

Agonistas do receptor de GLP-1 e inibidores da serino-protease dipeptidil-peptidase-4 no tratamento de diabetes tipo 2 - Uma revisão**GLP-1 receptor agonists and dipeptidyl-peptidase-4 serine protease inhibitors in the treatment of type 2 diabetes - A review**

DOI:10.34119/bjhrv3n4-036

Recebimento dos originais:02/06/2020

Aceitação para publicação:08/07/2020

Glauciemar Del-Vechio Vieira

Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.
Farmacêutica da Secretaria de Saúde do Município de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais. CEP 36.010-000
E-mail: glauciemar@gmail.com

Julianna Oliveira de Lucas Xavier

Mestranda em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Farmácia, Rua José Lourenço Kelmer, s/n, São Pedro, Juiz de Fora – MG. CEP 36036-900
E-mail: xavierjulianna@gmail.com

Jhamine Caroline de Oliveira Freitas

Doutoranda em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Farmácia, Rua José Lourenço Kelmer, s/n, São Pedro, Juiz de Fora – MG. CEP 36036-900
E-mail: jhaminecaroline@gmail.com

Orlando Vieira de Sousa

Doutor em Biotecnologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.
Professor Associado do Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Universitário, Rua José Lourenço Kelmer, s/n, São Pedro, Juiz de Fora – MG. CEP 36036-900
E-mail: orlando.sousa@ufjf.edu.br

RESUMO

Diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) é uma doença crônica que afeta o metabolismo da glicose devido à resistência à insulina ou ineficiência da sua produção pelas células β -pancreáticas, resultando em hiperglicemia. Entre as opções terapêuticas, os agonistas dos receptores de GLP-1 (glucagon-like peptide-1) e inibidores da enzima serino-protease dipeptidil-peptidase-4 (iDPP-4) têm sido recomendados devido a sua eficácia e menos efeitos adversos, podendo ser prescritos em monoterapia ou em associação com outros antidiabéticos orais ou insulina. A terapia é baseada nos efeitos glicorregulatórios das incretinas, hormônios intestinais produzidos após a ingestão de glicose, e que, entre outros efeitos, são responsáveis pela regulação dos níveis de glicose ao estimularem a secreção de insulina de uma forma dependente desse açúcar. No entanto, embora a farmacologia sobre

essa classe de hipoglicemiantes seja bem descrita na literatura, ainda existem dificuldades referentes à compreensão dos mecanismos de ação, efeitos farmacológicos, usos clínicos, efeitos adversos e interações medicamentosas. Neste sentido, uma abordagem direcionada ao entendimento sobre agonistas do receptor de GLP-1 e inibidores da serino-protease dipeptidil-peptidase-4 foi descrita no presente trabalho para fortalecer o conhecimento no seguimento farmacoterapêutico de pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Palavras-chave: Diabetes mellitus, Hipoglicemiante, Agonistas do receptor GLP-1, Inibidores da serino-protease dipeptidil-peptidase-4.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (2-MD) is a chronic disease that affects glucose metabolism due to insulin resistance to receptors or the inefficiency of insulin release by β -pancreatic cells that does not maintain a normal glucose level. Among the therapeutic options, the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists and inhibitors of the dipeptidyl peptidase-4 serine protease enzyme have been recommended due to its effectiveness and fewer adverse effects for the patient and may be used alone or in combination with other oral or insulin-associated antidiabetic agents. This therapy is based on the glycoregulatory effects of incretins, intestinal hormones that are produced after glucose ingestion that, among other effects, are responsible for the regulation of glucose levels by stimulating the secretion of insulin in a sugar-dependent manner. However, although the pharmacology on this class of hypoglycemic drugs is well described in the literature, there are still difficulties regarding the understanding of mechanisms of action, pharmacological effects, clinical uses, adverse effects and drug interactions. In this sense, an approach directed to the understanding of GLP-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 serine protease inhibitors has been described in the present work to strengthen the knowledge in the patient's pharmacotherapeutic follow-up with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: Diabetes mellitus, Hypoglycemic, GLP-1 receptor agonists, Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors.

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) ou não insulino dependente é uma desordem crônica que afeta todos os países e tem sido associada à síndrome metabólica, que se caracteriza por resistência à insulina, obesidade andróide ou central, dislipidemia e hipertensão arterial (NOGUEIRA et al., 2020; ZIERATH, 2019). A maioria dos casos (90-95%) de DM-2 está relacionada à obesidade, aos maus hábitos alimentares, ao estilo de vida sedentário e ao envelhecimento populacional, geralmente acometendo indivíduos acima dos 40 anos (SAMI et al., 2017). O DM-2 é caracterizado por distúrbio no metabolismo da glicose devido à resistência a insulina ou ineficiência da sua produção pelas células β -pancreáticas, resultando em hiperglicemia. Com a resistência à insulina, há uma redução da captação de glicose pelos tecidos e, conseqüentemente, aumenta a liberação de glicose pelo

fígado, intensificando o quadro de hiperglicemia crônica (SAMI et al., 2017; ZIERATH, 2019). O pâncreas, por um mecanismo compensatório, aumenta a produção de insulina para controlar a glicemia, entretanto, os níveis de insulina na corrente sanguínea podem se manter baixos devido à disfunção das células β ou redução da massa celular. Assim, a hiperglicemia crônica causa complicações microvasculares e macrovasculares, incluindo a retinopatia, a neuropatia e a nefropatia, sendo também associada ao rápido avanço de diversas doenças cardiovasculares (KHAWANDANAH, 2019; NOGUEIRA et al., 2020; SAMI et al., 2017).

As incretinas são hormônios secretados pelo trato gastrointestinal e estão envolvidas no controle da glicemia (MARÍN-PEÑALVER et al., 2016). O hormônio polipeptídico insulínico dependente de glicose (GIP, do inglês *glucose-dependent insulintropic polypeptide*), produzido e secretado pelas células K do duodeno e jejuno, estimula a liberação de insulina pelo pâncreas após ingestão de glicose, enquanto o peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1, do inglês *glucagon-like peptide-1*), secretado pelas células L intestinais, ativa a biossíntese e secreção de insulina pelas células β e inibe a liberação de glucagon pelas células α -pancreáticas. As ações desses peptídeos em seus receptores, assim como a sua degradação pela enzima serino-protease dipeptidil-peptidase-4 (DPP4), favoreceram o surgimento de agonistas do receptor de GLP-1 e inibidores da DPP4 (IDPP4), viabilizando o desenvolvimento dos fármacos incretinomiméticos para o tratamento de DM-2 (HOLST, 2019a).

