

## Inibitori del DPP-4: sono tutti uguali? Dalla farmacologia alla pratica clinica



S. Gentile<sup>1</sup>, M.C. Rossi<sup>2</sup>

s.gentile1949@gmail.com, rossi@coresearch.it

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli; <sup>2</sup>Dipartimento di Farmacologia Clinica e Epidemiologia, Fondazione Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro (CH)

**Parole chiave:** Inibitori del DPP-4, Proprietà farmacologiche, Analogie e differenze

**Keywords:** DPP-4 inhibitors, Pharmacological properties, Similarities and differences



Il Giornale di AMD, 2015;18:44-48

### Riassunto

Per la cura del diabete di tipo 2 da qualche anno si dispone di una nuova classe di farmaci, gli inibitori del DPP-4, dotati di buon effetto ipoglicemizzante ed una elevata tollerabilità. Un problema che oggi i clinici si trovano a dover affrontare è la possibilità di scegliere tra cinque diverse molecole appartenenti a questa classe senza essere supportati da molti dati di confronto testa a testa sulla loro efficacia e sicurezza. Diventa quindi difficile nella pratica clinica orientarsi per scegliere l'inibitore del DPP-4 più appropriato in base al profilo del paziente. L'obiettivo di questa review è analizzare i dati disponibili su analogie e differenze tra i composti di questa classe. Il tentativo è quello di compensare la carenza di dati epidemiologici di confronto diretto con una analisi degli aspetti farmacodinamici e farmacocinetici, per comprendere le peculiarità di azione delle singole molecole. Una conoscenza più approfondita della potenza e della durata dell'effetto inibitorio, della selettività recettoriale, dei meccanismi di assorbimento, distribuzione ed escrezione dei farmaci, oltre alla revisione dei dati clinici disponibili, può rappresentare uno strumento culturale a disposizione del diabetologo per affrontare la complessità delle scelte terapeutiche.

### Summary

Recently, a new class of drugs has been introduced for the treatment of type 2 diabetes, i.e. inhibitors of DPP-4. They are effective in reducing blood glucose levels, while keeping a high tolerability. A problem that clinicians today are having to face is the choice among five different molecules in this class without being supported by many data of head-to-head comparison on their efficacy and safety. Therefore, in clinical practice it is difficult to choose the most appropriate DPP-4 inhibitor according to the single patient's profile. The aim of this review is to analyze available data on similarities and differences between the compounds of this class. The attempt is to compensate for the lack of epidemiological data on direct comparisons with an analysis of the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of each compound; this can help the identification of the peculiarities of each molecule. A better understanding of power and duration of the inhibitory effect, receptor selectivity,

mechanisms of absorption, distribution and excretion of drugs, in addition to the review of the available clinical data, may represent a useful cultural tool to the clinicians who daily deal with the complexity of therapeutic choices.

### Introduzione

L'introduzione della classe degli inibitori dell'enzima dipeptidil-peptidasi-4 (inibitori del DPP-4) ha rappresentato una delle principali innovazioni terapeutiche nel campo del trattamento farmacologico del diabete di tipo 2 degli ultimi anni. Uno degli aspetti più interessanti di questo percorso è che questa classe di farmaci è stata sviluppata "per disegno", sulla base delle conoscenze acquisite a priori sulla fisiologia degli ormoni incretinici e dell'enzima DPP-4; al contrario, il potere ipoglicemizzante di metformina, sulfaniluree e glitazonici è stato scoperto per puro caso e il meccanismo d'azione di questi farmaci non è del tutto compreso. Proprio la progettazione *ad hoc* di molecole con una struttura terziaria in grado di inibire il sito catalitico del DPP-4 senza interferire con altre funzioni è alla base dell'elevata tollerabilità di queste molecole<sup>(1)</sup>.

