

**ANDRÉ GUSTAVO DAHER VIANNA**

**BONEGLIC: UM ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO PARA COMPARAR O  
EFEITO DA VILDAGIPTINA E DA GLICLAZIDA MR POR SOBRE O  
REMODELAMENTO ÓSSEO E A VARIABILIDADE GLICÊMICA EM MULHERES  
PÓS-MENOPAUSA COM DIABETES TIPO 2.**

**CURITIBA**

**2017**

**ANDRÉ GUSTAVO DAHER VIANNA**

**BONEGLIC: UM ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO PARA COMPARAR O  
EFEITO DA VILDAGIPTINA E DA GLICLAZIDA MR SOBRE O  
REMODELAMENTO ÓSSEO E A VARIABILIDADE GLICÊMICA EM MULHERES  
PÓS-MENOPAUSA COM DIABETES TIPO 2.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná como requisito para a obtenção do título de Doutor.

**Orientador:** Prof. Dr. José Rocha Faria Neto.

**Co-orientadores:** Prof. Dr. Fellype de Carvalho Barreto e Prof<sup>a</sup>. Dra. Victória Zeghbi Cochenski Borba.

**CURITIBA**

**2017**

Dados da Catalogação na Publicação  
Pontifícia Universidade Católica do Paraná  
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR  
Biblioteca Central

V617b  
2017

Vianna, André Gustavo Daher  
Boneglic : um estudo clínico randomizado para comparar o efeito da vildagliptina e da gliclazida MR sobre o remodelamento ósseo e a variabilidade glicêmica em mulheres pós-menopausa com diabetes tipo 2 / André Gustavo Daher Vianna ; orientador, José Rocha Faria Neto ; coorientadores, Fellype de Cavalho Barreto e Victória Zeghbi Cochenski Borba. -- 2017  
124 f. : il. ; 30 cm

Tese (doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2017.  
Bibliografia: p.72-85

1. Diabetes – Tratamento. 2. Medicamentos. 3. Remodelação óssea. 4. Densidade óssea. 5. Carga glicêmica. I. Faria Neto, José Rocha. II. Barreto, Fellype de Carvalho. III. Borba, Victória Zeghbi Cochenski. IV. Pontifícia Universidade Católica Paraná. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. V. Título.

CDD 20. ed. – 616.462



PUCPR

Pontifícia Universidade Católica do Paraná

Escola de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

**ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE EXAME DE TESE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE EM NÍVEL DE DOUTORADO DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ.**

Aos dezoito dias do mês de setembro de 2017 às 09hs e 30min., realizou-se a sessão pública de Defesa de Tese "BONEGLIC: UM ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO PARA COMPARAR O EFEITO DA VILDAGIPTINA E DA GLICLAZIDA MR POR SOBRE O METABOLISMO ÓSSEO E A VARIABILIDADE GLICÊMICA EM MULHERES PÓS-MENOPAUSA COM DIABETES TIPO 2" apresentado por **André Gustavo Daher Vianna** para obtenção do título de Doutora; Área de concentração: Medicina e áreas afins.

A banca examinadora foi composta pelos seguintes membros:

| MEMBROS DA BANCA                                       | ASSINATURA |
|--------------------------------------------------------|------------|
| Prof. Dr. José Rocha Faria Neto – Presidente (PUCPR)   |            |
| Prof. Dr. Alexei Volaco (PUCPR)                        |            |
| Prof. Dr. Thyago Proença de Moraes – (PUCPR)           |            |
| Prof. Dr. João Eduardo Nunes Salles – (FCMSANTACASASP) |            |
| Profª. Drª. Carolina Aguiar Moreira (UFPR)             |            |

De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem distribuídos e que foram os seguintes:

Prof. Dr. José Rocha Faria Neto

Conceito

Aprovado

Prof. Dr. Alexei Volaco

Conceito

Aprovado

Prof. Dr. Thyago Proença de Moraes

Conceito

Aprovado

Prof. Dr. João Eduardo Nunes Salles

Conceito

Aprovado

Profª. Drª. Carolina Aguiar Moreira

Conceito

Aprovado

Parecer Final:

Aprovado

Observações da Banca Examinadora:

Prof. Dr. José Rocha Faria Neto  
Presidente da Banca Examinadora

Profª. Drª. Cristina Pellegrino Baena  
Coordenadora do PPGCS PUCPR

## **NOTA BIOGRÁFICA**

ANDRÉ GUSTAVO DAHER VIANNA é graduado em medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR) em 1999. Fez residência médica em Clínica Médica no Hospital de Clínicas da UFPR (2000-2002) e de Endocrinologia e Metabologia no Hospital Brigadeiro, do Sistema Único de Saúde de São Paulo - SP (2002-2004). Foi professor da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná entre 2012 e 2015. Atualmente é Diretor Executivo e Diretor do Núcleo de Novas Tecnologias em Diabetes do Centro de Diabetes Curitiba, no qual atua desde o ano de 2007 como médico pesquisador. Já participou de mais de 20 estudos clínicos como coordenador nacional, investigador principal e subinvestigador, além de ser responsável pela criação e desenvolvimento de 3 estudos de iniciativa do investigador. É preceptor da residência médica e da especialização em Endocrinologia e Metabologia do Hospital Nossa Senhora das Graças em Curitiba – PR desde 2015. Atua como Coordenador do Departamento de Novas Terapias da Sociedade Brasileira de Diabetes, gestão 2016-17.

*A todos os portadores de diabetes que vivem uma batalha diária para equilibrar as barreiras físicas e sociais impostas por uma doença crônica e a sua vontade genuína de viver sem limites.*

## AGRADECIMENTOS

À minha esposa Jerusa Karina Miqueloto que esteve sempre ao meu lado, que suportou as minhas ausências e que soube conciliar a sua vida médica profissional com o cuidado dos nossos filhos. Sem o seu apoio e tranquilidade transmitidos eu não conseguiria vencer. Sem o seu amor e o seu carinho eu não teria nem coragem de tentar.

Aos meus filhos Alice e João Pedro que são a razão de todo o esforço e a motivação para a minha vida. Eles compreenderam que um pai muitas vezes ausente das brincadeiras, do cinema e dos passeios é o mesmo pai que os ama, que dá a vida por eles, que não lhes deixa faltar carinho e que quer ser exemplo de trabalho, persistência e amor.

Aos meus irmãos Karina e Fábio (*in memoriam*) que foram sempre companheiros e incentivadores.

Aos meus pais Paulo e Cristina, que não deixaram faltar a estrutura, o carinho, a espiritualidade e os ensinamentos que me tornaram a pessoa que sou.

Aos meus orientadores Fellype de Carvalho Barreto, Victoria Zeghbi Cochenski Borba e José Rocha Faria Neto que estiveram ao meu lado neste meu caminho e foram fundamentais ao contribuir com os seus conhecimentos e as suas experiências para a minha maturidade científica, que ajudaram a transformar um sonho em algo concreto e que acreditaram em mim.

À querida secretária do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Jane Fábila Domênica, por estar sempre disposta a ajudar e aconselhar.

À toda banca examinadora, por ter aceito o convite e por contribuir na finalização e aperfeiçoamento deste trabalho.

À Universidade e aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, que de alguma forma, direta ou indiretamente colaboraram com este

trabalho, em especial à Prof.<sup>a</sup> Marcia Olandowski, pelos ensinamentos em bioestatística.

Aos colegas do Centro de Diabetes Curitiba (CDC) Claudio Silva de Lacerda, Emerson Cestari Marino, Luciana Muniz Pechmann, Andressa Miguel Leitão e Michelle Garcia Polesel que foram fundamentais na ajuda ao atendimento dos pacientes, na coleta dos dados e na infraestrutura da pesquisa.

À coordenadora de pesquisa do CDC Marinez Pinheiro Pugsley Jucovski que nunca mediu esforços para me ajudar na produção e execução deste trabalho.

À equipe do CDC Dediane Karger, Kelly Ferreira, Nut. Heloísa Hermann que estiveram sempre prontas para ajudar em todos os sentidos.

Ao Dr. Edgard Niclewicz, meu pai no diabetes, presidente e fundador do CDC, um visionário que criou este centro multidisciplinar e proporcionou meios para termos uma pesquisa clínica forte e bem-conceituada.

Ao amigo e colega Mauro Scharf Pinto e às equipes dos Laboratórios Frischmann-Aisengart, A+ e DAPI que proporcionaram excelentes parcerias para a realização dos exames laboratoriais e de densitometria óssea.

À Novartis Farmacêutica que acreditou e apoiou a realização deste estudo de iniciativa do investigador sem nenhuma interferência no desenho do protocolo, execução do projeto, análise dos dados ou redação do material.

*Jamais considere seus estudos como uma obrigação, mas como uma oportunidade invejável para aprender a conhecer a influência libertadora da beleza do reino do espírito, para seu próprio prazer pessoal e para proveito da comunidade à qual seu futuro trabalho pertencer.*

**Albert Einstein**

## RESUMO

**Introdução:** Os agentes antidiabéticos orais diferem não só em sua eficácia no controle do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), mas também em suas ações além do metabolismo glicêmico e na variabilidade dos níveis de glicose plasmática ao longo das 24 horas. Algumas classes de medicamentos antidiabéticos afetam o metabolismo ósseo. Esta é uma questão de relevância especial nas mulheres pós-menopausa, quando as mesmas se tornam mais propensas à incidência de osteoporose e suas complicações. As sulfoniluréias têm pouco impacto ósseo dentre os antidiabéticos orais, mas os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (iDPP-4), como a vildagliptina, podem apresentar um mecanismo fisiopatológico que pode proteger a saúde óssea. Quanto às flutuações glicêmicas agudas, sabemos que podem gerar complicações crônicas do DM2, e a alta variabilidade glicêmica pode ativar o estresse oxidativo de forma mais específica que a hiperglicemia crônica. O objetivo deste estudo foi comparar os efeitos da vildagliptina e da gliclazida de liberação modificada (MR) sobre os marcadores de remodelação óssea (BTMs), densidade mineral óssea (DMO) e variabilidade glicêmica em mulheres pós-menopausa com diabetes tipo 2 (DM2). **Métodos:** Foram incluídas mulheres pós-menopausa com DM2, em monoterapia com metformina, randomizadas para receber vildagliptina ou gliclazida MR por 12 meses. Os desfechos primários foram as variações sobre os BTMs nos meses 6 e 12 e a variabilidade glicêmica medida pela amplitude média das excursões glicêmicas (MAGE) no mês 6, em comparação com a linha-de-base. Um dos desfechos secundários foi a variação da DMO, avaliada por dupla absorção de raio-X (DXA) na coluna lombar, colo de fêmur e fêmur total, desde a linha-de-base até o mês 12. Outros desfechos secundários foram a variabilidade glicêmica e controle glicêmico medidos por sete índices adicionais da monitorização contínua de glicose (CGMS). **Resultados:** Foram incluídas 42 mulheres, sendo que 37 completaram os 12 meses de seguimento. O BTM telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo 1 sérico (CTX) aumentou  $0,001 \pm 0,153$  ng/mL no grupo vildagliptina versus  $0,008 \pm 0,060$  ng/mL no grupo gliclazida MR ( $p=0,858$ ). Observou-se resultado similar no mês 6. A osteocalcina (OC) sérica, o propeptídeo amino-terminal do procólágeno tipo 1 (P1NP) e o telopeptídeo aminoterminal do colágeno tipo 1 urinário (U-NTX) permaneceram estáveis nos 2 grupos nos meses 6 e 12, sem diferença significativa desde a linha-de-base. A DMO da coluna lombar não se alterou nos 2 grupos após 12 meses de tratamento ( $0,000 \pm 0,025$  g/cm<sup>2</sup> versus  $-0,008 \pm 0,036$ , respectivamente,  $p=0,434$ ), assim como não houve variação nos 2 grupos na DMO de colo de fêmur e fêmur total. A variabilidade glicêmica medida pelo MAGE foi reduzida pela vildagliptina e pela gliclazida MR, porém não houve diferença estatística entre os grupos em relação ao MAGE e aos outros índices de variabilidade glicêmica verificados. **Conclusões:** Os marcadores de remodelação óssea e a DMO permaneceram inalterados após 12 meses de tratamento nos dois grupos observados, sugerindo que a vildagliptina tem o mesmo perfil de segurança que a gliclazida MR sobre o metabolismo ósseo. As duas medicações foram similarmente efetivas na redução da variabilidade glicêmica medida pelo MAGE, sem diferença significativa entre elas.

**Palavras-chave:** Diabetes tipo 2, Vildagliptina, Gliclazida MR, Marcadores de Remodelação Óssea, Densidade Mineral Óssea, Variabilidade Glicêmica.

## ABSTRACT

**Background:** The oral antidiabetic therapies differ not only in their efficacy in control glucose levels, but also in their action beyond the glycemic control and over glucose fluctuation in the 24-hour period. Several antidiabetics may affect bone metabolism, a relevant issue in postmenopausal women, period when they are especially prone to develop osteoporosis and its complications. Sulfonylureas have one of the lowest impact on bone among oral antidiabetics and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors like vildagliptin have a pathophysiologic mechanism that may be protective for the bone health. Acute glucose fluctuations are an important factor to the development of chronic complications of diabetes and the high glycemic variability may activate oxidative stress more specifically than the chronic hyperglycemia. The aim of this study is to compare the effects of vildagliptin and gliclazide modified release (MR) on bone turnover markers (BTMs), bone mineral density (BMD) and glycemic variability in postmenopausal women with uncontrolled type 2 diabetes (T2D). **Methods:** Postmenopausal women with uncontrolled T2D in monotherapy with metformin were randomly allocated into vildagliptin or gliclazide MR groups for a 12-month treatment period. The primary endpoints were the change in the BTMs in months 6 and 12 compared with the baseline and the glycemic variability assessed by mean amplitude of glycemic excursions (MAGE), measured by a continuous glucose monitoring system (CGM) at baseline and month 6. One secondary endpoint was the variation in the BMD, which was assessed via dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) at the lumbar spine, femoral neck and total hip at baseline and month 12. Additional secondary endpoint were the glycemic variability and glycemic control measured by seven additional indexes measured by CGM. **Results:** Forty-two women were included and 37 completed the 12-month protocol. After a 12-month treatment, the BTM serum carboxy-terminal telopeptide of type 1 collagen (CTX) increased  $0.001 \pm 0.153$  ng/mL in the vildagliptin group versus  $0.008 \pm 0.060$  ng/mL in the gliclazide MR group ( $p=0.858$ ). Similar results were observed in month 6. The serum osteocalcin (OC), serum amino-terminal propeptide of procollagen type I (PINP) and urinary amino-terminal telopeptide of type 1 collagen (U-NTX) remained stable in both groups, and there was no statistically significant difference between the effect of vildagliptin and gliclazide MR on these variables in months 6 and 12. The lumbar spine BMD did not change in the vildagliptin or gliclazide MR groups after a 12-month treatment ( $0.000 \pm 0.025$  g/cm<sup>2</sup> versus  $-0.008 \pm 0.036$ , respectively,  $p=0.434$ ), with a similar lack of change in the femoral neck and total hip BMD values in both treatments. Glycemic variability measured by MAGE was reduced by both vildagliptin and gliclazide MR, but with there was no statistical difference between groups in MAGE and in other indexes of glycemic variability. **Conclusions:** Bone turnover markers and BMD remained unchanged after a 12-month treatment in both groups, which suggests that vildagliptin has the same safety profile as gliclazide MR on bone metabolism. Both drugs were similarly effective in reducing the glycemic variability measured by MAGE, with no significant differences between them.

**Keywords:** Type 2 Diabetes, Vildagliptin, Gliclazide MR, Bone Turnover Markers, Bone Mineral Density, Glycemic Variability

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 – O aumento do estresse oxidativo, altos níveis de glicemia, envelhecimento e a redução do remodelamento ósseo são os principais causadores do aumento da formação e do acúmulo de AGEs nos ossos. Os AGEs induzem um processo inflamatório que resulta na ativação da osteoclastogênese, disfunção dos osteoblastos e um desenvolvimento acelerado do processo de osteoporose ..... | 4  |
| Figura 2 – Relação entre a alimentação, hormônios e a massa óssea .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 10 |
| Figura 3 – O PPAR regula a diferenciação da célula-tronco mesenquimal. O PPAR regula a adipogênese e suprime a osteoblastogênese através da inibição da função do Runx2, resultando numa redução de osteoblastos na medula óssea .....                                                                                                                                                        | 13 |
| Figura 4 – O gráfico gerado pela monitorização contínua de glicose permite identificar as flutuações glicêmicas e os extremos de hiperglicemia (HIGH) e hipoglicemia (LOW) .....                                                                                                                                                                                                              | 17 |
| Figura 5 – Variabilidade glicêmica medida usando a monitorização contínua de glicemia (CGMS). A amplitude média das excursões glicêmicas (MAGE) é calculada através da media aritmética da diferença entre os picos e os nadires consecutivos (setas vermelhas), caso a diferença seja $> 1$ desvio-padrão da glicose média .....                                                             | 18 |
| Figura 6 – O sensor de glicose inserido (A); o sensor sendo colocado via aplicador (B), o equipamento CGMS-Gold (C) e a leitura dos dados num computador (D).....                                                                                                                                                                                                                             | 32 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 – Marcadores de remodelação óssea mais utilizados.....                                                                                                          | 3  |
| Tabela 2 – Medicamentos antidiabéticos .....                                                                                                                             | 5  |
| Tabela 3 – Resumo do efeito dos medicamentos antidiabéticos sobre o metabolismo ósseo .....                                                                              | 15 |
| Tabela 4 – Procedimentos do estudo .....                                                                                                                                 | 28 |
| Tabela 5 – Sumário e análise dos eventos adversos não-sérios durante o período do estudo, divididos por grupo de tratamento na população <i>intention to treat</i> ..... | 67 |
| Tabela 6 – Cronograma previsto e realizado.....                                                                                                                          | 69 |
| Tabela 7 – Desvios de protocolo.....                                                                                                                                     | 70 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|            |                                                                                        |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| ADA        | Associação Americana de Diabetes                                                       |
| AGEs       | Produtos avançados da glicação proteica                                                |
| ALT        | Alanina aminotransferase (sinônimo de TGP)                                             |
| AMP        | Adenosina monofosfato                                                                  |
| ANCOVA     | Análise de covariância                                                                 |
| AST        | Aspartato aminotransferase (sinônimo de TGO)                                           |
| BALP       | Fosfatase alcalina, fração óssea                                                       |
| BTM        | Marcadores de remodelação óssea                                                        |
| CGM / CGMS | Sistema de monitorização contínua de glicose                                           |
| CONGA      | Ação glicêmica contínua sobreposta                                                     |
| CTR        | Relatório do estudo clínico                                                            |
| CTX        | Telopectídeo carboxiterminal do colágeno tipo 1                                        |
| CV         | Coeficiente de variação                                                                |
| DM         | Diabetes <i>mellitus</i>                                                               |
| DM2        | Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2                                                        |
| DMO        | Densidade mineral óssea                                                                |
| DPP        | Dipeptidil peptidase (DPP-4)                                                           |
| DXA        | Densitometria por absorção de raio-X                                                   |
| ECG        | Eletrocardiograma                                                                      |
| FPFV       | Primeiro paciente, primeira visita                                                     |
| FPLV       | Primeiro paciente, última visita                                                       |
| FRAX       | Ferramenta para avaliação do risco de fratura ( <i>fracture-risk assessment tool</i> ) |
| FSH        | Hormônio folículo-estimulante                                                          |
| GCP        | Boas práticas clínicas ( <i>good clinical practices</i> )                              |
| GH (hGH)   | Hormônio de crescimento                                                                |
| GIP        | Polipeptídeo insulínico dependente de glicose                                          |
| GLP-1      | Peptídeo-1 similar ao glucagon                                                         |
| GLP-2      | Peptídeo-2 similar ao glucagon                                                         |
| HbA1c      | Hemoglobina glicada                                                                    |
| HDL        | Lipoproteína de alta densidade                                                         |

|               |                                                                      |
|---------------|----------------------------------------------------------------------|
| HIV           | Vírus da imunodeficiência humana                                     |
| HR-pQTC       | Tomografia computadorizada periférica quantitativa de alta resolução |
| IDF           | Federação Internacional de Diabetes                                  |
| iDPP-4        | Inibidores de DPP-4                                                  |
| IGF-1         | Fator de crescimento insulina-símile                                 |
| IMC           | Índice de massa corporal                                             |
| IMT           | Espessura íntima-média                                               |
| ITT           | Intenção de tratar ( <i>intention to treat</i> )                     |
| ITU           | Infecção do trato urinário                                           |
| LDL           | Lipoproteína de baixa densidade                                      |
| LPFV          | Último paciente, primeira visita                                     |
| LPLV          | Último paciente, última visita                                       |
| MAGE          | Amplitude média das excursões glicêmicas                             |
| MMII          | Membros inferiores                                                   |
| MODD          | Média das diferenças diárias                                         |
| MR            | <i>Modified release</i> (liberação modificada)                       |
| NTX           | Telopectídeo aminoterminal do colágeno tipo 1                        |
| OC            | Osteocalcina                                                         |
| OMS           | Organização Mundial de Saúde                                         |
| P1NP / PINP   | Propeptídeo amino-terminal do procolágeno tipo 1                     |
| PP            | <i>Per protocol</i>                                                  |
| PPAR $\gamma$ | Receptor ativador proliferador do peroxissomo gama                   |
| PTH           | Paratormônio                                                         |
| SBD           | Sociedade Brasileira de Diabetes                                     |
| SD            | Desvio padrão ( <i>standard deviation</i> )                          |
| SGLT2         | Cotransportador-2 de sódio e glicose                                 |
| SUR           | Receptor de sulfoniluréia de membrana                                |
| TCLE          | Termo de consentimento livre e esclarecido                           |
| TGO           | Transaminase glutâmico oxalacética (sinônimo de AST)                 |
| TGP           | Transaminase glutâmico pirúvica (sinônimo de ALT)                    |
| TSH           | Hormônio tireoestimulante                                            |
| TZD           | Tiazolidinediona                                                     |

U-NTX

Telopeptídeo aminoterminal do colágeno tipo 1 em urina de 24h

## SUMÁRIO

|                                                                                                                        |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO .....</b>                                                                                             | <b>1</b>  |
| 1.1 O DIABETES MELLITUS E A SAÚDE ÓSSEA.....                                                                           | 1         |
| 1.2 VISÃO GERAL DAS MEDICAÇÕES ANTIDIABÉTICAS NÃO-INSULÍNICAS<br>DISPONÍVEIS PARA O TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2..... | 5         |
| 1.2.1 A gliclazida de liberação modificada (MR) .....                                                                  | 7         |
| 1.2.2 Os hormônios entéricos (incretinas) e o seu potencial no tratamento do diabetes tipo 2<br>.....                  | 7         |
| 1.2.3 Os inibidores da enzima dipeptidil peptidase 4 (iDPP-4) no tratamento do diabetes tipo<br>2 .....                | 8         |
| 1.2.3.1 A vildagliptina .....                                                                                          | 9         |
| 1.3 POTENCIAL DOS HORMÔNIOS ENTÉRICOS NA REGULAÇÃO DO METABOLISMO<br>ÓSSEO.....                                        | 9         |
| 1.4 O EFEITO DAS MEDICAÇÕES ANTIDIABÉTICAS SOBRE OS OSSOS .....                                                        | 11        |
| 1.5 VARIABILIDADE GLICÊMICA .....                                                                                      | 16        |
| <b>2. OBJETIVOS .....</b>                                                                                              | <b>20</b> |
| 2.1 OBJETIVO PRIMÁRIOS .....                                                                                           | 20        |
| 2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....                                                                                         | 20        |
| 2.3 VARIÁVEIS SECUNDÁRIAS DE CONTROLE GLICÊMICO .....                                                                  | 20        |
| 2.4 VARIÁVEIS SECUNDÁRIAS DE SEGURANÇA.....                                                                            | 20        |
| 2.5 HIPÓTESE .....                                                                                                     | 21        |
| <b>3. METODOLOGIA .....</b>                                                                                            | <b>22</b> |
| 3.1 DESENHO DO ESTUDO .....                                                                                            | 22        |
| 3.2 FINANCIAMENTO .....                                                                                                | 22        |
| 3.3 CÁLCULO AMOSTRAL .....                                                                                             | 22        |
| 3.4 ÉTICA .....                                                                                                        | 23        |
| 3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....                                                                                        | 24        |
| 3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....                                                                                        | 25        |
| 3.7 RANDOMIZAÇÃO .....                                                                                                 | 26        |
| 3.8 CEGAMENTO .....                                                                                                    | 26        |
| 3.9 INTERVENÇÃO: TRATAMENTO DAS PACIENTES.....                                                                         | 26        |
| 3.10 PROCEDIMENTO DE VISITAS E DO ESTUDO .....                                                                         | 27        |
| 3.11 COLETA DOS DADOS CLÍNICOS, MÉTODOS LABORATORIAIS, DE IMAGEM E DE<br>MONITORIZAÇÃO GLICÊMICA .....                 | 29        |
| 3.12 GERENCIAMENTO DO BANCO DE DADOS E CONTROLE DE QUALIDADE.....                                                      | 32        |
| 3.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....                                                                                         | 32        |

|                                                                                                                        |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>4. ARTIGOS .....</b>                                                                                                | <b>34</b>  |
| <b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>                                                                                   | <b>65</b>  |
| 5.1 EVENTOS ADVERSOS .....                                                                                             | 65         |
| 5.1.1 Sumario dos eventos adversos .....                                                                               | 66         |
| 5.1.2 Análise dos eventos adversos .....                                                                               | 66         |
| 5.1.3 Eventos adversos sérios .....                                                                                    | 67         |
| 5.2 MUDANÇAS NA CONDUÇÃO DO ESTUDO OU ANÁLISES PLANEJADAS .....                                                        | 68         |
| 5.3 DESVIOS DE PROTOCOLO .....                                                                                         | 69         |
| 5.4 CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS .....                                                                                     | 70         |
| <b>6. CONCLUSÕES .....</b>                                                                                             | <b>71</b>  |
| <b>7. REFERÊNCIAS .....</b>                                                                                            | <b>72</b>  |
| <b>ANEXO A – PRODUÇÃO CIENTÍFICA RELACIONADA .....</b>                                                                 | <b>86</b>  |
| <b>ANEXO B – CONSORT <i>CHECKLIST</i> .....</b>                                                                        | <b>87</b>  |
| <b>ANEXO C – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA .....</b>                                                                    | <b>89</b>  |
| <b>ANEXO D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....</b>                                                      | <b>91</b>  |
| <b>ANEXO E – CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS NA LINHA DE BASE,<br/>DIVIDIDAS POR GRUPO DE TRATAMENTO .....</b> | <b>105</b> |
| <b>ANEXO F – DOCUMENTAÇÃO E NOTIFICAÇÃO DO EVENTO ADVERSO SÉRIO<br/>NÚMERO I .....</b>                                 | <b>106</b> |
| <b>ANEXO G – DOCUMENTAÇÃO E NOTIFICAÇÃO DO EVENTO ADVERSO SÉRIO<br/>NÚMERO II .....</b>                                | <b>120</b> |

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 O DIABETES MELLITUS E A SAÚDE ÓSSEA

A osteoporose e o diabetes *mellitus* (DM) atingiram proporções epidêmicas e criaram uma preocupação importante em nível de saúde pública. A prevalência das duas condições é alarmante e estima-se que até 50% da população de idosos seja portadora de osteoporose e até 20% dos adultos apresentem diabetes ou prediabetes<sup>1</sup>.

