

Nové trendy v přístupu k léčbě diabetu 2. typu – postřehy a benefity v ambulantní praxi diabetologa

Pavel Weber^{1,2}, Hana Meluzínová^{1,2}, Dana Weberová^{1,2}

¹Klinika interní, geriatrické a praktického lékařství LF MU a FN, Brno

²DIASSTOP, diabetologická a interní ambulance, Brno

Úvod: Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) představuje zvýšené riziko rozvoje mikro- i makroangiopatických komplikací. Nová anti-diabetika mají vyšší účinnost i bezpečnost, méně nežádoucích účinků a řadu protektivních charakteristik užití v mnoha směrech.

Pacienti a metodika: V letech 2011–2021 bylo trvale v naší diabetologické ordinaci léčeno okolo 2000 DM2T. V roce 2021 celkem 2 562 všech evidovaných diabetiků. Z tohoto počtu bylo T2DM 2 398 (1 203 mužů a 1 195 žen). Preparáty antidiabetiky, inkretinovými mimetiky nebo inzulinem bylo v roce 2021 léčeno celkem 2 110 diabetiků 2. typu (88%) průměrného věku 69,7 ± 11,6 r. V souboru jsme analyzovali s ohledem na užití nových antidiabetik (NAD): věk, trvání diabetu, obezitu, komorbiditu, počet užívaných léků a diabetické komplikace, zejména s cílem vyhodnotit vzestup užití NAD mezi 2011–2021.

Výsledky: V roce 2021 v naší diabetologické ambulanci z nemocných s DM2T byly užity: pouze diabetická dieta 12%; perorální antidiabetika (PAD) 53%; monoterapie inzulinem či inzulinovými analogy 17% a kombinací inzulinu a PAD (18%).

NAD (gliptiny, glifloziny i inkretinová mimetika) byly užity buď v monoterapii nebo v kombinacích u nemocných s DM2T v roce 2021 celkem u 35%. Náš retrospektivní rozbor dat ukázal trvalý trend v nárůstu užívání NAD (nejvíce gliptinů) jak v monoterapii, tak i v kombinaci s metforminem. Díky novým léčebným možnostem jsme zaznamenali také významné zlepšení kompenzace diabetiků 2. typu.

Závěr: Naše sdělení poukazuje na masivní posun a změnu přístupu v terapii DM2T v posledním desetiletí v běžné ambulantní praxi v užití NAD, což nepochybně souvisí s jejich benefity na kardiovaskulární a renální systém.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, gliptiny, glifloziny, inkretinová mimetika, trendy změn v přístupu k terapii.

New trends in the approach to the treatment of type 2 diabetes – observations and benefits in the outpatient practice of a diabetologist

Introduction: Type 2 diabetes mellitus (DM2T) constitutes an increased risk of developing micro- and macroangiopathic complications. New antidiabetics have higher efficacy and safety, fewer side effects and a number of protective characteristics of use in many ways.

Patients and methods: In the years 2011–2021, about 2000 DM2Ts were permanently treated in our diabetological surgery. In 2021 it was a total of 2,562 of all registered diabetics. Of this number, there were 2,398 cases of T2DM (1,203 men and 1,195 women). A total of 2110 type 2 diabetics (88%) of a mean age of 69.7 ± 11.6 years were treated with antidiabetic drugs, incretin mimetics or insulin in 2021. In the cohort, we analyzed regarding the use of new antidiabetics (NAD): age, diabetes duration, obesity, comorbidities, number of drugs used and diabetic complications, in particular to evaluate the increase in NAD use between 2011–2021.

Results: In 2021 in our diabetological outpatient clinic of patients with DM2T we used: diabetic diet only 12%; oral antidiabetics (PAD) 53%; monotherapy with insulin or insulin analogues 17% and a combination of insulin and PAD (18%).

NAD (gliptins, gliflozins and incretin mimetics) were used either within monotherapy or in combination in patients with DM2T in 2021 in a total of 35%. Our retrospective data analysis showed a steady trend in increasing the use of NAD (most gliptins) both as monotherapy and in combination with metformin. Thanks to new treatment options, we have also seen a significant improvement in the compensation of type 2 diabetics.

Conclusion: Our communication points to a massive shift and change in approach to DM2T therapy in the last decade in routine outpatient practice in the use of NAD, which is undoubtedly related to their benefits for the cardiovascular and renal systems.

Key words: type 2 diabetes mellitus, gliptins, gliflozins, incretin mimetics, trends in changes in approach to therapy.

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je chronické metabolické onemocnění, k němuž vede inzulinová rezistence a postupně klesající inzulinová sekrece. Tím dochází ke zhoršení využití glukózy ve tkáních, hyperinzulinemii, dyslipidemii a progresivní dysfunkci beta buněk pankreatu. Přitom v plné míře platí, že v každém věku významně ovlivňuje zdravotní stav a další perspektivy života jedince (1, 2). V současnosti jsme svědky toho, že neustále rostoucí incidence DM2T se stává globální celosvětovou pandemií nebyvalých rozměrů (3).