Os cuidados no tratamento de DM-2 incluem o controle glicêmico adequado através de uma dieta com baixas calorias, prática regular de atividades físicas e/ou uso de medicamentos hipoglicemiantes (OLOKOBA; OBATERU; OLOKOBA, 2012). As opções terapêuticas medicamentosas compreendem os sensibilizadores da ação de insulina (metformina, tiazolidinedionas), anti-hiperglicemiantes (acarbose), secretagogos (sulfonilureias, repaglinida, nateglinida), fármacos anti-obesidade e/ou insulina (ALVES DA CONCEIÇÃO; NOGUEIRA DA SILVA; BARBOSA, 2017). Entre os agonistas do receptor de GLP-1, a exenatida, liraglutida e lixisenatida são bem conhecidas (HOLST, 2019a), enquanto os cinco IDPP-4, sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina e alogliptina, são destacados (MARÍN-PEÑALVER et al., 2016; MOUHAYYAR et al., 2020).

No presente trabalho, os principais fármacos agonistas do receptor de GLP-1 e IDPP-4 foram abordados com o intuito de estabelecer um melhor entendimento sobre os

mecanismos de ação, efeitos farmacológicos, usos clínicos, efeitos adversos e interações medicamentosas, discutindo as vantagens e desvantagens nas aplicações terapêuticas.

2 METODOLOGIA

Este trabalho consiste de uma revisão da literatura sobre os aspectos farmacológicos dos agonistas do receptor de GLP-1 e IDPP-4 usados no tratamento de DM-2. Em geral, a pesquisa proporciona uma visão abrangente sobre o assunto que pode servir como ponto de partida para novas investigações, desenvolvimento de estudos e aplicações práticas no campo profissional.

Considerando as perguntas que podem ser alvos do presente trabalho, incluem: quais os principais aspectos relevantes do diabetes mellitus tipo 2? Quais os mecanismos de ação, efeitos farmacológicos, usos clínicos, efeitos adversos e interações medicamentosas estão associados aos agonistas do receptor de GLP-1 e IDPP-4? Quais as vantagens e desvantagens dessas classes de medicamentos?

As palavras chaves, tais como diabetes mellitus, GLP-1, incretinomiméticos e inibidores da DPP-4, foram definidas a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (Decs) e utilizadas nas consultas nas bases de dados, como: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) através Biblioteca Virtual em Saúde, portal Pubmed gerenciado pelo *US National Library of Medicine/National Institutes of Health* e Portal Periódicos Capes.

Para a busca de artigos científicos, os seguintes critérios de inclusão foram aplicados: referências com todas as identificações, idiomas em português, inglês e espanhol; todos os tipos de estudos (pleno, curta comunicação, revisão, relato de casos, notas científicas, etc.), publicados em periódicos indexados e disponíveis nas plataformas científicas; teses, dissertações e livros. Além disso, os dados coletados na internet foram verificados a respeito da confiabilidade e fidelidade das fontes, a veracidade dos dados obtidos, observando as possíveis incoerências ou contradições que as obras possam apresentar. Os critérios de exclusão compreenderam os artigos não indexados e referências com identificação duvidosa. Em princípio, uma ficha de citação com as informações relevantes de cada referência foi preparada contendo o título, autores, fundamentos, objetivos, metodologias, resultados e conclusões do estudo (PRODANOV; FREITAS, 2013).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

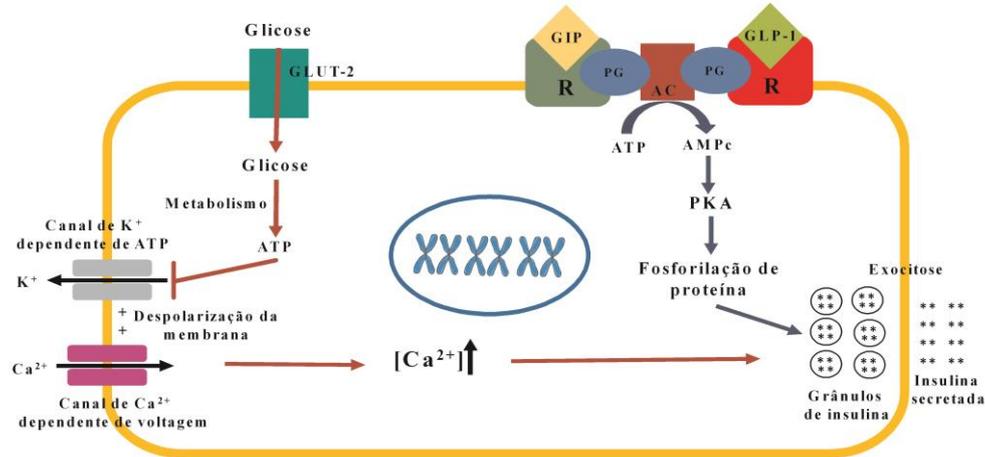
3.1 FUNÇÕES DAS INCRETINAS NO CONTROLE FISIOLÓGICO DA GLICOSE

Os hormônios incretínicos denominados de *gastric inhibitory polypeptide* ou *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP) e *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), membros da família do peptídeo glucagon, são produzidos por células intestinais e liberados em resposta a ingestão de nutrientes, como glicose e gorduras (GALLWITZ, 2016). A biossíntese, a secreção e o metabolismo desses mediadores são regulados por ações hormonais, nutricionais e neurais. Alimentos ricos em carboidratos e lipídios, assim como aminoácidos e fibras, estão envolvidos no processo de secreção de GLP-1, sendo que sua concentração sérica segue um padrão bifásico, com um pico precoce cerca de cinco a quinze minutos e um tardio de trinta a sessenta minutos após as refeições. O primeiro pico está associado com a ativação de vias neurais e hormonais, enquanto a fase tardia é decorrente da ação direta de nutrientes sobre as células intestinais (ASMA; HOLST, 2010; GALLWITZ, 2016). Em indivíduos obesos com tolerância à glicose, a secreção de GLP-1 é ligeiramente reduzida (TASYUREK et al., 2014).

Os receptores de GLP-1 são acoplados à proteína G e foram identificados em diversos órgãos, incluindo cérebro, coração, estômago, intestino, pâncreas (células α , β e δ) e rins. No intestino, os ácidos graxos provenientes da dieta estimulam a secreção de GLP-1 (GALLWITZ, 2016; ORIÁ; BRITO, 2016). Na célula β , o GLP-1 ativa o receptor que deflagra mecanismos que aumentam a secreção insulínica, transcrição gênica e replicação celular (Figura 1). Após ativação do receptor, a proteína G estimula a enzima adenilil ciclase a converter ATP (adenosina trifosfato) em adenosina monofosfato cíclico (AMPC), um segundo mensageiro que ativa a proteína quinase A (PKA) e a proteína trocadora diretamente ativada pelo AMPC (Epac). A PKA fosforila proteínas intracelulares que promovem a liberação dos grânulos de insulina. A biossíntese de insulina também é modulada pelo GLP-1 através do mecanismo de transcrição gênica e do crescimento de células β por vias dependentes ou independentes da PKA, sendo o PDX-1, um fator de transcrição da insulina, essencial para essa via de sinalização. A ação do GLP-1 pode estimular várias vias que promovem a proliferação de células β , incluindo as vias PI3K/PKB, através da translocação nuclear do PDX-1, PI3K/PKC δ e CREB/IRS-2. A via da MAPK (do inglês, *mitogen-activated protein kinase*) também pode ser ativada e é responsável pela diferenciação de células progenitoras em células β pancreáticas e pela

diminuição da lipogênese hepática (ASMA; HOLST, 2010; NAUCK; BALLER; MEIER, 2004).

