

A IMPORTÂNCIA DAS INCRETINAS NO TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS* TIPO 2

THE IMPORTANCE OF INCRETINS IN THE TREATMENT FOR DIABETES *MELLITUS* TYPE 2

AMANDA MARTINS CAMPOS¹, CÁSSIA REGINA DA SILVA¹, VANIA ALVES DE MATOS¹, LETÍCIA FRANÇA FIUZA BACELAR², ARILTON JANUÁRIO BACELAR JÚNIOR³

1. Acadêmica do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga – MG; 1. Acadêmica do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga – MG; 1. Acadêmica do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga – MG; 2. Professora Mestre do curso de Biomedicina e coordenadora do curso de Enfermagem da Faculdade Única de Ipatinga –MG; 3. Professor do curso de Biomedicina da Faculdade única de Ipatinga – MG.

* Rua Goiânia, 420, Caravelas, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP:35164-275. cassiareginamartins@live.com

Recebido em 29/09/2015. Aceito para publicação em 10/11/2015

RESUMO

O Diabetes *Mellitus* (DM) tipo 2 tornou-se um dos maiores problemas de saúde pública do mundo, o que torna essencial as pesquisas para o desenvolvimento de novos fármacos mais eficientes no controle glicêmico e que apresentem o mínimo de efeitos adversos. No século XIX foi observado que alguns fatores eram sintetizados pela mucosa intestinal através da ingestão de alimentos que estimulam a liberação de substâncias produzidas pelo pâncreas e que são capazes de diminuir os níveis de glicose no sangue. Esses fatores foram denominados incretina. As incretinas são hormônios produzidos pelo trato gastrointestinal e liberados quando ocorre a ingestão de nutrientes em sua chegada ao intestino, logo que são liberadas estimulam a secreção de insulina e têm como principais hormônios o GIP (do inglês Gastric Inhibitory Polypeptide) e o GLP-1 (do inglês Glucagon-likepeptide-1). Para o novo modelo de tratamento baseado nas incretinas foram criados os incretinomiméticos que são os análogos e os agonistas do GLP-1, os quais apresentam ações farmacológicas semelhantes às do próprio GLP-1 e têm reduzido os níveis de hemoglobina glicosilada, glicemias pós-prandiais e de jejum, diminuem a liberação de glucagon, e ainda reduzem o peso.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes *Mellitus* tipo 2, controle glicêmico, incretinas.

ABSTRACT

Diabetes *Mellitus* type 2 has become a major public health problem in the world creating the need for research and development for more effective drugs on glycolic control that have minimal adverse effects. It was observed in the nineteenth century that some factors were synthesized by the intestinal mucosa through the ingestion of foods which stimulate the release of substances produced by the pancreas which are capable of reducing glucose levels in the blood. These factors were called incretins. The incretins are hormones produced by the gastrointestinal tract and released when there is a nutrient intake on its arrival in the intestinal tract. Their release stimu-

lates insulin secretions that contain GIP (Gastric Inhibitory Polypeptide) and GLP-1 (the Glucagon-English likepeptide-1) hormones. For the treatment based on the new model based on the incretins, mimetic incretins have been created that are analogs and GLP-1 agonists, which exhibit similar pharmacological actions of GLP-1, reducing the levels in the glycosylated hemoglobin and postprandial glycerin. By fasting it reduces the glucagon release, allowing weight loss.

KEYWORDS: Diabetes *Mellitus* type 2, glycolic control, incretins.

1. INTRODUÇÃO

Apesar da evolução na terapia do DM nos últimos anos, mais de 60% dos pacientes não conseguem alcançar um controle glicêmico satisfatório. Em relação ao Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2), se o controle glicêmico não é feito de forma adequada ocorre perda progressiva das células beta das ilhotas de Langerhans¹.

No tratamento clínico desenvolvido em pacientes com DM2 objetiva-se alcançar um bom controle glicêmico, que auxilia na prevenção das complicações agudas e das complicações crônicas².

O tratamento do paciente portador de diabetes é essencial para evitar manifestações de outras comorbidades e deve incluir tanto medidas medicamentosas quanto não medicamentosas que visem alcançar o equilíbrio metabólico, procurando tornar os níveis de glicemia, de pressão arterial e o peso o mais próximos dos parâmetros estabelecidos. Porém, o maior desafio para o controle da síndrome é manter a glicemia dentro de parâmetros adequados. O controle glicêmico almejado é a glicemia de jejum menor que 126 mg/dl e a hemoglobina glicosilada menor que 7%³.