O DM é uma doença crônica que atinge 415 milhões de adultos em todo o mundo, conforme dados de 2015 da *International Diabetes Federation* (IDF). Isso significa dizer que 1 em cada 11 adultos é portador de DM<sup>2</sup>.

Os pacientes com DM2 têm um risco aumentado de morbidade e mortalidade prematuras devido à doença macrovascular, retinopatia, nefropatia e neuropatia. Também há um aumento progressivo das evidências que sugerem que o DM2 é também um fator de risco independente para fraturas por fragilidade em locais como o quadril, coluna, antebraço distal entre outros. Recentemente o esqueleto foi reconhecido como outro tecido-alvo sujeito às complicações do diabetes<sup>3</sup>.

O envelhecimento, a deficiência estrogênica e as doenças metabólicas afetam negativamente a massa e/ou a qualidade óssea, levando ao desenvolvimento da osteoporose e aumentando o risco de fraturas. A osteoporose é a doença óssea mais importante nos pacientes com DM2 e ambas dividem algumas características, como a predisposição genética e certos mecanismos moleculares. A superposição dos mecanismos moleculares que controlam a homeostase óssea e o metabolismo energético cria uma possibilidade para que o DM2 e também certas terapias antidiabéticas possam afetar o esqueleto<sup>4</sup>.

Mulheres com DM2 apresentam um risco aumentado entre 1,2 e 1,7 vezes de sofrer fraturas de quadril, quando comparadas a mulheres não-diabéticas<sup>3,5-7</sup>. Há também um aumento na incidência de fraturas em coluna e em ossos periféricos<sup>8</sup>. Pacientes com DM2 também apresentam uma redução da resistência óssea e a presença de DM2 por muitos anos predispõe ao desenvolvimento de complicações como a retinopatia e a polineuropatia, o que aumenta ainda mais a incidência de quedas e consequentemente a ocorrência de fraturas<sup>3,9,10</sup>. O *odds ratio* para morte

pós-fratura em diabéticos foi de 1,27 quando comparados aos seus pares sem diabetes<sup>7</sup>.

Os efeitos deletérios do DM sobre ossos ocorrem devido ao próprio diabetes *per se*, pois, tanto os altos quanto os baixos níveis de insulina e glicose podem causar efeitos diretos no metabolismo ósseo<sup>11</sup>. Os altos níveis de glicose aumentam a diferenciação e a fusão dos osteoclastos, resultando num ambiente mais propenso à reabsorção óssea<sup>12</sup>.

Os pacientes diabéticos tipo 2 apresentam densidade mineral óssea (DMO) paradoxalmente similar ou aumentada em relação aos seus controles sem diabetes, porém há diferenças encontradas na qualidade óssea entre os pacientes com DM2 e os não-diabéticos<sup>13-16</sup>. Desta forma, o maior risco de fraturas em pacientes diabéticos não parece estar relacionado com alterações densitométricas. A ferramenta para avaliação do risco de fraturas (FRAX), assim como a densitometria óssea, também não é suficiente para estimar o risco de fraturas em pacientes diabéticos<sup>16</sup>.

Diversas análises utilizando a tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta-resolução (HR-pQTC) demonstraram índices preservados de microarquitetura trabecular, porém há um aumento na porosidade cortical entre os pacientes com DM2 quando comparados aos seus controles<sup>8,17</sup>.

Nos pacientes com DM2, a histomorfometria óssea demonstrou claramente uma redução na espessura do osso cortical e trabecular, acompanhada de uma diminuição da remodelação óssea. Essa redução na remodelação também foi demonstrada por marcadores bioquímicos, concluindo-se que fenótipo esquelético do DM2 parece de fato ser caracterizado por uma baixa remodelação óssea<sup>18</sup>.

Atualmente a DMO é considerada padrão-ouro para o diagnóstico da osteoporose pela Organização Mundial da Saúde (OMS), mas a sua baixa sensibilidade pode acarretar na perda de alguns diagnósticos caso seja utilizada isoladamente. Durante a última década houve um progresso considerável na identificação e caracterização de biomarcadores específicos que auxiliam no manejo da doença osteometabólica, os chamados marcadores de remodelação óssea (BTMs)<sup>19</sup>. Recomendações recentes do *Bone Marker Standards Working Group* propuseram uma padronização para as pesquisas utilizando um marcador específico de reabsorção óssea (CTX – telopeptídeo carboxi-terminal do colágeno tipo 1) e outro específico de formação óssea (P1NP – propeptídeo amino-terminal do

procolágeno tipo 1)<sup>20</sup>. Esses marcadores, em conjunto com a DMO, ajudam a caracterizar melhor a evolução e as condições que interferem no metabolismo ósseo<sup>19</sup>.

Atualmente, os BTMs mais utilizados são aqueles que apresentam maior sensibilidade e especificidade para detectar alterações da formação ou reabsorção óssea (tabela 1).

**Tabela 1** – Marcadores de remodelação óssea mais utilizados

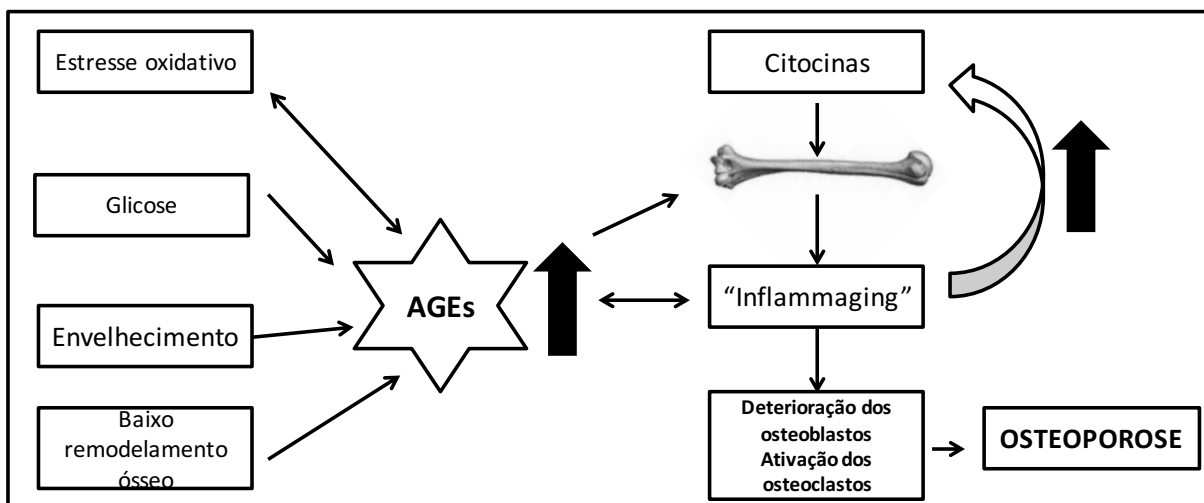
| <b>Marcadores de formação óssea</b>                     | <b>Marcadores de reabsorção óssea</b>                  |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Fosfatase alcalina, fração óssea (BALP)                 | Telopeptídeo carboxi-terminal do colágeno tipo 1 (CTX) |
| Propeptídeo amino-terminal do procolágeno tipo 1 (P1NP) | Telopeptídeo amino-terminal do colágeno tipo 1 (NTX)   |
| Osteocalcina (OC)                                       |                                                        |

Fonte: o autor.

Alguns estudos demonstram que os pacientes com DM2 apresentam redução nos níveis dos marcadores de remodelação óssea, como a OC, o P1NP, a BALP, o CTX e o NTX urinário (U-NTX)<sup>8,14</sup>. Em mulheres tratadas para osteoporose, a alteração nos níveis de OC e U-NTX ao longo do tratamento parece predizer o aumento ou a diminuição da DMO e define melhor a redução do risco de fraturas do que a própria alteração percentual da DMO<sup>21,22</sup>.

A hiperglicemia também é capaz de atingir a matriz orgânica dos ossos através do acúmulo de produtos avançados da glicação proteica (AGEs)<sup>23,24</sup>. O acúmulo dos AGEs nos ossos induz a formação de ligações covalentes com o colágeno e outras proteínas ósseas, afetando as propriedades mecânicas do tecido e prejudicando a remodelação óssea, o que favorece o desenvolvimento de osteoporose (figura 1). O resultado é a formação de um osso mais frágil e mais sujeito a fraturas<sup>25,26</sup>.

**Figura 1** – O aumento do estresse oxidativo, altos níveis de glicemia, envelhecimento e a redução do remodelamento ósseo são os principais causadores do aumento da formação e do acúmulo de AGEs nos ossos. Os AGEs induzem um processo inflamatório que resulta na ativação da osteoclastogênese, disfunção dos osteoblastos e um desenvolvimento acelerado do processo de osteoporose



Adaptado de Sanguineti et al<sup>25</sup>.

Outros componentes séricos relacionados ao remodelamento ósseo também parecem estar reduzidos no DM2, entre eles o paratormônio (PTH) e o fator de crescimento insulina-símile (IGF-1)<sup>27-29</sup>.

O IGF-1 é um determinante da massa óssea e seus níveis tendem a se reduzir com a idade, com a menopausa e na presença de doenças crônicas. Baixos níveis de IGF-1 estão associados a uma maior incidência de fraturas<sup>28,29</sup>.

Mais recentemente, estuda-se a via Wnt/ $\beta$ -catenina como uma via essencial para a osteogênese normal e que é modulada por vários fatores, entre eles a esclerostina. Esta provoca uma redução da sinalização Wnt, diminuição da osteoblastogênese e da formação óssea. Alguns estudos demonstraram que anticorpos anti-esclerostina podem ajudar a tratar a baixa massa óssea em modelos animais e humanos<sup>28,30,31</sup>. Diversas evidências sugerem que os níveis de esclerostina estão aumentados no DM2 e possuem correlação com a duração da doença e com os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c)<sup>28,32-34</sup>.

## 1.2 VISÃO GERAL DAS MEDICAÇÕES ANTIDIABÉTICAS NÃO-INSULÍNICAS DISPONÍVEIS PARA O TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2

O tratamento do DM2 evoluiu nas últimas duas décadas com o desenvolvimento de novas classes terapêuticas. Cada classe de medicação possui um alvo dentro da fisiopatologia da doença e a tabela 2 apresenta resumidamente cada classe de medicação disponível e suas principais características<sup>35</sup>.

**Tabela 2 – Medicamentos antidiabéticos**

| Medicamentos (posologia mínima e máxima em mg)                                                                                                                                      | Mecanismo de ação                                                                                     | Redução da glicemia de jejum (mg/dL) | Redução de HbA1c (%) | Contraindicações                                                              | Efeitos colaterais                                                                                                  | Outros efeitos benéficos                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sulfonilureias</b>                                                                                                                                                               |                                                                                                       |                                      |                      |                                                                               |                                                                                                                     |                                                                                                                                             |
| Clorpropamida (125 a 500)<br>Glibenclamida (2,5 a 20)<br>Glipizida (2,5 a 20)<br>Gliclazida (40 a 320)<br>Gliclazida MR (30 a 120)<br>Glimepirida (1 a 8)<br>Uma a duas tomadas/dia | Aumento da secreção de insulina                                                                       | 60 a 70                              | 1,5 a 2              | Gravidez, insuficiência renal ou hepática                                     | Hipoglicemia e ganho ponderal (clorpropamida não protege contra retinopatia)                                        | -                                                                                                                                           |
| <b>Metiglinidas</b>                                                                                                                                                                 |                                                                                                       |                                      |                      |                                                                               |                                                                                                                     |                                                                                                                                             |
| Repaglinida (0,5 a 16)<br>Nateglinida (120 a 360)<br>Três tomadas/dia                                                                                                               | Aumento da secreção de insulina                                                                       | 20 a 30                              | 1 a 1,5              | Gravidez                                                                      | Hipoglicemia e ganho ponderal discreto                                                                              | Redução do espessamento médio intimal carotídeo (repaglinida)                                                                               |
| <b>Biguanidas</b>                                                                                                                                                                   |                                                                                                       |                                      |                      |                                                                               |                                                                                                                     |                                                                                                                                             |
| Metformina (1.000 a 2.550)<br>Duas a três tomadas/dia<br>Metformina XR (1.000 a 2.550)<br>Duas a três tomadas/dia                                                                   | Reduz a produção hepática de glicose com menor ação sensibilizadora da ação insulínica                | 60 a 70                              | 1,5 a 2              | Gravidez, insuficiências renal, hepática, cardíaca, pulmonar e acidose grave  | Desconforto abdominal, diarreia<br>A apresentação de liberação prolongada (XR) causa menos efeitos gastrintestinais | Diminuição de eventos cardiovasculares<br>Prevenção de DM2<br>Melhora do perfil lipídico<br>Diminuição do peso                              |
| <b>Inibidores da alfa glicosidase</b>                                                                                                                                               |                                                                                                       |                                      |                      |                                                                               |                                                                                                                     |                                                                                                                                             |
| Acarbose (50 a 300)<br>Três tomadas/dia                                                                                                                                             | Retardo da absorção de carboidratos                                                                   | 20 a 30                              | 0,5 a 0,8            | Gravidez                                                                      | Meteorismo, flatulência e diarreia                                                                                  | Diminuição de eventos cardiovasculares<br>Prevenção de DM2<br>Redução do espessamento médio intimal carotídeo<br>Melhora do perfil lipídico |
| <b>Glitazonas</b>                                                                                                                                                                   |                                                                                                       |                                      |                      |                                                                               |                                                                                                                     |                                                                                                                                             |
| Pioglitazona (15 a 45)<br>Uma tomada/dia                                                                                                                                            | Aumento da sensibilidade à insulina em músculo, adipócito e hepatócito (sensibilizadores da insulina) | 35 a 65*                             | 0,5 a 1,4*           | Insuficiência cardíaca classes III e IV<br>Insuficiência hepática<br>Gravidez | Retenção hídrica, anemia, ganho ponderal, insuficiência cardíaca e fraturas                                         | Prevenção de DM2<br>Redução do espessamento médio intimal carotídeo<br>Melhora do perfil lipídico<br>Redução da gordura hepática            |

**Tabela 2 – Medicamentos antidiabéticos (continuação)**

| Medicamentos (posologia mínima e máxima em mg)                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Mecanismo de ação                                                                                     | Redução da glicemia de jejum (mg/dL) | Redução de HbA1c (%) | Contraindicações                                                                                                                                                                                                                                                           | Efeitos colaterais                                                                                                      | Outros efeitos benéficos                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gliptinas (inibidores da DPP-4)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                       |                                      |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                         |                                                                                                                     |
| Sitagliptina (50 ou 100)<br>Uma ou duas tomadas/dia<br>Vildagliptina (50)<br>Duas tomadas/dia<br>Saxagliptina (2,5 ou 5)<br>Uma tomada/dia<br>Linagliptina (5)<br>Uma tomada/dia<br>Alogliptina (6,25 ou 12,5 ou 25)<br>Uma tomada/dia                                                                                                 | Aumento do nível de GLP-1, com aumento da síntese e secreção de insulina, além da redução de glucagon | 20*                                  | 0,6 a 0,8            | Hipersensibilidade aos componentes do medicamento                                                                                                                                                                                                                          | Os eventos adversos mais comuns verificados nos ensaios clínicos foram faringite, infecção urinária, náuseas e cefaleia | Aumento da massa de células beta em modelos animais<br>Segurança e tolerabilidade<br>Efeito neutro no peso corporal |
| <b>Mimético e análogos do GLP-1</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                       |                                      |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                         |                                                                                                                     |
| Exenatida (5 e 10 mcg)<br>Uma injeção antes do desjejum e outra antes do jantar SC<br>Liraglutida (0,6, 1,2 e 1,8)<br>Uma injeção ao dia sempre no mesmo horário SC, independentemente do horário da refeição<br>Lixisenatida (10 e 20 mcg)<br>Uma injeção ao dia sempre no mesmo horário SC, independentemente do horário da refeição | Efeitos anteriormente relatados em resposta à dose farmacológica do análogo do GLP-1 com ação         | 30*                                  | 0,8 a 1,2            | Hipersensibilidade aos componentes do medicamento                                                                                                                                                                                                                          | Hipoglicemia, principalmente quando associado a secretagogos<br>Náuseas, vômitos e diarreia                             | Aumento da massa de células beta em modelos animais<br>Redução de peso<br>Redução da pressão arterial sistólica     |
| <b>Inibidores da SGLT2</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                       |                                      |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                         |                                                                                                                     |
| Dapagliflozina (5 a 10)<br>1 vez/dia, em qualquer horário<br>Empagliflozina (10 a 25)<br>1 vez/dia, em qualquer horário<br>Canagliflozina (100 a 300)<br>1 vez/dia, em qualquer horário                                                                                                                                                | Inibidor de SGLT2<br>Em túbulo proximal renal                                                         | 30*                                  | 0,5 a 1              | Não deve ser usado em pacientes com disfunção renal moderada a grave (com taxa de filtração glomerular estimada persistentemente inferior a 45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> – MDRD ou depuração de creatinina persistentemente menor ou igual a 60 mg/min – Cockcroft-Gault) | Infecção genital<br>Infecção urinária<br>Poliúria                                                                       | Perda de peso<br>Redução de PAS                                                                                     |

\* Reduções médias da glicemia de jejum e da HbA1c para monoterapia. No caso de terapia combinada, pode ocorrer efeito sinérgico, com potencialização da redução dos níveis glicêmicos.

Adaptada de Nathan DM, Buse JB, Davidson MR *et al.* Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care.* 2009, 32(1): 193-203.

DM2: diabetes mellitus tipo 2; DPP-4: dipeptidil peptidase-4; GLP-1: *glucagon-like peptide-1*; HbA1c: hemoglobina glicada; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; PAS: pressão arterial sistólica; SC: via subcutânea; SGLT2: cotransportador sódio/glicose 2.

Fonte: Adolfo Milech et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016<sup>35</sup>.

### 1.2.1 A gliclazida de liberação modificada (MR)

A gliclazida MR é um agente antidiabético da classe das sulfoniluréias. A ação hipoglicemiante da gliclazida MR se dá através de uma melhora da secreção insulínica a partir das células-beta funcionantes do pâncreas<sup>36-38</sup>. A medicação potencializa a liberação da insulina e melhora também a dinâmica deste hormônio. O efeito se dá através do receptor SUR1 das células beta-pancreáticas, como todas as sulfoniluréias, porém uma via alternativa dependente de AMP cíclico parece potencializar e modular o efeito secretor de insulina<sup>39</sup>.

Os principais efeitos observados após a administração de gliclazida MR são:

- Redução consistente e significativa da glicemia de jejum;
- Redução maior do que 1 ponto percentual na média da HbA1c;
- Inibição entre 12 e 27% no aumento glicêmico após uma refeição padrão ou uma carga oral de glicose<sup>36-38</sup>.

Os eventos adversos mais frequentes são as hipoglicemias leves. Podem ocorrer hipoglicemias severas, que podem mimetizar desordens do sistema nervoso central. Nos estudos de longa duração, o percentual de pacientes que apresentam episódios hipoglicêmicos com a gliclazida MR é de 11,6%<sup>36-38</sup>.

A gliclazida MR é uma sulfoniluréia altamente potente e seletiva, sendo considerada uma referência dentro da sua classe, devido ao seu menor risco de hipoglicemias em comparação com outras sulfoniluréias<sup>40</sup> e por não aumentar a mortalidade cardiovascular, conforme demonstrado pelos estudos ADVANCE e ADVANCE-ON<sup>41,42</sup>.

### 1.2.2 Os hormônios entéricos (incretinas) e o seu potencial no tratamento do diabetes tipo 2

Os hormônios incretina são hormônios gastrointestinais que aumentam a secreção de insulina em resposta à estimulação entérica. Os 2 principais hormônios incretina são o peptídeo-1 similar ao glucagon (GLP-1) e o polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP). Estes hormônios contribuem para o

controle das excursões pós-prandiais da glicose através de um mecanismo que depende dos níveis de glicose plasmática. Além de aumentar a liberação de insulina pós-prandial, o GLP-1 reduz a liberação de glucagon das células- $\alpha$  pancreáticas, assim reduzindo a produção de glicose hepática. Este efeito também é dependente da glicose, de tal modo que quando a glicose plasmática está normal ou baixa, a resposta contrarreguladora da liberação de glucagon não é prejudicada<sup>43-48</sup>.

O GLP-1 também contribui para uma redução da velocidade de esvaziamento gástrico, desta forma reduz pico hiperglicêmico pós-prandial decorrente da rápida absorção dos carboidratos ingeridos<sup>44</sup>.

O GLP-1 demonstrou ter um grande efeito insulínico e por isso as suas propriedades terapêuticas são muito exploradas no DM2<sup>43</sup>. Agonistas do receptor GLP-1 são amplamente utilizados na terapêutica do DM2 com efeito anti-hiperglicêmico e também promovem uma redução do apetite e da ingestão calórica, induzindo uma perda de peso corporal<sup>49</sup>. Não há terapia agonista de GIP disponível atualmente, apesar do grande potencial insulínico e hipoglicêmico dessa incretina.

### 1.2.3 Os inibidores da enzima dipeptidil peptidase 4 (iDPP-4) no tratamento do diabetes tipo 2

A dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) é uma enzima complexa que existe na forma de uma peptidase ancorada na superfície da membrana celular e que transmite sinais para o meio intracelular através de uma cauda curta intracelular. Há também uma forma menor e solúvel da DPP-4 presente na circulação sanguínea. Tanto o GLP-1 quanto o GIP são substratos endógenos para a DPP-4 e a inibição química da DPP-4 ou a sua inativação genética resultam em aumento nos níveis de GLP-1 e GIP intactos bioativos. A inibição sustentada da DPP-4 provoca redução da glicemia através do aumento da secreção de insulina e inibição da secreção do glucagon<sup>50</sup>.

Dados pré-clínicos e pós-comercialização sugerem que a inibição altamente seletiva da DPP-4 representa uma estratégia efetiva e segura para o tratamento do DM2. As medicações dessa classe mais amplamente disponíveis no mercado mundial são a sitagliptina, saxagliptina, alogliptina, linagliptina e vildagliptina, sendo que as diferenças observadas de eficácia terapêutica e de segurança são pequenas entre elas.

### 1.2.3.1 A vildagliptina

A vildagliptina é um inibidor altamente potente, seletivo, reversível e competitivo da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4). Ao inibir a enzima DPP-4, a vildagliptina potencializa as concentrações de GLP-1 endógeno ativo, aumentando o mecanismo fisiológico da secreção de insulina e reduzindo a liberação de glucagon, assim reduzindo os níveis de glicose pós-prandial e em jejum nos pacientes com diabetes tipo 2<sup>51</sup>.

Os estudos clínicos nos programas com a vildagliptina associados aos resultados dos estudos de farmacologia clínica providenciam suporte para a dose oral de vildagliptina 50mg duas vezes ao dia em ampla faixa de pacientes com diabetes tipo 2, quer como uma monoterapia, como adição em terapia com outros antidiabéticos orais ou insulina<sup>50, 52-55</sup>.

## 1.3 POTENCIAL DOS HORMÔNIOS ENTÉRICOS NA REGULAÇÃO DO METABOLISMO ÓSSEO

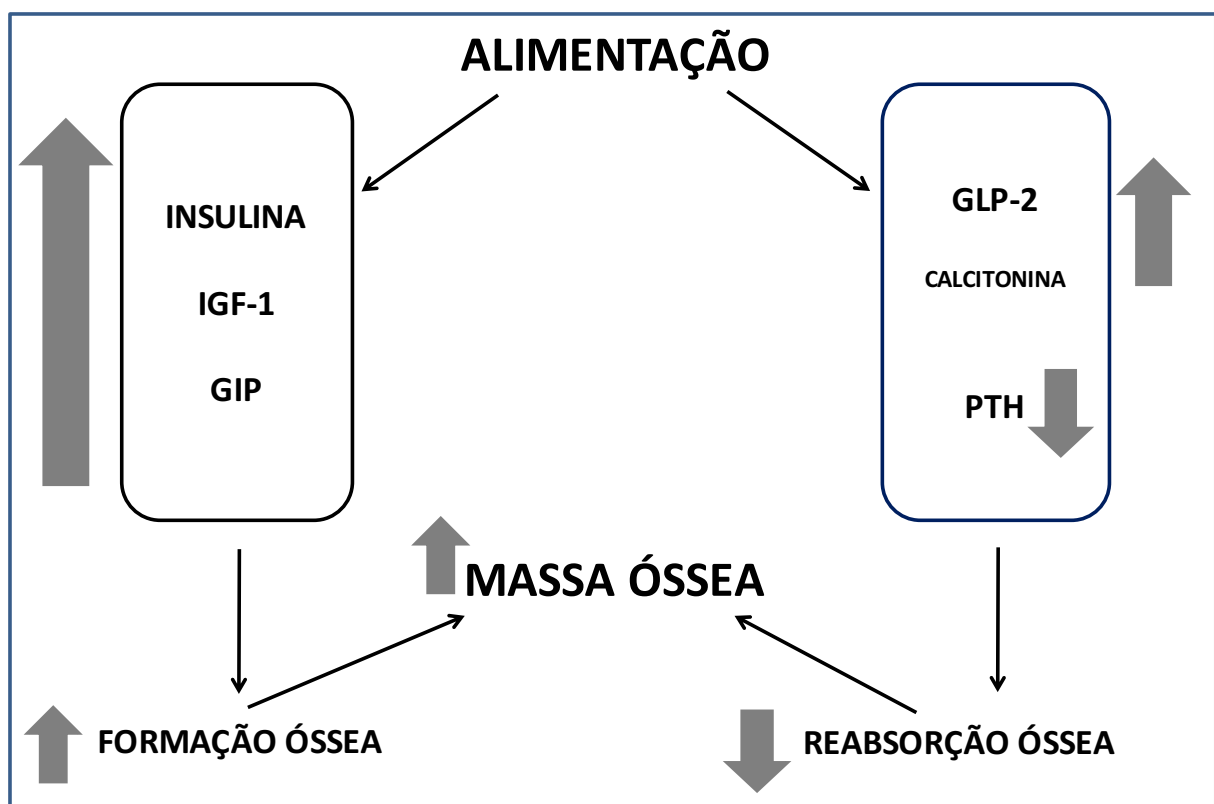
Hipóteses afirmam que os inibidores da DPP-4, como a vildagliptina podem produzir efeitos positivos sobre os ossos devido à regulação de múltiplos hormônios intestinais como o GIP e o GLP-2, conhecidos por aumentar a formação óssea e/ou prevenir a reabsorção óssea<sup>56-58</sup> (figura 2). O receptor de GIP é expresso nos osteoblastos e o GIP aumenta a expressão do colágeno tipo 1 e da atividade da fosfatase alcalina em células osteoblasto-símbles. Receptores de GIP também foram encontrados em osteoclastos e o GIP inibe a reabsorção óssea *in vitro*. Camundongos com *knock-out* do receptor para GIP exibem uma baixa massa óssea devido a uma redução na formação e um aumento na reabsorção óssea<sup>59-63</sup>.

