamento de um a três anos não mostraram um maior risco de hospitalização por insuficiência cardíaca em usuários de saxagliptina ou sitagliptina em comparação com outros agentes (sulfonilureias, pioglitazona, insulina)<sup>14</sup>. Esses estudos observacionais podem complementar, mas não podem substituir, os achados mais persuasivos dos ensaios clínicos controlados, pois o desenho do estudo observacional e as análises não podem abordar completamente os fatores de confusão potenciais, como o nível de controle glicêmico e outros

fatores não medidos que influenciaram a escolha da terapia. Não foi estabelecido um mecanismo causal para a associação dos inibidores da DPP-4 à insuficiência cardíaca<sup>14</sup>.

Os inibidores da DPP-4 não parecem ter qualquer efeito na mortalidade geral. Em uma revisão sistemática e meta-análise de 189 ensaios, não houve diferença na mortalidade por todas as causas entre qualquer droga incretina versus controle<sup>15</sup>. Os resultados da meta-análise foram fortemente ponderados por seis grandes ensaios randomizados nos quais ocorreram 92% de todas as mortes. Em uma análise de subgrupo dos ensaios de desfechos cardiovasculares DPP-4, não houve diferença na mortalidade por todas as causas entre um inibidor DPP-4 e placebo (6,1 versus 6,0%, OR 1,02, IC 95% 0,91-1,14)<sup>15</sup>.

Em um estudo de 54 semanas, 129 pacientes com doença renal em estágio terminal que requerem diálise foram aleatoriamente designados para sitagliptina (dose reduzida) ou glipizida, no lugar de seus agentes redutores de glicose orais habituais. Não houve diferenças significativas na redução de A1C (-0,72 versus -0,87 pontos percentuais) ou na taxa de hipoglicemia sintomática (6,3 versus 10,8%). A hipoglicemia grave foi mais comum com a glipizida (7,7 versus 0%), enquanto a cefaleia e a celulite foram mais frequentes com a sitagliptina (6,3 versus 0%). Em outro ensaio, 133 pacientes com diabetes tipo 2 e eTFG <30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (mas sem necessidade de diálise) foram aleatoriamente designados para receber linagliptina ou placebo, além de sua terapia de redução de glicose anterior<sup>16</sup>. Em 12 semanas, A1C diminuiu significativamente mais com linagliptina em comparação com placebo (-0,76 versus -0,15 pontos percentuais). O efeito de redução de A1C foi sustentado por até um ano. A magnitude da redução da glicemia foi semelhante à observada em pacientes com função renal normal. A hipoglicemia tendeu a ser mais comum no grupo da linagliptina, mas isso ocorreu principalmente em pacientes recebendo terapia de base com insulina e foi limitada às primeiras 12 semanas do estudo, quando a terapia de base foi ajustada. A eTFG média não diminuiu significativamente em nenhum dos grupos.

Em um ensaio randomizado de 18 semanas de pacientes com diabetes tipo 2 e uma média de A1C basal de 8,1%, sitagliptina 100 mg em comparação com placebo resultou em uma redução absoluta de A1C de 0,6 pontos percentuais. Em um ensaio de 24 semanas com sitagliptina (100 ou 200 mg) em 741 pacientes com diabetes tipo 2, houve melhorias semelhantes nos valores de A1C e nas concentrações de glicose plasmática em jejum em ambos os grupos de sitagliptina em comparação com o placebo. Os pacientes com valores basais de A1C  $\geq 9\%$  tiveram maiores reduções nos valores de A1C em comparação com aqueles com valores basais de A1C <8% (-1,52 versus -0,57 pontos percentuais)<sup>14,15,16</sup>. A incidência de

hipoglicemia foi semelhante entre os grupos, mas a proporção de pacientes que relataram efeitos colaterais gastrointestinais foi significativamente maior no grupo da sitagliptina.

A sitagliptina também é eficaz quando usada em combinação com metformina<sup>17</sup>, tiazolidinedionas, inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT2) ou sulfonilureias e, em um estudo, teve A1C semelhante - redução da eficácia como glipizida<sup>17</sup>. Em um ensaio randomizado de 24 semanas em 701 pacientes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlado com metformina, a adição de sitagliptina melhorou a A1C (-0,6 pontos percentuais da linha de base), a glicose em jejum e as concentrações de glicose pós-prandial de duas horas em comparação com o placebo. Em um ensaio randomizado de 24 semanas em 353 pacientes com diabetes tipo 2, a adição de sitagliptina à pioglitazona melhorou a A1C (-0,85 pontos percentuais da linha de base) e a glicose plasmática em jejum<sup>16,17</sup>. A diferença entre os tratamentos (sitagliptina versus placebo) foi de -0,70%. Houve mais efeitos colaterais gastrointestinais com a sitagliptina em comparação com o placebo (13,7 versus 6,2%). Em um ensaio randomizado de 52 semanas em 1.172 pacientes inadequadamente controlados com metformina, a adição de sitagliptina versus glipizida resultou em uma redução semelhante em A1C de 0,7%<sup>17</sup>. No entanto, a adição de glipizida foi associada a mais hipoglicemia e ganho de peso.