A hipoglicemia e o ganho de peso são complicações conhecidas decorrentes dos tratamentos antidiabéticos convencionais. Por isso observou-se a necessidade de

terapias baseadas não só em ajustar o controle glicêmico, mas também os defeitos fisiopatológicos decorrentes da DM2 que são eles: resistência periférica à insulina, hiperinsulinemia, falha progressiva das células β pancreáticas e, principalmente secreção de insulina reduzida⁴.

No início do século XIX, determinou-se o conceito incretina para definir alguns fatores sintetizados da mucosa intestinal. Estes fatores surgem da ingestão de alimentos que são capazes de diminuir os níveis de glicose no sangue. Isto ocorre através da liberação de substâncias advindas do pâncreas e proporcionou a introdução de novos medicamentos no mercado, denominados incretinomiméticos⁵.

O objetivo desta revisão bibliográfica foi apresentar uma opção medicamentosa que ofereça o mínimo de efeitos colaterais e descrever a ação das incretinas e incretinomiméticos sobre o balanço da glicose, insulina e glucagon. Este estudo se justifica por favorecer a compreensão dos benefícios advindos do uso de incretinomiméticos por pacientes com diabetes DM2.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho constitui-se de revisão de literatura com a finalidade de descrever a ação das incretinas no tratamento do DM2 através de pesquisas realizadas em sites, livros e artigos científicos, nas bases de dados Pubmed, Scielo, Lilacs e Medline publicados no período de 2010 a 2015, localizados através das seguintes palavras chaves: Diabetes *Mellitus* tipo 2, controle glicêmico, farmacologia para diabetes, incretinas.

3. DISCUSSÃO

O DM é um conjunto de doenças metabólicas caracterizadas pela disfunção no metabolismo da glicose, relacionado fisiologicamente à deficiência de insulina, promovendo o aumento da concentração de glicose no sangue, denominada hiperglicemia, definida pela OMS (Organização Mundial de Saúde) como principal condição para determinação da doença⁶.

A deficiência do organismo na regulação da glicemia pode também levar a uma baixa concentração de glicose (hipoglicemia), que juntamente com a hiperglicemia causam grande impacto na saúde, podendo em longo prazo levar o indivíduo ao desenvolvimento de diversas patologias associadas como neuropatias, nefropatias, cardiopatias e em curto prazo ao coma diabético, podendo levar à morte⁷.

A falha na secreção de insulina pelas células beta das Ilhotas de Langerhans e também a influência de fatores genéticos e ambientais determinam a forma de desenvolvimento e classificação da doença. O Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1) é definido pela concentração elevada de glicose no sangue, devido a incapacidade do organismo de produzir insulina suficiente para a manutenção

dos níveis normais de glicemia, levando à necessidade de administração de insulina. O DM2 é caracterizado por baixa produção de insulina e resistência insulínica e geralmente não depende de administração de insulina, sendo o indivíduo tratado com fármacos que atuam no pâncreas estimulando a produção de insulina. Há também o DM gestacional e outras variações da doença^{8,9}.

A falta de adesão ao tratamento dos pacientes com DM2 normalmente causada pela rejeição aos efeitos colaterais decorrentes do uso dos medicamentos convencionais levou à necessidade de introdução de novos medicamentos capazes de trazer maiores benefícios e consequente melhora na qualidade de vida dos portadores da doença⁵.

Através de estudos realizados nos anos 60, observou-se que a glicose, quando administrada por via oral, resulta em uma resposta insulínica mais eficiente do que quando administrada por via endovenosa, estabelecendo uma ligação metabólica entre o pâncreas e o intestino. Denominado efeito incretina, esse fator estimula a liberação de hormônios incretinas pelo intestino após a ingestão de glicose, sendo esse aumento da secreção diretamente relacionado à quantidade de glicose ingerida e absorvida pela mucosa intestinal. Os hormônios incretinas são secretados pelas células endócrinas do epitélio intestinal e são capazes de aumentar a secreção de insulina em até 75% quando ocorre ingestão de 50g de glicose⁸.

As incretinas participam na modulação da resposta das ilhotas de Langerhans e são dois os hormônios principais: o GLP-1 (glucagon like peptide-1) e o GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide), sendo o GLP-1 mais relevante para o tratamento do DM2⁵.