Díky jednomu z největších úspěchů medicíny, jakým je prolongace střední délky života (SDŽ), kdy oproti počátku 20. století se zvýšila na současný dvojnásobek (SDŽ okolo 80 roků). Tím se podstatně změnil a neustále mění profil nemocných s DM2T. U starších diabetiků navíc přistupuje fenomén multimorbidity obvykle spojený s polyfarmakoterapií.

Moderní terapie by měla být schopna postihnout z uvedeného plynoucí extrémní heterogenitu a veškeré postupy u nich musí být důsledně individualizovány (4). Musí plně respektovat takové skutečnosti jako trvání diabetu, přítomnost komplikací a komorbidit, šanci dožití, pacientovy preference, funkční způsobilost konkrétního jedince a eliminovat nebo alespoň minimalizovat nežádoucí účinky a interakce (hypoglykemie atp.) (5). Snaha o maximální užití nových efektivních anti-diabetik, která budou bezpečná a s benefity ke kardiovaskulárnímu a renálnímu systému, postupně vedla k vývoji nových antidiabetických preparátů, jako jsou gliptiny, glifloziny a inkretinová mimetika (6, 7, 8).

Cílem našeho sdělení bylo vyhodnotit změny v přístupu k jejich užití od zavedení na český trh v terapii DM2T v letech 2011 až 2021 v jedné brněnské diabetologické ambulanci.

Pacienti a metodika

Od roku 2011 do září 2021 bylo trvale v naší ambulanci dlouhodobě sledováno a léčeno 1 950–2 562 diabetiků, kteří pocházejí z přílehlé spádové oblasti města Brna, kde žije cca

25 000 obyvatel. Vzhledem k tomuto faktu jsme k porovnání nových antidiabetik jednotlivých roků použili percentuální zastoupení, nikoli absolutní hodnoty, které se rok od roku měnily s počtem registrovaných diabetiků. Během uvedeného časového období měl jejich absolutní počet vzestupný trend (podobně jako v ČR, v EU i celosvětově) a v roce 2021 zde činil počet všech evidovaných diabetiků 2 562. Z tohoto počtu bylo DM2T 2 398 (1 203 mužů a 1 195 žen). Z nich bylo v roce 2021 pouze diabetickou dietou léčeno 12 %. Jejich věk byl $72,9 \pm 9,6$ roků.

Preparáty PAD, inkretinovými mimetiky nebo inzulinem v roce 2021 bylo léčeno celkem 2110 diabetiků 2. typu (88 %) průměrného věku $69,7 \pm 11,6$ r. Byli významně mladší oproti diabetikům léčeným pouze dietou ($t = 3,174$; $p < 0,01$). Trvání DM2T od zjištění bylo $13,5 \pm 12,6$ r. Počet dlouhodobě užívaných léků byl $4,7 \pm 3,0$. Z pozdních komplikací v roce 2021 byla přítomna chronická renální insuficience (CHRI) v různé formě u 22,2 %; diabetická retinopatie u 10,4 % a syndrom diabetické nohy nebo čistá diabetická polyneuropatie u 7,8 %. Obézní s BMI ≥ 30 byli častěji ženy než muži (57,0 % vs. 55,2 % – bez statistické významnosti rozdílu), morbidní obezita (BMI ≥ 40) byla v poměru 10,9 % vs. 6,7 % (opět vyšší u žen, $\chi^2 = 9,760$; $p < 0,005$). Nicméně rozdíly ne-

dosahovaly hladiny statistické významnosti. Centrální obezita hodnocená obvodem pasu byla významně častěji přítomna u žen (76 % vs. 62,5 %; $p < 0,005$). Můžeme konstatovat s porovnáním s předchozími roky v databázi jen výrazný vzestup ve všech kategoriích.

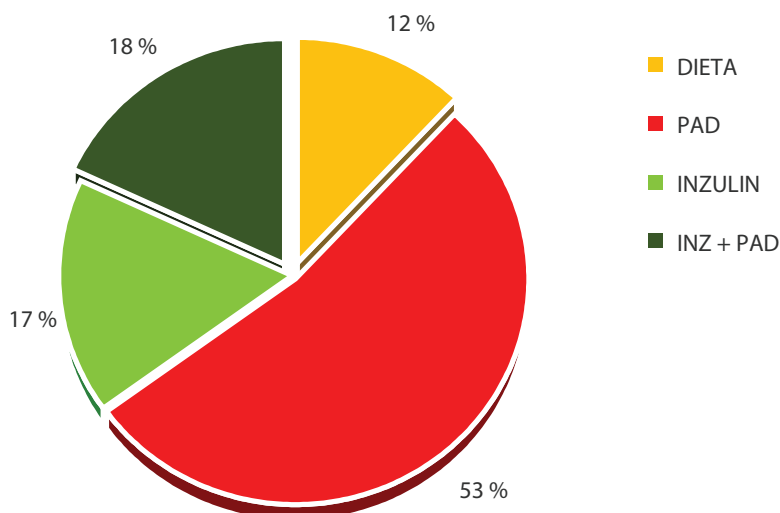
Všechny výpočty jsme prováděli na PC kliniky, kde je celý soubor uložen v záznamové databázi. Ke statistickému zhodnocení základních statistických dat (průměry a směrodatné odchylky) výsledků všech analýz byly použity: nepárový Studentův t-test, chí-kvadrát test a jednoduchá regresní analýza s výpočtem korelačního koeficientu.