O peptídeo glucagon-símile 2 (GLP-2) também é um hormônio entérico secretado em resposta à ingestão alimentar e tem sido implicado como um mediador dos efeitos dos nutrientes na remodelação óssea. Testes de tolerância com refeição mista demonstraram um aumento de GLP-2 e uma consequente redução nos níveis do marcador ósseo CTX<sup>64</sup>. A administração exógena de GLP-2 reduziu os marcadores de reabsorção óssea séricos e urinários e aumentou a DMO de quadril de forma dose-dependente em mulheres pós-menopausa<sup>65,66-69</sup>. O GLP-2 não provoca alteração nos níveis dos marcadores de formação óssea, sugerindo uma

dissociação entre a formação e a reabsorção óssea durante o tratamento experimental<sup>70</sup>. O GLP-2 também é um substrato da DPP-4 e a inibição desta enzima promove aumento nos seus níveis séricos.

O papel esquelético do peptídeo glucagon similar 1, GLP-1, cossecretado com o GLP-2, é menos entendido. Porém, receptores de GLP-1 são expressos nas células-C tireoidianas de roedores e o GLP-1 aumenta a expressão gênica e a secreção de calcitonina em camundongos e ratos. Camundongos com *knockout* do gene do receptor de GLP-1 exibem osteopenia cortical e baixos níveis de calcitonina, sugerindo que o GLP-1 pode ter um efeito indireto no metabolismo ósseo dos roedores, possivelmente através de uma via mediada pela calcitonina<sup>71,72</sup>. Medicamentos análogos de GLP-1 não afetaram a densidade mineral óssea em estudos prévios<sup>73-75</sup>. O conjunto de dados de estudos clínicos disponíveis até o momento é insuficiente para definir o verdadeiro papel das medicações incretínicas sobre a DMO e o risco de fraturas<sup>76</sup>.

**Figura 2** – Relação entre a alimentação, hormônios e a massa óssea



Abreviaturas: IGF-1 *insulin-like growth factor-1*, GIP *glucose-dependent insulintropic peptide*, GLP-2 *glucagon-like peptide-2*, PTH *parathyroid hormone*.

Adaptado de Reid et al <sup>77</sup>.

Camundongos fêmeas tratadas com sitagliptina, um inibidor de DPP-4, exibiram melhoras significativas na DMO vertebral e na arquitetura trabecular. Esses efeitos benéficos não foram observados nos camundongos machos. A avaliação estrutural óssea dos animais estudados sugeriu que a inibição da atividade da DPP-4 reduz a taxa de reabsorção óssea. A administração de GLP-2 foi associada com uma supressão aguda na reabsorção óssea baseada na avaliação de marcadores ósseos<sup>73</sup>.

A reabsorção óssea suprimida permite mais tempo para uma mineralização óssea secundária, resultando num osso mais mineralizado<sup>20,21</sup>. Outra explicação para a mineralização pode ser a ação do GIP na melhora da deposição de cálcio nos ossos<sup>60</sup>.

Como não se pode excluir completamente a possibilidade dos efeitos ósseos observados com a sitagliptina serem decorrentes de efeitos ósseos independentes da inibição da DPP-4, atribuir os resultados dos estudos prévios à propriedade de inibição da DPP-4 requer estudos com outros inibidores de DPP-4 com estrutura química distinta.

#### 1.4 O EFEITO DAS MEDICAÇÕES ANTIDIABÉTICAS SOBRE OS OSSOS

Atualmente, não dispomos de grande quantidade de estudos que comparem os efeitos ósseos dos antidiabéticos orais. Porém, diversas evidências mostram que os efeitos sobre a densidade mineral óssea, incidência de fraturas e sobre os marcadores de remodelação óssea podem ser diferentes, na dependência da classe de antidiabéticos estudada.

Há poucos dados de literatura que exploram os potenciais efeitos da metformina e das sulfoniluréias sobre os ossos. Os resultados de um estudo *in vitro* sugerem que a metformina pode estimular a proliferação de osteoblastos, pois a medicação foi capaz de aumentar os níveis de fosfatase alcalina e colágeno tipo-1 em células osteoblasto-símiles<sup>78</sup>. Achados de um estudo caso-controle com 124.655 pacientes com fraturas e 373.962 controles da população geral sugerem que as sulfoniluréias, mas não a metformina, podem reduzir o risco de fratura e contrabalancear o efeito negativo que o DM2 provoca sobre os ossos<sup>11,79</sup>. Achados do estudo ADOPT mostram uma tendência, embora não significativa, de que os

usuários da sulfoniluréia glibenclamida apresentem um risco de fratura menor do que aqueles usuários de metformina. O mesmo estudo demonstrou o dobro de risco de fraturas nos usuários de rosiglitazona, uma TZD, quando comparados à metformina e à sulfoniluréia<sup>11,80</sup>.

Sob esta perspectiva de segurança óssea, a metformina e as sulfoniluréias parecem mesmo superiores às TZDs<sup>81-83</sup>. A avaliação de uma coorte prospectiva de 84.339 pacientes canadenses, demonstrou um risco 28% maior de os pacientes tratados com TZDs desenvolverem fraturas periféricas (membros inferiores ou superiores), quando comparados com aqueles que receberam sulfoniluréias<sup>84</sup>. Outro estudo observacional concluiu que o tratamento com TZDs, mas não com metformina, esteve associado a uma maior incidência de fraturas<sup>85</sup>. Diversos estudos randomizados demonstraram que as TZDs reduzem a densidade mineral óssea e aumentam o risco de fraturas, principalmente de quadril e de punho. A causa é possivelmente uma redução no processo de formação óssea desencadeado por esta classe terapêutica<sup>11,86-94</sup>. Um estudo com 50 mulheres, controlado por placebo, demonstrou que 8mg de rosiglitazona foram capazes de proporcionar uma redução de 13% e 10%, respectivamente, nos marcadores de formação óssea P1NP e OC, sem alteração no marcador de reabsorção óssea CTX<sup>88</sup>.

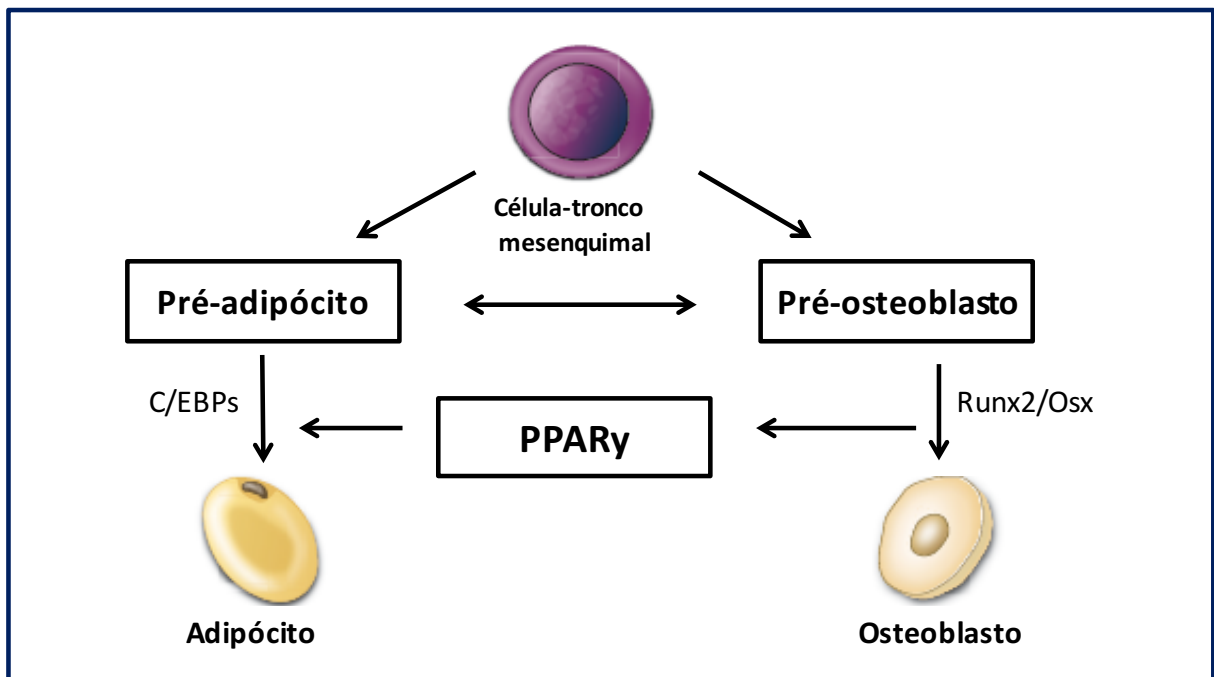
Outra publicação demonstrou efeito da rosiglitazona e o da glibenclamida, uma sulfoniluréia, durante 12 meses nos marcadores ósseos em pacientes com diabetes tipo 2. Os resultados sugeriram que as mudanças na reabsorção óssea podem ser ao menos parcialmente responsáveis pelo aumento no risco de fraturas em mulheres que usam tiazolidinedionas<sup>82</sup>.

Uma possível explicação para a perda óssea induzida pelas TZDs é a de que os osteoblastos e os adipócitos da medula óssea são derivados de um mesmo progenitor mesenquimal. As TZDs promovem uma supressão da diferenciação para osteoblasto, favorecendo um aumento na quantidade de adipócitos e uma menor formação óssea (figura 3)<sup>90,94</sup>.

A mais nova classe de antidiabéticos orais disponível é o grupo dos inibidores do cotransportador-2 de sódio glicose (SGLT2). A inibição desse cotransportador em nível renal promove a redução dos níveis glicêmicos por indução de glicosúria. Pertencem à classe os antidiabéticos orais canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina, além de outras drogas ainda em fase de pesquisa. Devido ao seu

mecanismo de ação, as medicações pertencentes à classe poderiam afetar o transporte tubular renal de minerais relacionados ao metabolismo ósseo<sup>95</sup>.

**Figura 3** – O PPAR $\gamma$  regula a diferenciação da célula-tronco mesenquimal. O PPAR $\gamma$  também regula a adipogênese e suprime a osteoblastogênese através da inibição da função do Runx2, resultando numa redução de osteoblastos na medula óssea



Abreviaturas: C/EBPs CCAAT/enhancer binding proteins; Osx osterix; Runx2 runt-related transcription factor 2. Adaptado de Kawai et al<sup>96</sup>.

Dados obtidos de ratos diabéticos sugerem que a canagliflozina poderia aumentar a reabsorção óssea e provocar alterações detrimenais na diáfise óssea<sup>95</sup>. Uma análise de um conjunto de estudos de fase 3 e 4, totalizando 10.194 pacientes, comparou usuários canagliflozina com pacientes que usaram comparadores ativos ou placebo em relação ao risco de fraturas. Neste estudo, usuários de canagliflozina apresentaram um risco significativamente maior de fraturas (2,7% *versus* 1,9%)<sup>97</sup>. Esse risco aumentado pode ser explicado em parte por uma pequena redução na DMO de fêmur total e um aumento nos marcadores de reabsorção e de formação óssea, demonstrados em protocolo randomizado e duplo-cego de 104 semanas<sup>98,99</sup>. Outra avaliação randomizada e duplo-cega comparou a dapagliflozina com placebo durante 50 semanas em 182 pacientes. Após o período de avaliação, nenhuma

diferença foi encontrada entre os grupos em relação à DMO e aos marcadores de formação (P1NP) e reabsorção (CTX) óssea<sup>100</sup>.

Pouco se conhece sobre os efeitos ósseos dos antidiabéticos que agem no mecanismo das incretinas, como os agonistas de receptor GLP-1 e os inibidores de DPP-4.

Um tratamento de 24 semanas com exenatida, um agonista GLP-1, não demonstrou qualquer impacto sobre a DMO ou sobre os marcadores de remodelação óssea, quando comparado com insulina ou pioglitazona<sup>101</sup>. A mesma medicação foi comparada com a insulina glargina em outra análise e não houve diferença na DMO entre os grupos após 44 semanas de tratamento<sup>74</sup>.

Outro agonista GLP-1, a liraglutida, foi comparado a uma sulfoniluréia (glimpirida) durante 104 semanas sem demonstrar diferença nos valores de DMO entre os grupos observados<sup>75</sup>. Porém, ratas não-diabéticas osteoporóticas tratadas com liraglutida apresentaram melhora do volume trabecular, aumento da espessura e do número de trabéculas, aumento da DMO e redução do espaço trabecular no fêmur e nas vértebras lombares, além de aumento na expressão de marcadores de formação óssea<sup>102</sup>. Estes achados apontam para uma necessidade de estudos mais longos e mais minuciosos em seres humanos com esta classe terapêutica.

A importância da DPP-4, alvo terapêutico de outra classe de antidiabéticos que atua no sistema incretina, para o controle da qualidade óssea ainda não foi extensivamente caracterizada.

Ratas ooforectomizadas não-diabéticas demonstraram um efeito neutro da sitagliptina, um inibidor de DPP-4, em relação à DMO e à espessura do osso cortical<sup>103</sup>. Um estudo comparou os efeitos da pioglitazona e da sitagliptina na qualidade óssea de camundongos. Neste estudo, a pioglitazona afetou negativamente a densidade mineral óssea, a arquitetura trabecular e a taxa de deposição mineral nos camundongos estudados. A sitagliptina melhorou significativamente a densidade mineral óssea e a arquitetura trabecular. Estes achados delinearam as consequências para o esqueleto da redução farmacológica da atividade da DPP-4 e revelaram diferenças significativas nos efeitos negativos sobre os ossos da pioglitazona em relação à sitagliptina<sup>73</sup>. Outro estudo controlado de 16 semanas comparou a sitagliptina com placebo e não encontrou diferenças entre os grupos em relação aos marcadores ósseos<sup>104</sup>. Uma coorte retrospectiva de 216.816 pacientes em uso de medicações antidiabéticas não-insulínicas mostrou

que o uso de inibidores de DPP-4 por um período médio de 1,3 ano não aumentou significativamente o risco de fraturas em relação ao grupo controle ou ao grupo de pacientes em uso de outros antidiabéticos não-insulínicos<sup>105</sup>. Outra coorte de 181.139 pessoas/ano avaliou a incidência de fraturas com sitagliptina e não encontrou diferença significativa entre usuários e não-usuários da medicação após um seguimento médio de 2,2 anos<sup>106</sup>.

Uma metanálise que comparou 11.880 usuários de iDPP4 com 9.175 pacientes que utilizaram comparadores (placebo ou medicações ativas) sugeriu que os iDPP4 podem estar associados a uma redução de 40% no risco de fraturas ósseas<sup>107</sup>.

Um estudo randomizado com vildagliptina *versus* placebo, realizado em 59 pacientes com DM2 e virgens de medicação, não demonstrou qualquer diferença entre os grupos nos níveis de CTX, fosfatase alcalina, cálcio e fósforo após 1 ano de tratamento<sup>108</sup>.

A tabela 3 resume os efeitos dos medicamentos antidiabéticos sobre os ossos<sup>109</sup>.

**Tabela 3** – Resumo do efeito dos medicamentos antidiabéticos sobre o metabolismo ósseo

|                          | Marcadores ósseos |          | Densidade Mineral Óssea | Risco de fraturas       |
|--------------------------|-------------------|----------|-------------------------|-------------------------|
|                          | Reabsorção        | Formação | (DMO)                   | (RF)                    |
| <b>Metformina</b>        | ↑                 | ↓        | ↔                       | ↔                       |
| <b>Tiazolidinedionas</b> | ↑                 | ↓        | ↓                       | ↑↑                      |
| <b>Sulfoniluréias</b>    | ↔                 | ↓        | ↔                       | Resultados controversos |
| <b>Agonistas GLP-1</b>   | ↓                 | ↑        | NA                      | NA                      |
| <b>iDPP-4</b>            | ↔ <sup>j</sup>    | NA       | ↔                       | ↔/↓                     |
| <b>Inibidores SGLT2</b>  | ↑                 | ↑        | ↓*/↔                    | ↑*/↔                    |
| <b>Insulina</b>          | NA                | NA       | ↑                       | ↑                       |

Abreviações: ↑ *aumenta*, ↓ *diminui*, ↔ *efeito neutro*, NA *dados não disponíveis ou insuficientes*, DMO *densidade mineral óssea*, RF *risco de fraturas*. \* Resultados de canagliflozina somente.

Fonte: Vianna et al. Diabetol Metab Syndr. 2017 <sup>109</sup>.

Não há estudos prospectivos randomizados em humanos comparando o efeito do inibidor de DPP-4 vildagliptina com outra classe de antidiabéticos orais sobre a densidade mineral óssea e marcadores bioquímicos de formação e reabsorção óssea. Comparar a vildagliptina com uma sulfoniluréia, uma classe aparentemente neutra ou benéfica para o metabolismo ósseo, parece ser uma boa maneira de se provar se esse tratamento tem segurança e é comparável a uma outra classe de antidiabéticos comprovadamente segura neste quesito.

### 1.5 VARIABILIDADE GLICÊMICA

Um número crescente de evidências sugere que flutuações rápidas da glicemia e uma alta variabilidade glicêmica poderiam ter um papel importante no desenvolvimento das complicações do diabetes. Doença cardiovascular, disfunção endotelial e aumento do estresse oxidativo são complicações comuns entre os portadores de DM2 e a variabilidade glicêmica parece ser um fator importante para o desenvolvimento destas complicações<sup>110-115</sup>.

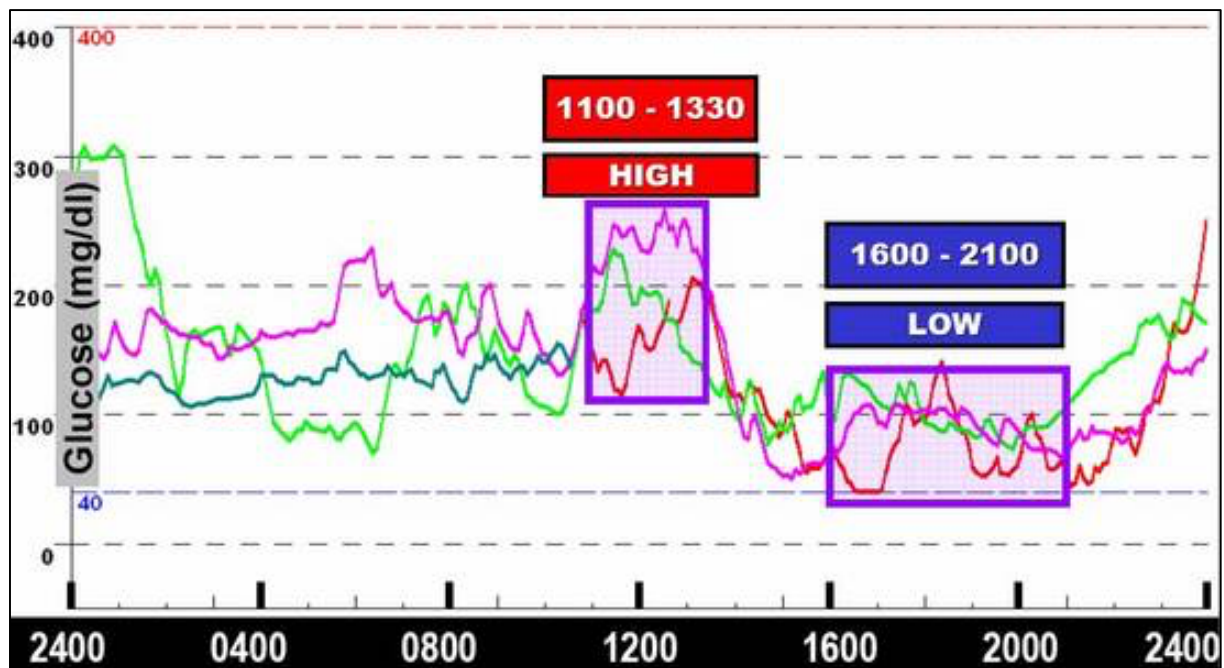
A alta variabilidade glicêmica predispõe à ocorrência de hipoglicemias, as quais são uma barreira clinicamente importante para se otimizar o tratamento do DM2, principalmente em usuários de insulina ou sulfoniluréias. De fato, a frequência de hipoglicemia depende do tipo de tratamento de base utilizado em cada estudo. Mesmo medicações de baixo potencial hipoglicêmico, como a metformina, as TZDs, os inibidores de DPP4, agonistas GLP-1 e inibidores de SGLT2, apresentam maiores índices de hipoglicemia quando em associação com sulfoniluréias ou insulina<sup>116</sup>. A hipoglicemia em usuários de sulfoniluréias está associada a um prolongamento do segmento QTc no eletrocardiograma, o que poderia, em última instância, predispor os seus usuários a arritmias cardíacas e aumentar a mortalidade cardiovascular<sup>117</sup>.

Estudos prévios mostram que a vildagliptina pode melhorar não só a glicemia média, mas também a flutuação glicêmica de 24 horas por restaurar o padrão fisiológico da secreção de insulina e glucagon<sup>118,119</sup>.

Várias tentativas foram feitas para tentar analisar de forma numérica a instabilidade do diabetes. Essa instabilidade pode persistir mesmo durante tentativas de se melhorar o controle glicêmico e é manifestada por grandes oscilações da glicemia, uma média glicêmica altamente variável e frequentes episódios de

hipoglicemia. Com o advento da monitorização contínua de glicose (CGMS), índices e fórmulas de cálculo passaram a ser propostos para se calcular essa instabilidade da glicemia (figura 4).

**Figura 4** – O gráfico gerado pela monitorização contínua de glicose permite identificar as flutuações glicêmicas e os extremos de hiperglicemia (HIGH) e hipoglicemia (LOW)



Fonte: cortesia de Medtronic Inc.

Um índice amplamente utilizado para o cálculo dessas oscilações é a amplitude média das excursões glicêmicas (MAGE). O MAGE é calculado através da média aritmética entre os aumentos e reduções dos níveis glicêmicos (do nadir até o pico e vice-versa) sempre que os segmentos ascendente ou descendente excedem o valor de 1 desvio-padrão da glicemia para o período calculado (figura 5). Esse critério é usado porque cada oscilação glicêmica relacionada a uma refeição em indivíduos não-diabéticos costuma ser maior do que 1 desvio padrão<sup>120</sup>. Valores normais de MAGE foram preconizados, porém faltam estudos mais robustos para estabelecer os limites superiores da normalidade<sup>121</sup>. Altos valores de MAGE são preditores de rápida progressão da doença arterial coronariana logo após uma síndrome coronariana aguda e de uma maior instabilidade da placa de ateroma<sup>122,123</sup>.

**Figura 5** – Variabilidade glicêmica medida usando a monitorização contínua de glicemia (CGMS). A amplitude média das excursões glicêmicas (MAGE) é calculada através da media aritmética da diferença entre os picos e os nadires consecutivos (setas vermelhas), caso a diferença seja  $> 1$  desvio-padrão da glicose média



Adaptado de Kataoka et al <sup>122</sup>.

O MAGE é o método mais utilizado na literatura para se comparar a variabilidade glicêmica entre dois agentes terapêuticos. Porém, outros métodos de se analisar a variabilidade glicêmica são descritos. Merecem destaque o desvio padrão da média glicêmica (SD), o coeficiente de variação (%CV), a ação glicêmica contínua sobreposta (CONGA) e a média das diferenças diárias (MODD)<sup>121</sup>. O CGMS ainda permite avaliar o controle glicêmico através da porcentagem (%) do tempo no alvo  $> 70$  e  $\leq 180$  mg/dL, % do tempo em hiperglicemia ( $> 180$  mg) e a % do tempo em hipoglicemia ( $\leq 70$  mg/dL)<sup>124</sup>.

Estudos comparativos entre medicações da mesma classe sugerem que a vildagliptina apresenta uma menor variabilidade glicêmica do que a sitagliptina<sup>119,125</sup>. Uma redução maior da variabilidade glicêmica também foi observada em usuários de vildagliptina quando comparados a usuários de pioglitazona<sup>126</sup>. Uma análise recente demonstrou que a redução da glicemia com inibidores de DPP-4 pode prevenir a progressão da aterosclerose em pacientes com DM2, com uma correlação significativa entre a espessura íntima-média (IMT, um marcador precoce de aterosclerose) e os valores de MAGE<sup>127</sup>. A variabilidade glicêmica medida pelo MAGE pode afetar a cicatrização vascular após o implante de *stent* em pacientes com doença arterial coronária e também pode estar relacionada a uma menor resolução do segmento ST em pacientes infartados, sugerindo-se que uma menor

variabilidade glicêmica seja um alvo de prevenção secundária em pacientes com síndrome coronariana aguda<sup>128,129</sup>.

Comparar o efeito da vildagliptina com o da gliclazida MR, uma sulfoniluréia, na variabilidade glicêmica usando um sistema de monitorização contínua da glicemia (CGMS) para calcular o MAGE parece ser uma forma efetiva de se observar a diferença entre duas classes de antidiabéticos orais em relação à oscilação glicêmica. Até a presente data, não há estudos de boa qualidade comparando essas duas medicações por meio de CGMS e dos índices de variabilidade glicêmica. Um estudo comparando a vildagliptina com a glimepirida, outra sulfoniluréia, em diabéticos tipo 2 usuários de metformina demonstrou uma menor variabilidade glicêmica no grupo vildagliptina<sup>130</sup>.

O risco de hipoglicemia é inerente às sulfoniluréis, assim como os frequentes picos hiperglicêmicos pós-prandiais<sup>131</sup>. Acredito que os inibidores de DPP-4 possam reduzir esses picos através de uma secreção de insulina que é mediada pela alimentação e cessada assim que a glicemia retorna a valores normais. Também esta classe terapêutica demonstrou uma incidência muito baixa de hipoglicemias nos estudos de fase III.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS

- Comparar o efeito da vildagliptina com o da gliclazida MR sobre os marcadores de remodelação óssea CTX, U-NTX e osteocalcina após 6 e 12 meses de tratamento ativo e sobre o marcador P1NP após 6 meses de tratamento ativo.
- Comparar o efeito da vildagliptina com o da gliclazida MR sobre a variabilidade glicêmica medida pelo método MAGE (amplitude média das excursões glicêmicas) após 6 meses de tratamento ativo.