I dati di letteratura mostrano una riduzione media di emoglobina glicosilata oltre mezzo punto percentuale, con un tasso di ipoglicemie estremamente basso<sup>(2)</sup>. Al di là, però, degli effetti "di classe", può essere importante per la pratica clinica conoscere più nel dettaglio le peculiarità dei diversi inibitori del DPP-4 disponibili. Infatti, la classe degli inibitori del DPP-4 comprende ad oggi cinque molecole che differiscono in termini di struttura chimica, potenza e durata d'azione, meccanismi di metabolismo ed eliminazione<sup>(3)</sup>. L'obiettivo di questo articolo è offrire una carrellata, quanto più possibile completa ma agile, di analogie e differenze tra i diversi composti, dalla farmacologia alla clinica, alla luce delle più recenti evidenze disponibili. La tabella 1 è studiata per offrire il quadro sinottico delle informazioni riportate.

Tabella 1. Quadro sinottico delle caratteristiche farmacologiche degli inibitori del DPP-4.

		Sitagliptin	Vildagliptin	Saxagliptin	Alogliptin	Linagliptin
Chimica	Struttura: derivato di	Beta amminoacido	Cianopirrolidina	Cianopirrolidina	Primidinedione	Xantina
	Peptidomimetico	SI	SI	SI	NO	NO
Farmacocinetica	Emivita (ore)	8-24	1,5-4,5	2-4 (progenitrice); 3-7 (metabolita)	12-21	10-40
	Dose/die (mg)	100	50	5	25	5
	Somministrazioni/die	1	2	1	1	1
	Inibizione max del DPP-4	97%	95%	80%	90%	80%
	Inibizione del DPP-4 a 24 ore	> 80%	> 80%	70%	75%	70%
	Selettività recettoriale	Alta	Moderata	Moderata	Alta	Moderata
	Frazione legata (%) <sup>*</sup>	38	< 10	< 10	20	~99 a <1nmol/L (70-80% a 100nmol/L)
Farmacodinamica	Biodisponibilità	87%	85%	67%	ND	30%
	Volume di distribuzione allo steady state (L) (*)	198	71	151	300	368-918
	Metabolismo	Non apprezzabile	Metaboliti inattivi	Metabolita attivo + metaboliti inattivi	Non apprezzabile	Non apprezzabile
	Escrezione	Renale	Renale	Renale	Renale	Biliare (< 6% per via renale)
	Profarmaco escreto (%)	80%	22%	12-29%	> 70%	> 70%

\* Voce bibliografica 29.

## Caratteristiche strutturali e durata d'azione

Le molecole che costituiscono la classe degli inibitori del DPP-4 attualmente in commercio sono sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin, linagliptin, e alogliptin. Queste, sulla base della diverse strutture chimiche che li caratterizzano, sono divise in peptidomimetici e non peptidomimetici (Tabella 1)<sup>(1)</sup>. Tutte le molecole sono studiate per esercitare una azione inibitoria competitiva reversibile, sebbene esistano differenze nel tipo di legame chimico instaurato con l'enzima target. Sitagliptin, alogliptin e linagliptin formano un legame non covalente con l'enzima nel sito catalitico, mentre vildagliptin e saxagliptin agiscono in due fasi: legame covalente reversibile e dissociazione dall'enzima, con un lento equilibrio tra forma attiva e forma inattiva dell'enzima. Queste differenze chimiche sono alla base della differente emivita e del diverso dosaggio massimo (Tabella 1)<sup>(1)</sup>. In generale, l'emivita dei diversi composti oscilla tra 1,5 e 40 ore; in base all'emivita, tutti i farmaci vengono somministrati una volta al giorno eccetto vildagliptin, che richiede la doppia somministrazione giornaliera. L'emivita influisce anche sul tempo necessario per il raggiungimento dello steady state: sitagliptin, saxagliptin e vildagliptin raggiungono lo steady-state entro 3 giorni, per linagliptin il tempo necessario è di 4-6 giorni<sup>(4,5)</sup>.