Em um ensaio clínico de 12 semanas, 279 pacientes com diabetes tipo 2 foram aleatoriamente designados para uma das quatro doses de vildagliptina ou placebo. As doses mais elevadas de vildagliptina (50 ou 100 mg por dia) foram associadas a reduções significativas de A1C em comparação com o placebo (diferenças entre os tratamentos de -0,43 e -0,40 pontos percentuais, respectivamente). Em dois ensaios clínicos randomizados, a adição de vildagliptina (50 ou 100 mg por dia) em comparação com o placebo melhorou a A1C em pacientes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com metformina (diferenças entre os grupos de -0,6 a -1,1 pontos percentuais)<sup>18</sup>. Nos pacientes com os valores basais de A1C mais altos (> 8,5%), apenas 7,5, 16,3 e 2,1% dos pacientes que receberam 50 mg de vildagliptina, 100 mg de vildagliptina ou placebo, respectivamente, alcançaram A1C de <7,0%<sup>18</sup>. Em um ensaio de 24 semanas de vildagliptina versus placebo em 296 pacientes com diabetes tipo 2 tratados subótimamente com insulina, a adição de vildagliptina (50 mg duas vezes ao dia) significativamente, mas modestamente, melhorou A1C (diferença entre os grupos -0,3 pontos percentuais). Em estudos de pacientes não tratados previamente, a vildagliptina teve eficácia de redução de A1C semelhante à rosiglitazona, mas foi menos eficaz do que a metformina. Por exemplo, em um estudo de não inferioridade de 52 semanas de vildagliptina (100 mg por dia) versus metformina (titulada para 2.000 mg por dia) em 780 pacientes com

diabetes tipo 2 não tratado previamente, a metformina foi superior (a vildagliptina não foi considerada não inferior) em reduzindo os valores de A1C (diferença entre os grupos 0,4 pontos percentuais, IC 95% 0,28-0,65)<sup>17,18</sup>. A meta A1C (<7,0%) foi alcançada por 45 e 35% daqueles que receberam metformina e vildagliptina, respectivamente.

Em um ensaio, 503 pacientes com diabetes foram aleatoriamente designados para linagliptina (5 mg por dia) ou placebo. Após 24 semanas, A1C diminuiu 0,44 pontos percentuais no grupo da linagliptina em comparação com um aumento de 0,25 pontos percentuais no grupo do placebo. Em um ensaio de 24 semanas, a adição de linagliptina (5 mg por dia) versus placebo melhorou a A1C em pacientes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com metformina (alteração média desde o início -0,49 versus +0,15 pontos percentuais). Em um ensaio de 24 semanas, 1.058 pacientes com diabetes tipo 2 controlados inadequadamente com metformina e uma sulfonilureia foram aleatoriamente designados para a adição de linagliptina (5 mg) ou placebo<sup>19</sup>. A redução de A1C foi significativamente maior no grupo da linagliptina (alteração média desde o início do estudo -0,72 versus -0,10 pontos percentuais).

Existem poucos estudos comparativos comparando a linagliptina com outros agentes. Em um estudo de não inferioridade de dois anos de glimepirida (1 a 4 mg, dose média de 3 mg) versus linagliptina (5 mg), ambos administrados uma vez ao dia, em 1551 pacientes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com metformina (média basal A1C 7,7%), a alteração média ajustada em A1C foi melhor com glimepirida (-0,36 versus -0,16 pontos percentuais), embora a linagliptina não tenha sido estatisticamente inferior à glimepirida. A redução de A1C para ambas as drogas neste estudo de longo prazo foi pequena. Isso pode estar relacionado ao ajuste para fatores de linha de base (linha de base A1C, braço de tratamento e medicamentos antidiabéticos anteriores) ou à alta taxa de abandono (aproximadamente 40%), pois os dados ausentes foram imputados por meio do método da última observação transportada. A adição de glimepirida foi associada a mais hipoglicemia (36 versus 7 por cento dos pacientes) e ganho de peso (+1,3 versus -1,4 kg com linagliptina), houve poucos eventos cardiovasculares para tirar conclusões significativas<sup>18,19</sup>.