### 2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Comparar o efeito da vildagliptina com o da gliclazida MR sobre a densidade mineral óssea de coluna lombar, colo de fêmur e fêmur total após 12 meses de tratamento ativo.
- Comparar o efeito da vildagliptina com o da gliclazida MR sobre a variabilidade glicêmica e o controle glicêmico medidos pelo SD, %CV, CONGA, MODD, % do tempo no alvo  $> 70$  e  $\leq 180$  mg/dL, % do tempo em hiperglicemia ( $>180$  mg/dL) e % do tempo em hipoglicemia ( $\leq 70$  mg/dL) após 6 meses de tratamento ativo.

### 2.3 VARIÁVEIS SECUNDÁRIAS DE CONTROLE GLICÊMICO

Alteração em relação à linha de base na HbA1c, glicose plasmática em jejum e pós-prandial ao final do estudo. Essas variáveis foram consideradas variáveis exploratórias no braço do estudo que verificou o metabolismo ósseo.

### 2.4 VARIÁVEIS SECUNDÁRIAS DE SEGURANÇA

Dosagem sérica na linha de base e nos meses 6 e 12 de alanina aminotransferase (ALT, TGP), aspartato aminotransferase (AST, TGO) e calcitonina (linha de base e mês 12).

## 2.5 HIPÓTESE

A primeira hipótese do estudo é que a vildagliptina é segura em relação ao metabolismo ósseo e tenha efeito ao menos comparável ao da gliclazida MR sob os marcadores ósseos e densidade mineral óssea.

A segunda hipótese é de que o tratamento com vildagliptina promove uma redução da variabilidade glicêmica superior à gliclazida MR.

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 DESENHO DO ESTUDO

Este é um estudo de fase IV, prospectivo, randomizado, aberto (com cegamento do observador), de intervenção terapêutica, unicêntrico e comparativo entre a vildagliptina e a gliclazida MR em adição ao tratamento antidiabético com metformina.

#### 3.2 FINANCIAMENTO

Este estudo foi financiado pela Novartis Pharmaceuticals através de fundos destinados ao estudo de iniciativa do investigador. O financiador não teve qualquer papel no desenho do estudo, na coleta dos dados, na análise dos resultados ou interpretação dos dados e nem no preparo dos artigos.

#### 3.3 CÁLCULO AMOSTRAL

Para calcular o tamanho da amostra e obter um resultado significativo em pelo menos um dos marcadores do objetivo primário, foi utilizado o marcador osteocalcina.

Os valores de osteocalcina sérica refletem as mudanças esperadas na formação óssea após uma intervenção terapêutica. Em mulheres tratadas para osteoporose, a alteração nos níveis de OC ao longo do tratamento parece predizer melhor a redução do risco de fraturas do que a alteração percentual da DMO<sup>25</sup>.

Para se obter uma especificidade de 90% para predizer uma resposta positiva na DMO (+3%), os níveis de corte expressos como uma redução percentual da osteocalcina a partir do valor basal são de 20 a 40%.

Considerando que o valor médio de osteocalcina em mulheres com diabetes tipo 2 foi estimado em 7.2+/-3.0 ng/mL e com o objetivo de obter uma diferença de 40% entre as médias, a qual é considerada altamente significativa, o tamanho da amostra foi calculado<sup>132</sup>.

Os parâmetros utilizados foram:

a) Nível de significância (ajustado para teste bicaudal) = 0,05

- b) Desvio padrão = 3,0
- c) Poder do teste = 80% (0,80)
- d) Diferença esperada entre as médias = 2,88 ng/mL

Um total de 38 pacientes deveria completar o estudo paralelo bicaudal. A probabilidade de o estudo detectar uma diferença entre os tratamentos era de 82%, considerando um nível de significância de 0,05 para uma diferença entre as médias de osteocalcina de 2,88 ng/mL. Para o cálculo, assumiu-se que o desvio padrão da variável estudada é 3,0 ng/mL.

Considerando uma taxa de falha de seleção estimada em 30% (12 pacientes) e uma taxa de retirada precoce do estudo de 10% (4 pacientes), planejou-se recrutar 52 pacientes. O recrutamento final foi de 56 pacientes, pois a taxa de falha de seleção superou as expectativas iniciais do centro de pesquisas e do investigador principal.

Um cálculo similar, utilizando-se dos mesmos critérios, foi realizado para se obter uma diferença entre os grupos de pelo menos 15% na variabilidade glicêmica medida pelo MAGE e coincidentemente a amostra necessária também foi de 52 pacientes.

### 3.4 ÉTICA

A condução ética se deu de acordo com as Boas Práticas Clínicas (GCP) e a sua realização ocorreu conforme os princípios éticos estabelecidos na revisão da Declaração de Helsinki. As informações do protocolo para este estudo clínico estão divulgadas publicamente em *websites* externos (<http://www.clinicaltrials.gov/>, sob o número NCT01679899 e Plataforma Brasil) de acordo com as regulamentações nacionais e internacionais.

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, tendo recebido a aprovação final em 15/05/2012 (anexo C).

As pacientes que preenchiam os critérios de inclusão foram abordadas por um investigador que explicava de forma clara e com uma linguagem acessível quais seriam os objetivos e procedimentos do estudo. Na sequência, caso a paciente concordasse em participar voluntariamente do estudo, o TCLE era oferecido para

assinatura. Era permitido à paciente levar o TCLE para a sua residência para discutir o seu conteúdo e esclarecer dúvidas com familiares, além de decidir sobre a sua participação no estudo. A delegação desta tarefa esteve em conformidade com as regulamentações locais. As pacientes tiveram a oportunidade de fazer perguntas e tiveram bastante tempo para considerar sua participação.

A tarefa de obter o consentimento livre e esclarecido somente foi realizada pelo investigador ou outro médico designado pelo investigador (subinvestigador).

O termo de consentimento encontra-se na sua íntegra no anexo D.

Duas cópias iguais do TCLE eram assinadas pelo investigador, pela paciente e, se necessário, por representante legal ou testemunhas antes de quaisquer atividades relacionadas ao estudo, ou seja, procedimentos que não teriam sido realizados durante o tratamento normal do paciente. Uma cópia permanecia no centro de pesquisas e a outra cópia ficava com a paciente.

### 3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- a) Consentimento livre e esclarecido obtido antes de qualquer atividade relacionada ao estudo. As atividades relacionadas ao estudo constituem qualquer procedimento que não seria realizado durante o tratamento normal do paciente.
- b) Mulheres diagnosticadas com diabetes tipo 2 com base nas diretrizes atuais da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e/ou Associação Americana de Diabetes (ADA), virgens de tratamento ou com tratamento em dose estável há pelo menos 3 meses e que possuísem todos os seguintes critérios: Idade  $\geq 40$  anos, HbA1c  $\geq 6.5\%$  na randomização e menopausa definida como:
  - 1) Ausência de menstruação por no mínimo 12 meses em pacientes com útero intacto ou,
  - 2) Nível de FSH acima de 30 mIU/mL em uma paciente histerectomizada e/ou,
  - 3) Nível de FSH acima de 30 mIU/mL em uma paciente com menopausa cirúrgica.

### 3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- a) Evento vascular agudo (cardíaco, cerebral ou periférico) há menos de 2 meses da randomização.
- b) Paciente em diálise crônica e/ou transplante renal e/ou com creatinina sérica  $>1.5$  mg/dL.
- c) Pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV), doença autoimune severa ou em tratamento crônico com esteroides orais ( $>30$  dias consecutivos).
- d) Tratamento atual ou prévio com incretina (inibidor de DPP-4 ou análogo de GLP-1) nos 6 meses anteriores à randomização.
- e) Tratamento atual ou prévio com sulfoniluréias nos 6 meses anteriores à randomização.
- f) Tratamento atual ou prévio com insulina regular ou ultrarrápida nos 6 meses anteriores à randomização.
- g) Tratamento atual ou prévio com pioglitazona ou rosiglitazona nos 12 meses anteriores à randomização.
- h) Hipertensão arterial sustentada  $>180/100$  mm Hg.
- i) Índice de massa corporal (IMC)  $>50$  kg/m<sup>2</sup>.
- j) HbA1c  $\geq 9\%$  na randomização.
- k) Transaminases (AST (TGO) e ALT (TGP))  $>2,5$ x o limite superior da normalidade.
- l) Doença hepática crônica ou hepatopatia alcoólica.
- m) LDL-colesterol  $>250$  mg/dL ( $> 6.48$  mmol/L).
- n) Triglicerídeos  $>1000$  mg/dL ( $>11.3$  mmol/L).
- o) HDL-Colesterol  $<25$  mg/dL ( $<0.64$  mmol/L).
- p) Níveis de 25-OH-vitamina D  $<20$ ng/mL na randomização
- q) Níveis anormais de TSH, PTH, cortisol, IGF-1 ou GH na randomização
- r) Recebimento de qualquer medicamento em investigação em até um ano antes da visita de seleção (visita 1), salvo se houver um benefício direto ao sujeito de pesquisa, a critério do investigador.
- s) História de fratura prévia
- t) Pacientes gestantes ou amamentando.
- u) Participação prévia neste estudo.

- v) Indivíduos de risco para má aderência ao protocolo ou à medicação.
- w) Qualquer condição que torne a paciente incapaz de completar o estudo dentro de 12 meses.

### 3.7 RANDOMIZAÇÃO

Cinquenta e seis mulheres foram recrutadas entre outubro de 2012 e outubro de 2014. As pacientes foram randomizadas após a revisão dos critérios de inclusão e exclusão. A randomização ocorreu no formato 1:1 através do *software online Research Randomizer*, que tem a capacidade de gerar aleatoriamente números que indiquem, no momento do início do tratamento ativo, ao qual grupo o sujeito de pesquisa será alocado<sup>133</sup>. Sujeitos alocados para o grupo 1 receberam vildagliptina e sujeitos alocados para o grupo 2 receberam gliclazida MR, ambas em adição ao seu tratamento usual para o DM2 com metformina. Apesar de permitido pelos critérios de inclusão, nenhuma paciente virgem de tratamento, em uso de acarbose ou em insulinoterapia basal foi selecionada. Assim, todas as pacientes selecionadas usavam metformina em dose estável há pelo menos 3 meses.

### 3.8 CEGAMENTO

Tratou-se de um estudo aberto, onde o investigador e o sujeito de pesquisa tinham conhecimento sobre qual tratamento estava sendo administrado. O cegamento ocorreu apenas no nível do observador das variáveis primárias e secundárias, onde desde a coleta até o processamento de todos os exames de sangue e urina, não havia o conhecimento por parte dos operadores sobre o tratamento administrado. O operador e o emissor de laudos dos exames de densitometria óssea também não tinham conhecimento da terapia administrada pelo paciente, assim como o profissional que instalou e forneceu o laudo o exame de monitorização contínua de glicose (CGMS) para o cálculo da variabilidade glicêmica.

### 3.9 INTERVENÇÃO: TRATAMENTO DAS PACIENTES

Após a randomização, as pacientes foram alocadas da seguinte forma:

- a) Grupo 1: Vildagliptina, comprimidos de 50mg, 1 comprimido a cada 12 horas por via oral.
- b) Grupo 2: Gliclazida MR, comprimidos de 60mg, 1 ou 2 comprimidos pela manhã, por via oral. Se a dose máxima de 120 mg não fosse tolerada ou fosse associada a eventos adversos inaceitáveis, a redução da dose para 60 mg uma vez ao dia era permitida a critério do investigador.

Os medicamentos eram dispensados na sua apresentação comercial e com bula, com suas caixas numeradas para posterior contagem e verificação de aderência. Recomendou-se que o horário da tomada das medicações fosse consistente de um dia para o outro.

No momento da randomização, as abordagens de estilo de vida para controle do diabetes, incluindo alterações na dieta, atividade física e controle do peso, foram orientadas a todos os pacientes pela mesma nutricionista do centro de pesquisas.

As diretrizes para o controle de diabetes tipo 2 disponíveis atualmente (incluindo tratamento de riscos concomitantes) foram seguidas sempre que o investigador julgasse conveniente. Os investigadores eram encorajados a controlar o diabetes e o risco cardiovascular da paciente (particularmente pressão arterial e lipídios) de acordo com a melhor evidência disponível atualmente.

A adesão ao tratamento foi verificada pelo comparecimento às visitas do estudo e também através da contagem de comprimidos utilizados. Uma utilização superior a 70% dos comprimidos previstos foi considerada como critério de boa adesão. Todas as pacientes que completaram o estudo tiveram boa adesão ao tratamento. A duração geral do estudo foi de 36 meses, sendo 24 meses de recrutamento seguidos por 12 meses a partir da última paciente randomizada.

### 3.10 PROCEDIMENTO DE VISITAS E DO ESTUDO

Após a verificação dos critérios de inclusão, a paciente do estudo era agendada para a visita 1, na qual era assinado o TCLE, coletada a história médica e os exames da linha-de-base necessários para verificação de todos os critérios de inclusão e exclusão. A randomização era então realizada na visita 2. Os procedimentos do estudo e informações coletadas e registradas em cada visita estão resumidos na tabela 3.

**Tabela 4** – Procedimentos do estudo

| <b>Procedimentos</b>                                                                                                               | <b>Visita 1<br/>(-14d)</b> | <b>Visita 2<br/>Randomização<br/>(D0)</b> | <b>Visita 3<br/>(3m)</b> | <b>Visita 4<br/>(6m)</b> | <b>Visita 5<br/>(9m)</b> | <b>Visita 6<br/>(12m)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| <b>Consentimento informado</b>                                                                                                     | x                          |                                           |                          |                          |                          |                           |
| <b>História médica</b>                                                                                                             | x                          |                                           | x                        | x                        | x                        | x                         |
| <b>CrITÉrios de inclusão e exclusão</b>                                                                                            | x                          | x                                         | x                        | x                        | x                        | x                         |
| <b>Avaliação de eventos adversos e<br/>medicação concomitante</b>                                                                  | x                          | x                                         | x                        | x                        | x                        | x                         |
| <b>Exame físico</b>                                                                                                                | x                          |                                           | x                        | x                        | x                        | x                         |
| <b>ECG</b>                                                                                                                         |                            | x                                         |                          |                          |                          | x                         |
| <b>Marcadores ósseos (osteocalcina,<br/>U-NTX, CTX e P1NP)</b>                                                                     |                            | x                                         |                          | x                        |                          | x<br>(exceto<br>P1NP)     |
| <b>Vitamina D (25OH), cortisol<br/>urinário 24h, FSH, HGH, IGF-1, PTH,<br/>TSH, calcitonina</b>                                    | x                          |                                           |                          |                          |                          | Calcitonina               |
| <b>Hemograma completo, cálcio,<br/>albumina, cálcio urinário 24h,<br/>creatinina, fosfatase alcalina,<br/>fósforo, eletrólitos</b> | x                          |                                           |                          |                          |                          | x                         |
| <b>AST, ALT</b>                                                                                                                    | x                          |                                           |                          | x                        |                          | x                         |
| <b>Glicemia de jejum, glicemia pós-<br/>prandial, HbA1c</b>                                                                        | x                          |                                           | x                        | x                        | x                        | x                         |
| <b>Envio de amostras para laboratório</b>                                                                                          | x                          | x                                         | x                        | x                        | x                        | x                         |
| <b>Densitometria óssea (DMO)</b>                                                                                                   |                            | x                                         |                          |                          |                          | x                         |
| <b>CGMS (monitorização contínua de<br/>glicemia)</b>                                                                               |                            | x                                         |                          | x                        |                          |                           |

### 3.11 COLETA DOS DADOS CLÍNICOS, MÉTODOS LABORATORIAIS, DE IMAGEM E DE MONITORIZAÇÃO GLICÊMICA

A coleta dos dados clínicos foi realizada de forma padronizada, conforme o protocolo do estudo e de acordo com os procedimentos estipulados em cada visita do estudo. Os equipamentos utilizados para verificação dos dados de visita clínica, exames laboratoriais e demais dados de desfecho, foram todos calibrados de acordo com a legislação local. O peso dos pacientes, altura e verificação de pressão arterial foram verificados por balanças, estadiômetros e esfigmomanômetros do centro de pesquisas, devidamente regulamentados e calibrados.

As coletas dos marcadores de remodelação óssea U-NTX, CTX, OC e P1NP, desfechos primários do estudo, se deram nos tempos basal e 6 meses. Adicionalmente se coletou os marcadores U-NTX, CTX e OC no tempo 12 meses.

Os desfechos secundários DMO de coluna lombar, colo de fêmur e fêmur total foram coletados nos tempos basal e 12 meses.

Os desfechos primários e secundários de variabilidade glicêmica foram coletados através do CGMS nos tempos basal e 6 meses.

As variáveis secundárias de segurança ALT e AST foram coletadas no basal, com 6 e 12 meses e a variável calcitonina no basal e com 12 meses.

As variáveis exploratórias glicemia de jejum, glicemia pós-prandial e hemoglobina glicada foram obtidas no basal e a cada 3 meses até o final do estudo.

As amostras de sangue e urina foram coletadas e processadas pelo laboratório Frischmann-Aisengart, sendo o posto de coleta localizado à Av. Manoel Ribas, 589 – Mercês, a cerca de 200 metros de distância do centro de pesquisa. Os marcadores de remodelação óssea CTX, U-NTX e calcitonina foram enviados para o Laboratório Central Diagnósticos da América, Avenida Juruá, 434, Alphaville / São Paulo. O marcador ósseo P1NP foi processado pelo laboratório A+, à Rua Doutor Roberto Barrozo, nº 1.360, Curitiba – PR.

A glicemia de jejum foi coletada com pelo menos 8 horas de jejum, enquanto a pós-prandial foi coletada 2 horas após o almoço. O perfil lipídico (dosagens de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicérides), foi coletado após pelo menos 12 horas de jejum.

O eletrocardiograma (ECG) foi realizado no centro de cardiologia do Hospital Nossa Senhora das Graças, no mesmo prédio do centro de pesquisas, em eletrocardiógrafo calibrado e certificado.

A densitometria óssea foi realizada no Centro de Imagens DAPI, localizado à R. Brigadeiro Franco, 122 – Mercês, a cerca de 150 metros de distância do centro de pesquisa.

A monitorização contínua de glicose teve o seu equipamento instalado e retirado nas próprias dependências do centro de pesquisas.

Os métodos e equipamentos utilizados foram:

- a) **Hemograma completo:** Material: sangue total. Método automatizado. Equipamento SYSMEX XE-2100. Fabricante: Sysmex Corporation, Kobe – Japão.
- b) **Cálcio sérico e urinário, fósforo, sódio, potássio albumina, creatinina, fosfatase alcalina, ALT, AST, glicemia, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicérides:** Material: soro ou urina de 24 horas (cálcio urinário). Método automatizado. Equipamento Siemens ADVIA-2400 Chemistry System. Fabricante: Jeol LTD - Japão, para Siemens Healthcare Diag. Inc EUA.
- c) **Hemoglobina glicada (HbA1c):** Material: sangue total. Método: HPLC (cromatografia líquida de alta performance). Equipamento: Variant II. Fabricante: Bio-Rad Laboratories, Hercules, Califórnia, EUA.
- d) **25 (OH) vitamina D:** Material: Soro. Método: quimioluminescência (CMIA). Equipamento: Architect 1000SR. Fabricante: Abbott Diagnostics, Lake Forest, IL, EUA.
- e) **Cortisol urinário:** Material: Urina de 24 horas. Método: quimioluminescência. Equipamento: ADVIA Centaur XP Immunoassay System. Fabricante: Siemens Healthcare, Erlangen, Alemanha.
- f) **FSH (hormônio foliculoestimulante), TSH (hormônio tireoestimulante) e PTH (paratormônio):** Material: Soro. Método: quimioluminescência. Equipamento: ADVIA Centaur XP Immunoassay System. Fabricante: Siemens Healthcare, Erlangen, Alemanha.
- g) **hGH, IGF-1 (fator de crescimento insulina-símile) e calcitonina:** Material: soro. Método: Quimioluminescência (CLIA). Equipamento: IMMULITE 2000 Immunoassay System. Fabricante: Siemens Healthcare, Erlangen, Alemanha.
- h) **Osteocalcina e CTX:** Material: plasma. Método: eletroquimioluminescência. Equipamento: Modular Analytics E 170. Fabricante: Roche Diagnostics, Basel, Suíça.

- i) **U-NTX (NTX urinário):** Material: urina. Método: EIA. Equipamento: Triturus System. Fabricante: Grifols Asia Pacific Pte. Ltd, Singapura.
- j) **P1NP:** Material: soro. Método: eletroquimioluminescência. Equipamento: Cobas E601 Immunology Analyzer. Fabricante: Roche Diagnostics, Basel, Suíça.
- k) **Densitometria óssea de coluna, fêmur e coluna lombar:** os dados de coluna lombar (L1-L4), colo de fêmur e fêmur total foram obtidos pelo mesmo equipamento, pelo mesmo operador e analisados pelo mesmo profissional durante todo o estudo. Equipamento: Hologic Discovery W DXA System. Fabricante: Hologic Inc, Marlborough, MA, USA. O erro de precisão (mínima variação significativa) era de 0,027 g/cm<sup>2</sup> (1,1%) em coluna lombar (L1-L4), 0.034 g/cm<sup>2</sup> (2,0%) em colo de fêmur e 0.032 g/cm<sup>2</sup> (1,6%) em fêmur total.
- l) **Eletrocardiograma:** Foi realizado em 12 derivações. Equipamento: eletrocardiógrafo de 3 canais Comen CM300. Fabricante: Shenzhen Comen Medical Instruments Co., Ltd., Shenzhen City, China.
- m) **Monitorização contínua de glicose (CGMS) e cálculo das variáveis MAGE, SD, %CV, CONGA-1h, MODD, % do tempo no alvo > 70 e ≤ 180 mg/dL, % do tempo > 180 mg e % tempo ≤ 70 mg/dL:** Foi instalado o sensor de glicose através de aplicação subcutânea com aplicador. Após 5 minutos o sensor foi conectado ao monitor e iniciada uma contagem regressiva de 60 minutos para a calibração do aparelho. A calibração era feita através da verificação da glicemia capilar e inserção do valor obtido no monitor contínuo de glicemia. As pacientes eram orientadas a proceder com a calibração 4 vezes ao dia, em períodos pré-prandiais e antes de dormir, que são momentos onde normalmente há menor flutuação glicêmica, permitindo uma calibração mais precisa. O sensor e o monitor permaneceram com as pacientes cerca de 72 horas, sendo então retirados e a leitura realizada através do *software* específico do CGMS Gold (figura 6). O CGMS forneceu 288 valores de glicose a cada 24 horas (1 medida a cada 5 minutos) e o *software* é capaz de gerar uma planilha de Microsoft Excel com todos os valores de glicose. A planilha de Excel era então transferida para o *software* Glyculator, que é capaz de calcular diversos índices de variabilidade glicêmica<sup>134</sup>. Equipamento: CGMS Gold, Sensor: Sof-Sensor MMT-7002C. Fabricante: Medtronic MiniMed, Northridge, CA, EUA.

**Figura 6** – O sensor de glicose inserido (A); o sensor sendo colocado via aplicador (B), o equipamento CGMS-Gold (C) e a leitura dos dados num computador (D)



Fonte: cortesia de Medtronic Inc.

### 3.12 GERENCIAMENTO DO BANCO DE DADOS E CONTROLE DE QUALIDADE

O banco de dados foi adquirido através de questionários padrão (*templates*) seguidos por todos os investigadores, para que todos os procedimentos de visita fossem coletados de maneira uniforme e os dados de desfecho e de segurança fossem coletados de forma consistente e de acordo com o protocolo.

### 3.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As características basais e pós-tratamento de todas as variáveis, exceto aquelas dependentes do CGMS, foram sumarizadas com base nos dados da população *intention to treat* (ITT). A análise das variáveis derivadas do CGMS (MAGE, SD, %CV, CONGA-1h, MODD, % do tempo no alvo  $> 70$  e  $\leq 180$  mg/dL, % do tempo  $> 180$  mg e % tempo  $\leq 70$  mg/dL) foi realizada na população *per protocol* (PP), ou seja, apenas aquelas mulheres que completaram todos os procedimentos do estudo e apresentavam dados de CGMS na linha-de-base e no mês 6. As principais características basais foram representadas e a comparação entre os grupos foi realizada usando o teste *t* de Student para amostras independentes (variáveis paramétricas de distribuição normal) ou o teste de Mann-Whitney

(distribuição não-normal). As comparações em relação às avaliações após 24 semanas e em relação às diferenças entre pré- e pós-tratamento foram feitas considerando-se o modelo de análise de covariância (ANCOVA), incluindo a avaliação pré-tratamento como covariável. A condição de normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. A análise estatística foi realizada com o software SPSS for Windows (versão 20.0; IBM SPSS, Chicago, IL, USA). Todos os testes estatísticos inferenciais foram conduzidos com  $p < 0,05$  (bicaudal) para demonstrar significância estatística. Os dados estão apresentados como média  $\pm$  desvio padrão, a menos que indicado de forma diferente.

## 4 ARTIGOS

Vianna et al. *Diabetol Metab Syndr* (2017) 9:35  
DOI 10.1186/s13098-017-0232-2

Diabetology &  
Metabolic Syndrome

## RESEARCH

## Open Access



# Vildagliptin has the same safety profile as a sulfonylurea on bone metabolism and bone mineral density in post-menopausal women with type 2 diabetes: a randomized controlled trial

Andre Gustavo Daher Vianna<sup>1,2\*</sup>, Claudio Silva de Lacerda<sup>2,3</sup>, Luciana Muniz Pechmann<sup>2</sup>, Michelle Garcia Polesel<sup>2</sup>, Emerson Cestari Marino<sup>2</sup>, Victoria Zeghbi Cochenski Borba<sup>3</sup> and Fellype de Carvalho Barreto<sup>4</sup>

## Abstract

**Background:** Several antidiabetic therapies affect bone metabolism. Sulfonylureas have the lowest impact on bone among oral antidiabetics. The objective of this study is to compare the effects of vildagliptin and gliclazide modified release (MR) on bone turnover markers (BTMs) and bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with uncontrolled type 2 diabetes (T2D).

**Methods:** Forty-two postmenopausal women with uncontrolled T2D were randomly allocated into vildagliptin or gliclazide MR (control) groups. The primary endpoint was the change in the BTMs in months 6 and 12 compared with the baseline. The secondary endpoint was the variation in the BMD, which was assessed via dual-energy X-ray absorptiometry at the lumbar spine, femoral neck and total hip at baseline and month 12.

**Results:** After a 12-month treatment, the BTM serum carboxy-terminal telopeptide of type 1 collagen increased  $0.001 \pm 0.153$  ng/mL in the vildagliptin group versus  $0.008 \pm 0.060$  ng/mL in the gliclazide MR group ( $p = 0.858$ ). The serum osteocalcin, serum amino-terminal propeptide of procollagen type I and urinary amino-terminal telopeptide of type 1 collagen remained stable in both groups, and there was no statistically significant difference between the effect of vildagliptin and gliclazide MR on these variables. The lumbar spine BMD did not change in the vildagliptin or gliclazide MR groups after a 12-month treatment ( $0.000 \pm 0.025$  g/cm<sup>2</sup> versus  $-0.008 \pm 0.036$ , respectively,  $p = 0.434$ ). Furthermore, there was a similar lack of change in the femoral neck and total hip BMD values in both treatments.