Výsledky

Graf 1 zachycuje rozložení forem léčby DM2T v roce 2021 v naší diabetologické ambulanci DIASTOP z celkového počtu nemocných s DM2T pouze diabetická dieta 12 %; perorální antidiabetika (PAD) 53 %; monoterapie inzulinem či inzulinovými analogy 17 % (cca u 40 % byl použit intenzifikovaný inzulinový režim) a kombinací inzulinu a PAD (18 %).

Grafy 2, 3 a 4 analyzují terapii DM2T z pohledu trendu nárůstu změn mezi roky 2011 až 2021 pro gliptiny, glifloziny i inkretinová mimetika. Tyto byly užity buď v monoterapii nebo v kombinacích u nemocných s DM2T celkem u 35 %. Naš retrospektivní rozbor dat

Graf 1. Základní přehled užití léčby DM2T – v 2021: jen diabetická dieta; PAD = perorální antidiabetika; INZ inzulin (KIL = klasická inzulinová léčba a IIL = intenzifikovaná inzulinová léčba); inzulin + PAD



ukázal trvalý trend v nárůstu užívání nových antidiabetik během uvedených roků s tím, že nejvýraznější je u gliptinů jak v monoterapii (graf 2), tak i v kombinaci s metforminem (graf 5), kde dominovala tato terapie mezi kombinacemi užití více PAD a dosáhla mezi nimi 38 %. Vzestup užití těchto antidiabetik nepochybně přičítáme jejich příznivým efektům na kardiovaskulární (KV) a renální systém.

Díky novým léčebným možnostem jsme zaznamenali také významné zlepšení kompenzace diabetiků 2. typu. Kompenzace diabetiků léčených PAD podle HbA1c (glykosylovaného hemoglobinu dle IFCC) byla: HbA1c ≤ 53 mmol/mol u 59 %; 53–60 mmol/mol u 17 %; mezi 60–70 mmol/mol u 14 % a ≥ 70 mmol/mol u 10 %.

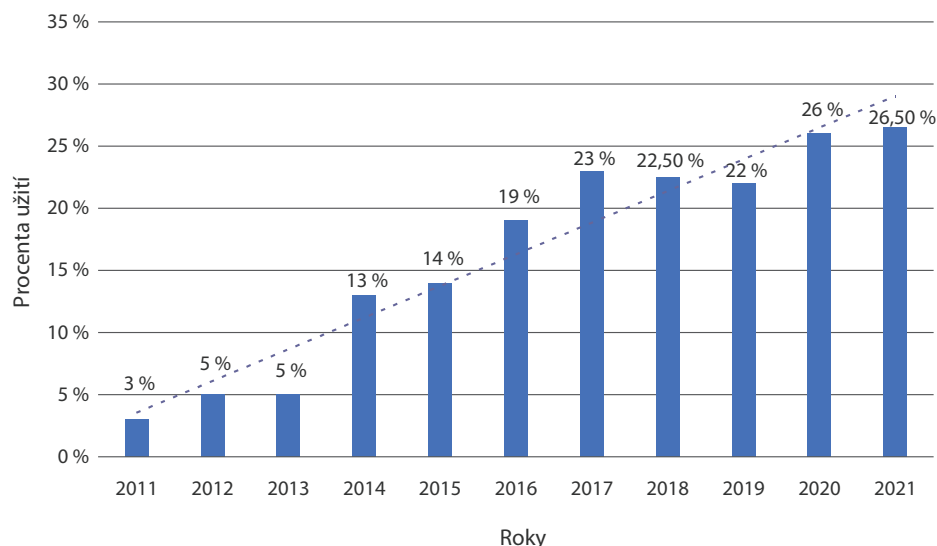
Diskuze

Diabetes mellitus (DM) sehrává zásadní roli při vzniku i rozvoji pozdních diabetických komplikací jak mikro-, tak i makroangiopatických. Terapeutické možnosti DM2T přitom představují: dieta, fyzická aktivita, perorální antidiabetika, inzulin a edukace. Ateroskleróza přitom postupuje u diabetiků několikanásobně rychleji (9). V poslední dekádě máme k dispozici spektrum nových antidiabetik s vysokým stupněm účinnosti a bezpečnosti.