Em um ensaio de 12 semanas de alogliptina (12,5 ou 25 mg uma vez ao dia) versus placebo em 288 pacientes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlado com metformina (500 ou 750 mg por dia), houve maiores reduções em A1C no grupo de tratamento ativo (- 0,55, -0,64 e +0,22% para 12,5, 25 mg e placebo, respectivamente). Em ensaios semelhantes de 26 semanas de alogliptina (12,5 ou 25 mg uma vez ao dia) versus placebo em pacientes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com uma dose estável

de gliburida (n = 500) ou insulina (monoterapia ou em combinação com metformina , n = 390), houve maiores reduções em A1C nos grupos de alogliptina (alteração média em A1C da linha de base -0,39, -0,53 e +0,01 pontos percentuais para os grupos de 12,5, 25 mg e placebo, respectivamente , no ensaio com gliburida e -0,63, -0,71 e -0,13 pontos percentuais, respectivamente, no ensaio com insulina). Para a terapia inicial em pacientes com diabetes tipo 2, a alogliptina não se mostrou superior à intervenção dietética de curto prazo. Em um ensaio clínico de três meses comparando a alogliptina com uma dieta tradicional japonesa (não especificada com baixo teor de gordura e baixa caloria) em 50 pacientes com diagnóstico recente de diabetes tipo 2, houve reduções semelhantes na A1C em ambos os grupos (-1,77 e -1,62 pontos percentuais)<sup>20</sup>. Os pacientes designados aleatoriamente para a dieta tradicional japonesa perderam significativamente mais peso (mudança no índice de massa corporal [IMC] -0,9 versus -0,1 kg/m<sup>2</sup>).

Os inibidores da dipeptidil peptidase 4 foram bem tolerados em estudos de curto prazo. Não há efeitos sobre o peso corporal ou risco de hipoglicemia (na ausência de tratamento concomitante com insulina ou sulfonilureias). Os efeitos colaterais comumente relatados incluem cefaleia, nasofaringite e infecção do trato respiratório superior. Alguns estudos, mas não todos, relataram um risco ligeiramente aumentado de efeitos colaterais gastrointestinais com a sitagliptina, a segurança a longo prazo com inibidores DPP-4 não foi estabelecida<sup>20</sup>.

Uma meta-análise dos estudos de sitagliptina e vildagliptina com dados de efeitos colaterais disponíveis relatou um pequeno aumento do risco de nasofaringite (risco relativo [RR] 1,2, IC 95% 1,0-1,4), infecção do trato urinário (RR 1,5, IC 95% 1,0 -2,2), e dor de cabeça (RR 1,4, IC 95% 1,1-1,7)<sup>11,20</sup>. Uma meta-análise subsequente de ensaios (18 a 104 semanas de duração) comparando um inibidor DPP-4 (sitagliptina, saxagliptina, vildagliptina, linagliptina, alogliptina) com placebo (44 estudos), um comparador de outra classe de agentes antidiabéticos (20 estudos) ou outro inibidor DPP-4 (três estudos) mostrou um pequeno aumento do risco de nasofaringite em comparação com o placebo (6 versus 5,3%, RR 1,13, IC de 95% 0,99-1,29), que foi predominantemente impulsionado pelo subgrupo da sitagliptina (5,3 versus 4,1%; RR 1,35, IC de 95% 1,03-1,77)<sup>19,20</sup>. O risco de infecções do trato respiratório superior e urinário não foi significativamente elevado, enquanto o risco de tontura e dor de cabeça foi ligeiramente elevado (8,2 versus 7,5%; RR 1,14, IC 95% 1,02-1,26). Nos três ensaios comparativos, não houve diferenças clinicamente significativas nos efeitos adversos entre os inibidores da DPP-4. Houve poucos eventos para relatar dados significativos sobre resultados cardiovasculares ou de mortalidade.

Os inibidores da DPP-4 não devem ser usados como proteção contra complicações da doença coronavírus 2019 (COVID-19), nem devem ser descontinuados, excluindo as razões conhecidas para a interrupção, em pessoas que contraíram recentemente a infecção por COVID-19. DPP-4 foi implicado na patogênese de infecções por coronavírus, incluindo SARS-CoV-2. A relação entre o uso de inibidores DPP-4 e o risco de infecção por SARS-CoV-2, bem como os resultados COVID-19, foi descrita em estudos observacionais de base populacional<sup>18,19,20</sup>. O uso de inibidores da DPP-4 não foi associado ao aumento do risco de infecção ou complicações por COVID-19 em uma série de grandes ensaios populacionais. Alguns estudos observacionais sugerem efeitos protetores com o uso de inibidores DPP-4 após infecção por COVID-19<sup>20</sup>. Não foram realizados ensaios clínicos randomizados comparando o uso de inibidores da DPP-4 com outros medicamentos para diabetes no impacto da infecção por COVID-19.