**Conclusions:** Bone turnover markers and BMD remained unchanged after a 12-month treatment in both groups, which suggests that vildagliptin has the same safety profile as gliclazide MR on bone metabolism.

*Trial Registration* ClinicalTrials.gov number NCT01679899

**Keywords:** Vildagliptin, Gliclazide MR, Postmenopausal, Type 2 diabetes, Bone turnover markers, Bone mineral density

\*Correspondence: drandrevianna@gmail.com; ppgcs@pucpr.br

<sup>2</sup> Curitiba Diabetes Center, Division of Endocrinology, Hospital Nossa Senhora das Graças, Rua Alcides Munhoz, 433-4º andar-Mercês, Curitiba, Paraná Zip code: 80810-040, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2017. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

## Background

Increasing evidence suggests that type 2 diabetes (T2D) is an independent risk factor for fragility fractures, and the skeleton was recently recognized as another target tissue subject to diabetic complications [1]. The superposition of the molecular mechanisms that control bone homeostasis and energy metabolism creates a possibility in which T2D and antihyperglycemic therapies may similarly affect the skeleton [2, 3].

In this context, it has been postulated that dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (iDPP-4) may produce positive effects on bone as a result of the regulation of various intestinal hormones, such as glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) and glucagon-like peptide-2 (GLP-2), which increase bone formation and prevent bone resorption [4–10]. Female mice treated with sitagliptin, an iDPP-4, exhibited significant improvements in the vertebral bone mineral density (BMD) and trabecular architecture [11]. A meta-analysis that compared 11,880 iDPP4 users with 9175 patients from the control group (placebo or active medications) suggested that iDPP4 may be associated with a 40% reduction in the risk of bone fractures [12].

Sulfonylureas likely have the lowest impact on bone metabolism among oral antidiabetics [2]. Gliclazide modified release (MR) is a highly potent and selective sulfonylurea that is considered a reference drug within this class because of its low risk of hypoglycemia compared with other sulfonylureas and its lack of increase in cardiovascular mortality [13, 14]. To date, there are no prospective randomized studies in humans that have examined the effect of the iDPP-4 vildagliptin with other classes of oral anti-diabetic agents on BMD and biochemical markers of bone remodeling, particularly in postmenopausal women. The comparison of vildagliptin with a sulfonylurea, seemingly neutral for bone metabolism, appears to be a useful approach to investigate the hypothesis that the former medication is also harmless for bone. This study was therefore designed to assess and compare the effects of a 12-month treatment of vildagliptin and gliclazide MR on bone metabolism and BMD in postmenopausal women with uncontrolled T2D.

## Methods

### Patients and study design

This study is part of the BoneGLIC study (registered at Clinical Trials.gov with Number NCT01679899). It is a 12-month, one-center (Curitiba Diabetes Center, Brazil), randomized controlled trial. All study subjects were postmenopausal women diagnosed with T2D treated with metformin, who fulfilled the following inclusion criteria: age  $\geq 40$  years old and glycated hemoglobin (HbA1c)  $\geq 6.5\%$  (48 mmol/mol) at randomization. The

exclusion criteria included an acute cardiovascular event (cardiac, cerebral or peripheral), chronic dialysis and/or renal transplantation, serum creatinine  $>1.5$  mg/dL, human immunodeficiency virus infection, severe autoimmune disease, chronic treatment with oral steroids ( $>30$  consecutive days), current or previous treatment with incretin mimetics (iDPP-4 or GLP-1 receptor agonists), current or previous treatment with pioglitazone or rosiglitazone, body mass index (BMI)  $>50$  kg/m<sup>2</sup>, HbA1c  $\geq 9\%$ , chronic or alcoholic liver disease, plasma triglycerides  $>1000$  mg/dL (11.3 mmol/L), serum 25-hydroxy-vitamin D (25-OH-vit.D)  $<20$  ng/mL, abnormal levels of parathyroid hormone (PTH), serum cortisol, insulin-like growth factor 1 (IGF-1) or growth hormone (GH) and history of previous fragility fracture. Patients were recruited via media outlets, including online and newspaper advertisements, flyers, radio announcements or after a search for T2D treatment at the research center.

The study protocol was approved by the site ethical review committee in agreement with the Declaration of Helsinki. All participating patients provided their written informed consent prior to screening.

Fifty-six postmenopausal women with T2D were enrolled from October 2012 to October 2014. Randomization occurred through the free online software Research Randomizer version 4.0 (<https://www.randomizer.org/>), which randomly generates numbers that indicate the specific group to which the research subject will be allocated [15]. Randomization and enrollment were performed by the study coordinator, and the medical investigators assigned participants to the intervention. Blinding was implemented when assessing outcomes, in which the staff personnel who analyzed the outcomes did not have access to the identification of the patient examined or the group that the individual was allocated.

Vildagliptin (Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland) was administered at 50 mg orally twice daily, and the comparator (control) gliclazide MR (Laboratoires Servier, Neuilly sur-Seine, France) was initially administered at 120 mg orally once daily (maximum dose). If the maximum dose of gliclazide MR was not tolerated or was otherwise associated with unacceptable adverse events, a dose reduction to 60 mg once daily was allowed at the discretion of the investigator. After randomization, the treatment with vildagliptin or gliclazide MR was open-label throughout the study. All patients in both groups received a similar orientation for diet and physical activity performed by the same study site nutritionist, with reinforcement throughout the study.

Coincidentally, all subjects randomized were treated with the oral antidiabetic metformin, and drug naïve or insulin-treated subjects were not randomized.

### Measurements

Anthropometric data were recorded at baseline and each study visit by the same investigator.

The primary study outcomes, the biochemical markers of bone turnover, serum carboxy-terminal telopeptide of type 1 collagen (CTX), serum osteocalcin (OC), serum amino-terminal propeptide of procollagen type I (PINP) and urinary amino-terminal telopeptide of type 1 collagen (U-NTX), were measured at baseline and month 6. Samples of U-NTX, CTX, and OC markers were also collected in month 12.

The secondary outcomes included the BMD of the lumbar spine, femoral neck and total hip that were measured at baseline and month 12. The safety secondary variables alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were collected at baseline, months 6 and 12, and calcitonin was assessed at baseline and month 12.

Exploratory variables, including fasting plasma glucose (FPG), postprandial glucose (PPG) and glycated hemoglobin (HbA1c), were assessed at baseline and every three months until the end of the study at month 12.

Venous blood samples were collected between 7:30 and 9:00 a.m. in the fasting state to measure FPG, HbA1c, lipids, ALT, AST, bone formation markers OC, PINP and the bone resorption marker CTX. Samples were left to clot for 30 min and subsequently centrifuged. The serum was frozen and maintained at  $-70^{\circ}\text{C}$  and then unfrozen for the evaluation of bone turnover markers. PPG was collected 2 h after lunch. The second-morning void urine sample was collected to evaluate the bone resorption marker U-NTX (2 mL urine in a sterile screw cap container), and the results were reported in nmol of bone collagen equivalents per mmol creatinine (nmol BCE/mmol creatinine).

FPG and PPG were measured using the hexokinase method. HbA1c was measured via high-pressure liquid chromatography (HPLC). OC, CTX, and PINP were assessed using an electrochemiluminescence assay (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). The OC inter-assay and intra-assay variabilities are 3.2 and 1.2%, respectively (normal range 15.0–46.0 ng/mL for postmenopausal women). The CTX inter-assay and intra-assay variabilities are 7.8 and 3.9%, respectively (normal range 0.106–1.008 ng/mL for postmenopausal women). The PINP inter-assay and intra-assay variabilities are 2.0 and 1.6%, respectively (normal range 16.3–73.9  $\mu\text{g/L}$  for postmenopausal women). U-NTX were measured via enzyme immunoassay (EIA, Grifols Asia Pacific Pte. Ltd, Singapore). The inter-assay and intra-assay variabilities are 17.2 and 8.6%, respectively (normal range 26.0–83.0 nmol BCE/mmol creatinine for postmenopausal women). The BMD was assessed in agreement with the

standards of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) via dual-energy X-ray absorptiometry (DXA, Discovery W, Hologic Inc., Marlborough, MA, USA). The short-term in vivo precision error (root-mean-square standard deviation) was 0.027  $\text{g/cm}^2$  for L1–L4 (1.1%); 0.034  $\text{g/cm}^2$  for the femoral neck (2.0%) and 0.032  $\text{g/cm}^2$  (1.6%) for the total hip.

Physical activity (PA) was defined using the WHO concept (available at [http://www.who.int/topics/physical\\_activity/en/](http://www.who.int/topics/physical_activity/en/)) as any bodily movement produced by skeletal muscles that requires energy expenditure, and it was qualitatively evaluated as yes or no. The calcium daily intake was estimated by the sum of the dietary and supplemental ingestion.

The safety and tolerability were recorded at each visit by the investigators. Major hypoglycemia was defined as an event that required the assistance of another individual to actively administer glucagon, carbohydrate, or other resuscitative measures. Minor hypoglycemia was defined as an event during which typical symptoms of hypoglycemia were accompanied by a measured plasma glucose  $\leq 70$  mg/dL (3.9 mmol/L) or not accompanied by classic symptoms of hypoglycemia but with a measured plasma glucose  $\leq 70$  mg/dL. An event during which symptoms of hypoglycemia were not accompanied by a plasma glucose determination, but that was presumably caused by a plasma glucose  $\leq 70$  mg/dL was considered minor hypoglycemia.

### Statistical analysis

The sample size was calculated to obtain a significant result in at least one of the primary outcomes (difference  $>30\%$  in bone remodeling markers). The change in the OC marker was applied for the calculation. Nineteen patients per group were required to provide 80% power and a 0.05% significance level to detect a difference between means of at least 30% among the two treatments. The expected screening failure rate was 30%, and the estimated dropout rate was 8%; thus, 56 patients were planned for enrollment.

The baseline characteristics were summarized based on the dataset of the intention to treat (ITT) population. The key features at baseline were represented, and comparisons among groups were made using Student *t* tests (parametric variables with normal distribution) or Mann–Whitney tests (non-normal distribution). For primary and secondary variables, which were all quantitative and of a normal distribution, Student *t* tests were used for the statistical analysis. The final statistical analysis of the results was performed taking into consideration only the difference between the means of the analyzed parameters in the 6th and 12th months and the baseline value. Statistical analysis was performed using SPSS

for Windows (version 20.0; SPSS, Chicago, IL, USA). All inferential statistical tests were conducted at a  $p < 0.05$  (two-sided). Unless otherwise stated, data are presented as the mean  $\pm$  standard deviation (SD).

## Results

Fifty-six patients were enrolled between October 2012 and October 2014. There were 14 screening failures. The remaining women were randomly assigned in a 1:1 manner to vildagliptin ( $n = 21$ ) or gliclazide MR ( $n = 21$ ) groups, both in addition to their usual treatment for T2D. Five subjects did not complete the study procedures; thus, 37 patients completed the 12-month follow-up, including 19 patients in the vildagliptin group and 18 patients in the gliclazide MR group (Fig. 1). The trial ended when the last subject included completed the 12-month follow-up.

The baseline clinical characteristics were not statistically different between the treatment groups (Table 1). The physical activity status remained stable throughout the 12-month period in all individuals.

The vildagliptin dose was 100 mg/day (50 mg in two daily intakes) for all patients. The gliclazide MR dose achieved was  $72.6 \pm 21.1$  mg in the 6th month and  $73.3 \pm 25.7$  in the 12th month.

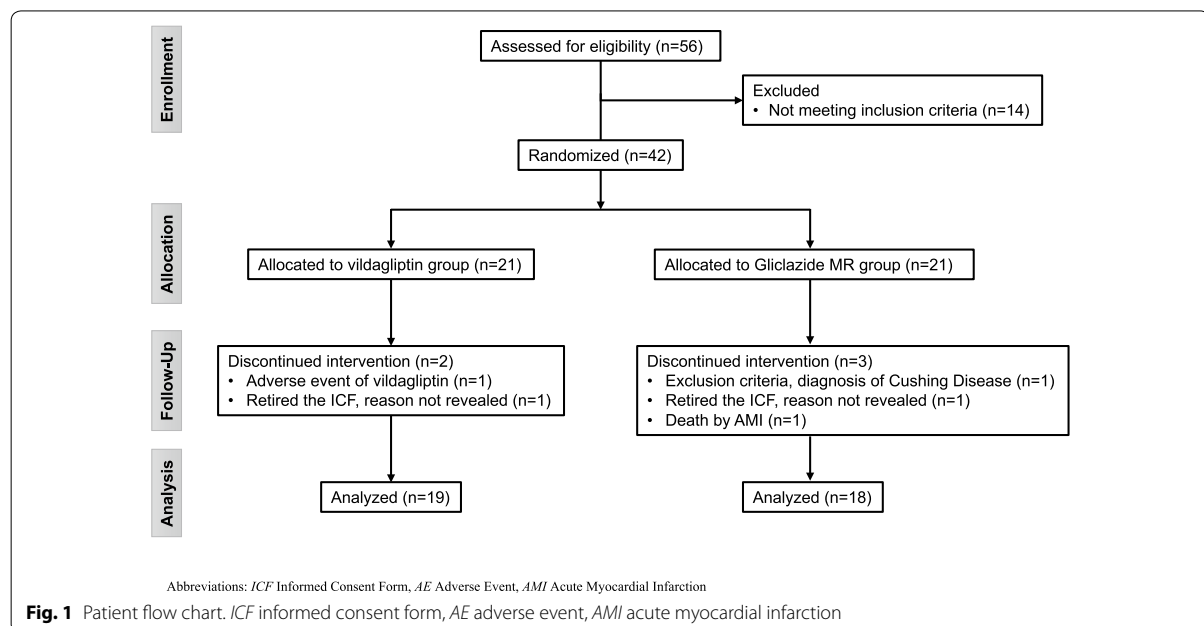
The results of the 6 and 12 months of treatment with vildagliptin or gliclazide MR with respect to the investigated variables are listed in Table 2. For the primary variables, which include the levels of bone turnover markers, there was no significant difference between the vildagliptin and gliclazide MR groups when the differences

between the values obtained at months 6 and 12 were compared with the baseline.

After 6-month treatment, the OC was  $13.5 \pm 5.5$  in the vildagliptin group versus  $10.7 \pm 2.6$  ng/mL in the gliclazide MR group. At the end of treatment (month 12), the values were  $12.5 \pm 5.2$  versus  $10.9 \pm 4.0$  ng/mL, respectively. An analysis of the differences between months 6 and 12 versus baseline indicates that there is no significant difference in the effect of the drugs on this marker ( $p = 0.623$  and  $p = 0.519$  for months 6 and 12, respectively) (Fig. 2a).

The bone formation marker PINP was analyzed only at baseline and month 6. In month 6, the serum PINP dosage was  $41.8 \pm 20.6$  in the vildagliptin group versus  $35.6 \pm 15.7$  ng/mL in the gliclazide MR group. As shown in Table 2, there was no difference between both medications in their effect on PINP ( $p = 0.661$ ) for the difference between month 6 and baseline.

At baseline, the CTX values were higher in the vildagliptin group ( $0.288 \pm 0.139$  versus  $0.197 \pm 0.062$  ng/mL in the gliclazide MR group,  $p = 0.013$ ). In month 6, CTX was  $0.258 \pm 0.159$  versus  $0.226 \pm 0.080$  ng/mL, respectively, and, at the 12th month, the CTX values were  $0.289 \pm 0.140$  versus  $0.205 \pm 0.074$  ng/mL, respectively. Despite the significant difference between the groups in the baseline, there was no difference in the effect of the drugs on this marker when we analyzed only the differences between the means in months 6 and 12 versus baseline ( $p = 0.355$  and  $p = 0.858$  for the 6th and 12th months, respectively) (Fig. 2b).



**Table 1** Baseline characteristics and patient disposition

|                                      | Vildagliptin (N = 21)  | Gliclazide MR (N = 21) | p value |
|--------------------------------------|------------------------|------------------------|---------|
| Age (years)                          | 62.8 ± 6.4             | 61 ± 5.3               | 0.324   |
| Time since menopause (years)         | 14 ± 8.5               | 13.1 ± 8.1             | 0.740   |
| Race, n (%)                          |                        |                        |         |
| Caucasian                            | 18 (85.7)              | 19 (90.4)              | NA      |
| Black                                | 2 (9.5)                | 1 (4.8)                | NA      |
| Hispanic or latino                   | 1 (4.8)                | 1 (4.8)                | NA      |
| Physical activity, n (%)             | 9 (42.9)               | 9 (42.9)               | 1.000   |
| Calcium intake (mg/day) <sup>a</sup> | 811 ± 403              | 824 ± 397              | 0.787   |
| Metformin daily dose (mg)            | 1640.5 ± 664.2         | 1742.9 ± 626.4         | 0.610   |
| Body weight (kg)                     | 77.3 ± 15.7            | 82.7 ± 20.1            | 0.336   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )             | 31.7 ± 5.8             | 33.8 ± 6.7             | 0.287   |
| Serum calcium (mg/dL)                | 9.3 ± 0.4              | 9.3 ± 0.4              | 0.661   |
| Serum phosphorous (mg/dL)            | 3.7 ± 0.4              | 3.8 ± 0.5              | 0.512   |
| Serum creatinine (mg/dL)             | 0.78 ± 0.15            | 0.75 ± 0.11            | 0.483   |
| Vitamin D (25OH) (mg/dL)             | 34.7 ± 10.1            | 34.9 ± 19.8            | 0.963   |
| Calcitonin (pg/mL) <sup>b</sup>      | <2.0                   | <2.0                   | NA      |
| AST (U/L)                            | 23.6 ± 9.3             | 30.0 ± 13.5            | 0.080   |
| ALT (U/L)                            | 29.5 ± 19.2            | 34.8 ± 19.2            | 0.373   |
| FPG (mg/dL)                          | 144.0 ± 22.4           | 146.8 ± 28.5           | 0.729   |
| PPG (mg/dL)                          | 159.4 ± 48.6           | 147.1 ± 54.6           | 0.446   |
| HbA1c (%) / (mmol/mol)               | 7.35 ± 0.54 / 57 ± 5.9 | 7.32 ± 0.60 / 56 ± 6.6 | 0.851   |

Variables are presented as the mean ± SD

BMI body mass index, AST aspartate aminotransferase, ALT alanine aminotransferase, FPG fasting plasma glucose, PPG 2-h postprandial plasma glucose, NA not applicable

<sup>a</sup> Both dietary and supplementation

<sup>b</sup> Lower limit of detection of the method is 2 pg/mL

After a 6-month treatment, the U-NTX levels were  $49.2 \pm 26.8$  in the vildagliptin group versus  $33.4 \pm 9.8$  nmol BCE/mmol creatinine in the gliclazide MR group. At the end of treatment (month 12), the values were  $40.1 \pm 23.0$  versus  $33.6 \pm 15.2$  nmol BCE/mmol creatinine, respectively. There was a significant difference between the groups in the 6th month; however, when the differences between means in months 6 and 12 and baseline were analyzed, there is no significant difference in the effect of the drugs on this marker ( $p = 0.138$  and  $p = 0.902$  for months 6 and 12, respectively).

The secondary variables, including the BMD of the lumbar spine, femoral neck and total hip, did not exhibit significant differences between groups at baseline or month 12 or the difference between the end of the treatment and baseline (Table 3).

The fasting glucose reduced  $12.5 \pm 34.0$  mg/dL in month 12 compared with the baseline value in the vildagliptin group. The variation was  $31.1 \pm 34.6$  mg/dL in the gliclazide MR group, and the difference between the groups from the baseline was not significant ( $p = 0.086$ ).

The postprandial glucose values presented a reduction of  $11.1 \pm 64.9$  mg/dL in month 12 compared with

the baseline in the vildagliptin group. The decrease was  $28.9 \pm 58.0$  in the gliclazide MR group ( $p = 0.354$ ).

HbA1c exhibited a reduction of  $0.39 \pm 0.92$  percentage point in the vildagliptin group versus  $0.80 \pm 0.92$  in the gliclazide MR group when month 12 was compared with the baseline ( $p = 0.354$ ). The glucose and safety parameters are available in the Additional file 1.

## Discussion

Our study is the first investigation to show that 1 year of vildagliptin treatment has the same neutral effect as a sulfonylurea on BMD and markers of bone metabolism in postmenopausal women with T2D. Bone safety is currently an extremely relevant topic, and the present study suggests that sulfonylureas and incretin-based therapies do not appear to have an adverse impact on bone metabolism issues as thiazolidinediones or canagliflozin [16–23].

Both bone formation (PINP and osteocalcin) and bone resorption markers (CTX and U-NTX) did not exhibit significant changes over the follow-up period compared with the baseline in both groups, which suggests that both drugs have similar bone metabolism safety profiles. The BMD values corroborate with these

**Table 2 Baseline values and changes in bone remodeling marker values in vildagliptin and gliclazide MR treatment groups**

| Variables                        | Vildagliptin (N = 21) | Gliclazide MR (N = 21) | p value (among groups) |
|----------------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| OC (ng/mL)                       |                       |                        |                        |
| Baseline                         | 12.5 ± 4.2            | 10.2 ± 3.5             | 0.063                  |
| Change from baseline to month 6  | 1.0 ± 3.5             | 0.5 ± 2.9              | 0.622                  |
| p value*                         | 0.204                 | 0.438                  |                        |
| Change from baseline to month 12 | −0.1 ± 2.9            | 0.6 ± 3.8              | 0.519                  |
| p value*                         | 0.930                 | 0.468                  |                        |
| PINP (ng/mL)                     |                       |                        |                        |
| Baseline                         | 38.1 ± 11.8           | 36.3 ± 14.7            | 0.660                  |
| Change from baseline to month 6  | 2.4 ± 14.9            | −0.3 ± 8.3             | 0.475                  |
| p value*                         | 0.462                 | 0.887                  |                        |
| CTX (ng/mL)                      |                       |                        |                        |
| Baseline                         | 0.288 ± 0.139         | 0.197 ± 0.062          | 0.013                  |
| Change from baseline to month 6  | 0.010 ± 0.071         | 0.029 ± 0.052          | 0.355                  |
| p value*                         | 0.523                 | 0.023                  |                        |
| Change from baseline to month 12 | 0.001 ± 0.153         | 0.008 ± 0.060          | 0.858                  |
| p value*                         | 0.563                 | 0.972                  |                        |
| U-NTX (nmol/BCE/mmol creatinine) |                       |                        |                        |
| Baseline                         | 41.1 ± 16.5           | 35.6 ± 14.4            | 0.255                  |
| Change from baseline to month 6  | 8.1 ± 25.9            | −2.2 ± 16.4            | 0.138                  |
| p value*                         | 0.167                 | 0.555                  |                        |
| Change from baseline to month 12 | −1.1 ± 25.8           | −1.9 ± 19.3            | 0.902                  |
| p value*                         | 0.854                 | 0.660                  |                        |

Variables are expressed as the mean ± SD

OC osteocalcin, PINP amino-terminal propeptide of procollagen type 1, CTX carboxy-terminal telopeptide of type 1 collagen, U-NTX urinary amino-terminal telopeptide of type 1 collagen

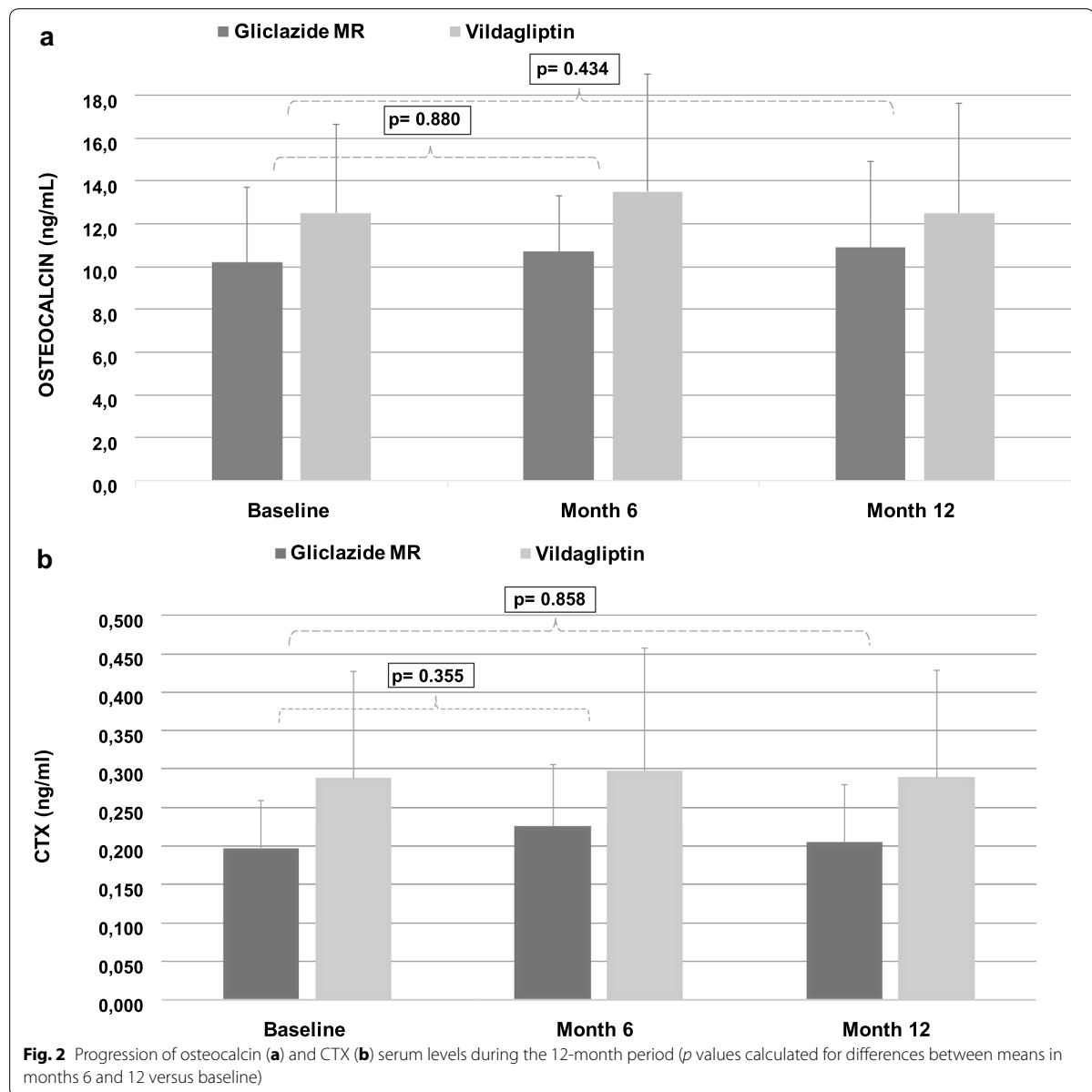
\* p value after therapy versus baseline

findings, as none of the groups gained or lost bone density after 12 months of treatment. Considering that sulfonylureas likely have the lowest impact on bone metabolism among the oral antidiabetics [23] and are not associated with changes in the risk of fracture [2], the results of this study suggest that the iDPP-4 vildagliptin has a similar bone metabolism safety profile and presumably does not increase the risk of fracture, as the sulfonylurea gliclazide. Liraglutide, a GLP-1 receptor agonist with similar features as the DPP-4 inhibitors, has previously demonstrated a similar BMD pattern to a sulfonylurea [24].