O GIP é um peptídeo de 42 aminoácidos, clivado do precursor Pro-GIP e produzido a partir do trato gastrointestinal nas células K enteroendócrinas do duodeno e primeira porção do jejuno e inativado pela enzima dipeptidil-peptidase 4(DPP-4). É secretado após a ingestão de alimentos promovendo a melhora na secreção de insulina dependente de glicose, além de auxiliar na remoção de triglicerídeos da circulação, devido à sua capacidade de estimular a conversão de triglicerídeos em ácidos graxos, permitindo sua captação pelos tecidos periféricos através da atividade lipoprotéica¹⁰.

O GLP-1 é clivado do pró-glucagon intestinal e sintetizado pelas células L no íleo e no cólon, após a ingestão oral de nutrientes, sendo logo inativado através da clivagem pela enzima DPP-4. Ele inibe a secreção de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico agindo como um regulador da saciedade, diminuindo assim a glicose circulante. Estudos in vivo em não humanos e in vitro revelam que o GLP-1 reduz a apoptose e favorece a proliferação das células beta. Objetivando um novo tratamento baseado nas incretinas foram desenvolvidos os incretinomiméticos que são os análogos e os agonistas

do GLP-1, farmacologicamente semelhantes ao próprio GLP-1, equivalendo o análogo do GLP-1 à liraglutida (Victoza®, Novo Nordisk) e o agonista do GLP-1 à exenatida (Byetta®, Eli Lilly Pharmaceuticals)⁵ (Tabela1).

Tabela 1. Incretinomiméticos e Inibidores da enzima DPP-4 aprovados pela ANVISA e comercializados no Brasil para o tratamento de DM não insulino dependente.

Medicamento	Princípio ativo	Mecanismo de ação
Victoza®	liraglutida	Análogo do GLP-1
Byetta®	exenatida	Agonista do GLP-1
Trayenta® Trayenta Duo®	linagliptina linagliptina + metformina	Inibidor da DPP-4 Inibidor da DPP-4
Onglyza® Kombiglyze XR®	saxagliptina saxagliptina + metformina	Inibidor da DPP-4 Inibidor da DPP-4
Januvia® Janumet®	sitagliptina sitagliptina + metformina	Inibidor da DPP-4 Inibidor da DPP-4
Galvus® Galvus Met®	vildagliptina vildagliptina + metformina	Inibidor da DPP-4 Inibidor da DPP-4

Fonte: Núcleo de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (2014)¹¹.

Evidências apontam que a perda de peso é um fator que beneficia a prevenção e o tratamento do DM2, influenciando positivamente na melhoria da sensibilidade insulínica e evitando a rápida progressão da doença, mas apontam também que a maioria dos pacientes tem dificuldade de perder peso. Estudos com exenatida atestam a eficácia no uso do fármaco que contribui para uma melhora no controle glicêmico em pacientes com DM2, acompanhado por uma considerável redução no peso corporal. Essa particularidade concede à exenatida uma grande vantagem sobre muitos outros medicamentos antihiperlipicêmicos, como as sulfoniluréias ou tiazolidinodionas, que tendem a provocar ganho de peso¹².

A hiperglicemia pós-prandial se apresenta como fator de risco de doenças cardiovasculares sendo mais prejudicial que os níveis plasmáticos de glicose no jejum em pacientes com DM2 e, considerando que a exenatida também reduz expressivamente a HbA1c, em jejum e hiperglicemia pós-prandial, o controle farmacológico da glicemia após as refeições com exenatida possibilita a restrição da incidência dessas complicações a longo prazo¹².

Outro fármaco desenvolvido para o tratamento de diabetes é a liraglutida. Quando ocorre um quadro de hiperglicemia, a liraglutida é capaz de inibir a secreção de glugacon e produzir maior quantidade de insulina. Isso indica que esse fármaco age dependendo da quantidade de glicose presente na corrente sanguínea. Em pesquisas realizadas foi demonstrado que a liraglutida tem grande influência sobre as células -pancreáticas e

que quando administrada em pacientes com DM2 em 24 horas, houve grande aumento das funções dessas células como uma maior produção de insulina e extinção da fabricação de glucagon após as refeições⁸.

As características mais importantes da terapia medicamentosa com a liraglutida incluem baixo risco de hipoglicemia, não induz ao ganho de peso, é administrado em dose única diária (uso subcutâneo) e os efeitos adversos mais citados são náuseas e vômitos, principalmente ao se utilizar doses mais elevadas. Também não ocorre produção de anticorpos após sua administração¹³.