A pancreatite aguda foi relatada em associação com inibidores da DPP-4. No momento, não há dados suficientes para saber se existe uma relação causal. A pancreatite deve ser considerada em pacientes com dor abdominal grave persistente (com ou sem náuseas), e os inibidores da DPP-4 devem ser descontinuados nesses pacientes. Se a pancreatite for confirmada, um inibidor DPP-4 não deve ser reiniciado. Além disso, os inibidores da DPP-4 não devem ser iniciados em um paciente com histórico de pancreatite. Houve relatos de casos pós-comercialização de pancreatite aguda em pacientes em uso de sitagliptina, saxagliptina e alogliptina<sup>14,15,20</sup>. Este achado é semelhante a relatos de casos que descrevem pancreatite em pacientes tratados com agonistas do receptor de GLP-1.

Embora incomum, casos de disfunção hepática (elevações das enzimas hepáticas, hepatite) foram relatados em pacientes tomando vildagliptina e alogliptina<sup>21</sup>. Como resultado, os testes de função hepática devem ser avaliados antes do início da vildagliptina e alogliptina e em intervalos de três meses durante o primeiro ano de terapia<sup>21</sup>. Se persistir um aumento da aspartato aminotransferase (AST) ou alanina aminotransferase (ALT) de três vezes o limite superior do normal ou superior, os medicamentos devem ser descontinuados.

Em um estudo de base populacional usando dados do Reino Unido Clinical Practice Research Datalink, o uso de inibidores DPP-4 foi associado a um risco aumentado de doença inflamatória intestinal em comparação com outros medicamentos para diabetes (53,4 versus 34,5 por 100.000 pessoas-anos, razão de risco [HR] 1,75, IC 95% 1,22-2,49)<sup>20,21</sup>. A duração mediana do acompanhamento foi de 3,6 anos. O risco atingiu o pico após três a quatro anos de uso e diminuiu após mais de quatro anos de uso. Esses achados requerem confirmação e investigação adicional sobre os possíveis mecanismos.



Alguns inibidores da DPP-4, incluindo vildagliptina e saxagliptina, foram associados a reações cutâneas graves durante estudos pré-clínicos em animais (descoloração e inchaço avermelhados, bolhas e descamação da pele com necrose em doses mais altas)<sup>18,20,21</sup>. As lesões de pele também ocorreram em voluntários normais que receberam quatro a seis vezes a dose terapêutica proposta de vildagliptina. Em notificações pós-comercialização, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina e alogliptina foram associadas a reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia e angioedema, bolhas na pele (por exemplo, penfigóide bolhoso) e síndrome de Stevens-Johnson. Os inibidores da DPP-4 são contraindicados em pacientes com história de reação de hipersensibilidade grave após exposição anterior<sup>20,21</sup>.

Alguns inibidores da DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina) foram associados a dores articulares graves<sup>19,20,21</sup>. Outros efeitos colaterais musculoesqueléticos relatados incluem mialgias, fraqueza muscular e espasmos musculares. Os sintomas foram relatados de dois dias a cinco meses após o início dos inibidores DPP-4. Na maioria dos pacientes, os sintomas remitem dentro de um mês após a descontinuação do medicamento<sup>20,21</sup>. Alguns pacientes desenvolveram dores fortes recorrentes nas articulações após reiniciar o mesmo ou um inibidor DPP-4 diferente<sup>21</sup>. Se um paciente desenvolver dor articular intensa e persistente durante o tratamento com um inibidor da DPP-4, o medicamento deve ser descontinuado e o paciente avaliado quanto à resolução dos sintomas. Se os sintomas desaparecerem, uma classe diferente de medicamentos para diabetes deve ser prescrita. Se os sintomas não remitem após um mês da interrupção do medicamento, é improvável que sejam resultado do uso do inibidor DPP-4, e causas alternativas para os sintomas devem ser investigadas.