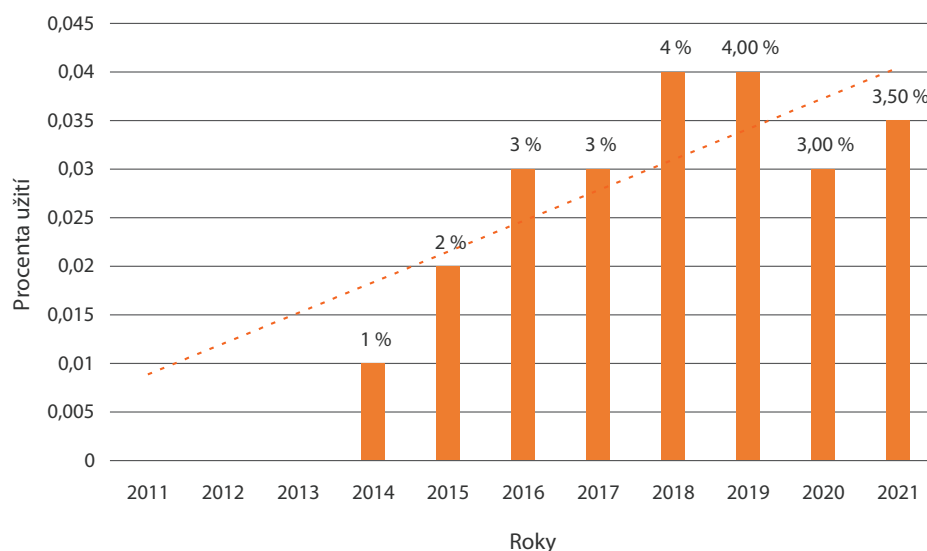
Obrazek 1 zachycuje volbu a cíle kompenzace (převzato Českou diabetologickou společností JEP 2017 z doporučení EASD a ADA 2012) ve vztahu k míře motivovanosti, spolupráce a soběstačnosti. Aktualizovaný přístup k terapii DM2T ze strany „Professional Practice Committee (PPC)“ Americké diabetologické asociace (ADA) (10) zachycuje obrazek 2 publikovaný ve standardech terapie diabetu v roce 2021 v „Diabetes care“ (10). Jednotlivé skupiny antidiabeticky působících preparátů uvádí ve vztahu k aterosklerózou podmíněným kardiovaskulárním (KV) nemocem (ASCVD); chronickým chorobám ledvin (CKD) a srdečnímu selhání (HF); dále hypoglykemií; možnému přírůstku či úbytku na váze a z pohledu ceny.

Fillit (9) popisuje vyšší sklon k rozvoji aterosklerotických (AS) pochodů u DM2T. Kardiovaskulární nemoci a jejich komplikace představují u diabetiků hlavní příčinu morbidit a mortality – až 80 % (11, 12). Nález na cévách nastupuje dříve a bývá těžší a difuznější

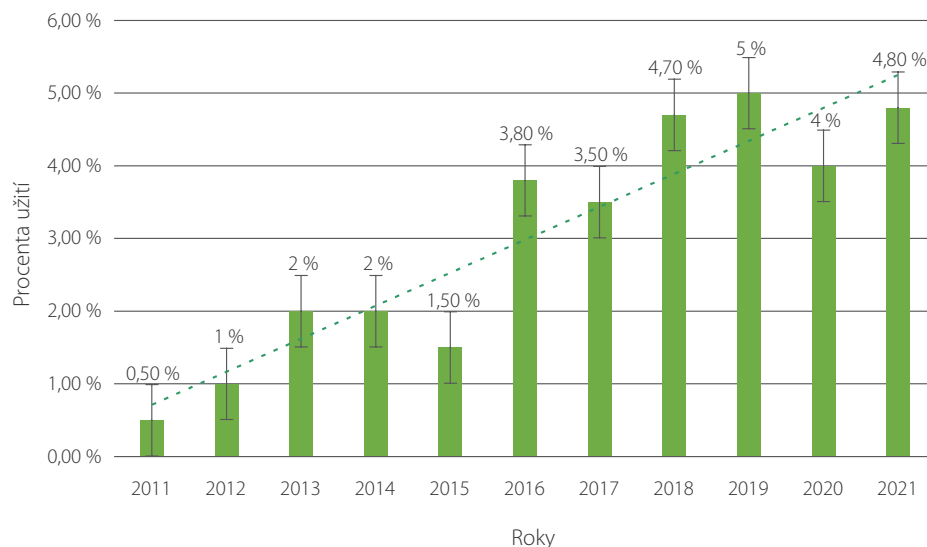
Graf 2. Změny užití DPP4-inhibitorů v 2011–2021



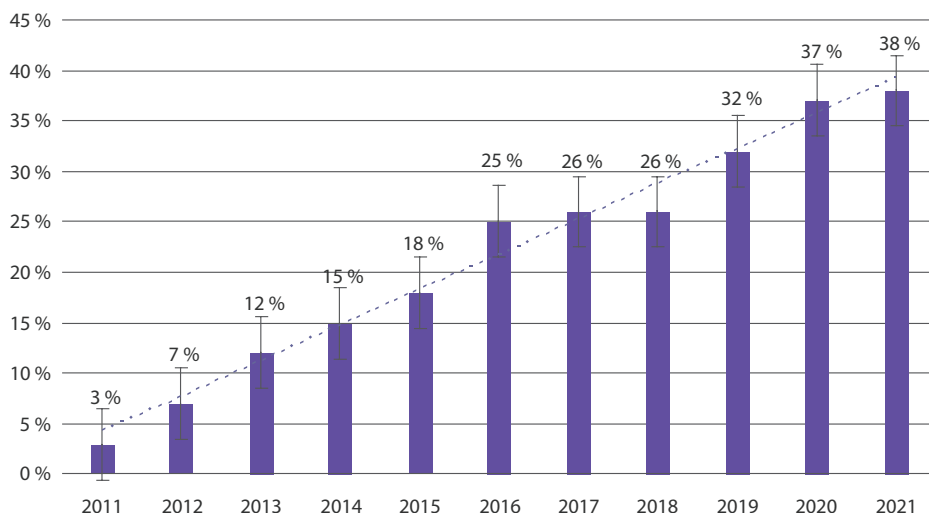
Graf 3. Změny užití SGLT2-inhibitorů v 2011–2021