## Potenza d'azione

I dati sulla potenza d'azione delle singole molecole esaminate derivano da diversi studi<sup>(6-10)</sup>. Per tutte le molecole, la massima azione inibitoria, che oscilla dall'80% ad oltre il 90% dell'inibizione del DPP-4, è ottenuta entro 15 minuti dalla somministrazione. L'azione inibitoria mantenuta nelle 24 ore successive oscilla tra il 70% e oltre l'80%, con sitagliptin che mostra la maggiore potenza e durata dell'effetto inibitorio (Tabella 1). Questo confronto tra le potenze d'azione dei diversi farmaci potrebbe tuttavia essere, almeno in parte, inficiato da condizioni sperimentali non omogenee nei diversi studi presi in esame. Dati di confronto testa a testa derivano da un solo studio randomizzato cross-over, che ha testato l'effetto delle massime dosi raccomandate di tre di questi farmaci in condizioni standardizzate<sup>(4)</sup>; lo studio ha evidenziato che sitagliptin produceva una inibizione del DPP-4 24 ore post dose significativamente più elevata (91.7%) di saxagliptin (73.5%) e vildagliptin somministrata una volta al giorno (28.9%) e simile a quella di vildagliptin somministrata due volte al giorno (90.6%).

## Selettività recettoriale

Il DPP-4 è uno dei componenti di una più ampia famiglia di proteasi, due delle quali (DPP-8 e DPP-9)

sembrano implicate in meccanismi di tossicità. Per tale ragione, gli inibitori del DPP-4 sono tutti stati progettati nel tentativo di ottenere la massima selettività per il DPP-4. Da studi *in vitro*, sitagliptin e alogliptin all'interno della classe sono risultate le molecole più selettive (Tabella 1)<sup>(10,11)</sup>.

Per quanto riguarda l'affinità con altri recettori, esistono alcune evidenze sulla interazione tra linagliptin e FAP- $\alpha$ , enzima attivo sul rimodellamento tissutale, e tra linagliptin e CYP3A4, enzima coinvolto con il metabolismo dei farmaci<sup>(1)</sup>.

## Assorbimento e distribuzione

Gli inibitori del DPP-4 sono tutti assunti per via orale e assorbiti rapidamente. La biodisponibilità orale è generalmente elevata, con valori più contenuti per linagliptin (Tabella 1).

Nel plasma, in genere, solo una bassa percentuale di farmaco circolante forma legami reversibili con le proteine; unica eccezione è linagliptin, per cui è noto che a dosi terapeutiche la maggioranza del farmaco circolante è legato alle proteine sieriche ed è proprio questo il meccanismo alla base della diversa escrezione di linagliptin rispetto agli altri inibitori del DPP-4<sup>(12)</sup>. Le proteine sieriche si comportano come serbatoio per i farmaci ad esse fortemente legate determinando un aumento della loro emivita terminale e fenomeni di accumulo (entrambi noti per il Linagliptin, terminal half life 113-130 h)<sup>(5)</sup>.

I dati in tabella 1 mostrano che le molecole con volume di distribuzione (VD) più adeguato per il raggiungimento della biodisponibilità desiderata, ovvero i farmaci che maggiormente penetrano nei tessuti bersaglio senza dare effetti di accumulo, risultano sitagliptin e alogliptin. È noto infatti che farmaci con VD molto minore (e con legame farmaco-proteico elevato) possono fungere da utili sistemi *depot* per il rilascio prolungato del farmaco, ma sono soggetti a spiazzamento da parte di altri farmaci, e sono più sensibili alle patologie eventualmente presenti a carico di organi come il fegato che potrebbero comportare un rilascio anomalo del farmaco nei tessuti.

Farmaci con VD molto elevato, viceversa, presentano un ottimo profilo farmacocinetico in termini di dose di somministrazione, ma tendono ad accumularsi nei tessuti, causando effetti collaterali spesso imprevedibili<sup>(13)</sup>.

Studi preclinici hanno mostrato che le concentrazioni più elevate di questi farmaci si trovano nell'intestino, nei reni e nel fegato, ovvero nei tessuti che esprimono maggiormente i DPP-4. Gli inibitori non attraversano la barriera emato-encefalica, mentre attraversano la barriera placentare<sup>(1)</sup>.