Também relatado como um efeito colateral na terapia com a liraglutida, o emagrecimento, porém, constitui-se em benefício para o paciente com DM2. BODE (2012) sustenta que o uso do liraglutida pode causar uma redução de até 3,4 kg de peso corporal. Sustenta ainda que, administrando-se a exenatida em associação com a metformina pode ocorrer uma redução de até 3 kg após 30 semanas de uso e de até 5,3 kg com 82 semanas de uso¹⁴.

Outros fármacos produzidos através da ação das incretinas são os inibidores da DPP-4 (Dipeptidyl peptidase-4), enzimas encontradas em vários tecidos como células gastrointestinais, hepáticas e endoteliais. Esses inibidores são capazes de aumentar o tempo de meia vida do GLP-1 endógeno, pois se observa que essas enzimas degradam rapidamente esse hormônio. Os inibidores da DPP-4 são conhecidos como gliptinas, Sitagliptina (Januvia®), Vildagliptina (Galvus®), Linagliptina (Trayenta®), Saxagliptina (Onglyza®)⁴.

O primeiro inibidor da DPP-4 a ser licenciado foi a sitagliptina no ano de 2006. Alcança uma concentração constante no plasma sanguínea três dias após sua primeira dose administrada. Possui grande capacidade de inibir a DPP-4 alcançando um nível máximo no plasma em duas horas após a ingestão do fármaco além de possuir alta biodisponibilidade com um tempo de meia vida de 8 a 14 horas¹⁵.

A vildagliptina é um inibidor da DPP-4 que trouxe um grande avanço no tratamento do paciente com DM2. É um fármaco que se caracteriza por controlar o peso e a glicose sanguínea, além de reduzir significativamente a hemoglobina glicosilada em até 1%. Foi constatado que os efeitos adversos são mais significativos em pacientes que usam metformina onde se observou problemas gastrointestinais, quadros de diarreia e dor abdominal quando comparados com pacientes tratados exclusivamente com vildagliptina¹⁶.

A eficiência da vildagliptina foi maior do que a voglibose (fármaco que atua como um inibidor de alfa-glucosidase utilizado para diminuir o nível de glicose pós-prandial em pessoas com DM), além de possuir uma maior tolerância aos efeitos adversos gastrointestinais. Estudos comprovaram que em pacientes japoneses houve uma redução da hemoglobina glicosilada em até 0,95% quando se tinha como base 7,9%¹⁷.

A vidagliptina é indicada a pacientes com insuficiência renal já que esse é um fator limitante do uso de alguns antidiabéticos convencionais que dependem do bom funcionamento dos rins. Nessas circunstâncias poderá ser utilizada sem receios não acarretando em prejuízo à saúde do paciente¹⁶.

O mais novo inibidor da DPP-4 a ser licenciado no mercado é a liraglutina. É indicado em combinação com a metformina e em monoterapia quando a metformina não pode ser utilizada pelo paciente. Em 2011 foi aprovada na Europa e Estados Unidos e possui bons resultados no tratamento de DM2. Além de aprimorar as funções das células beta-pancreáticas e reduzir a hemoglobina glicosilada em aproximadamente 1,1% quando administrada em combinação com a metformina, controla o valor glicêmico¹⁸.

O que difere a linagliptina das demais gliptinas é o fato de ser pouco excretada pelos rins com valor inferior a 10% em pacientes normais. Em pacientes com insuficiência renal isso não é problema já que é excretado pelo trato gastrointestinal e eliminado através das fezes. Pode ser uma alternativa para pacientes com algum comprometimento hepático por apresentar um metabolismo hepático irrelevante. É indicada também por possuir grande capacidade de inibir a DPP-4 mesmo em concentrações pequenas¹⁹.

A linagliptina é efetiva em terapia associada à metformina e sulfonilureias e o risco de ocorrência de hipoglicemia é bastante reduzido quando associado às sulfonilureias, também apresentando boa tolerância com poucos efeitos secundários. A linagliptina não induz à hipoglicemia quando administrada em monoterapia no controle da hiperglicemia e a ingestão concomitante com alimentos não apresenta efeitos relevantes sobre a eficácia da linagliptina²⁰.

O fármaco é rapidamente absorvido após sua administração, alcançando um pico de concentração entre 0,7 – 3 horas, porém a biodisponibilidade é 30% menor quando comparado a outros fármacos da classe. Aproximadamente 90% do fármaco são eliminados de forma inalterada²¹.