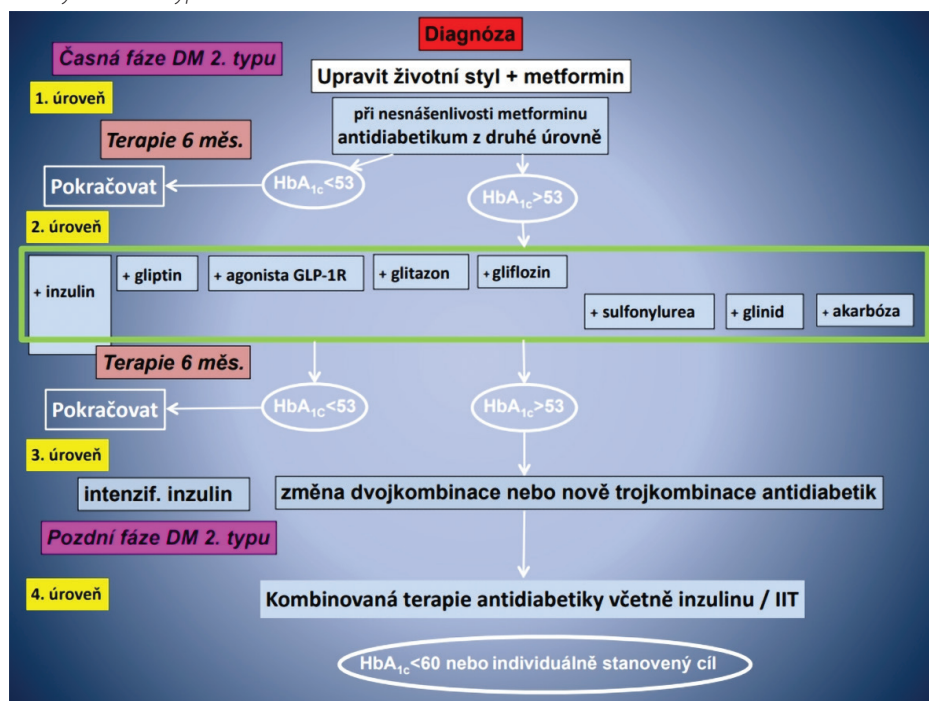
Graf 4. Změny užití GLP1-agonistů v 2011–2021



Graf 5. Vzestup užití DPP4 inhibitorů v kombinaci s MET v 2011–2021



Obr. 1. Doporučení České diabetologické společnosti 2017 pro algoritmus léčby hyperglykemie u nemocných s DM 2. typu



než u nemocných bez DM. Těsná kontrola glykemie a krevního tlaku u hypertenze zlepšuje stav tepen na několika úrovních (13).

DM2T, který se objevil ve středním věku s trváním choroby přes 30 roků, má u poloviny zachovalou nebo i zvýšenou inzulínovou sekreci, zatímco druhá polovina ji má sníženou, případně zcela vyhaslou (14). S dobou trvání diabetu se obvykle zhoršují i možnosti kompenzace a vyžaduje úpravy medikace.

Medikamentózní léčba je užitá tam, kde by dietní a režimová opatření byla nedostačující. Základním předpokladem možného použití neinzulinových preparátů je zachova-

ná inzulínová sekrece. Klíčovou roli při jejich výběru bude sehrávat (15) vedle jejich efektu, kardiovaskulární (KV) a renální bezpečnost, komorbidit, věk, riziko hypoglykemie, obezita a v neposlední řadě i cena (16). Sachinidis (7) poukazuje na skupinu léků s inkretinovým efektem (IBTs) jako na zcela nový přístup v terapii DM2T.