## Metabolismo ed escrezione

Sitagliptin, vildagliptin e linagliptin non subiscono un metabolismo apprezzabile.

Vildagliptin viene invece idrolizzato a livello epatico e in altri tessuti e produce un metabolita primario, derivato dell'acido carbossilico, e quattro metaboliti

minori, tutti farmacologicamente inattivi, che costituiscono rispettivamente il 22% e il 55% del materiale plasmatico<sup>(14)</sup>.

Saxagliptin è invece metabolizzato attraverso l'azione del citocromo p-450 in un metabolita attivo (BMS-510849) che mantiene circa il 50% della potenza inibitoria rispetto al profarmaco. Il materiale circolante è costituito per il 22% da profarmaco e metabolita attivo e per il 76% da metaboliti minori<sup>(15)</sup>.

Per quanto riguarda l'escrezione, tutti i farmaci sono eliminati per via renale eccetto linagliptin.

I farmaci escreti per via renale sono sottoposti non solo a filtrazione glomerulare, ma anche a trasporto attivo. I maggiori dati disponibili sul processo di escrezione riguardano sitagliptin. Il trasporto attivo è responsabile del 50% della sua eliminazione, con OAT-3, OATP-4C1 and PGP identificati come trasportatori presenti nel tubulo prossimale<sup>(16)</sup>. Per le altre molecole i trasportatori non sono stati ancora chiaramente identificati. L'insufficienza renale (a parità di dose somministrata) causa quindi un aumento dei livelli plasmatici che, per il sitagliptin, risultano aumentati di circa 2 volte nei pazienti con IR moderata e di circa 4 volte nei pazienti con IR grave. Questo rende consigliabile un aggiustamento posologico in questo tipo di pazienti per far sì che le concentrazioni plasmatiche del farmaco siano pari a quelle dei soggetti con funzionalità renale intatta nei quali sono stati condotti gli studi di dose finding<sup>(17,18)</sup>.

Linagliptin è escreto per via renale solo per il 6% della dose; l'escrezione del farmaco avviene con un meccanismo epatico per cui il 78% del farmaco è rilevabile immodificato nelle feci. Questa differenza è probabilmente imputabile all'elevata affinità per le proteine plasmatiche e all'alta percentuale di legame con esse<sup>(5)</sup>.

## Interazioni con altri farmaci

Gli inibitori del DPP-4 possono essere somministrati in associazione con gli altri farmaci ipoglicemizzanti senza necessità di modificare le dosi. La dose di saxagliptin va invece dimezzata in caso di trattamento con farmaci inibitori del CYP3A4/5 (ad esempio chetocanzolo, diltiazem, rifampicina), in quanto l'inibizione dell'enzima riduce il metabolismo di saxagliptin e ne aumenta l'azione farmacologica<sup>(19)</sup>.

Linagliptin è stato invece identificato come un debole inibitore del CYP3A4 che può quindi contribuire ad un ridotto metabolismo dei farmaci concomitanti eliminati attraverso questo enzima, anche se al momento non esistono indicazioni di riduzione della dose per questo tipo di interazione<sup>(1)</sup>.

## Efficacia ipoglicemizzante

I diversi inibitori del DPP-4 sembrano avere un effetto simile sulla riduzione dell'emoglobina glicata, sebbene questa evidenza derivi da studi indipendenti con condizioni sperimentali non del tutto omogenee<sup>(1,2)</sup>. L'unico confronto testa a testa disponibile è uno studio clinico randomizzato in cui soggetti trattati con metfor-

mina venivano randomizzati ad aggiungere sitagliptin o saxagliptin. Lo studio ha documentato la non-inferiorità di saxagliptin rispetto a sitagliptin, con una riduzione di HbA1c rispettivamente di -0.42% e di -0.59% dopo 18 settimane (con una differenza tra i gruppi di 0.17%; intervallo di confidenza al 95%: -0.06-0.28%)<sup>(20)</sup>.