Figura 1. Mecanismos de secreção da insulina pela célula β -pancreática via GLP-1, GIP e ATP.



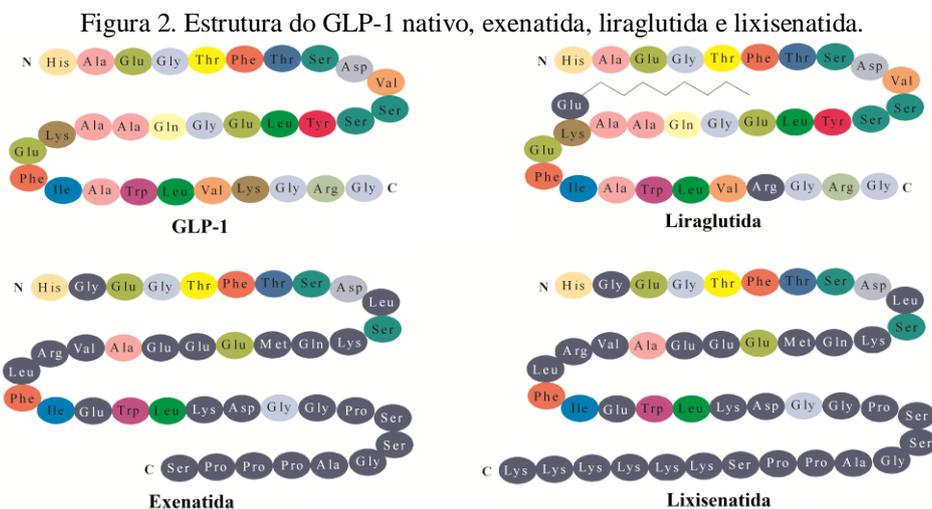
Entre as funções do GLP-1, destacam-se o aumento da biossíntese de pró-insulina, a secreção de insulina e somatostatina, a modulação da função das células α pela inibição da secreção do glucagon, a regulação do controle do apetite com aumento da saciedade, a perda de peso e a inibição da expressão de fatores orexígenos no hipotálamo. GIP e GLP-1 também diminuem a motilidade intestinal e o esvaziamento gástrico, além de exercerem efeito inibitório na secreção ácida gástrica estimulada pela refeição, tendo como consequência a saciedade (HOLST, 2019b; NAUCK; BALLER; MEIER, 2004). Outros importantes efeitos do GLP-1 estão relacionados com a melhora do perfil lipídico em jejum e pós-prandial (triglicérides e ácidos graxos livres) com efeito lipolítico, a diminuição da liberação hepática de glicose, a melhoria da sensibilidade hepática à insulina, ao estímulo da glicogênese e a captação de glicose nos tecidos muscular e adiposo. Além disso, o GIP induz à formação óssea, enquanto o GLP-1 inibe esse processo (ORÍÁ; BRITO, 2016).

GIP e GLP-1 são degradados pela enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP4), uma serina protease constituída de 766 aminoácidos responsável por quebrar as ligações peptídicas nos resíduos de alanina ou prolina subsequentes (DRUCKER, 2007; LOVSHIN; DRUCKER, 2009). A ação dessa enzima sobre o GIP e GLP-1 depende da concentração desses hormônios nos tecidos ou células (trato gastrointestinal, fígado, rins, linfócitos e células endoteliais), onde limita seus efeitos na homeostase da glicose (CHIA; EGAN, 2008; GRIGOROPOULOU et al., 2013). No entanto, vem sendo demonstrado que níveis de DPP4

circulantes se encontram elevados em indivíduos com hiperglicemia crônica e DM-2 (DRUCKER, 2007; LOVSHIN; DRUCKER, 2009).

3.2 AGONISTAS DOS RECEPTORES DE GLP-1

Os análogos do GLP-1, exenatida, liraglutida e lixisenatida (Figura 2), com ações antihiperlipidêmicas, agem como agonistas dos receptores de incretinas, aumentam a secreção de insulina dependente de glicose e não sofrem degradação pela enzima DPP-4 (HINNEN et al., 2006; GUPTA, 2013). A liraglutida foi o primeiro análogo de GLP-1 desenvolvido a partir da ligação de um ácido graxo com uma molécula de GLP-1 ligeiramente modificada (KETA; DAVIES, 2012). Isso resultou em absorção retardada no espaço subcutâneo, alta ligação à albumina e meia-vida prolongada, permitindo a sua administração uma vez ao dia (AHRÉN, 2013).



Outros agonistas do receptor de GLP-1 têm sido desenvolvidos para uso clínico. Por exemplo, a albiglutida tem estrutura de duas moléculas de GLP-1 acopladas e fundidas com albumina humana recombinante (ST ONGE; MILLER, 2010). A dulaglutida é constituída de duas moléculas de GLP-1 com dois peptídeos ligantes, sendo fundidas com o fragmento Fc da imunoglobulina G4 (JIMENEZ-SOLEM et al., 2010). Semaglutida possui o segundo aminoácido da liraglutida alterado e o ácido graxo acoplado é ligeiramente mais longo do que a liraglutida (NAUCK et al., 2012). A administração semanal da albiglutida, dulaglutida e semaglutida facilita a adesão dos pacientes ao tratamento (AHRÉN, 2013).

Com relação ao mecanismo de ação, várias vias de sinalização são desencadeadas no processo de estimulação e inibição da liberação de insulina e envolvem a participação

do GLP-1 e seus análogos. As incretinas e seu análogos são capazes de estimular a secreção de insulina através da sua ligação a receptores específicos (GLP-1R), o que estimula a via da proteína G que, por sua vez, estimula a adenilil ciclase a produzir AMPc a partir do ATP. O AMPc ativa a proteína quinase A (PKA) que fosforila proteína, liberando os grânulos de insulina (Figura 2) (MEIER; NAUCK, 2010).

A exenatida é um peptídeo que apresenta um índice de similaridade de 53% na sequência de aminoácidos com o GLP-1 humano e, além disso, apresenta alta afinidade pelo receptor GLP-1R e maior resistência à degradação pela DPP-4, uma vez que não possui o aminoácido alanina como sítio para essa enzima. Dessa forma, este agente age sobre as células β -pancreáticas com efeito insulínico mais prolongado (BOSI et al., 2008; CHIA; EGAN, 2008; GUPTA, 2013). Esse fármaco pode ser prescrito para o controle glicêmico de pacientes com DM-2 em uso de metformina, sulfonilureia ou uma combinação de metformina e sulfonilureia com raros casos de hipoglicemia. O monitoramento é realizado em função da redução da hemoglobina glicosilada (HbA1c) e glicemias em jejum e pós-prandial (BRITO et al., 2013). Sua ação sobre a hiperglicemia pós-prandial constitui um importante efeito para controlar os riscos associados com doenças cardiovasculares e outras complicações a longo prazo (SCHNABEL; WINTLE; KOLTERNAN, 2006; PINKNEY; FOX; RANGANATH, 2010).