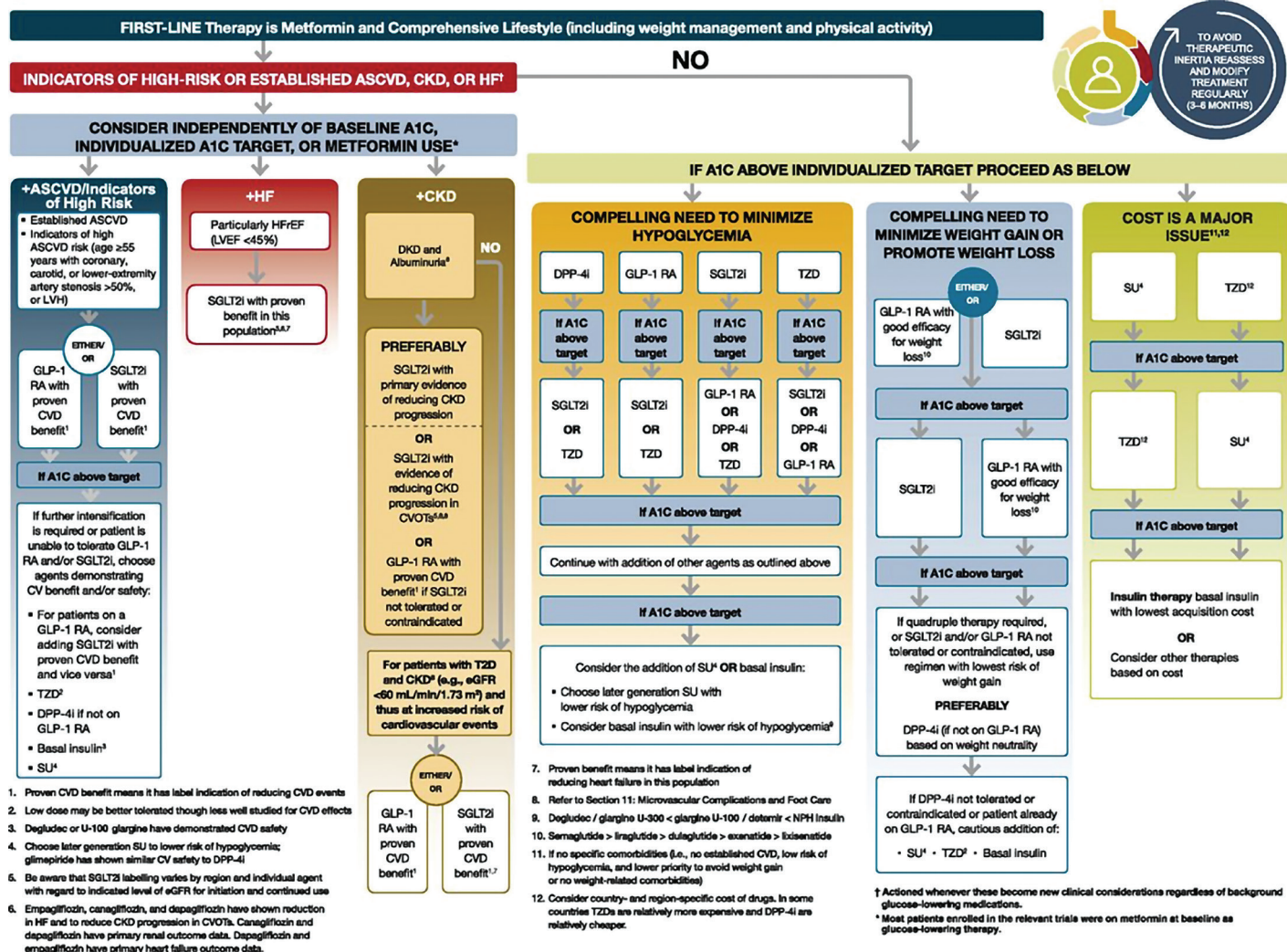
Lékem 1. volby, který představuje zlatý standard, zůstává stále metformin (15). Je vhodný u obézních diabetiků, neboť působí i mírně anorekticky (17). Hypoglykemií nevyvolává. Je možno jej kombinovat (18, 19, 20, 21) s novými antidiabetiky.

DPP4 inhibitory – gliptiny (sitagliptin, vildagliptin, linagliptin, alogliptin, saxagliptin) se považují dnes za léky druhé volby u diabetiků bez přítomnosti aterosklerotického onemocnění a u seniorské populace (20, 22). Zvyšují hladiny inkretinů (GIT hormony produkované postprandiálně) – GLP-1 a GIP tím, že inhibují enzym DPP4. Zvyšují tvorbu inzulínu, blokují sekreci glukagonu a snižují jaterní glukoneogenezi (20). Gliptiny na rozdíl od preparátů sulfonylmočoviny mají nízké riziko vzniku lékových interakcí a těžkých hypoglykemií (19). Z kardiovaskulárního (KV) hlediska je jejich užití bezpečné (12), jak dokladují studie SAVOR-TIMI u saxagliptinu (23, 24), TECOS se sitagliptinem (11), EXAMINE s alogliptinem (25) a CAROLINA, CARMELINA s linagliptinem (26, 27). Neovlivňují hmotnost a mají jen malé riziko rozvoje akutní pankreatitidy (28). Linagliptin lze užívat u CHRI (renální exkrece jen 1%). V našem souboru nemocných jsme v souladu s literaturou zaznamenali zcela plynulý vzestup jejich užití mezi roky 2011 až 2021 ze 3 % na 26,5 % (graf 2) a v kombinaci s metforminem ze 3 % na 38 % (graf 5).

Glifloziny – inhibitory transportérů SGLT-2 (dapagliflozin, kanagliflozin a empagliflozin) představují rovněž novou skupinu antidiabetik. Zvyšují výdej glukózy močí mechanismem selektivní a reverzibilní inhibice sodíko-glukózového kotransportéru SGLT-2 v proximálním tubulu ledvin. Kromě zlepšení kompenzace DM snižují rovněž hmotnost, krevní tlak u hypertoniků, snižují KV morbiditu ve formě srdečního selhání, infarktu, iktu (6, 29) i mortalitu (12) a mají nefroprotektivní efekt (30), jak dokladují studie EMPAREG-OUTCOME s empagliflozinem (31), CANVAS s kanagliflozinem (32) a DECLARE-TIMI 58 s dapagliflozinem (33). Bae (34) poukazuje na jejich příznivý vliv na albuminurii a těžké chronické renální selhání. Jejich nefroprotektivita je větší ve srovnání s DPP4i (35). Nevýkazují riziko těžké hypoglykemie ani amputací dolních končetin a jedincům s vyššími KV riziky by měly být nasazovány přednostně (29). Mají podobně jako GLP1 agonisté vyšší nefroprotektivitu (30). V našem souboru byl jejich vzestup s ohledem na nutnost dodržení preskripčních omezení z 1 % v 2014 na 4 % v 2021 (graf 3).