Sarebbe importante poter confrontare le diverse molecole anche alla luce del diverso effetto su glicemia a digiuno, glicemia post-prandiale e variabilità glicemica, oggi ritenuti target più utili per la personalizzazione della terapia rispetto alla sola emoglobina glicosilata. Sfortunatamente i dati disponibili sono pochi. Un dato che emerge tuttavia dal trial sopra menzionato mostra un'azione sulla glicemia a digiuno leggermente più marcata con sitagliptin che con saxagliptin (-0,90 mmol/L con sitagliptin vs. -0,60 mmol/L con saxagliptin), possibile conseguenza della loro diversa efficacia inibitoria del DPP-4 nelle 24 ore post dose.

## Tolleranza/sicurezza

Gli inibitori del DPP-4 sono farmaci generalmente ben tollerati, non associati a rischio aumentato di ipoglicemia né di aumento di peso corporeo<sup>(21)</sup>. Sono stati recentemente pubblicati nuovi dati sulla *safety* di questa classe di farmaci. Una pooled meta-analisi di 25 studi ha documentato come l'uso degli inibitori del DPP-4 (nel caso specifico sitagliptin) possa rappresentare un trattamento sicuro anche per i pazienti anziani<sup>(22)</sup>.

Una recentissima meta-analisi di 55 studi randomizzati e 5 studi osservazionali pubblicata su BMJ ha invece evidenziato una bassa incidenza di pancreatiti (0.11%) nei pazienti trattati con inibitori del DPP-4, senza un aumento significativo del rischio rispetto ai controlli<sup>(23)</sup>; questi dati essenzialmente confermano i risultati dell'analisi del registro AIFA sull'utilizzo dei farmaci incretinici nella normale pratica clinica<sup>(24)</sup>.

Per quanto riguarda gli effetti cardiovascolari di questi farmaci, sono stati identificati diversi meccanismi, diretti e indiretti: miglioramento del controllo metabolico, azione neutrale sul peso, lieve riduzione pressoria, benefici su lipemia, riduzione dei markers infiammatori, riduzione dello stress ossidativo e dell'aggregazione piastrinica, miglioramento della funzione endoteliale e benefici sul miocardio<sup>(25)</sup>. Sono attualmente in corso alcuni trial clinici randomizzati per testare la possibile azione cardioprotettiva dei farmaci incretinici su specifici outcome cardiovascolari<sup>(1,26)</sup>. Sono stati inoltre pubblicati da poco i risultati degli studi SAVOR-TIMI (saxagliptin)<sup>(27)</sup> ed EXAMINE (alogliptin)<sup>(28)</sup>. Non è stata evidenziata nessuna differenza vs. placebo nel rischio di eventi cardiovascolari, sebbene nel SAVOR-TIMI sia emerso un eccesso di rischio del 27% di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco con saxagliptin.

Non sono invece noti dati su effetti collaterali sostanziali che possono rappresentare punti di differenza tra i diversi inibitori del DPP-4. L'unica eccezione può essere rappresentata da vildagliptin, con cui si è evidenziata una elevazione delle transaminasi che però non è risultata associata ad un aumento significativo di eventi

avversi epatici. Nonostante ciò, questa elevazione delle transaminasi ha determinato il dimezzamento della dose massima raccomandata in fase di registrazione e la necessità di controllare i valori di laboratorio trimestralmente<sup>(1)</sup>.