Comercialmente, a exenatida está disponível como dispositivo de caneta pré-cheia, e deve ser administrada por via subcutânea, duas vezes ao dia e 60 minutos antes do café da manhã e jantar. A dose inicial é de 5 μ g duas vezes ao dia, sendo que pode ser ajustada para 10 μ g duas vezes ao dia após um mês de tratamento, se for bem tolerada. A meia-vida terminal média do fármaco é de 2,4 horas e pode ser detectável no plasma por aproximadamente 10 horas após uma dose única (KALRA et al., 2016). Aos pacientes que apresentam insuficiência renal leve a moderada, não há necessidade de ajuste de dose, enquanto para aqueles com insuficiência renal grave recebendo diálise a exenatida é contraindicada, pois o clearance médio do fármaco é diminuído (BOND, 2006; BRITO et al., 2013).

O uso de exenatida promove redução significativa do peso corporal, sendo mais eficaz em comparação com as sulfonilureias ou tiazolidinedionas (TZDs) (GREEN; FLATT, 2007; PINKNEY; FOX; RANGANATH, 2010). Além disso, a diminuição na secreção de glucagon, a sensação de saciedade, a redução da digestão e absorção dos carboidratos pelo atraso do esvaziamento gástrico e, possivelmente, o aumento no gasto

energético apresentam impactos positivos na redução do peso corporal em pacientes DM-2, impedindo o desenvolvimento de complicações vasculares (BOND, 2006; GREEN; FLATT, 2007; SCHNABEL; WINTLE; KOLTERNAN, 2006).

Os principais efeitos adversos relacionados ao uso da exenatida compreendem náuseas, vômitos e diarreia, mas a administração contínua pode promover a adaptação fisiológica (BRITO et al., 2013). Com relação a episódios de hipoglicemia, seu risco é relativamente baixo em comparação a outros antidiabéticos, mesmo quando utilizado em associação (AHRÉN, 2013). Por fim, os efeitos durante a gravidez ainda não estão estabelecidos, mas estudos realizados em camundongos mostraram que exenatida reduz o crescimento fetal e tem efeitos esqueléticos em dose de 20 µg/dia (BOND, 2006; BRITO et al., 2013).

A liraglutida é um agonista dos receptores GLP-1R com efeito tanto sobre a redução da HbA1c quanto sobre a perda de peso corporal, após a dose de 1,8 mg administrada uma vez ao dia. É um agente bem tolerado, sendo a náusea o único evento adverso consistente, ocorrendo em 7% a 40% dos pacientes nas primeiras semanas de tratamento. A hipoglicemia é observada em 3 a 10% dos pacientes em uso da combinação com metformina, enquanto a associação com sulfonilureia causa cerca de 24 a 27% deste efeito (AHRÉN, 2013).

Na sua estrutura molecular, a liraglutida possui uma substituição da lisina na posição 34 pela arginina e a ligação de um ácido graxo de 16 carbonos na lisina 26, tornando-a resistente ao ataque pela DPP-4. Essas alterações estruturais promovem absorção e degradação mais lentas da liraglutida, uma vez que aumenta sua afinidade pela albumina no plasma e formam agregados no tecido subcutâneo. Conseqüentemente, o tempo para atingir a concentração plasmática máxima (C_{max}) aumenta para 9-14 horas e a meia-vida ($t_{1/2}$) pode ser de até 13 horas após a administração subcutânea, o que reduz os riscos de efeitos adversos e amplia a adesão do paciente (GALLWITZ, 2005; MCGILL, 2009; PRATLEY; GILBERT, 2008).

Assim como os seus análogos, a liraglutida estimula a secreção de insulina pelo pâncreas, proporcionalmente aos níveis de glicose, e reduz a liberação de glucagon. Além disso, reduz a glicemia de jejum, aumenta a primeira fase da secreção de insulina após as refeições e provoca a supressão do glucagon pós-prandial. No entanto, em estado de hipoglicemia, o fármaco diminui a liberação de insulina e não afeta a liberação de glucagon (BRITO et al., 2013). Os efeitos positivos incluem o melhoramento funcional das células β -pancreáticas, pelo aumento na secreção de insulina induzida por glicose (MCGILL, 2009),

baixo risco de hipoglicemia, não há ganho de peso, poucos efeitos adversos gastrointestinais e pode ser administrada em uma única dose diária (BRITO et al., 2013). Em altas doses, náuseas e vômitos são os efeitos adversos mais relatados, enquanto doses de 0,225 a 0,75 mg/dia diminuem os níveis de HbA1c em até 0,75% (CHIA; EGAN, 2008).

A lixisenatida age no receptor do GLP-1 potencializando a secreção da insulina pelas células β -pancreáticas quando a concentração de glicose sanguínea está aumentada. Esse peptídeo aumenta o tempo de permanência do alimento no estômago, o que pode causar redução do peso. A farmacocinética da lixisenatida é grandemente afetada pela presença de anticorpos anti-lixisenatida. Em ensaios clínicos, a proporção de indivíduos positivos para o anticorpo aumentou cerca de 70% na duração de 24 semanas de tratamento (FRANK, 2013).

Com relação aos efeitos adversos da lixisenatida, as náuseas são os mais frequentes, embora vômitos e hipoglicemia sintomática também possam ocorrer (FONSECA et al., 2012). A frequência e gravidade dos quadros de hipoglicemia dependem da associação do fármaco com insulina ou outros antidiabéticos, como sulfonilureias, metformina e tiazolidinedionas (TZDs) (FONSECA et al., 2012; PETERSEN; KNOP; CHRISTENSEN, 2013). Casos de pancreatite e carcinoma pancreático, assim como neoplasias benignas da tireoide, foram relatados (PETERSEN; KNOP; CHRISTENSEN, 2013).

O efeito da lixisenatida na glicemia pós-prandial (GPP) ao longo do dia é observado após o café da manhã, almoço e jantar devido à desaceleração do esvaziamento gástrico (LORENZ et al., 2013). Além do efeito sobre o esvaziamento gástrico, o fármaco também aumenta a secreção de insulina na primeira fase em quase três vezes, acelerando a disposição da glicose em indivíduos com DM-2 em estágio inicial. Por conseguinte, conforme as suas características, a lixisenatida deve ser administrada uma vez por dia, dentro de uma hora antes da primeira refeição ou do jantar (PETERSEN; KNOP; CHRISTENSEN, 2013).

Considerando a perda de peso, a exenatida e liraglutida demonstraram um efeito mais pronunciado em relação à lixisenatida. A lixisenatida e exenatida causaram reduções de peso de 3,0 e 4,0 kg, respectivamente, sendo a última mais eficaz (ROSENSTOCK et al., 2013). Da mesma forma, a comparação com liraglutida mostrou diminuição no peso corporal de 1,6 e 2,4 kg após 4 semanas de tratamento com lixisenatida e liraglutida, respectivamente (KAPITZA et al., 2013).