Preclinical studies have indicated that the incretin hormones GLP-2 and GIP play a significant role in bone metabolism via the stimulation of bone formation and inhibition of bone resorption [4–10]. Inhibition of the DPP-4 enzyme increases the levels of both GLP-2 and GIP, which suggests that the class of DPP-4 inhibitors, in addition to controlling glucose levels, may positively affect the bone metabolism. The results in rodents are controversial regarding iDPP-4. Sitagliptin demonstrated neutral results concerning the thickness of the cortical

bone in ovariectomized mice and an improvement in BMD and trabecular architecture in a comparative study with pioglitazone [11, 25].

Most studies in humans have demonstrated that the iDPP-4 class has at least a neutral effect on bone metabolism and the risk of fractures [26–28]. A meta-analysis with 11,880 iDPP-4 users suggested a reduction of up to 40% in the risk of fracture [12]. In contrast, a retrospective population-based cohort study (N = 216,816) demonstrated no different risk of fracture when iDPP-4 users were compared with controls [26]. Furthermore, a more recent meta-analysis of 62 randomized clinical trials (N = 62,206 patients) demonstrated that iDPP-4 does not affect the risk of fracture compared with placebo or other antidiabetic medications [29]. None of these meta-analyses or further studies directly examined the effect of vildagliptin with a sulfonylurea. Moreover, no randomized clinical trial has compared the bone effects of an iDPP-4 with the sulfonylurea gliclazide MR, the only drug in the class that is suggested to have a good cardiovascular safety profile [14]. The few real comparisons between iDPP-4 and sulfonylureas are derived from studies in



which fractures were reported as adverse events and the comparison was made with glipizide or glimepiride.<sup>1</sup>

The current study corroborates most previous studies, with the difference in the comparison of an iDDP-4 to an oral antidiabetic class established to be safe in a prospective, randomized, 12-month duration study. Another strength of our study is that it was performed

in a population in which fractures and changes in bone metabolism are more evident, namely, postmenopausal women. The presence of T2D for more than 7 years further increases this risk. Moreover, no fracture was identified in any patient during the 12-month treatment.

The study has several limitations that must be recognized. One limitation is the sample size, which was calculated based on the osteocalcin values for postmenopausal women with T2D [30]. A greater number of individuals analyzed may demonstrate a difference

<sup>1</sup> Data not published. Available from <https://clinicaltrials.gov> (NCT00856284, NCT00707993, NCT01006603, NCT00575588, NCT00509236, NCT00509262, NCT00701090, NCT00086515, and NCT00094770).

**Table 3 Bone mineral density (BMD) of the lumbar spine, femoral neck and total hip**

|                                              | Vildagliptin<br>N = 19 |                    | Gliclazide MR<br>N = 18 |                    | p value |
|----------------------------------------------|------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|---------|
|                                              | Mean                   | Standard deviation | Mean                    | Standard deviation |         |
| BMD of the lumbar spine (g/cm <sup>2</sup> ) |                        |                    |                         |                    |         |
| Baseline                                     | 0.956                  | 0.212              | 0.972                   | 0.121              | 0.771   |
| Month 12                                     | 0.956                  | 0.211              | 0.964                   | 0.118              | 0.880   |
| Difference from baseline                     | 0.000                  | 0.025              | −0.008                  | 0.036              | 0.434   |
| BMD of the femoral neck (g/cm <sup>2</sup> ) |                        |                    |                         |                    |         |
| Baseline                                     | 0.777                  | 0.161              | 0.791                   | 0.092              | 0.747   |
| Month 12                                     | 0.781                  | 0.172              | 0.801                   | 0.116              | 0.659   |
| Difference from baseline                     | 0.004                  | 0.055              | 0.011                   | 0.033              | 0.612   |
| BMD of the total hip (g/cm <sup>2</sup> )    |                        |                    |                         |                    |         |
| Baseline                                     | 0.923                  | 0.144              | 0.934                   | 0.108              | 0.789   |
| Month 12                                     | 0.921                  | 0.154              | 0.935                   | 0.113              | 0.743   |
| Difference from baseline                     | −0.002                 | 0.029              | 0.002                   | 0.023              | 0.648   |

between the treatments. A longer follow-up may also indicate differences in the BMD not identified in our study with 12 months of active treatment. The presence of a previous fragility fracture was one of the exclusion criteria of the study; unfortunately, there are no data on spine X-ray to assess vertebral fracture. Moreover, physical activity was only qualitatively evaluated. An evaluation of the daily physical activity, expressed as metabolic equivalents (METs), would have provided more valuable information.

Recently, an interim result of a phase IV trial demonstrated that canagliflozin, a sodium-glucose transporter-2 inhibitor (iSGLT2), may be associated with an increased risk of atypical fractures [31]. Thiazolidinediones are a classical example that an antidiabetic treatment may negatively affect bone and increase the fracture risk [16–18]. Taking this finding into consideration, anti-diabetic drugs, such as iDPP4, that do not cause further harm to bone are reassuring. Longer studies that include a greater number of patients are necessary to demonstrate, in a conclusive manner, iDPP-4 effects on bone metabolism and BMD.

## Conclusions

Bone turnover markers and BMD remained unchanged after a 12-month treatment in both groups, which suggests that vildagliptin has the same safety profile as gliclazide MR on bone metabolism.

## Additional file

**Additional file 1: Table S1.** Baseline values and changes in glucose and safety parameters in vildagliptin and gliclazide MR treatments. **Table S2.** Summary and analysis of non-serious adverse events during the study period, divided by treatment group.

## Abbreviations

25-OH-vitD: 25-hidroxi-vitamin D; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; BMD: bone mineral density; BMI: body mass index; BTM: bone turnover markers; CTX: carboxy-terminal telopeptide of type 1 collagen; DXA: dual-energy X-ray absorptiometry; FPG: fasting plasma glucose; GH: growth hormone; GLP: glucose-dependent insulinotropic peptide; GLP-2: glucagon-like peptide-2; HbA1c: glycated hemoglobin; HPLC: high-pressure liquid chromatography; iDPP-4: dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; IGF-1: insulin-like growth factor 1; ISCD: International Society for Clinical Densitometry; iSGLT2: sodium-glucose transporter-2 inhibitor; ITT: intention to treat; MR: modified release; OC: osteocalcin; PINP: amino-terminal propeptide of procollagen type I; PPG: postprandial glucose; PTH: parathyroid hormone; SD: standard deviation; T2D: type 2 diabetes; U-NTX: urinary amino-terminal telopeptide of type 1 collagen.

## Authors' contributions

AV wrote the protocol, performed collection, analysis and interpretation of data and was a major contributor in the statistical analysis and manuscript preparation. CL, LP, MP and EM were the main contributors to data collection, analysis and interpretation. FB critically reviewed the protocol and was an important contributor in the statistical analysis and critical review of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Author details

<sup>1</sup> Pontifical Catholic University of Parana, Rua Imaculada Conceição, 1155-Bloco Medicina-Prado Velho, Curitiba, Parana Zip code: 80215-901, Brazil. <sup>2</sup> Curitiba Diabetes Center, Division of Endocrinology, Hospital Nossa Senhora das Graças, Rua Alcides Munhoz, 433-4° andar-Mercês, Curitiba, Paraná Zip code: 80810-040, Brazil. <sup>3</sup> Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Federal University of Paraná, Avenida Agostinho Leão Junior, 285-Alto da Glória, Curitiba, Paraná Zip code: 80030-110, Brazil. <sup>4</sup> Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Federal University of Paraná, Rua General Carneiro, 181-Alto da Glória, Curitiba, Paraná Zip code: 80060-900, Brazil.

## Acknowledgements

The authors would like to thank all participating patients in the study, the team of the Clinical Research Department of the Curitiba Diabetes Center and the Health Sciences post-graduation program of the Pontifical Catholic University of Parana, Brazil.

## Competing interests

Author Vianna AGD has received research grants from Sanofi Diabetes, Novartis Pharmaceuticals, a speaker honorarium from Abbott Diabetes Care, Eli-Lilly, Sanofi Diabetes, and Janssen and is a member of advisory boards for Sanofi Diabetes and Abbott Diabetes Care. The other authors declare that they have no competing interests.

## Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

## Ethics approval and consent to participate

The study protocol has been reviewed by the institutional ethics committee of the Hospital de Clínicas of the Federal University of Parana and was consequently performed in agreement with the ethical standards of the 1964 Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all patients for study inclusion.

### Funding

This study was supported by investigator-initiated trial research funds from Novartis Pharmaceuticals. The supporter had no role in the study design, collection, analysis, or interpretation of the data, or manuscript preparation.

### Human and animal rights

All procedures followed the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008.

### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Received: 5 February 2017 Accepted: 5 May 2017

Published online: 15 May 2017

### References

- Farr JN, Drake MT, Amin S, Ill JM, McCready LK, Khosla S. In vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Bone Miner Res*. 2014;29:787–95. doi:10.1002/jbmr.2106.
- Lecka-Czernik B. Safety of anti-diabetic therapies on bone. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2013;11:49–58. doi:10.1007/s12018-012-9129-7.
- Moreira CA, Barreto FC, Dempster DW. New insights on diabetes and bone metabolism. *J Bras Nefrol*. 2015;37:490–5. doi:10.5935/0101-2800.20150077.
- Dicembrini I, Mannucci E, Rotella CM. Bone: incretin hormones perceiver or receiver? *Exp Diabetes Res*. 2012. doi:10.1155/2012/519784.
- Clowes JA, Khosla S, Eastell R. Potential role of pancreatic and enteric hormones in regulating bone turnover. *J Bone Miner Res*. 2005;20:1497–506. doi:10.1359/jbmr.050524.
- Tsukiyama K, Yamada Y, Yamada C, Harada N, Kawasaki Y, Ogura M, Bessho K, Li M, Amizuka N, Sato M, Udagawa N, Takahashi N, Tanaka K, Oiso Y, Seino Y. Gastric inhibitory polypeptide as an endogenous factor promoting new bone formation after food ingestion. *Mol Endocrinol*. 2006;20:1644–51. doi:10.1210/me.2005-0187.
- Zhong Q, Itokawa T, Sridhar S, Ding KH, Xie D, Kang B, Bollag WB, Bollag RJ, Hamrick M, Insogna K, Isles CM. Effects of glucose-dependent insulinotropic peptide on osteoclast function. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292:E543–8. doi:10.1152/ajpendo.00364.2006.
- Xie D, Cheng H, Hamrick M, Zhong Q, Ding KH, Correa D, Williams S, Mulloy A, Bollag W, Bollag RJ, Runner RR, McPherson JC, Insogna K, Isles CM. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor knockout mice have altered bone turnover. *Bone*. 2005;37:759–69. doi:10.1016/j.bone.2005.06.021.
- Drucker DJ, Shi Q, Crivici A, Sumner-Smith M, Tavares W, Hill M, DeForest L, Cooper S, Brubaker PL. Regulation of the biological activity of glucagon-like peptide 2 in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Nat Biotechnol*. 1997;15:673–7. doi:10.1038/nbt0797-673.
- Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnason NH, Vilsbøll T, Hartmann B, Henriksen EE, Byrjalsen I, Krarup T, Holst JJ, Christiansen C. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. *J Bone Miner Res*. 2003;18:2180–9. doi:10.1359/jbmr.2003.18.12.2180.
- Kyle KA, Willett TL, Baggio LL, Drucker DJ, Grynblas MD. Differential effects of PPAR-gamma activation versus chemical or genetic reduction of DPP-4 activity on bone quality in mice. *Endocrinology*. 2011;152:457–67. doi:10.1210/en.2010-1098.
- Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care*. 2011;34:2474–6. doi:10.2337/dc11-1099.
- Al Sifri S, Basiounny A, Ehtay A, Al Omari M, Harman-Boehm I, Kaddaha G, Al Tayeb K, Mahfouz AS, Al Elq A, Radican L, Ozesen C, Katzeff HL, Musser BJ, Suryawanshi S, Girman CJ, Davies MJ, Engel SS, 2010 Ramadan Study Group. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial. *Int J Clin Pract*. 2011;65(11):1132–40. doi:10.1111/j.1742-1241.2011.02797.x.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560–72. doi:10.1056/NEJMoa0802987.
- Urbaniak GC, Plous S. Research Randomizer (Version 4.0). 2013. <http://www.randomizer.org/>. Accessed 22 Jun 2013.
- Rejnmark KL. Bone effects of glitazones and other anti-diabetic drugs. *Curr Drug Saf*. 2008;3(3):194–8.
- Dormuth CR, Carney G, Carleton B, Bassett K, Wright JM. Thiazolidinediones and fractures in men and women. *Arch Intern Med*. 2009;169(15):1395–402. doi:10.1001/archinternmed.2009.214.
- Grey A. Skeletal consequences of thiazolidinedione therapy. *Osteoporos Int*. 2008;19(2):129–37. doi:10.1007/s00198-007-0477-y.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G, ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2427–43. doi:10.1056/NEJMoa066224.
- Grey A, Bolland M, Gamble G, Wattie D, Horne A, Davidson J, Reid IR. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1305–10. doi:10.1210/jc.2006-2646.
- Thraikill KM, Clay Bunn R, Nyman JS, Rettiganti MR, Cockrell GE, Wahl EC, Uppuganti S, Lumpkin CK Jr, Fowlkes JL. SGLT2 inhibitor therapy improves blood glucose but does not prevent diabetic bone disease in diabetic DBA/2J male mice. *Bone*. 2016;82:101–7. doi:10.1016/j.bone.2015.07.025.
- Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D, Rosenthal N. Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):44–51. doi:10.1210/jc.2015-1860.
- Zinman B, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, Lachin JM, Kravitz BG, Paul G, Jones NP, Aftring RP, Viberti G, Kahn SE, ADOPT Study Group. Effect of rosiglitazone, metformin, and glyburide on bone biomarkers in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):134–42. doi:10.1210/jc.2009-0572.
- Gilbert MP, Marre M, Holst JJ, Garber A, Baeres FM, Thomsen H, Pratley RE. Comparison of the long-term effects of liraglutide and glimepiride monotherapy on bone mineral density in patients with type 2 diabetes. *Endocr Pract*. 2016;22(4):406–11. doi:10.4158/EP15758.OR.
- Cusick T, Mu J, Pennypacker BL, Li Z, Scott KR, Shen X, Fisher JE, Langdon RB, Kimmel DB, Zhang BB, Glantschnig H. Bone loss in the oestrogen-depleted rat is not exacerbated by sitagliptin, either alone or in combination with a thiazolidinedione. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(10):954–7. doi:10.1111/dom.12109.
- Driessen JH, van Onzenoort HA, Henry RM, Lalmohamed A, van den Bergh JP, Neef C, Leufkens HG, de Vries F. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Bone*. 2014;68:124–30. doi:10.1016/j.bone.2014.07.030.
- Majumdar SR, Josse RG, Lin M, Eurich DT. Does sitagliptin affect the rate of osteoporotic fractures in type 2 diabetes? Population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1963–9. doi:10.1210/jc.2015-4180.
- Bunck MC, Poelma M, Eekhoff EM, Schweizer A, Heine RJ, Nijpels G, Foley JE, Diamant M. Effects of vildagliptin on postprandial markers of bone resorption and calcium homeostasis in recently diagnosed, well-controlled type 2 diabetes patients. *J Diabetes*. 2012;4(2):181–5. doi:10.1111/j.1753-0407.2011.00168.x.
- Fu J, Zhu J, Hao Y, Guo C, Zhou Z. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and fracture risk: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep*. 2016;6:29104. doi:10.1038/srep29104.
- Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Kurioka S, Yano S, Sugimoto T. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:45–9. doi:10.1210/jc.2008-1455.
- Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, Meiningner G. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):157–66. doi:10.1210/jc.2015-3167.

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

The safety and glucose parameters are detailed in Table S1. The levels of AST, ALT, and calcitonin, secondary safety variables, did not exhibit a significant change compared with the baseline in both groups in month 6, and significant reductions of the AST and ALT levels were identified in the gliclazide MR group in month 12. The calcitonin value was below the limit of detection in all patients (<2 pg/mL) at baseline and month 12. There was one single exception, at baseline, in which one patient presented calcitonin equal to 2.3 pg/mL, a value that is equally considered low and within normal limits.

**Table S1** Baseline values and changes in glucose and safety parameters in vildagliptin and gliclazide MR treatments

| Characteristics                     | Vildagliptin<br>(N=21)     | Gliclazide MR<br>(N=21)    | P-value<br>(among groups) |
|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| FPG (mg/dL)                         |                            |                            |                           |
| Baseline                            | 144.0 ± 22.4               | 146.8 ± 28.5               | 0.729                     |
| Change from baseline<br>to month 6  | -13.2 ± 32.4               | -24.2 ± 37.9               | 0.318                     |
| <i>p</i> value*                     | 0.077                      | 0.008                      |                           |
| Change from baseline<br>to month 12 | -12.5 ± 34.0               | -31.1 ± 34.6               | 0.086                     |
| <i>p</i> value*                     | 0.107                      | 0.001                      |                           |
| PPG (mg/dL)                         |                            |                            |                           |
| Baseline                            | 159.4 ± 48.6               | 147.1 ± 54.6               | 0.446                     |
| Change from baseline<br>to month 6  | -13.0 ± 45.2               | -17.2 ± 74.1               | 0.826                     |
| <i>p</i> value*                     | 0.201                      | 0.299                      |                           |
| Change from baseline<br>to month 12 | -11.1 ± 64.9               | -28.9 ± 58.0               | 0.354                     |
| <i>p</i> value*                     | 0.443                      | 0.033                      |                           |
| HbA1c (%) (mmol/mol)                |                            |                            |                           |
| Baseline                            | 7.35 ± 0.54 (57 ± 5.9)     | 7.32 ± 0.60 (56 ± 6.6)     | 0.851                     |
| Change from baseline<br>to month 6  | -0.51 ± 0.77 (-5.6 ± 8.4)  | -0.74 ± 0.92 (-8.1 ± 10.1) | 0.376                     |
| <i>p</i> value*                     | 0.007                      | 0.001                      |                           |
| Change from baseline<br>to month 12 | -0.39 ± 0.92 (-4.3 ± 10.1) | -0.80 ± 0.92 (-8.7 ± 10.1) | 0.151                     |
| <i>p</i> value*                     | 0.068                      | 0.001                      |                           |
| AST (U/L)                           |                            |                            |                           |

|                                     |             |             |       |
|-------------------------------------|-------------|-------------|-------|
| Baseline                            | 23.6 ± 9.3  | 30.0 ± 13.5 | 0.120 |
| Change from baseline<br>to month 6  | 0.5 ± 5.3   | -2.1 ± 8.9  | 0.230 |
| <i>p</i> value*                     | 0.586       | 0.368       |       |
| Change from baseline<br>to month 12 | -0.2 ± 6.7  | -4.0 ± 9.9  | 0.176 |
| <i>p</i> value*                     | 0.723       | 0.046       |       |
| ALT (U/L)                           | 29.5 ± 19.2 | 34.8 ± 19.2 | 0.330 |
| Baseline                            |             |             |       |
| Change from baseline<br>to month 6  | -0.9 ± 6.7  | -2.1 ± 12.1 | 0.960 |
| <i>p</i> value*                     | 0.508       | 0.573       |       |
| Change from baseline<br>to month 12 | -0.5 ± 7.9  | -4.7 ± 10.7 | 0.114 |
| <i>p</i> value*                     | 0.811       | 0.022       |       |
| Calcitonin (pg/mL)                  |             |             |       |
| Baseline                            | <2.0        | <2.0        | NA    |
| Month 12                            | <2.0        | <2.0        | NA    |
| <i>p</i> value*                     | NA          | NA          |       |

Variables are expressed as mean ± SD, *FPG* fasting plasma glucose, *PPG* postprandial glucose, *HbA1c* glycated hemoglobin, *AST* aspartate aminotransferase, *ALT* alanine aminotransferase, *NA* not applicable, \**p*-value after therapy versus baseline

Vildagliptin and gliclazide MR treatments were largely well tolerated. Adverse events are presented in Table S2. No bone fractures were reported during the follow-up period. There was no major hypoglycemia; seven events of minor hypoglycemia were reported in the gliclazide MR group compared with 2 events in the vildagliptin group ( $p=0.062$ ). Urinary tract infection (UTI) occurred in 3 cases in the vildagliptin group versus no case in the gliclazide MR group ( $p=0.230$ ). There were two serious adverse events (SAEs) reported during the conduction of the study, including a hemorrhagic stroke in the vildagliptin group and death as a result of an acute myocardial infarction in the gliclazide MR group. The SAEs were not likely related to the study medication and were properly informed to pharmacovigilance and regulatory and ethical authorities.

**Table S2.** Summary and analysis of non-serious adverse events during the study period, divided by treatment group

|                                         | Vildagliptin<br>(N = 21) | Gliclazide MR<br>(N= 21) | P value* |
|-----------------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| Stable angina                           | 1                        | 0                        | 1        |
| Arthrosis in the lower limbs            | 0                        | 1                        | 0.486    |
| Asthenia, fatigue                       | 2                        | 1                        | 1        |
| Burning feet                            | 1                        | 0                        | 1        |
| Migraine                                | 1                        | 0                        | 1        |
| Cystitis (UTI) and dysuria              | 3                        | 0                        | 0.230    |
| Depression                              | 0                        | 1                        | 0.486    |
| Diarrhea                                | 1                        | 0                        | 1        |
| Dyspepsia                               | 0                        | 2                        | 0.230    |
| Abdominal pain                          | 2                        | 0                        | 0.486    |
| Muscle and limb pain                    | 2                        | 1                        | 1        |
| Edema in limbs                          | 2                        | 1                        | 1        |
| Epicondylitis in elbow                  | 1                        | 0                        | 1        |
| Gastritis                               | 1                        | 0                        | 1        |
| Hemorrhoids                             | 0                        | 1                        | 0.486    |
| Hypertriglyceridemia                    | 1                        | 0                        | 1        |
| Hypoglycemia                            | 2                        | 7                        | 0.062    |
| Hypothyroidism                          | 1                        | 0                        | 1        |
| Upper respiratory infection             | 1                        | 0                        | 1        |
| Labyrinthopathy                         | 0                        | 1                        | 0.486    |
| Nausea                                  | 2                        | 1                        | 1        |
| Papillary nevus                         | 1                        | 0                        | 1        |
| Constipation                            | 0                        | 1                        | 0.486    |
| Paresthesia in limbs                    | 2                        | 0                        | 0.486    |
| Itching eye                             | 1                        | 0                        | 1        |
| Sweating                                | 1                        | 0                        | 1        |
| Tachycardia                             | 1                        | 0                        | 1        |
| Dizziness                               | 1                        | 0                        | 1        |
| Cough                                   | 1                        | 0                        | 1        |
| Tremors                                 | 0                        | 2                        | 0.230    |
| Urticaria                               | 1                        | 0                        | 1        |
| <b>Total non-serious adverse events</b> | <b>33</b>                | <b>20</b>                |          |

The occurrence of adverse events is represented by absolute numbers. *UTI* urinary tract infection. \**p*-value was obtained by the Fisher's exact test.

**A comparison between the effects of sulphonylurea gliclazide MR (modified release) and the DPP-4 inhibitor vildagliptin on the glycaemic variability measured by continuous glucose monitoring (CGM) in post-menopausal women with type 2 diabetes**

Vianna AGD<sup>a,b</sup>, Lacerda CS<sup>b,c</sup>, Pechmann LM<sup>b</sup>, Polesel MG<sup>b</sup>, Marino EC<sup>b</sup>, Faria-Neto JR<sup>a</sup>

**ABSTRACT**

**AIM:** To evaluate whether there is a difference between the effects of vildagliptin and gliclazide MR (modified release) on glycaemic variability in post-menopausal women with type 2 diabetes (T2DM) as evaluated by continuous glucose monitoring (CGM).

**METHODS:** This is an open-label, randomized study conducted in women with T2DM on steady-dose metformin monotherapy which were treated with 50 mg vildagliptin twice daily (b.i.d.) or 60 to 120 mg gliclazide MR once daily (q.d.). CGM was performed at *baseline* and after 24 weeks of treatment, and the glycaemic variability indices were calculated from the CGM data. Blood samples were collected to evaluate glycaemic control and safety variables.

**RESULTS:** In total, 56 patients (age:  $61.9 \pm 5.9$  years, *baseline* glycated haemoglobin (HbA1c):  $7.3 \pm 0.56$ ) were selected and 37 completed the 24-week protocol. Vildagliptin and gliclazide MR reduced glycaemic variability, as measured by the mean amplitude of glycaemic excursions (MAGE,  $p = 0.007$  and  $0.034$ , respectively). The difference between the groups did not reach statistical significance. Vildagliptin also significantly decreased the standard deviation of the mean glucose levels (SD) and the mean of the daily differences (MODD) ( $p = 0.007$  and  $0.030$ , respectively).

**CONCLUSIONS:** Of the 5 evaluated parameters for glycaemic variability, 3 were significantly reduced by vildagliptin, and only 1 was reduced by gliclazide MR, suggesting that the medications may differ and that this difference may be a parameter to be considered when choosing treatments to avoid the complications of diabetes.

**KEYWORDS**

Vildagliptin

Gliclazide MR

Type 2 Diabetes

Glycaemic variability

Mean amplitude of glycaemic excursions

Continuous glucose monitoring

TRIAL REGISTRATION: ClinicalTrials.gov number NCT01679899

Registered 02 September 2012

## 1. BACKGROUND

Type 2 diabetes (T2DM) is a progressive disease that usually requires multiple agents for its control. Most therapeutic guidelines recommend metformin as the initial treatment; however other antidiabetic medications may be added if metformin does not achieve acceptable glycaemic control. Sulfonylureas and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (iDPP-4) are among the most commonly used classes of drugs besides metformin.