A saxagliptina é um inibidor seletivo da DPP-4. Através de estudos determinou-se sua segurança e eficácia e observou-se diminuição acentuada nos níveis de HbA1c em monoterapia ou em terapia adicional à metformina²² e estabeleceu-se que em tratamento monoterápico utilizando 10mg de sitagliptina durante 6 meses houve uma redução da HbA1c em 0,54%^{23,24}.

4. CONCLUSÃO

O Diabetes *Mellitus* é considerado um dos maiores problemas de saúde do mundo. Dentre as várias formas da doença o DM2 é a forma que predomina em todo o mundo e caracteriza-se por distúrbios na ação e secreção da insulina através de uma disfunção da célula beta pan-

creática. Existe no mercado grande quantidade de fármacos que são usados em associação com dieta e exercícios físicos. Entretanto, esses fármacos convencionais apresentam efeitos colaterais e restrição de uso em pacientes com disfunção renal ou hepática. As incretinas, através dos incretinomiméticos, surgem como nova classe de medicamentos que proporciona um melhor controle dos níveis glicêmicos e consequentemente da HbA1c, que nos últimos anos se mostrou importante no diagnóstico do DM. Nessa nova classe de antidiabéticos ao invés do ganho de peso, ocorre uma perda significativa do mesmo e um dos principais benefícios é o baixo risco de hipoglicemia. É importante ressaltar que sem atividade física e alimentação balanceada o controle da glicemia continuará inadequado.

REFERÊNCIAS

- [01] Bayón C, Barriga MA, Litwak L. Incretinas, Incretinomiméticos, Inibidores de DPP IV – 1er parte. Rev Argent de Endocrin y Metabol. 2010; 47(1). Disponível em: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-30342010000300006>. Acesso em: 02 de mar 2015.
- [02] Bernardo HT. Adesão ao tratamento farmacológico em Diabetes Mellitus tipo 2: uma revisão integrativa [trabalho de conclusão de curso]. Criciúma: Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC. Curso de Farmácia; 2013. Disponível em: <<http://repositorio.unesc.net/bitstream/1/1957/1/Henrique%20Teza%20Bernardo.pdf>>. Acesso em: 15 de mar de 2015.
- [03] Ferreira FM, Santo BEM, Silva CNMR, Souza ACG, Souza LME, Taitson PF. Adesão dos portadores de diabetes mellitus ao tratamento farmacológico e não farmacológico na atenção primária à saúde. Rev. Enfermagem Revista. Jan/Abr. 2012; 15(1):88-101. Disponível em: <<http://periodicos.pucminas.br/index.php/enfermagemrevista/article/view/3275/3655>>. Acesso em: 02 de abr de 2015.
- [04] Garber AJ. Current challenges in type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2012; 14(2): 1–3. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1463-1326.2012.01572.x/epdf>>. Acesso em: 13 de mar de 2015.
- [05] Souza NB. Efeito das incretinas no tratamento do diabetes Mellitus tipo 2 [trabalho de conclusão de curso]. Criciúma: Universidade do Extremo Sul Catarinense – Unesc. Curso de Farmácia; 2012. Disponível em: <<http://repositorio.unesc.net/bitstream/1/1949/1/Nicoli%20Bialeski%20de%20Souza.pdf>>. Acesso em: 04 de mar 2015.
- [06] de Souza CF, Gross JL, Gerchman F, Leitão CB. Pré-diabetes: diagnóstico, avaliação de complicações crônicas e tratamento. Arq Bras de Endocrin & Metabol. 2012; 56(5): 275-284. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v56n5/a01v56n5.pdf>>. Acesso em: 09 de março de 2015.
- [07] Administração Central do Sistema de Saúde. Referenciais de Competências e de Formação para o domínio da Diabetes – Formação contínua (ACSS, I.P.). Lisboa; ju-