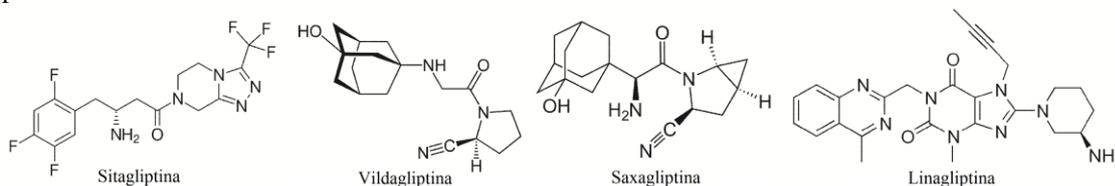
Com vista nos aspectos mencionados, a lixisenatida administrada com agentes orais é capaz de reduzir HbA1c e peso corporal. Assim como os outros agonistas do receptor

GLP-1, a lixisenatida apresentou-se segura, com náuseas como único evento adverso consistente e episódios de hipoglicemia raros (FONSECA et al., 2012; ROSENSTOCK et al., 2013).

3.3 INIBIDORES DA DIPEPTIDIL-PEPTIDASE 4 (IDPP-4)

Após a sua liberação, o GLP-1 é metabolizado pela enzima dipeptidil-peptidase 4 (DPP-4) no sítio que contém alanina ou prolina (AERTGEERTS et al., 2004). Portanto, é nesse sítio que os inibidores da dipeptidil-peptidase 4 (IDPP-4) se ligam e impedem a degradação das incretinas GLP-1 e GIP (VELLA, 2012). Os primeiros IDPP-4 disponíveis foram denominados sitagliptina e vildagliptina, que demonstram ser eficazes e bem tolerados para o tratamento de DM-2 (THORNBERRY; GALLWITZ, 2009). Esses fármacos potencializam a ação do GIP e GLP-1 e são seletivos para a DPP-4, o que minimiza o risco de efeitos adversos. Além disso, uma série de novos fármacos, como a saxagliptina e alogliptina, tem sido investigada principalmente com relação à administração por via oral (ROSENSTOCK et al., 2008; VELLA et al., 2007).

Figura 3. Estrutura química dos fármacos inibidores da enzima dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4) usados na prática clínica.



Na prática clínica, os principais IDPP-4 ou gliptinas usados são a sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e linagliptina (Figura 3). Esses inibidores aumentam as concentrações de GLP-1 e GIP, resultando em uma melhor resposta das células α -pancreáticas às concentrações de glicose e supressão da secreção de glucagon (DALLAMAN et al., 2009). Apesar do aumento nas concentrações de GLP-1, não há efeitos sobre o esvaziamento gástrico, o que diferencia esses fármacos dos agonistas do receptor de GLP-1 (VELLA et al., 2007). Assim, os IDPP-4 melhoram o controle glicêmico, a secreção de insulina e os mecanismos funcionais da célula β -pancreática (DICEMBRINI; PALA; ROTELLA, 2011). Portanto, o tratamento crônico de pacientes com DM-2 diminui a glicose pós-prandial, a glicemia de jejum e a HbA1c, além de serem bem tolerados, com efeitos neutros no peso corporal, baixa incidência de eventos adversos gastrointestinais e baixos riscos de hipoglicemia (HERMAN et al., 2006; INZUCCHI et al., 2008).

A sitagliptina foi aprovada como segunda escolha para o tratamento do DM-2 em pacientes que não responderam à metformina, sulfonilureia e TZDs ou quando a terapia combinada de dois agentes não alcançou a meta glicêmica desejada clinicamente. A dose de 100 mg/dia é capaz de inibir a atividade de DPP-4 em mais de 80% por um período de 24 horas (BERGMAN et al., 2006; BOSI et al., 2008), elevando a concentração de GLP-1 de 2 a 3 vezes no período pós-prandial (GALLWITZ, 2005). No entanto, essa dose deve ser corrigida em pacientes com insuficiência renal. Além disso, é importante destacar que a associação desse fármaco com metformina, sulfonilureia ou TZDs tem sido bem efetiva para reduzir a HbA1c e a glicemia de jejum (HERMAN et al., 2006; INZUCCHI et al., 2008).

Com relação aos parâmetros farmacocinéticos, a sitagliptina possui absorção rápida atingindo a C_{max} entre 1 a 6 horas, $t_{1/2}$ de 8 a 14 horas e biodisponibilidade (F) de 87%. Seu metabolismo ocorre no fígado pelas enzimas dos citocromos P3A4 e P2C8, sendo aproximadamente 80% excretados na forma inalterada pelos rins (BRITO et al., 2013).

Em geral, a sitagliptina é bem tolerada, sendo que os eventos adversos gastrointestinais de intensidade leve a moderada ocorrem entre 12 a 21% dos pacientes. Outros eventos incluem infecção do trato respiratório superior, nasofaringite e cefaleia (DAVIDSON; PARENTE; GROSS, 2008). A incidência de hipoglicemia é baixa (< 2%) e a redução da dose tem sido recomendada para doentes com insuficiência renal moderada ou grave ou doença renal terminal (BERGMAN et al., 2007).

A vildagliptina é um inibidor seletivo e competitivo da DPP-4, administrada oralmente em doses de 50 mg ou 100 mg/dia e, quando em associação, é recomendada a dose de 50 mg/dia com sulfonilureia ou 50 mg duas vezes ao dia com metformina ou TZDs (DAVIDSON; PARENTE; GROSS, 2008). Na dose de 100 mg/dia, a atividade da DPP-4 é inibida por cerca de 98% após 45 minutos de administração e 60% depois de 24 horas. A absorção oral é rápida com C_{max} entre 1 e 2 horas, $t_{1/2}$ aproximadamente de 2 horas, F de 85% e não há interações com alimentos. Quanto ao metabolismo, o fígado degrada aproximadamente 85% do fármaco e 15% são excretados pelos rins na forma inalterada (BOSI et al., 2008; ROSENSTOCK et al., 2008).

A vildagliptina em monoterapia ou associada com metformina, rosiglitazona, acarbose, ou pioglitazona promove a redução da HbA1c e glicemia durante o tratamento (CHIA; EGAN, 2008). Com relação ao perfil lipídico, pacientes tratados apenas com vildagliptina ou em combinação com metformina, TZDs ou insulina ocorre melhoria final nos lipídios em jejum. A monoterapia (50 mg duas vezes ao dia) reduz em 4,5% o colesterol

total e até 10,5% do LDL-c (DEJAGER et al., 2007; ROSENSTOCK et al., 2006). Adicionada à insulina, a vildagliptina diminui o colesterol total e o LDL-c em 4,0% e 5,8%, respectivamente, quando comparados somente à insulina (FONSECA et al., 2007). Por fim, em associação com a rosiglitazona, a vildagliptina diminui o colesterol total e LDL-c em 14% e 16%, respectivamente (ROSENSTOCK et al., 2007).