Endothelial dysfunction, oxidative stress and consequent cardiovascular disease, are common complications among patients with T2DM, and glycaemic variability appears to be an important factor in their development (1–3). Acute fluctuations in glucose levels may be an important factor for the development of diabetes complications and high glycaemic variability can activate oxidative stress in a more specific manner than chronic hyperglycaemia (4). Some studies suggest that for the same level of glycated haemoglobin (HbA1c), medications that reduce glycaemic variability may be associated with a lower incidence of complications (2,5–15). Continuous glucose monitoring (CGM) is an important tool in measuring this variability and its risks (4,16–19). One of the most commonly used methods in the literature to evaluate glycaemic variability is the measurement of the mean amplitude of glycaemic excursions (MAGE) (20–22). Other indices can also be determined from CGM data and they may provide different ways of interpreting the daily variation in glucose levels. Glycaemic variability indices include the standard deviation of the mean glucose levels (SD), variation coefficient (% CV), continuous overlapping net glycaemic action (CONGA) and mean of daily differences (MODD) (23). The percentage (%) of target time  $> 3.9$  and  $\leq 10$  mmol/L, % of the time in hyperglycaemia ( $> 10$  mmol/L) and % of time in hypoglycaemia ( $\leq 3.9$  mmol/L) are also methods of evaluating glycaemic control through CGM (24).

Vildagliptin is a iDPP-4 that can reduce not only average glycaemia but also glucose fluctuation within 24 hours by restoring the physiological pattern of insulin and glucagon secretion (5–7). Although a previous small study suggested that vildagliptin provides lower glycaemic variability than that of the sulfonylurea glimepiride (25), there are no published studies using CGM to compare with

gliclazide modified release (MR), a highly potent and selective second-generation sulphonylurea. Gliclazide MR is considered to be a reference within its class because it has a lower risk of causing hypoglycaemia than other sulfonylureas and because it does not increase cardiovascular mortality (26–29).

The objective of the present study is to compare the effect of vildagliptin with that of gliclazide MR on the glycaemic variability measured by CGM in women with T2DM with poor glycaemic control who were on a stable dose of metformin.

## **2. MATERIALS AND METHODS**

### **2.1 Patients and study design**

This one-center study is part of the BoneGlic Trial (registered in ClinicalTrials.gov under the number NCT01679899). This study was randomized, controlled, open label (blinded to the observer) and aimed to compare the effects of vildagliptin and gliclazide MR on glycaemic variability and bone metabolism. The glycaemic variability sub-study presented here had a 2-week pre-randomization period followed by a 24-week randomized treatment period for all participants.

All subjects were postmenopausal women diagnosed with T2DM and treated with a stable dose of metformin for at least 3 months with age  $\geq 40$  years and HbA1c  $\geq 6.5\%$  (48 mmol/mol) at randomization. The main exclusion criteria were as follows: acute cardiovascular event (cardiac, cerebral or peripheral), chronic dialysis and/or renal transplantation, serum creatinine  $> 1.5$  mg/dL, human immunodeficiency virus infection, severe autoimmune disease, chronic oral or injectable steroids ( $> 30$  consecutive days), current or previous treatment (last 3 months) with any oral or injectable antidiabetic medication (including insulin) in addition to metformin, body mass index  $> 50$  kg/m<sup>2</sup>, HbA1c  $\geq 9\%$  (75 mmol/mol), alcoholic or chronic liver disease and plasma triglycerides  $> 1000$  mg/dL (11.3 mmol/L).

Research subjects were recruited through advertisements in the media, including newspapers, pamphlets and radio ads, or after spontaneously seeking T2DM treatment at our research centre. The study protocol was approved by the local ethics committee in accordance with the Declaration of Helsinki. All participating

patients signed the Informed Consent Form (ICF) prior to screening.

In total, 56 postmenopausal women were recruited between October 2012 and October 2014. The randomization was performed through the free online software Research Randomizer version 4.0 (<https://www.randomizer.org/>) (30). Registration and randomization were performed by a research coordinator, and medical researchers were responsible for consultations and interventions. The study was open label with blindness of the observer who analysed the outcomes. The team member who analysed the study outcomes had no knowledge of the identification or treatment group of each patient.

Vildagliptin (Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland) was administered at a dosage of 50 mg orally twice daily, and the control gliclazide MR (Laboratoires Servier, Neuilly-sur-Seine, France) was initially administered at a dosage of 60 or 120 mg orally once daily, at the discretion of the investigator. If the maximum dose of 120 mg of gliclazide MR was associated with intolerable adverse events, a dosage reduction to 60 mg once daily was permitted at the discretion of the investigator. After randomization, the treatment with vildagliptin or gliclazide MR was open label throughout the study. All patients in both groups received similar directions regarding diet and physical activity, which were always provided by the same nutritionist at the research centre, and the guidelines were reinforced at each study visit.

## **2.2 Measurements**

Anthropometric data were checked at baseline and at each study visit by the same investigator.

The primary outcome (MAGE) and the secondary outcomes (SD, % CV, CONGA-1 h, MODD, percentage of target time  $> 3.9$  and  $\leq 10$  mmol/L, % of time  $> 10$  mmol/L and % time  $\leq 3.9$  mmol/L) of glycaemic variability were measured at baseline and at week 24 of treatment.

The secondary outcomes of fasting plasma glucose (FPG), postprandial plasma glucose (PPG) and HbA1c control were measured at baseline and at week 24. The secondary safety variables, alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), were determined at baseline and week 24.

Venous blood samples were collected between 7:30-9:00 AM after fasting for measurements of FPG, HbA1c, lipids, ALT and AST. PPG was determined 2 hours after lunch.

The FPG, PPG, AST, ALT, lipid profile and creatinine baseline tests were performed using an automated method (Siemens ADVIA-2400 Chemistry System, Jeol LTD - Japan, for Siemens Healthcare Diag. Inc., USA). HbA1c was measured by high-performance liquid chromatography (HPLC) (Bio-Rad Laboratories, Hercules, California, USA). The complete blood count performed at baseline was performed using an automated method (SYSMEX XE-2100, Sysmex Corporation, Kobe - Japan).

### 2.2.1 Blinded CGM

Blinded CGM was performed prior to the beginning of medication use for the study and at the end of the study period (24th week) using a CGMS-Gold device with a Sof-Sensor (MMT-7002C) subcutaneous sensor (Medtronic MiniMed, Northridge, CA, USA). The sensor remained with each patient for 72 hours and performed a glucose reading every 5 minutes (288 readings per day). The data for the statistical analysis were collected over 48 continuous hours (starting and ending at midnight, 576 glucose values per examination) and uploaded to GlyCulator software, which calculates MAGE, SD, % CV, CONGA-1 h, MODD, % in target time  $> 3.9$  and  $\leq 10$  mmol/L, % of time  $> 10$  mmol/L and % of time  $\leq 3.9$  mmol/L (21). The CGM examination was blind, that is, there was no way that the results could be visualized by the investigator or the patient, making it impossible to use the results to make decisions regarding diabetes management.

Safety data and tolerability were checked and recorded by investigators at each visit. Major hypoglycaemia was defined as any event requiring the assistance of another person to actively administer glucagon, carbohydrates or other resuscitative measures. Minor hypoglycaemia was defined as an event during which there was verified glycaemia of  $\leq 3.9$  mmol/L with or without typical symptoms of hypoglycaemia. An event in which hypoglycaemia symptoms were not accompanied by a blood glucose test but was presumably caused by a blood glucose  $\leq 3.9$  mmol/L was also considered as a minor hypoglycaemia event.

## 2.3 Statistical analysis

The sample size to obtain a clinically significant and statistically significant result for the primary variable (difference between groups > 15% in the MAGE glycaemic variability) was calculated. Since MAGE is a glycaemic amplitude measured in mg/dL, a difference of 15% between the means was arbitrarily selected, which may be clinically important for the patient, as judged by the research centre team and expert consultants.

Sixteen patients per group would be required to achieve a significance of 0.05 and 80% power based on the following parameters: estimated SD for MAGE = 1.33 mmol/L (24 mg/dL) and difference in MAGE between groups = 15%. Given the expectation of a screening failure rate of 30% and a dropout from the study = 8%, which was based on previous studies conducted at our research centre, 26 patients should be recruited per group (total of 52 patients). Fifty-six patients were recruited to meet the requirements of the bone metabolism sub-study, which was performed in the same population.

The baseline and post-treatment values of all variables were summarized based on data from the *per protocol* (PP) population, that is, only those women with CGM data at baseline and at week 24. The main baseline characteristics were evaluated, and the comparison between the groups was performed using Student's *t*-test for independent samples (normal distribution parametric variables) or the Mann-Whitney test (non-normal distribution). The comparisons of the evaluations after 24 weeks and for the differences between pre- and post-treatment values were performed using analysis of covariance (ANCOVA), with the pretreatment evaluation as the covariate. The normality of variables was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test. Values of  $p < 0.05$  (two-tailed) indicated statistical significance. Statistical analysis was performed with SPSS software for Windows (version 20.0; IBM SPSS, Chicago, IL, USA). Data are presented as the mean  $\pm$  SD, unless otherwise indicated.

## 2.4 Funding

This study was supported by investigator-initiated trial research funds from

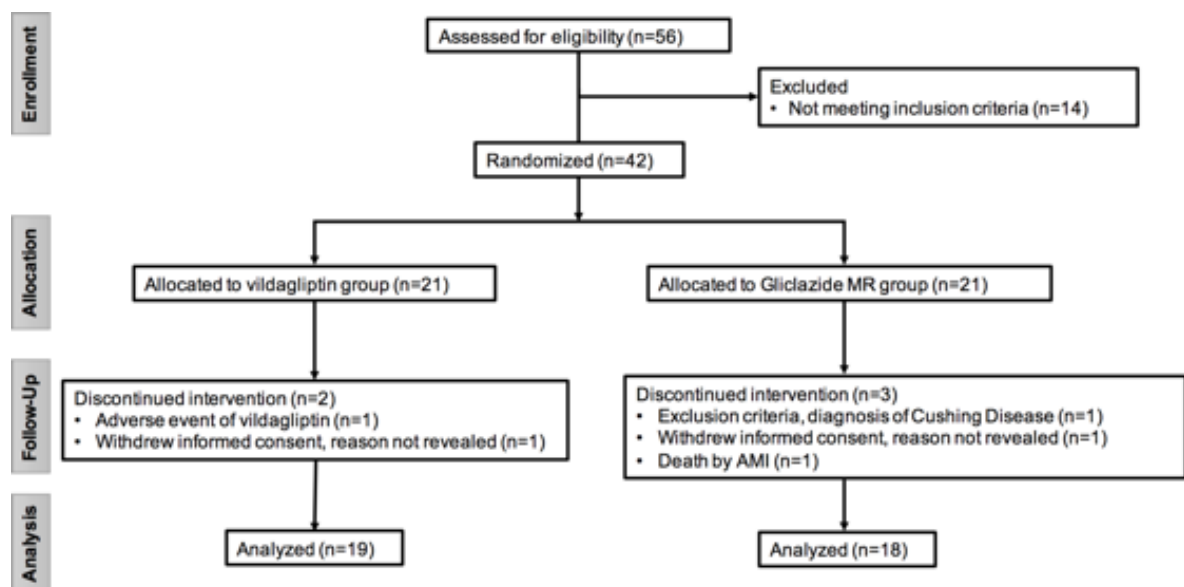
Novartis Pharmaceuticals. The supporter had no role in the study design, collection, analysis, or interpretation of the data, or manuscript preparation.

### 3. RESULTS

#### 3.1 Patient disposition and characteristics

Of the 56 women recruited between October 2012 and October 2014, 14 did not meet inclusion criteria. The remaining 42 patients were randomized 1:1 to the vildagliptin ( $n = 21$ ) or gliclazide MR ( $n = 21$ ) groups; the study drugs were administered always on top of metformin. Five patients did not complete the study procedures, and 37 subjects completed the 24 weeks of follow-up and were included in the PP population; of the latter, 19 patients were in the vildagliptin group, and 18 patients were in the gliclazide MR group (Fig. 1). The study ended when the last research subject completed 24 weeks of follow-up.

**Fig. 1** Patient characteristics



Abbreviations: *MR* modified release, *AMI* acute myocardial infarction

The characteristics at baseline were not statistically significant between the treatment groups (Table 1). The level of physical activity remained stable throughout the 24-week period in all subjects. The dosage of vildagliptin was 100 mg/day (50 mg twice daily) for all patients in the group. The mean dose in the gliclazide MR group was  $72.6 \pm 21.1$  mg at the 24th week of treatment.

**Table 1** Baseline characteristics and patient disposition <sup>a</sup>

|                                                | Vildagliptin<br>(N=21)    | Gliclazide MR<br>(N=21)   | P value |
|------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------|
| Age (years)                                    | 62.8 ± 6.4                | 61.0 ± 5.3                | 0.324   |
| Race, n (%)                                    |                           |                           |         |
| Caucasian                                      | 18 (85.7)                 | 19 (90.4)                 | NA      |
| Black                                          | 2 (9.5)                   | 1 (4.8)                   | NA      |
| Hispanic or Latino                             | 1 (4.8)                   | 1 (4.8)                   | NA      |
| Metformin daily dose (mg)                      | 1640.5 ± 664.2            | 1742.9 ± 626.4            | 0.610   |
| Body weight (kg)                               | 77.3 ± 15.7               | 82.7 ± 20.1               | 0.336   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                       | 31.7 ± 5.8                | 33.8 ± 6.7                | 0.287   |
| eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup> | 83.3 ± 17.2               | 85.6 ± 9.6                | 0.605   |
| AST (μkat/L) / (U/L)                           | 0.38 ± 0.11 / 22.5 ± 6.4  | 0.47 ± 0.20 / 28.3 ± 11.9 | 0.073   |
| ALT (μkat/L) / (U/L)                           | 0.44 ± 0.17 / 26.6 ± 10.4 | 0.55 ± 0.30 / 33.0 ± 18.2 | 0.197   |
| FPG (mmol/L) / (mg/dL)                         | 8.1 ± 1.3 / 145.5 ± 23.0  | 8.1 ± 1.7 / 146.4 ± 30.4  | 0.918   |
| PPG (mmol/L) / (mg/dL)                         | 8.7 ± 2.8 / 156.7 ± 50.3  | 8.2 ± 3.3 / 147.1 ± 59.1  | 0.620   |
| HbA1c (%) / (mmol/mol)                         | 7.34 ± 0.56 / 57 ± 6.1    | 7.28 ± 0.59 / 56 ± 6.4    | 0.757   |

<sup>a</sup> Variables are presented as the mean ± SD. <sup>b</sup> Estimated by CKD-EPI equation. Abbreviations:

*BMI* body mass index, *eGFR* estimated glomerular filtration rate, *AST* aspartate

aminotransferase, *ALT* alanine aminotransferase, *FPG* fasting plasma glucose, *PPG* 2-h

postprandial plasma glucose, *NA* not applicable. To convert FPG and PPG in mmol/L to mg/dL multiply by 18.

### 3.2 Primary and secondary variables derived from CGM

The results of 24 weeks of treatment with vildagliptin or gliclazide MR for the investigated variables are listed in Table 2. In the PP population, the variation from the baseline for the MAGE primary variable was  $-1.4 \pm 2.1$  mmol/L ( $p = 0.007$ ) in the vildagliptin group and  $-1.2 \pm 2.3$  mmol/L ( $p = 0.034$ ) in the gliclazide MR group, with a non-significant difference of 0.19 mmol/L between the groups ( $p = 0.802$ ). The SD variation in the same population was  $-0.5 \pm 0.7$  mmol/L ( $p = 0.007$ ) in the vildagliptin group and  $-0.3 \pm 0.6$  mmol/L in the gliclazide MR group ( $p = 0.054$ ), with a difference of 0.17 mmol/L between the groups ( $p = 0.492$ ) (Fig. 2A).

CV% and CONGA-1h presented a non-significant reduction relative to the baseline in the vildagliptin group ( $p = 0.066$  and  $0.056$ , respectively) and a lesser variation in the gliclazide MR group ( $p = 0.766$  and  $0.146$ , respectively). The values of MODD were reduced significantly in the vildagliptin group ( $p = 0.039$ ) and not

significantly in the gliclazide MR group ( $p = 0.474$ ), with no difference between the groups ( $p = 0.272$ ).

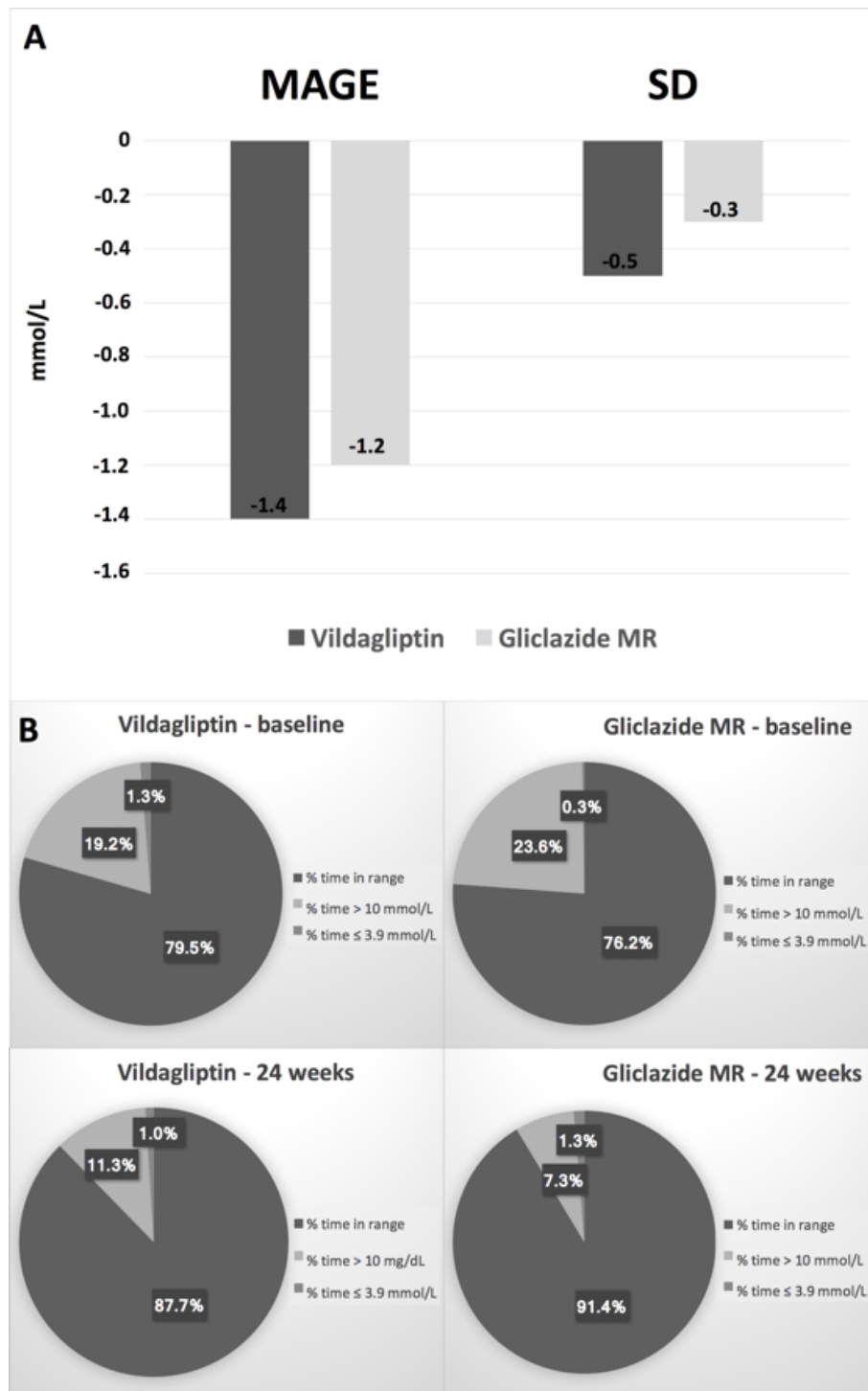
**Table 2** Changes in CGM values from baseline to week 24 in vildagliptin and gliclazide MR treatment groups<sup>a</sup>

| Variables                                                          | Vildagliptin              | Gliclazide MR             | P-value (among |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------|
| MAGE (mmol/L) / (mg/dL)                                            |                           |                           |                |
| Baseline                                                           | 5.8 ± 1.9 / 104.4 ± 33.5  | 5.7 ± 2.9 / 102.5 ± 51.7  | 0.973          |
| Change from baseline                                               | -1.4 ± 2.1 / -25.6 ± 37.0 | -1.2 ± 2.3 / -22.1 ± 40.6 | 0.802          |
| <i>p</i> value intra-group                                         | <b>0.007</b>              | <b>0.034</b>              |                |
| SD (mmol/L) / (mg/dL)                                              |                           |                           |                |
| Baseline                                                           | 1.9 ± 0.6 / 33.9 ± 11.2   | 1.8 ± 0.8 / 32.1 ± 14.9   | 0.757          |
| Change from baseline                                               | -0.5 ± 0.7 / -8.5 ± 12.0  | -0.3 ± 0.6 / -5.4 ± 11.1  | 0.492          |
| <i>p</i> value intra-group                                         | <b>0.007</b>              | 0.054                     |                |
| %CV                                                                |                           |                           |                |
| Baseline                                                           | 22.8 ± 7.1                | 22.7 ± 8.6                | 0.400          |
| Change from baseline                                               | -4.2 ± 9.3                | 0.5 ± 7.3                 | 0.138          |
| <i>p</i> value intra-group                                         | 0.066                     | 0.766                     |                |
| CONGA-1h (mmol/L) / (mg/dL)                                        |                           |                           |                |
| Baseline                                                           | 1.6 ± 0.5 / 28.8 ± 9.3    | 1.5 ± 0.5 / 27.2 ± 9.7    | 0.689          |
| Change from baseline                                               | -0.3 ± 0.6 / -4.9 ± 10.5  | -0.2 ± 0.5 / -3.0 ± 8.3   | 0.698          |
| <i>p</i> value intra-group                                         | 0.056                     | 0.146                     |                |
| MODD (mmol/L) / (mg/dL)                                            |                           |                           |                |
| Baseline                                                           | 1.7 ± 0.5 / 31.3 ± 9.7    | 1.6 ± 0.6 / 29.0 ± 11.4   | 0.585          |
| Change from baseline                                               | -0.4 ± 0.7 / -6.6 ± 12.9  | -0.1 ± 0.5 / -1.6 ± 9.5   | 0.272          |
| <i>p</i> value intra-group                                         | <b>0.039</b>              | 0.474                     |                |
| % of time in range > 3.9 and ≤ 10 mmol/L<br>(> 70 and ≤ 180 mg/dL) |                           |                           |                |
| Baseline                                                           | 79.4 ± 18.6               | 76.2 ± 25.6               | 0.656          |
| Change from baseline                                               | 8.3 ± 21.5                | 15.3 ± 28.9               | 0.407          |
| <i>p</i> value intra-group                                         | 0.111                     | <b>0.038</b>              |                |
| % of time > 10 mmol/L (180 mg/dL)                                  |                           |                           |                |
| Baseline                                                           | 19.2 ± 19.2               | 23.6 ± 25.7               | 0.560          |
| Change from baseline                                               | -7.9 ± 21.9               | -16.3 ± 28.9              | 0.328          |
| <i>p</i> value intra-group                                         | 0.133                     | <b>0.029</b>              |                |
| % of time ≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)                                  |                           |                           |                |
| Baseline                                                           | 1.3 ± 3.2                 | 0.3 ± 0.6                 | 0.168          |
| Change from baseline                                               | -0.3 ± 4.3                | 1.0 ± 2.8                 | 0.274          |
| <i>p</i> value intra-group                                         | 0.737                     | 0.147                     |                |

<sup>a</sup> Variables are expressed as the mean ± SD, Abbreviations: *MAGE* mean amplitude of glycemic excursions, *SD* standard deviation, *%CV* variation coefficient, *CONGA-1h* continuous overlapping net glycemic action and *MODD* mean of daily differences.

The time within the target range of  $> 3.9$  and  $\leq 10$  mmol/L increased significantly in the gliclazide MR group ( $p = 0.038$ ) and was non-significantly increased in the vildagliptin group ( $p = 0.111$ ), with no difference between the groups. The % of time  $> 10$  mmol/L was also significantly reduced in the gliclazide MR group ( $p = 0.029$ ) and non-significantly in the vildagliptin group ( $p = 0.133$ ), with no difference between the groups. There were no differences in time in hypoglycaemia (% of time  $\leq 3.9$  mmol/dL) from baseline (Fig. 2B).

**Fig. 2 (A)** Reduction in the CGM parameters MAGE and SD and **(B)** variation in the CGM parameters % of time in range, % of time in hypoglycaemia and % of time in hyperglycaemia from baseline to week 24 in the vildagliptin and gliclazide MR treatment groups



### 3.3 Glycaemic control, safety and body weight variables

The variations in FPG, PPG and HbA1c are shown in Table 3. There were significant variations in HbA1c in both groups, with  $-0.56 \pm 0.79\%$  ( $-6.1 \pm 8.6$  mmol/mol) ( $p = 0.006$ ) in the vildagliptin group and  $-0.80 \pm 0.93\%$  ( $-8.7 \pm 10.2$  mmol/mol) in the gliclazide MR group ( $p = 0.002$ ), with no significant difference

between the groups. The AST and ALT levels did not present significant variations relative to *baseline* (Table 3).

**Table 3** Changes in glycaemic control and safety parameters from baseline to week 24 in the vildagliptin and gliclazide MR treatment groups<sup>a</sup>

| Variables                  | Vildagliptin              | Gliclazide MR              | P-value (among groups) |
|----------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------------|
| FPG (mmol/L) / (mg/dL)     |                           |                            |                        |
| Baseline                   | 8.1 ± 1.3 / 145.5 ± 23.0  | 8.1 ± 1.7 / 146.4 ± 30.4   | 0.918                  |
| Change from baseline       | -0.8 ± 1.9 / -14.6 ± 33.9 | -1.5 ± 2.2 / -27.2 ± 40.2  | 0.307                  |
| <i>p</i> value intra-group | 0.077                     | <b>0.010</b>               |                        |
| PPG (mmol/L) / (mg/dL)     |                           |                            |                        |
| Baseline                   | 8.7 ± 2.8 / 156.7 ± 50.3  | 8.2 ± 3.3 / 147.1 ± 59.1   | 0.620                  |
| Change from baseline       | -0.8 ± 2.7 / -14.2 ± 49.1 | -1.1 ± 4.4 / -19.8 ± 80.0  | 0.808                  |
| <i>p</i> value intra-group | 0.249                     | 0.309                      |                        |
| HbA1c (%) / (mmol/mol)     |                           |                            |                        |
| Baseline                   | 7.34 ± 0.56 / 57 ± 6.1    | 7.28 ± 0.59 / 56 ± 6.4     | 0.757                  |
| Change from baseline       | -0.56 ± 0.79 / -6.1 ± 8.6 | -0.80 ± 0.93 / -8.7 ± 10.2 | 0.410                  |
| <i>p</i> value intra-group | <b>0.006</b>              | <b>0.002</b>               |                        |
| AST (μkat/L) / (U/L)       |                           |                            |                        |
| Baseline                   | 0.38 ± 0.11 / 22.5 ± 6.4  | 0.47 ± 0.20 / 28.3 ± 11.9  | 0.073                  |
| Change from baseline       | -0.01 ± 0.09 / -0.6 ± 5.6 | -0.05 ± 0.16 / -2.9 ± 9.3  | 0.175                  |
| <i>p</i> value intra-group | 0.656                     | 0.206                      |                        |
| ALT (μkat/L) / (U/L)       |                           |                            |                        |
| Baseline                   | 0.44 ± 0.17 / 26.6 ± 10.4 | 0.55 ± 0.30 / 33.0 ± 18.2  | 0.197                  |
| Change from baseline       | -0.02 ± 0.12 / -0.9 ± 7.0 | -0.05 ± 0.21 / -3.0 ± 12.6 | 0.542                  |
| <i>p</i> value intra-group | 0.565                     | 0.327                      |                        |

<sup>a</sup> Variables are presented as the mean ± SD. Abbreviations: *FPG*, fasting plasma glucose; *PPG* 2-h, postprandial plasma glucose; *HbA1c*, glycated haemoglobin; *AST*, aspartate aminotransferase; *ALT*, alanine aminotransferase.