Inkretinová mimetika – agonisté GLP1 receptorů, též analoga GLP1 (exenatid, lirag-

Obr. 2. Aktualizovaný přístup k terapii DM2T ze strany „Professional Practice Committee (PPC)“ Americké diabetologické asociace – ADA s ohledem na komplikace, riziko hypoglykemie, změny váhy a cenu



lutid, lixisenatid, albiglutid, dulaglutid, semaglutid) u vybraných seniorů s BMI > 30 a HbA1c > 60 mmol/mol mohou být zvažována jako léky 2. nebo 3. linie. Působí jako analogy GLP-1, tím zvyšují glukózou stimulovanou produkci inzulínu, potlačují sekreci glukagonu, zpomalují vyprazdňování žaludku a zvyšují pocit sytosti v mozku (16). Podporují redukci hmotnosti, ale nikoli u všech diabetiků. Snižují lačnou i postprandiální glykémii a sama o sobě nevedou k hypoglykémii. Ve srovnání s DPP4 inhibitory jsou účinnější, i když jejich mechanismus působení je jim blízký. Jsou indikovány buď v monoterapii nebo častěji v kombinaci (1) s metforminem/pioglitazonem, sulfonyl-

ureou, inzulinem. Jejich kardiovaskulární proektivitu potvrdily u liraglutidu studie LEADER, semaglutidu SUSTAIN a lixisenatidu ELIXA aj. (36, 37). I u našeho souboru DM2T na injekční terapii jsme od roku 2011 konstatovali vzestup užití GLP1 analog (graf 1). Výhodná je kombinace agonisty GLP1 receptoru s bazálním dlouhodobým analogem (inzulin degludek a liraglutid, nebo lixisenatid a inzulin glargin 300IU) (38). V našem souboru DM2T došlo mezi roky 2016–2021 k vzestupu užití této kombinace z 1 na 3,8 %.

Kombinovaná léčba více PAD je plně indikována a aktuálně i upřednostňována, pokud u DM2T není dosaženo uspokojivé

kompenzace monoterapií (18, 38). Jako slibné se jeví i užití těchto léků u nemocných DM2T s covidem 19. V éře covidu je zásadní dosažení dlouhodobé euglykémie, neboť špatně kontrolovaný DM2T zvyšuje riziko morbidity i mortality u onemocnění covidem-19 (39). U DPP4 inhibitorů ukazuje metaanalýza (40) na zlepšení mortality na covid-19 jejich příznivým protizánětlivým efektem s vlivem na CRP, IL-6 a ferritin (40). Bassendine (41) popisuje aktivitu DPP4i u covidu-19 jako zvýšenou.

Dlouhodobě dobrá kompenzace DM2T užitím nových antidiabetik nabízí celou řadu benefitů a je schopná oddálit nebo zpomalit rozvoj pozdních diabetických komplikací (8).

LITERATURA

- Peláková T, Bartoš V, eds. Praktická diabetologie. Praha, Maxdorf, 2018:814.
- Haluzík M a kol. Praktická léčba diabetu. Praha, Mladá fronta, 2013:368.
- Nasykhova YA, Tonyan ZN, Mikhailova A, Danilova MM, Glo-

- AS. Pharmacogenetics of Type 2 Diabetes-Progress and Prospects. Int J Mol Sci 2020;21(18):6842.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2013. Diabetes Care 2013;36(Suppl.1):S11–S66.

- Snijder AJ, Paolisso G, Castro M, et al. European Diabetes Working Party for Older People. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. Diabetes Metab 2011;37(Suppl. 3):S27–S38.