A terapia com vildagliptina demonstra pouca interferência no peso corporal e, segundo estudos clínicos, os eventos adversos gastrointestinais são relatados em 1% a 22% dos pacientes, sendo geralmente de intensidade leve a moderada (DAVIDSON; PARENTE; GROSS, 2008). Outros eventos adversos comumente relatados incluem dor de cabeça, nasofaringite, tontura e infecção do trato respiratório superior. A incidência de hipoglicemia é baixa, porém há um aumento de risco para infecção urinária e cefaleia (CHIA; EGAN, 2008; DICEMBRINI; PALA; ROTELLA, 2011).

Dentre os inibidores da DPP-4, a saxagliptina é mais uma alternativa para o tratamento de DM-2, sendo capaz de aumentar a secreção pancreática de insulina e reduzir a liberação de glucagon, estabilizar os níveis de HbA1c, glicose plasmática em jejum e glicose pós-prandial (GPP). Entretanto, esse fármaco não possui efeito sobre a redução de peso corporal e níveis de lipídios no sangue. A saxagliptina deve ser administrada em dose única diária de 2,5 ou 5 mg, tanto em monoterapia quanto em associação com metformina, sulfonilureias e TZDs (ALVES DA CONCEIÇÃO; NOGUEIRA DA SILVA; BARBOSA, 2017; SHARMA, 2010). Além disso, esse fármaco também pode ser usado por pacientes com comprometimento renal moderado ou grave ou doença renal em estágio final que necessita de hemodiálise (LI et al., 2016).

Após a administração de saxagliptina, a inibição da enzima DPP-4 tem duração de 24 horas. O tempo de concentração plasmática máxima (T_{max}) após dose de 5 mg/dia é de 2 horas, enquanto do seu metabólito ativo 5-hidroxi-saxagliptina é de 4 horas. Os valores da C_{max} e da área sob a curva (ASC) da saxagliptina e do seu metabólito ativo aumentam proporcionalmente no intervalo posológico de 2,5 a 400 mg. O fármaco sofre metabolismo pelo citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5), o que exige cuidado com o uso de inibidores e indutores fortes desse citocromo, pois alteram os seus parâmetros farmacocinéticos, assim como do seu metabólito ativo. A saxagliptina é 75% eliminada na urina e 22% nas fezes. Após uma dose oral única de 5 mg em indivíduos saudáveis, a meia vida terminal plasmática média ($t_{1/2}$) do fármaco e do seu metabólito ativo foi de 2,5 e 3,1 horas, respectivamente (DHILLON; WEBER, 2009; SHARMA, 2010).

As reações adversas mais comuns são infecção do trato respiratório superior, cefaleia, nasofaringite e infecção do trato urinário. Eventos relacionados à hipersensibilidade, como urticária e edema facial também são relatados (ROSENSTOCK et al., 2009; JADZINSKY et al., 2009; CHACRA et al., 2009; HOLLANDER et al., 2009). Eventos adversos do uso de saxagliptina (5 mg/dia) ou em combinação com metformina (JADZINSKY et al., 2009) incluem cefaléia e nasofaringite, enquanto a monoterapia ou associação com TZDs ou metformina pode levar a edema periférico (HOLLANDER et al., 2009; CHACRA et al., 2009). A incidência de hipoglicemia é maior em pacientes tratados com saxagliptina (5 mg/dia) juntamente com glibenclamida (CHACRA et al., 2009), quando em comparação à associação saxagliptina e TZDs (ROSENSTOCK et al., 2009).

A linagliptina é um fármaco cuja estrutura baseia-se em xantinas com alta seletividade pela enzima DPP-4, sendo que em dose usual (5 mg ou 10 mg/dia) causa inibição da DPP-4 acima de 90% e triplica a concentração de GLP-1. Quando usado em monoterapia ou em associação com metformina e sulfonilureias, é eficaz no controle da hiperglicemia e apresenta boa tolerabilidade com poucos efeitos secundários. A hipoglicemia é um efeito ausente quando administrado em monoterapia ou de baixo risco quando associado às sulfonilureias (FERREIRA; CAMPOS, 2014; SORTINO; SINAGRA; CANONICO, 2013).

Considerando o seu perfil farmacocinético, a linagliptina tem absorção rápida por via oral e permanece ligada ao seu alvo no plasma e tecidos, levando a um perfil não-linear. Apresenta C_{max} entre 0,7 a 3 horas e biodisponibilidade de 30%, aproximadamente. Entretanto, em doses inferiores a 50 mg, esse fármaco possui $t_{1/2}$ prolongado em 70 a 80%, sendo pouco metabolizado e não interagindo com outros fármacos. A pequena fração livre circulante do fármaco leva à um metabolismo reduzido pelo citocromo P450, o que beneficia pacientes diabéticos com comprometimento hepático. Além disso, os metabólitos produzidos são farmacologicamente inativos). Com relação à excreção, aproximadamente 90% do fármaco são eliminados de forma inalterada predominantemente nas fezes), sendo que este fármaco também apresenta excreção biliar. Como a excreção renal é baixa, principalmente em pacientes com função renal inferior a 10%, não há a necessidade de ajustes de doses em casos de insuficiência. Não ocorre interação com alimentos, pois a ingestão não afeta a sua eficácia (GRAEFE-MODY et al., 2012; GALLWITZ, 2013; FERREIRA; CAMPOS, 2014; SORTINO; SINAGRA; CANONICO, 2013).

A linagliptina é bem tolerada e a hipoglicemia foi o efeito adverso mais importante, apesar de não ser severa. Dentre outros eventos adversos, os distúrbios gastrointestinais foram os mais comuns, ocorrendo diarreia em alguns pacientes (SORTINO; SINAGRA; CANONICO, 2013). Outros eventos adversos menos frequentes são infecções do trato respiratório superior e do trato urinário, nasofaringite, dor de cabeça e do dorso e hipertensão. Já os eventos adversos menores incluem aumento das enzimas hepáticas e creatinina sérica, distúrbios linfáticos e distúrbios cardíacos, principalmente palpitação e taquicardia (SCHERNTHANER et al., 2012; SORTINO; SINAGRA; CANONICO, 2013).

Grande parte dos estudos sobre a linagliptina não reporta alteração significativa do peso corporal ou da medida de circunferência da cintura até as 12 ou 24 semanas de tratamento, quando o fármaco é administrado isoladamente (DEL PRATO et al., 2011), ou em combinação com outras drogas antidiabéticas (OWENS et al., 2011; SORTINO; SINAGRA; CANONICO, 2013). No entanto, tem sido relatada uma ligeira redução no peso corporal após 4 ou 12 semanas de tratamento com linagliptina em monoterapia (FORST et al., 2011) ou em adição à metformina (FORST et al., 2010). Ao contrário, foi notificado um aumento no peso corporal (2,3 kg) após 24 semanas de tratamento com linagliptina e pioglitazona (GOMIS et al., 2011).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, ficou compreendido que o Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM-2) é uma doença crônica associada com a inabilidade do organismo para responder apropriadamente à ação da insulina e, dessa forma, pode-se desenvolver complicações sistêmicas e cardiovasculares. Com relação ao tratamento, uma das opções terapêuticas é baseada em mecanismos de modulação do sistema incretínico, envolvendo o uso de análogos do GLP-1 (exenatida, liraglutida e lixisenatida) ou de inibidores de DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e linagliptina). Esses medicamentos têm a capacidade de diminuir os níveis de glicose, reduzir a hemoglobina glicosilada (HbA1c), melhorar os mecanismos funcionais das células β -pancreáticas e podem promover a perda de peso.