## 5 CONCLUSÃO

Os inibidores da dipeptidil peptidase 4 são uma classe de medicamentos orais para diabetes que inibem a enzima DPP-4. O DPP-4 é uma enzima ubíqua expressa na superfície da maioria dos tipos de células que desativa uma variedade de outros peptídeos bioativos, incluindo polipeptídeo insulínico dependente de glicose e peptídeo 1 semelhante a glucagon. Os inibidores DPP-4 podem afetar potencialmente a regulação da glicose por meio de vários efeitos. O papel exato dos inibidores DPP-4 entre a miríade de outros agentes para o controle do diabetes tipo 2 não está claro. Existem poucos estudos de longo prazo de inibidores da DPP-4 para avaliar a eficácia na redução da glicemia, resultados de saúde clinicamente importantes, como eventos cardiovasculares, mortalidade e segurança. Muitas perguntas permanecem sem resposta em relação ao uso clínico no diabetes tipo 2, incluindo benefícios e riscos de longo prazo e seu papel em combinação com outros medicamentos para

diabetes. Portanto, eles não são considerados como terapia inicial para a maioria dos pacientes com diabetes tipo 2.

Os inibidores da DPP-4 podem ser considerados como monoterapia em pacientes com diabetes tipo 2 que são intolerantes ou têm contraindicações à metformina ou outros agentes redutores da glicose. Por exemplo, a linagliptina pode ser uma boa escolha como terapia inicial em um paciente com doença renal crônica ou que está sob risco particularmente alto de hipoglicemia. Os inibidores da DPP-4 podem ser considerados como terapia medicamentosa adicional para pacientes que são inadequadamente controlados com metformina, uma tiazolidinediona, inibidor do co-transportador 2 de sódio-glicose ou uma sulfonilureia. No entanto, sua modesta eficácia na redução da glicemia e despesas moderam nosso entusiasmo por esses medicamentos. Os inibidores DPP-4 parecem ter eficácia glicêmica semelhante, eles resultam em uma melhora modesta na hemoglobina glicada. Entre os inibidores DPP-4, a preferência do paciente e a cobertura do pagador são considerações para a seleção de um agente específico.

As alegações preliminares de que os inibidores da DPP-4 têm um efeito benéfico no risco de doenças cardiovasculares não foram confirmadas pelos estudos até o momento. Embora não pareça haver um risco aumentado de desfechos adversos de DCV aterosclerótica com o uso de curto prazo de inibidores DPP-4 usados em combinação com outro agente oral, pode haver um risco aumentado de hospitalização por insuficiência cardíaca com inibidores DPP-4 específicos. No geral, os inibidores DPP-4 são bem tolerados. O uso de inibidores da DPP-4 foi associado a um risco ligeiramente aumentado de infecções do trato respiratório superior. Não há dados suficientes para saber se os inibidores da DPP-4 causam pancreatite aguda.

## REFERÊNCIAS

- [1] Koliaki C, Doupis J. Incretin-based therapy: a powerful and promising weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 2011; 2:101.
- [2] Demuth HU, McIntosh CH, Pederson RA. Type 2 diabetes--therapy with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1751:33.
- [3] Nauck MA, Niedereichholz U, Ettl R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol* 1997; 273:E981.
- [4] Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322:1155.
- [5] Salvo F, Moore N, Arnaud M, et al. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to sulphonylureas and risk of hypoglycaemia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 353:i2231.
- [6] Bergman AJ, Cote J, Yi B, et al. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care* 2007; 30:1862.
- [7] Rosenstock J, Sankoh S, List JF. Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10:376.
- [8] Gomis R, Espadero RM, Jones R, et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13:653.
- [9] Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368:1696.
- [10] Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; :CD006739.
- [11] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369:1317.
- [12] Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015; 385:2067.
- [13] McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, et al. Linagliptin Effects on Heart Failure and Related Outcomes in Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular and Renal Risk in CARMELINA. *Circulation* 2019; 139:351.
- [14] Toh S, Hampp C, Reichman ME, et al. Risk for Hospitalized Heart Failure Among New Users of Saxagliptin, Sitagliptin, and Other Antihyperglycemic Drugs: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 2016; 164:705.

- [15] Liu J, Li L, Deng K, et al. Incretin based treatments and mortality in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2017; 357:j2499.
- [16] McGill JB, Sloan L, Newman J, et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013; 36:237.
- [17] 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.
- [18] Bosi E, Camisasca RP, Collober C, et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007; 30:890.
- [19] Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. *Diabet Med* 2011; 28:1352.
- [20] Kutoh E, Ukai Y. Alogliptin as an initial therapy in patients with newly diagnosed, drug naïve type 2 diabetes: a randomized, control trial. *Endocrine* 2012; 41:435.
- [21] Abrahami D, Douros A, Yin H, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2018; 360:k872.