## Conclusioni

Gli inibitori del DPP-4 rappresentano un progresso nella terapia del diabete di tipo 2, perché associano all'efficacia ipoglicemizzante una elevata sicurezza, ma la carenza di dati di confronto testa a testa tra le diverse molecole disponibili rappresentano una limitazione. Un quesito cruciale che resta aperto è se, a parità di riduzione dell'HbA1c, esistono differenze significative di efficacia sulla glicemia a digiuno e post-prandiale. La potenza e la durata d'azione, la selettività recettoriale, il volume di distribuzione e i meccanismi di metabolismo ed escrezione sono oggi gli elementi a disposizione del diabetologo per guidare la percezione di efficacia, sicurezza e maneggevolezza del trattamento e la scelta del farmaco in base alle caratteristiche dei pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 13:7-18, 2011.
2. Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab* 38:89-101, 2012.
3. Deacon CF, Holst JJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: comparison, efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother* 14:2047-58, 2013.
4. Tatoosian DA, Guo Y, Schaeffer AK, Gaibu N, Papa S, Stoch A et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Saxagliptin, Sitagliptin, or Vildagliptin. *Diabetes Ther* 4:431-442, 2013.
5. Heise T, Graefe-Mody EU, Hüttner S, Ring A, Trommschauser D, Dugi KA. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab* 11:786-794, 2009.
6. He YL, Wang Y, Bullock JM et al. Pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes during OGTT. *J Clin Pharmacol* 47:633-641, 2007.
7. Boulton DW, Gerald M. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of once daily oral doses of saxagliptin for 2 weeks in type 2 diabetic and healthy subjects (Poster 0606-P). *Diabetes* 56(1):A161, 2007.
8. Bergman AJ, Stevens C, Zhou Y et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in healthy male volunteers. *Clin Ther* 28: 55-72, 2006.
9. Covington P, Christopher R, Davenport M et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability profiles of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study in adult patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 30: 499-512, 2008.
10. Kim D, Wang L, Beconi M et al. (2R)-4-Oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine: a potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor

- for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem* 48:141-151, 2005.
- Feng J, Zhang Z, Wallace MB et al. Discovery of alogliptin: a potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidyl peptidase IV. *J Med Chem* 50:2297-2300, 2007.
  - Fuchs H, Tillement JP, Urien S, Greischel A, Roth W. Concentration-dependent plasma protein binding of the novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor BI 1356 due to saturable binding to its target in plasma of mice, rats and humans. *J Pharm Pharmacol* 61:55-62, 2009.
  - www.galenotech.org
  - He H, Tran P, Yin H et al. Absorption, metabolism, and excretion of [<sup>14</sup>C]vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos* 37:536-544, 2009.
  - European Medicines Agency (EMA). Onglyza (saxagliptin) – European public assessment report (EPAR) – CHMP Assessment Report. Available from URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/onglyza/H-1039-en6.pdf>.
  - Chu XY, Bleasby K, Yabut J et al. Transport of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by human organic anion transporter 3, organic anion transporting polypeptide 4C1, and multidrug resistance P-glycoprotein. *J Pharmacol Exp Ther* 321:673-683, 2007.
  - Arjona Ferreira JC, Corry D, Mogensen CE, Sloan L, Xu L, Golm GT, Gonzalez EJ, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: a 54-week randomized trial. *Am J Kidney Dis* 61:579-87, 2013.
  - Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, Guo H, Golm GT, Sisk CM et al. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. *Diabetes Care* 36:1067-73, 2013.
  - Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 49:573-88, 2010.
  - Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 26:540-9, 2010.
  - Deacon CF, Holst JJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: comparison, efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother* 14:2047-58, 2013.
  - Round EM, Engel SS, Golm GT, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: a pooled analysis of 25 clinical studies. *Drugs Aging* 31:203-14, 2014.
  - Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014.
  - Montilla S, Marchesini G, Sammarco A, Trotta MP, Siviero PD, Tomino C, Melchiorri D, Pani L; AIFA Anti-diabetics Monitoring Group. Drug utilization, safety, and effectiveness of exenatide, sitagliptin, and vildagliptin for type 2 diabetes in the real world: data from the Italian AIFA Anti-diabetics Monitoring Registry. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 24:1346-53, 2014.
  - Scheen AJ. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: from risk factors to clinical outcomes. *Postgrad Med* 125:7-20, 2013.
  - Dai Y, Dai D, Mercanti F, Ding Z, Wang X, Mehta JL. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in cardioprotection: a promising therapeutic approach. *Acta Diabetol* 50:827-35, 2013.
  - Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 369:1317-26, 2013.
  - White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369:1327-35, 2013.
  - Baetta R, Corsini A. Pharmacology of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Similarities and Differences. *Drugs* 71:1441-1467, 2011.