Os inibidores da DPP-4, como a sitagliptina e vildagliptina, são eficazes no tratamento da DM-2, mas são menos potentes no controle da glicemia do que os análogos do GLP-1 (exenatida ou liraglutida). Além disso, esses inibidores são neutros em relação ao peso corporal, e seus efeitos sobre outros substratos da DPP-4 necessitam de mais pesquisas.

No entanto, os IDPP-4 são mais eficazes no tratamento do DM-2 quando usados em associação com outros agentes (incretinotrópicos) que aumentam a secreção de incretinas.

REFERÊNCIAS

AERTGEERTS, K. et al. Crystal structure of human dipeptidyl peptidase IV in complex with a decapeptide reveals details on substrate specificity and tetrahedral intermediate formation. **Protein Science**, v. 13, n. 2, p. 412–421, 2004.

AHRÉN, B. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes. **Diabetes Manage**, v. 3, n. 5, p. 401-413, 2013.

ALVES DA CONCEIÇÃO, R.; NOGUEIRA DA SILVA, P.; BARBOSA, M. L. C. Fármacos para o tratamento do diabetes tipo II: uma visita ao passado e um olhar para o futuro. **Revista Virtual Química**, v. 9, n. 2, p. 514-534, 2017.

ASMA, M.; HOLST, J. J. Glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide: new advances. **Current Opinions in Endocrinology & Diabetes and Obesity**, v. 17, n. 1, p. 57-62, 2010.

BERGMAN, A. J. et al. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. **Diabetes Care**, v. 30, n. 7, p. 1862-1864, 2007.

BOND, A. Exenatide (Byetta) as a novel treatment option for type 2 diabetes mellitus. **Proceedings (Baylor University. Medical Center)**, v. 19, n. 3, p. 281-284, 2006.

BOSI, E. et al. Incretin-based therapies in type 2 diabetes: A review of clinical results. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 82, p. 102-107, 2008.

BRITO, C. F. et al. Mecanismo de ação das incretinas e o potencial terapêutico de moléculas relacionadas no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. **Nova: Revista Científica**, v. 2, n. 2, p. 1-20, 2013.

CHACRA, A. R. et al. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulfonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. **International Journal of Clinical Practice**, v. 63, n. 9, p. 1395-1406, 2009.

CHIA, C. W.; EGAN, J. M. Incretin-based therapies in type 2 diabetes mellitus. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 10, p. 3703-3716, 2008.

DALLA MAN, C. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition by vildagliptin and the effect on insulin secretion and action in response to meal ingestion in type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 32, n. 1, p. 14-18, 2009.

DAVIDSON, J. A.; PARENTE, E. B.; GROSS, J. L. Incretin mimetics and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: innovative treatment therapies for type 2 diabetes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 6, p. 1039-1049, 2008.

DEJAGER, S. et al. Vildagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes: a 24-week, doubleblind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. **Hormone and Metabolic Research**, v. 39, n. 3, p. 218-23, 2007.

DEL PRATO, S. et al. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 13, n. 3, p. 258-267, 2011.

DHILLON, S.; WEBER, J. Saxagliptin. **Drugs**, v. 69, n. 15, p. 2103-2114, 2009.

DICEMBRINI, I.; PALA, L.; ROTELLA, C. M. From theory to clinical practice in the use of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors therapy. **Journal of Diabetes Research**, v. 2011, art. ID 898913, p. 1-8, 2011.

DRUCKER, D. J. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 30, n. 6, p. 1335-1343, 2007.

FERREIRA, V. A.; CAMPOS, S. M. B. Avanços farmacológicos no tratamento do diabetes tipo 2. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**, v. 8, n. 3, p. 72-78, 2014.

FONSECA, V. A. et al. Efficacy and safety of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in monotherapy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial in patients with Type 2 diabetes (GetGoal-Mono). **Diabetes Care**, v. 35, n. 6, p. 1225-1231, 2012.

FONSECA, V. et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 50, n. 6, p. 1148-1155, 2007.

FORST, T. et al. Linagliptin (BI 1356), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled Type 2 diabetes. **Diabetic Medicine**, v. 27, n. 12, p. 1409-1419, 2010.

FORST, T. et al. The oral DPP4 inhibitor linagliptin significantly lowers HbA1c after 4 weeks of treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 13, n. 6, p. 542-550, 2011.

FRANK, T. Population pharmacokinetics of lixisenatide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 receptor agonist, in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes. **Journal of Pharmaceutics & Drug Delivery Research**, v. 2, n. 1, p. 1-10, 2013.

GALLWITZ, B. New therapeutic strategies for the treatment of type 2 diabetes mellitus based on incretins. **Review of Diabetic Studies**, v. 2, n. 2, p. 61-69, 2005.

GALLWITZ, B. Emerging DPP-4 inhibitors: focus on linagliptin for type 2 diabetes. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 6, p. 1-9, 2013.

GALLWITZ, B. Glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide: new advances. **Current Opinions in Endocrinology & Diabetes and Obesity**, v. 23, n. 1, p. 23-27, 2016.

GOMIS, 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, Obesity and Metabolism**, v. 13, p. 653-661, 2011.

GRAEFE-MODY, U. et al. Pharmacokinetics of linagliptin in subjects with hepatic impairment. **British Pharmacological Society**, v. 74, n. 1 p. 75-85, 2012.

GREEN, B. D.; FLATT, P. R. Incretin hormone mimetics and analogues in diabetes therapeutics. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 21, n. 4, p. 497-516, 2007.

GRIGOROPOULOU, P. et al. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: effects on insulin resistance. **Current Diabetes Reviews**, v. 9, n. 5, p. 412-417, 2013.

GUPTA, V. Glucagon-like peptide-1 analogues: an overview. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 17, n. 3, p. 413-421, 2013.

HERMAN, G. A. et al. Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91, n. 11, p. 4612-4619, 2006.

HINNEN, D. et al. Incretin mimetics and DPP-IV inhibitors: new paradigms for the treatment of type 2 diabetes. **Journal of the American Board of Family Medicine**, v. 19, n. 6, p. 612-620, 2006.

HOLST, J. J. From the incretin concept and the discovery of GLP-1 to today's diabetes therapy. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, p. 1-10, 2019a.

HOLST, J. J. The incretin system in healthy humans: The role of GIP and GLP-1. **Metabolism Clinical and Experimental**, v. 96, p. 46-55, 2019b.

HOLLANDER, P. et al. Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glyceimic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 94, n. 12, p. 4810-4819, 2009.