- lho 2012. Disponível em:
<<http://www.acss.min-saude.pt/Portals/0/DIABETES.pdf>>. Acesso em:05 de mar de 2015.
- [08] Brito CFD, Lima ERDO, Oliveira JAD, Pitol LCSM, Campos NT, Rabelo FLA. Mecanismo de ação das incretinas e o potencial terapêutico de moléculas relacionadas no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. *NOV@: Rev. Cient.* 2014; 2(2): 1-20. Disponível em:<<http://177.159.202.218:83/index.php/NOVA/article/view/44/31>>. Acesso em: 4 de abr de 2015.
- [09] Maraschin JF, Murussi N, Witter V, Silveiro SP. Classificação do Diabete Melito. *Arq Bras de Cardiol.*2010; 95(2):40-47. Disponível em:
< http://www.scielo.br/pdf/abc/v95n2/en_a25v95n2.pdf>. Acesso em: 23 de março de 2015.
- [10] Gupta V. Pleiotropic effects of incretins. *Indian J Endocrinol Metab.*2012;16(1):47-56. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3354942/>>. Acesso em: 10 de mar de 2015.
- [11] Núcleo de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Alerta Terapêutico em Farmacovigilância-01//2014. São Paulo; fevereiro 2014. Disponível em: <http://www.cvs.saude.sp.gov.br/up/ALERTA%20_Incretinas_01_14.pdf>. Acesso em: 13 de jun de 2014.
- [12] 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. *Ther Clin Risk Manag.* 2010; 6:401-411. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2940748/>>. Acesso em 24 de mar de 2015.
- [13] Gupta V. Glucagon-like peptide-1 analogues: an overview. *Indian J Endocrinol Metab.* May-Jun. 2013; 17(3):413-21. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3712370/>>. Acesso em: 15 de mar de 2015.
- [14] Bode B. An overview of the pharmacokinetics, efficacy and safety of liraglutide. *Diabet research and clinic practic.*2012; 97(1):27-42. Disponível em: <[http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(11\)00697-8/pdf](http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(11)00697-8/pdf)>. Acesso em: 3 de abr de 2015.
- [15] Eligar VS, Bain SC. A review of sitagliptin with special emphasis on its use in moderate to severe renal impairment. *Drug Design, Development and Therapy.*2013; 7:893-903. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3770622/>>. Acesso em 23 de mar de 2015.
- [16] Dejager S, Schweizer A, Foley JE. Evidence to support the use of vildagliptin monotherapy in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Vascul Health and Risk Manag.*2012; 8:339-348. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3363148/>>. Acesso em: 15 de mar de 2015.
- [17] Iwamoto Y, Kashiwagi A, Yamada N, Terao S, Mimori N, Suzuki M, Tachibana H. Efficacy and safety of vildagliptin and voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a 12-week, randomized, double-blind, active-controlled study. *Diabet Obesid e Metabol.*2010; 12(8):700-708. Disponível em:
<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1463-1326.2010.01222.x/epdf>>. Acesso em: 11 de mar de 2015
- [18] Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA, Woerle HJ. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabet, Obesit and Metabolis.*2011; 13: 65–74. Disponível em:
<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1463-1326.2010.01326.x/pdf>>. Acesso em:08 de abr de 2015
- [19] Graefe-mody U, Rose P, Retlich S, Ring A, Waldhauser L, Cinca R, Woerle HJ. Pharmacokinetics of linagliptin in subjects with hepatic impairment. *Brit jour of clinical pharmacol.* 2012; 74(1):75-85. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125.2012.04173.x/full>>. Acesso em: 12 de mar de 2015.
- [20] MA, Sinagra T, Canonico PL. Linagliptin: a thorough characterization beyond its clinical efficacy. *Front in endocrinol.* 2013; 4. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3581698/>>. Acesso em:08 de mar de 2015.
- [21] Gallwitz B. Emerging DPP-4 inhibitors: focus on linagliptin for type 2 diabetes. *Diabet, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy.*2013; 6:1. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3540954/>>. Acesso em:07 de mar de 2015.
- [22] Nita ME, Eliaschewitz FG, Ribeiro E, Asano E, Barbosa E, Takemoto M et.al. Custo-efetividade e impacto orçamentário da saxagliptina como terapia adicional à metformina para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 no sistema de saúde suplementar do Brasil. *Rev Assoc Med Bras* 2012; 58(3):294-301. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v58n3/v58n3a08>>. Acesso em: 13 de mai de 2015.
- [23] Klonoff DC. Incretin therapy for type 2 diabetes mellitus. *Advanc in therap.*2010; 27(12):881-894. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s12325-010-0077-7#page-1>>. Acesso em:03 de abr de 2015.
- [24] Russell-jones D, Gough S. Recent advances in incretin-based therapies. *Clin endocrinol.*2012; 77(4):489-499. Disponível em:
<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.2012.04483.x/full>>. Acesso em: 23 de mar de 2015.