6. Yandrapalli S, Malik A, Horblitt A, et al. Cardiovascular Safety and Benefits of Noninsulin Antihyperglycemic Drugs for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: Part 2. *Cardiol Rev* 2020;28(5):219–235.
7. Sachinidis A, Nikolic D, Stoian AP, et al. Cardiovascular outcomes trials with incretin-based medications: a critical review of data available on GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Metabolism* 2020;111:154343. Epub 2020 Aug 16.
8. Pinto LC, Rados DV, Remonti LR, et al. Patient-centered Management of Type 2 Diabetes Mellitus Based on Specific Clinical Scenarios: Systematic Review, Meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(11):dgaa534.
9. Fillit HM, Rockwood K, Young JB. *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*. Seventh ed. Philadelphia, Elsevier Health Sciences, 2016:1119.
10. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl. 1):S111–S124.
11. Bhatt AS, Luo N, Solomon N, et al. TECOS Study Group. International variation in characteristics and clinical outcomes of patients with type 2 diabetes and heart failure: Insights from TECOS. *Am Heart J* 2019;218:57–65.
12. Singh AK, Singh R. SAVOR-TIMI to SUSTAIN-6: a critical comparison of cardiovascular outcome trials of antidiabetic drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10(4):429–442.
13. Mohammedi K, Woodward M, Hirakawa Y, et al. ADVANCE Collaborative Group. Presentations of major peripheral arterial disease and risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes: results from the ADVANCE-ON study. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15(1):129.
14. Anděl M, Němcová V, Pavlíková N, et al. Faktory vedoucí k poškození a destrukci B-buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu. *Vnitř Lék* 2014;60(9):684–690.
15. Charytan DM, Solomon SD, Ivanovich P, et al. Metformin use and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(5):1199–1208.
16. Fayman M, Galindo RJ, Rubin DJ, et al. A Randomized Controlled Trial on the Safety and Efficacy of Exenatide Therapy for the Inpatient Management of General Medicine and Surgery Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2019;42(3):450–456.
17. Mo D, Liu S, Ma H, et al. Effects of acarbose and metformin on the inflammatory state in newly diagnosed type 2 diabetes patients: a one-year randomized clinical study. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:2769–2776.
18. Frias JP, Zimmer Z, Lam RLH, et al. Double-blind, randomized clinical trial assessing the efficacy and safety of early initiation of sitagliptin during metformin uptitration in the treatment of patients with type 2 diabetes: The CompoSIT-M study. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(5):1128–1135.
19. Müller-Wieland D, Kellerer M, Cypryk K, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin or dapagliflozin plus saxagliptin versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(11):2598–2607.
20. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al. Baseline characteristics in the VERIFY study: a randomized trial assessing the durability of glycaemic control with early vildagliptin-metformin combination in newly diagnosed Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2019;36(4):505–513.
21. Jia S, Wang Z, Ruobing Han 1, et al. Incretin mimetics and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors as monotherapy or add-on to metformin for treatment of type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Acta Diabetol* 2021;58(1):5–18.
22. Negro R, Greco EL, Greco G. Alogliptin and Gliclazide Similarly Increase Circulating Endothelial Progenitor Cells in Type 2 Diabetes Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019;127(4):215–219.
23. Gutierrez JA, Scirica BM, Bonaca MP, et al. Prevalence and Outcomes of Polyvascular (Coronary, Peripheral, or Cerebrovascular) Disease in Patients With Diabetes Mellitus (From the SAVOR-TIMI 53 Trial). *Am J Cardiol* 2019;123(1):145–152.
24. Mosenzon O, Leibowitz G, Bhatt DL et al. Effect of Saxagliptin on Renal Outcomes in the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care* 2017;40(1):69–76.
25. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2067–2076.
26. Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, et al. Design and baseline characteristics of the CARDiovascular Outcome Trial of LINagliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA®). *Diab Vasc Dis Res* 2015;12(3):164–174.
27. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE. CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321(1):69–79.
28. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16(11):642–653.
29. Chun-Xing Li, Shuo Liang, Lingyan Gao, Hua Liu. Cardiovascular outcomes associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: A real-world systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(2):e0244689. eCollection 2021.
30. Leite KM, Long AM, Ostroff ML, Borges L, Braden G. A Review of the Renoprotective Effects of Novel Antidiabetic Agents. *J Pharm Pract* 2021;34(1):141–148.
31. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, et al. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation* 2019;139(11):1384–1395.
32. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2018;137(4):323–334.
33. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. *Am Heart J* 2018;200:83–89.
34. Bae JH, Eun-Gee Park, Kim S, Kim SM, Hahn S, Kim NH. Comparative Renal Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Individual Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2021;36(2):388–400.
35. Linong Ji, Xiaolin Dong, Yiming Li et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes in SUSTAIN China: A 30-week, double-blind, phase 3a, randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2021;23(2):404–414.
36. Mather KJ, Considine RV, Hamilton L, et al. Combination GLP-1 and Insulin Treatment Fails to Alter Myocardial Fuel Selection vs. Insulin Alone in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(9):3456–3465.
37. Zelner TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019;139(17):2022–2031.
38. Liu X, Huang J, Li J, Mao Q, He J. Effects of Liraglutide Combined with Insulin on Oxidative Stress and Serum MCP-1 and NF-κB Levels in Type 2 Diabetes. *J Coll Physicians Surg Pak* 2019;29(3):218–221.
39. Ba J, Han P, Yuan G, et al. Randomized trial assessing the safety and efficacy of sitagliptin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on sulfonylurea alone or combined with metformin. *J Diabetes* 2017(7):667–676.
40. Katsiki N, Ferrannini E. Anti-inflammatory properties of anti-diabetic drugs: A „promised land“ in the COVID-19 era? *J Diabetes Complications* 2020; 34(12): 107723. Epub 2020 Aug 26.
41. Yan Yang, Zixin Cai, Jingjing Zhang. DPP-4 inhibitors may improve the mortality of coronavirus disease 2019: A meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251916. eCollection 2021.
42. Bassendine MF, Bridge SH, McCaughan GW, Gorrell MD. COVID-19 and comorbidities: A role for dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in disease severity? *J Diabetes* 2020;12(9):649–658. Epub 2020 May 27.