INZUCCHI, S. E. et al. New drugs for the treatment of diabetes - Part II: incretin-based therapy and beyond. **Circulation**, v. 117, n. 4, p. 574-584, 2008.

JADZINSKY, M. et al. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 11, n. 6, p. 611-622, 2009.

JIMENEZ-SOLEM, E. et al. Dulaglutide, a long-acting GLP-1 analog fused with an Fc antibody fragment for the potential treatment of Type 2 diabetes. **Current Opinion in Molecular Therapeutics**, v. 12, n. 6, p. 790-797, 2010.

KALRA, S. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: Past, present, and future. **Indian Journal Endocrinology and Metabolism**, v. 20, n. 2, p. 254-267, 2016.

KAPITZA, C. et al. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. **Diabetes, Obesity & Metabolism**, v. 15, n. 7, p. 642-649, 2013.

KHAWANDANAH, J. Double or hybrid diabetes: A systematic review on disease prevalence, characteristics and risk factors. **Nutrition & Diabetes**, v. 9, n. 33, p. 1-9, 2019.

LI, F-f. et al. Effects of saxagliptin add-on therapy to insulin on blood glyceimic fluctuations in patients with type 2 diabetes: A randomized, control, open-labeled trial. **Medicine (Baltimore)**, v. 95, n. 43, p. 1-5, 2016.

LORENZ, M. et al. Effects of lixisenatide once daily on gastric emptying in type 2 diabetes - relationship to postprandial glyceimic. **Regulatory Peptides**, v. 185, p. 1-8, 2013.

LOVSHIN, J. A.; DRUCKER, D. J. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 5, n. 5, p. 262-269, 2009.

MARÍN-PEÑALVER, J. J. et al. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. **World Journal of Diabetes**, v. 7, n. 17, p. 354-395, 2016.

McGILL, J. B. Impact of incretin therapy on islet dysfunction: an underlying defect in the pathophysiology of type 2 diabetes. **Postgraduate Medicine**, v. 121, n.1, p. 46-58, 2009.

MEIER, J. J.; NAUCK, M. A. Is the diminished incretin effect in type 2 diabetes just an epi-phenomenon of impaired β -cell function? **Diabetes**, v. 59, p. 1117-1124, 2010.

MOUHAYYAR, C. E. et al. SGLT2 inhibitors, GLP-1 agonists, and DPP-4 inhibitors in diabetes and microvascular complications: A Review. **International Journal of Endocrinology**, v 2020, p. 1-11, 2020.

NAUCK, M. A.; BALLER, B.; MEIER, J. J. Gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis of type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 53, Suppl. 3, p. S190-S196, 2004.

NAUCK, M. A. et al. The once-weekly human GLP-1 analogue semaglutide provides significant reductions in HbA1c and body weight in patients with Type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 55, Suppl. 1, p. S7, 2012.

NOGUEIRA, M. et al. Pharmaceutical care-based interventions in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Einstein (São Paulo)**, v. 18, p. 1-14, 2020.

OLOKOBA, A. B.; OBATERU, O. A.; OLOKOBA, L. B. Type 2 diabetes mellitus: A review of current trends. **Oman Medical Journal**, v. 27, n. 4, p. 269-273, 2012.

ORIÁ, R. B.; BRITO, G. A. C. **Sistema Digestório - Integração Básico-Clínica**. 1ª ed., São Paulo, Editora Edgard Blucher Ltda., 2016. 837p.

OWENS, D. R. et al. 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. **Diabetic Medicine**, v. 28, n. 11, p. 1352-1361, 2011.

PETERSEN, A. B.; KNOP, F. K.; CHRISTENSEN, M. Lixisenatide for the treatment of type 2 diabetes. **Drugs of Today**, v. 49, n. 9, p. 537-553, 2013.

PINKNEY, J.; FOX, T.; RANGANATH, L. Selecting GLP-1 agonists in the management of type 2 diabetes: differential pharmacology and therapeutic benefits of liraglutide and exenatide. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 6, p. 401-411, 2010.

PRATLEY, R. E.; GILBERT, M. Targeting incretins in type 2 diabetes: role of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. **The Review of Diabetic Studies**, v. 5, n. 2, p. 73-94, 2008.

PRODANOV, C. C.; FREITAS, E. C. **Metodologia do trabalho científico: métodos e técnicas da pesquisa e do trabalho acadêmico**. 2ª ed., Novo Hamburgo, RS, Editora FEEVALE, 2013. 277p.

ROSENSTOCK, J. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-

week, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group study.

Clinical Therapeutics, v. 28, n. 10, p. 1556-1568, 2006.

ROSENSTOCK, J. et al. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. **Diabetes Care**, v. 30, p. 217-223, 2007.

ROSENSTOCK, J. et al. Effects of the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin on incretin hormones, islet function, and postprandial glycemia in subjects with impaired glucose tolerance. **Diabetes Care**, v. 31, n. 1, p. 30-35, 2008.

ROSENSTOCK, J. et al. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. **Current Medical Research and Opinion**, v. 25, n. 10, p. 2401-2411, 2009.

ROSENSTOCK, J. et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in Type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). **Diabetes Care**, v. 36, n. 10, p. 2945-2951, 2013.

SAMI, W. *et al.* Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: A review. **International Journal of Health Sciences**, v. 11, n. 2, p. 65-71, 2017.

SCHERNTHANER, G. et al. Safety and tolerability of linagliptin: a pooled analysis of data from randomized controlled trials in 3572 patients with type 2 diabetes mellitus. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 14, p. 470-478, 2012.

SCHNABEL, C. A.; WINTLE, M.; KOLTERMAN, O. Metabolic effects of the incretin mimetic exenatida in the treatment of type 2 diabetes. **Vascular Health and Risk Management**, v. 2, n. 1, p. 69-77, 2006.

SHARMA, M. D. Role of saxagliptin as monotherapy or adjunct therapy in the treatment of type 2 diabetes. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 6, p. 233-237, 2010.

SORTINO, M. A.; SINAGRA, T.; CANONICO, P. L. Linagliptin: A thorough characterization beyond its clinical efficacy. **Frontiers in Endocrinology**, v. 4, p. 1-9, 2013.

ST ONGE, E. L.; MILLER, S. A. Albiglutide: a new GLP-1 analog for the treatment of Type 2 diabetes. **Expert Opinion on Biological Therapy**, v. 10, n. 5, p. 801-806, 2010.

TASYUREK, H. M. et al. Incretins: Their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 30, p. 354-371, 2014.

THORNBERRY, N. A.; GALLWITZ, B. Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 23, n. 4, p. 479-486, 2009.

VELLA, A. Mechanism of action of DPP-4 inhibitors — new insights. **Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 8, p. 2626-2628, 2012.

VELLA, A. *et al.* Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on gastrointestinal function, meal appearance, and glucose metabolism in type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 56, n. 5, p. 1475-1480, 2007.

ZIERATH, J. R. Major advances and discoveries in diabetes - 2019 in review. **Current Diabetes Reports**, v. 19, n. 11, p. 118-126, 2019.