Body weight had a minimum variation of  $-0.3 \pm 7.7$  kg ( $p = 0.874$ ) in the vildagliptin group and  $-0.5 \pm 3.5$  kg ( $p = 0.566$ ) in the gliclazide MR group, with no difference between the groups ( $p = 0.973$ )

The treatments with vildagliptin and gliclazide MR were very well tolerated. There was no case of major hypoglycaemia during the study. Seven minor hypoglycaemia events were reported in the gliclazide MR group, and 2 events were reported in the vildagliptin group ( $p = 0.062$ ). There were no significant differences between groups regarding the incidence of non-serious adverse events. There were 2 serious adverse events (SAEs) during the course of the study, including a

haemorrhagic stroke in the vildagliptin group and 1 death due to acute myocardial infarction (AMI) in the gliclazide MR group. The investigator did not consider the SAEs to be related to the study medications and were appropriately reported to pharmacovigilance and ethical and regulatory authorities. There was 1 discontinuation due to a non-serious adverse event of vildagliptin, according to the preferences of the patient.

#### 4. DISCUSSION

This prospective, randomized study is the first to compare the effects of a DPP-4 inhibitor and gliclazide MR on the glycaemic variability. Both medications, on top of metformin, were able to significantly reduce glycaemic variability, as assessed by MAGE. There was an approximately 20% decrease in the 2 groups with no significant difference between them.

We studied 5 glucose fluctuation parameters, and 3 (MAGE, SD and MODD) were significantly reduced by treatment with vildagliptin. Gliclazide MR was able to produce a significant reduction only in MAGE. Despite these findings and the fact that there was a numerically superior reduction in the vildagliptin group in the 5 evaluated glucose fluctuation parameters, the difference between the groups was not significant for any of the variables. Studies by other authors suggest that vildagliptin has an advantage for glycaemic variability compared to another DPP-4 inhibitor (sitagliptin) and can be considered a reference in this class for this parameter (6,2). The only study to consistently compare a DPP-4 inhibitor with a sulfonylurea using CGM parameters demonstrated that vildagliptin was superior to glimepiride (25). There are no comparative studies with gliclazide MR.

CGM equipment is capable of capturing glucose levels every 5 minutes, which allows the evaluation of several parameters of glycaemic fluctuation over 24 hours; the equipment can also calculate the time at which the glucose remains within, above or below a pre-set value or range. The 2 treatments were able to increase the time in which the glucose remained in the target range of 3.9 - 10 mmol/L and to reduce the time in hyperglycaemia ( $> 10$  mg/dL), but only gliclazide MR changed these times in a statistically significant manner. Notably, since the baseline measurement, the time in hypoglycaemia ( $\leq 3.9$  mmol/L) was very low, and there was no significant change between the groups. Nevertheless, a numerical tendency for an increase (+ 1%) in

the gliclazide MR group and a reduction (-0.3%) in the vildagliptin group was observed. In addition, 7 episodes of minor hypoglycaemia in the gliclazide MR group and 2 episodes in the gliclazide MR group were reported, suggesting that gliclazide MR increases the episodes of hypoglycaemia. The vast majority of studies comparing the effects of DPP-4 inhibitors with sulfonylureas demonstrate that the first class of oral antidiabetic drugs can reduce the number of hypoglycaemia episodes compared to those for the second class (26–28,31–33). Other findings suggest that gliclazide MR may be an exception to this proposition and present a lower incidence of hypoglycaemia (28,29). Considering that hypoglycaemia can be a factor in generating arrhythmias and can increase cardiovascular risk in patients with T2DM, medications that do not increase these risks should be considered preferential (16,29,34).

Regarding classical parameters of glucose control, the results are consistent with most previous studies, which show a similar reduction in HbA1c, FPG and PPG when comparing DPP-4 inhibitors and sulfonylureas (26,27,33).

Both medications were neutral in relation to body weight. Comparative studies generally demonstrate that sulfonylureas cause weight gain when added to metformin, and DPP-4 inhibitors promote weight gain (27,33). Our study confirms the findings of other authors and suggests that gliclazide MR may be an exception within the class of sulfonylureas and that gliclazide MR does not promote more weight gain than DPP-4 inhibitors (29,31).

The transaminase levels (AST and ALT) remained unchanged for 24 weeks in the 2 groups. Additionally, the number of adverse events was low and comparable in both groups, and there was only 1 SAE in each group, which was possibly unrelated to the study medication. These findings corroborate the idea that both treatments may be considered safe when used in addition to metformin for the treatment of T2DM.

The study has some limitations. One of these is the small sample size, which was calculated to have 80% power to demonstrate a 15% difference in MAGE between groups. We believe that a more robust sample could demonstrate more important differences between the evaluated groups and in more parameters of glucose fluctuation. Our findings suggest a possible superiority of vildagliptin over gliclazide MR in reducing glucose variability, but more consistent findings can only be demonstrated with a larger sample. Another limitation is that the population of

diabetics studied was composed only of postmenopausal women. Nevertheless, the authors believe that there are no gender-attributable differences in glycaemic variability and that the mean age of the postmenopausal patients was not different from the mean age of patients with T2DM in other similar studies. For a minor limitation, we observed that the mean dosage of gliclazide MR was 72.6 mg daily, and the maximum dosage of the medication is 120 mg per day. It is known that there is little difference in the efficacy of this drug when the dose is doubled from 60 mg to 120 mg, but there is an increase in the number of hypoglycaemia events. The dose of vildagliptin used was the maximum dose; thus, it would be advisable to perform a comparison with the maximum dose of gliclazide MR. The mean HbA1c of patients was just above 7% (53mmol/mol), which is the level recommended by most guidelines; this value prevented the dose from being titrated from 60 to 120 mg in most patients, as the researchers considered that the risk of hypoglycaemia would be high.

## 5. CONCLUSION

Vildagliptin and gliclazide MR were able to significantly reduce the glycaemic variability, as verified by MAGE measurements, in women with T2DM after 24 weeks of treatment. In addition, vildagliptin produced a significant reduction in 2 other glucose variability parameters, SD and MODD, alone. The other glycaemic control parameters presented similar variation between the groups. Therefore, further studies are required to prove the superiority of vildagliptin relative to gliclazide MR in terms of glycaemic variability.

## 6. REFERENCES

1. Bloomgarden ZT. Cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(4):e49–e54.
2. Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, Paolisso G. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: Role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. *Diabetes Care*. 2012;35(10):2076–82.
3. Di Flaviani A, Picconi F, Di Stefano P, Giordani I, Malandrucchio I, Maggio P, et al.

Impact of glycemic and blood pressure variability on surrogate measures of cardiovascular outcomes in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1605–9.

4. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol J-P, et al. Activation of Oxidative Stress by Acute Glucose Fluctuations Compared With Sustained Chronic Hyperglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. *Jama*. 2006;295(14):1681–7.

5. Guerci B, Monnier L, Serusclat P, Petit C, Valensi P, Huet D, et al. Continuous glucose profiles with vildagliptin versus sitagliptin in add-on to metformin: Results from the randomized Optima study. *Diabetes Metab*. 2012;38(4):359–66.

6. Marfella R, Barbieri M, Grella R, Rizzo MR, Nicoletti GF, Paolisso G. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. *J Diabetes Complications*. 2010;24(2):79–83.

7. Koyanagawa N, Miyoshi H, Ono K, Nakamura A, Cho KY, Yamamoto K, et al. Comparative effects of vildagliptin and sitagliptin determined by continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J*. 2016;63(8):747–53.

8. Lin SD, Wang JS, Hsu SR, Sheu WHH, Tu S Te, Lee I Te, et al. The beneficial effect of alfa-glucosidase inhibitor on glucose variability compared with sulfonylurea in Taiwanese type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin: Preliminary data. *J Diabetes Complications*. 2011;25(5):332–8.

9. Mori Y, Taniguchi Y, Miyazaki S, Yokoyama J, Utsunomiya K. Effects of add-on treatment with sitagliptin on narrowing the range of glucose fluctuations in Japanese type 2 diabetes patients receiving insulin therapy. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(3):237–40.

10. Gohbara M, Hibi K, Mitsuhashi T, Maejima N, Iwahashi N, Kataoka S, et al. Glycemic Variability on Continuous Glucose Monitoring System Correlates With Non-Culprit Vessel Coronary Plaque Vulnerability in Patients With First-Episode Acute Coronary Syndrome- Optical Coherence Tomography Study. *Circ J*. 2015;80(January):202–10.

11. Famulla S, Pieber TR, Eilbracht J, Neubacher D, Soleymanlou N, Woerle HJ, et al. Glucose Exposure and Variability with Empagliflozin as Adjunct to Insulin in Patients with Type 1 Diabetes: Continuous Glucose Monitoring Data from a 4-Week, Randomized, Placebo-Controlled Trial (EASE-1). *Diabetes Technol Ther*. 2016;19(1):49–60.

12. Onda Y, Nishimura R, Ando K, Takahashi H, Tsujino D, Utsunomiya K.

Comparison of glycemic variability in Japanese patients with type 1 diabetes receiving insulin degludec versus insulin glargine using continuous glucose monitoring: A randomized, cross-over, pilot study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;120(February):149–55.

13. Nagai Y, Murakami M, Igarashi K, Nakamura Y, Tsukiyama H, Matsubara F, et al. Efficacy and safety of thrice-weekly insulin degludec in elderly patients with type 2 diabetes assessed by continuous glucose monitoring. *Endocr J.* 2016;63(12):1099–106.

14. Rodbard HW, Peters AL, Slee A, Cao A, Traina SB, Alba M. The Effect of Canagliflozin, a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, on Glycemic End Points Assessed by Continuous Glucose Monitoring and Patient-Reported Outcomes Among People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;dc161353.

15. Onda Y, Nishimura R, Ando K, Takahashi H, Tsujino D, Utsunomiya K. Comparison of glycemic variability in Japanese patients with type 1 diabetes receiving insulin degludec versus insulin glargine using continuous glucose monitoring: A randomized, cross-over, pilot study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;120:149–55.

16. Lee AS, Brooks BA, Simmons L, Kilborn MJ, Wong J, Twigg SM, et al. Hypoglycaemia and QT interval prolongation: Detection by simultaneous Holter and continuous glucose monitoring. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;113:211–4.

17. Ceriello A, Ihnat MA. “Glycaemic variability”: A new therapeutic challenge in diabetes and the critical care setting. *Diabet Med.* 2010;27(8):862–7.

18. Ceriello A. Postprandial Hyperglycemia and Diabetes Complications: Is It Time to Treat. *Diabetes.* 2005;54(1):1–7.

19. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Ph D, Gatewood LC, et al. Mean Amplitude of Glycemic Excursions , a Measure of Diabetic Instability. *Diabetes.* 1970;19(9):644-55.

20. Czerwoniuk D, Fendler W, Walenciak L, Mlynarski W. GlyCulator: A Glycemic Variability Calculation Tool for Continuous Glucose Monitoring Data. *J Diab Sci Technol.* 2011;5(2):447–51.

21. Marics G, Lendvai Z, Lódi C, Koncz L, Zakariás D, Schuster G, et al. Evaluation of an open access software for calculating glucose variability parameters of a continuous glucose monitoring system applied at pediatric intensive care unit. *Biomed Eng Online.* 2015;14:37.

22. Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, Levy JC, Hindmarsh P, Matthews DR. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13(9):921–8.
23. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, Beck RW, Bissen J, Buckingham B, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the ambulatory glucose profile. *Diabetes Technol Ther.* 2013;7(2):562-578.
24. He YL, Foteinos G, Neelakhantam S, Mattapalli D, Kulmatycki K, Forst T, et. al. Differential effects of vildagliptin and glimepiride on glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes mellitus assessed using continuous glucose monitoring. *Diabetes, Obes Metab.* 2013;15:1111–9.
25. Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L, et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: A randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, Obes Metab.* 2011;13(2):160–8.
26. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: A randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, Obes Metab.* 2007;9(2):194–205.
27. Al Sifri S, Basiounny A, Ehtay A, Al Omari M, Harman-Boehm I, Kaddaha G, et al. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: A randomised trial. *Int J Clin Pract.* 2011;65(11):1132–40.
28. The ADVANCE Collaborative Group. (ADVANCE) Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560–72.
29. Urbaniak GC, Scott P. Research Randomizer (Version 4.0) [Computer software]. <http://www.randomizer.org/>. Accessed January 20, 2017
30. Al-Arouj M, Hassoun AAK, Medlej R, Pathan MF, Shaltout I, Chawla MS, et al. The effect of vildagliptin relative to sulphonylureas in Muslim patients with type 2 diabetes fasting during Ramadan: The VIRTUE study. *Int J Clin Pract.* 2013;67(10):957–63.

31. Hassanein M, Hanif W, Malik W, Kamal A, Geransar P, Lister N, et al. Comparison of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin and the sulphonylurea gliclazide in combination with metformin, in Muslim patients with type 2 diabetes mellitus fasting during Ramadan: results of the VECTOR study. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(7):1367–74.
32. Matthews DR, Dejager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: Results from a 2-year study. *Diabetes, Obes Metab.* 2010;12(9):780–9.
33. Inkster B, Zammitt NN, Frier BM. Drug-induced hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(4):597–614.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

### 5.1 EVENTOS ADVERSOS

As informações sobre os eventos adversos, sejam relatados voluntariamente pelo paciente, descobertos através de questionamento feito pelo investigador ou detectados por exame físico, teste de laboratório ou de outras maneiras, foram coletadas e registradas.

Um evento adverso foi considerado como qualquer sinal, sintoma ou condição médica indesejável que ocorresse após o início do estudo mesmo se o evento não fosse considerado relacionado com a droga do estudo (ou outra terapia).

As condições médicas/doenças existentes antes do início do tratamento do estudo só foram consideradas como um evento adverso se pioraram ou ficaram mais frequentes após o início do tratamento do estudo. Os eventos adversos que ocorreram antes de iniciar o tratamento do estudo, mas após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, foram registrados. Valores anormais de laboratório ou resultados anormais de exames constituíram eventos adversos apenas se induzissem sinais clínicos ou sintomas ou precisassem de tratamento.

O evento adverso foi considerado sério no caso de um sinal, sintoma ou condição médica indesejável que:

- a) Fosse fatal ou levasse a risco de vida;
- b) Exigisse ou prolongasse uma hospitalização;
- c) Resultasse em deficiência / incapacitação permanente ou significativa;
- d) Constituisse anomalia congênita ou defeito de nascimento;
- e) Fosse clinicamente significativo, pudesse prejudicar o paciente e necessitasse de intervenção clínica ou cirúrgica para prevenir um dos resultados mencionados acima.

Os eventos não considerados eventos adversos sérios, eram hospitalizações que ocorreram para:

- a) Monitoração ou tratamento de rotina da indicação em estudo que não estivesse associado (a) à piora da condição;
- b) Tratamento eletivo ou planejado anteriormente para uma condição preexistente que não fosse relacionada à indicação em estudo e não tenha piorado;
- c) Admissão em um hospital ou outra instituição para cuidados gerais, não associados a nenhuma piora da condição;
- d) Tratamento em regime ambulatorial de emergência de um evento que não se enquadre em nenhuma das definições de evento adverso sério acima e não resulte em hospitalização.

Para assegurar a segurança da paciente, os sujeitos de pesquisa foram monitorados quanto à ocorrência de todos os eventos adversos após dar início aos procedimentos específicos do protocolo até 4 semanas após a paciente ter descontinuado a participação no estudo

#### 5.1.1 Sumário dos eventos adversos

Os eventos adversos observados e relatados durante toda a condução da pesquisa estão sumarizados na tabela 4.

#### 5.1.2 Análise dos eventos adversos

Observou-se um número absoluto maior de eventos adversos no grupo vildagliptina em relação ao grupo gliclazida MR (33 *versus* 20).

A maior parte dos eventos relatados na tabela 4 ocorreu em pequeno número, impossibilitando a comparação adequada entre os grupos. Porém, merecem atenção os seguintes eventos:

- a) Hipoglicemia: foram 2 casos relatados no grupo vildagliptina, *versus* 7 casos no grupo gliclazida MR ( $p=0,062$ );
- b) Cistite, infecção do trato urinário (ITU): ocorreram 3 casos no grupo vildagliptina *versus* nenhum caso no grupo gliclazida MR ( $p=0,230$ );
- c) Infecção de via aérea superior: ocorreu 1 caso no grupo vildagliptina *versus* nenhum caso no grupo gliclazida MR ( $p=1$ ).

**Tabela 5** – Sumário e análise dos eventos adversos não-sérios durante o período do estudo, divididos por grupo de tratamento na população *intention to treat*

|                                             | Vildagliptina<br>(n = 21) | Gliclazida MR<br>(n = 21) | Valor de p* |
|---------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------|
| Angina estável                              | 1                         | 0                         | 1           |
| Artrose em MMII                             | 0                         | 1                         | 0,486       |
| Astenia, fadiga                             | 2                         | 1                         | 1           |
| Calor nos pés                               | 1                         | 0                         | 1           |
| Cefaléia                                    | 1                         | 0                         | 1           |
| Cistite (ITU) e disúria                     | 3                         | 0                         | 0,230       |
| Depressão                                   | 0                         | 1                         | 0,486       |
| Diarréia                                    | 1                         | 0                         | 1           |
| Dispepsia                                   | 0                         | 2                         | 0,230       |
| Dor abdominal                               | 2                         | 0                         | 0,486       |
| Dor muscular e em membros                   | 2                         | 1                         | 1           |
| Edema em membros                            | 2                         | 1                         | 1           |
| Epicondilite em cotovelo                    | 1                         | 0                         | 1           |
| Gastrite                                    | 1                         | 0                         | 1           |
| Hemorróida                                  | 0                         | 1                         | 0,486       |
| Hipertrigliceridemia                        | 1                         | 0                         | 1           |
| Hipoglicemia                                | 2                         | 7                         | 0,062       |
| Hipotireoidismo                             | 1                         | 0                         | 1           |
| Infeção de via aérea superior               | 1                         | 0                         | 1           |
| Labirintopatia                              | 0                         | 1                         | 0,486       |
| Náuseas                                     | 2                         | 1                         | 1           |
| Nevus papulares                             | 1                         | 0                         | 1           |
| Obstipação                                  | 0                         | 1                         | 0,486       |
| Parestesias em membros                      | 2                         | 0                         | 0,486       |
| Prurido ocular                              | 1                         | 0                         | 1           |
| Sudorese                                    | 1                         | 0                         | 1           |
| Taquicardia                                 | 1                         | 0                         | 1           |
| Tontura                                     | 1                         | 0                         | 1           |
| Tosse                                       | 1                         | 0                         | 1           |
| Tremores                                    | 0                         | 2                         | 0,230       |
| Urticária                                   | 1                         | 0                         | 1           |
| <b>Total de eventos adversos não-sérios</b> | <b>33</b>                 | <b>20</b>                 |             |

A ocorrência dos eventos adversos está representada por números absolutos.

ITU, infecção do trato urinário. \*O valor de p foi obtido através do teste exato de Fischer.

### 5.1.3 Eventos adversos sérios

Durante a condução do estudo ocorreram apenas 2 eventos adversos sérios, entre eles uma morte.

a) Acidente vascular encefálico hemorrágico: ocorreu em uma paciente de 62 anos do grupo vildagliptina, 4 meses e 12 dias após o início do tratamento com

vildagliptina na dose de 50mg 2 vezes ao dia. O início do quadro se deu com cefaleia moderada a severa, evoluindo para afasia e confusão mental. A tomografia computadorizada de crânio revelou hemorragia subaracnóidea e pequeno hematoma intraparenquimatoso, além de posterior infarto cerebral isquêmico decorrente de vasoespasmos. A etiologia foi um aneurisma cerebral, o qual foi submetido à terapia de embolização. A paciente evoluiu com melhora progressiva do quadro ao longo dos meses subsequentes e permaneceu com leve confusão mental e pequena dificuldade na fala. Os documentos relativos a este evento adverso sério estão no anexo F. O evento adverso sério não foi considerado como relacionado ao uso da medicação vildagliptina.

b) Morte por infarto agudo do miocárdio: ocorreu em uma paciente de 73 anos do grupo gliclazida MR, 4 meses e 21 dias após o início do tratamento com gliclazida MR 120mg por dia. O início do quadro se deu com tontura e mal-estar, a paciente foi levada a uma unidade de emergência onde foi diagnosticado infarto agudo do miocárdio. Poucas horas depois evoluiu com parada cardiorrespiratória e as manobras de ressuscitação cardiopulmonar não foram efetivas com evolução para óbito. Os dados deste evento adverso foram todos relatados pelo filho da paciente e nenhum documento do serviço onde a paciente foi atendida foi fornecido pela família, apesar de inúmeros contatos. O relato e notificação do evento adverso sério constam no anexo G. O evento adverso sério não foi considerado como relacionado ao uso da medicação gliclazida MR.

## 5.2 MUDANÇAS NA CONDUÇÃO DO ESTUDO OU ANÁLISES PLANEJADAS

Ao longo do estudo, algumas modificações foram realizadas e notificadas ao Comitê de Ética em Pesquisa:

a) Número de pacientes selecionados: de acordo com o protocolo inicial selecionar-se-ia 38 pacientes. Porém, com o aparecimento das falhas de seleção não previstas inicialmente, assim como retiradas precoces de pacientes ao longo do estudo, optou-se por selecionar 56 pacientes para que o número de pacientes que concluíssem o estudo se aproximasse daquele calculado no tamanho da amostra.

- b) Método de randomização: A randomização estava prevista para ser sequencial (pacientes ímpares, grupo 1, pacientes pares, grupo 2). Porém, a randomização ocorreu através do *software online Research Randomizer*, que tem a capacidade de gerar aleatoriamente números que indiquem, no momento do início do tratamento ativo, ao qual grupo o sujeito de pesquisa será alocado. Sujeitos alocados para o grupo 1, receberam vildagliptina, enquanto sujeitos alocados para o grupo 2 receberam gliclazida MR.
- c) Marcadores ósseos: estava prevista a coleta do marcador de formação óssea BALP (fosfatase alcalina, fração óssea). Porém, como houve mudança metodológica e posterior descontinuação deste exame por parte do laboratório de apoio, optou-se pelo marcador de formação óssea P1NP, que apesar de apresentar custo maior, é mais específico e sensível que o marcador previsto BALP. Devido ao alto custo para a dosagem de P1NP, este foi dosado apenas na linha-de-base e no mês 6.
- d) Cronograma e duração do estudo: devido à dificuldade não prevista inicialmente para o recrutamento e ao grande número de falhas de seleção, houve atraso no cronograma inicialmente previsto (tabela 5).

**Tabela 6** – Cronograma previsto e realizado

| <b>Atividade do estudo</b>                | <b>Data prevista</b> | <b>Data realizada</b> |
|-------------------------------------------|----------------------|-----------------------|
| Início do estudo                          | 15/out/12            | 15/out/12             |
| FPFV (primeiro paciente, primeira visita) | 15/out/12            | 15/out/12             |
| FPLV (primeiro paciente, última visita)   | 15/out/13            | 15/out/13             |
| LPFV (último paciente, primeira visita)   | 30/dez/13            | 30/out/14             |
| LPLV (ultimo paciente, última visita)     | 30/dez/14            | 31/out/15             |
| Fim do estudo                             | 30/dez/14            | 31/out/15             |
| Relatório do estudo clínico (CTR)         | 15/mar/15            | 16/jul/16             |
| Publicação                                | 15/set/15            | 10/mai17              |

### 5.3 DESVIOS DE PROTOCOLO

Os seguintes desvios de protocolo foram registrados e estão expostos na tabela 6.

**Tabela 7 – Desvios de protocolo**

- 
- 1) Indivíduo nº 25:** Paciente não compareceu à visita 4. Como tratava-se de uma visita essencial para a coleta de desfechos, os exames que deveriam ser coletados na visita 4 foram feitos na data da visita 5.
- 2) Indivíduo nº 31:** Incluída apesar do IMC= 50,39 Kg/m<sup>2</sup>. A critério do investigador não haveria interferência nos resultados e não haveria impossibilidade de realizar densitometria óssea.
- 3) Indivíduo nº 35:** Não entregou ao laboratório amostra de urina para o cálcio urinário de 24 horas na visita 1.
- 4) Indivíduo nº 45:** Não retornou ao laboratório na visita 4 para a coleta de glicemia pós-prandial
- 5) Cálcio urinário (todos os indivíduos):** houve falha metodológica no início e mudança de metodologia ao longo do estudo. A coleta foi suspensa para todos os pacientes, impedindo a avaliação.
- 6) Indivíduo nº 60:** Paciente foi incluída a critério do investigador, apesar de cortisol urinário acima do valor de referência. Posteriormente foi diagnosticada com Doença de Cushing e excluída do estudo
- 

#### 5.4 CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS

A medicação foi fornecida aos pacientes na sua forma comercial, com embalagem e bula. Os potenciais efeitos benéficos e adversos dos dois tratamentos administrados também estavam descritos no TCLE e foram amplamente discutidos com as pacientes antes da sua assinatura. As caixas das medicações eram numeradas para posterior verificação de adesão ao tratamento através da contagem da medicação utilizada.

O fato de a medicação ser disponibilizada em formato comercial não influenciou na decisão de nenhuma paciente em participar do estudo e também não influenciou na decisão de nenhuma paciente em se retirar do estudo.

## 6 CONCLUSÕES

Apresentamos o primeiro estudo clínico prospectivo e randomizado para comparar o efeito de um inibidor de DPP-4 (vildagliptina) com o da gliclazida MR, uma sulfoniluréia de referência, sobre o metabolismo ósseo. Os resultados demonstraram que as duas medicações são equiparáveis neste quesito.

Adicionalmente, expusemos de forma inédita resultados comparativos de variabilidade glicêmica verificados por CGMS entre as duas medicações. A variabilidade da glicemia medida pela amplitude média das excursões glicêmicas (MAGE) foi reduzida de forma significativa com os dois tratamentos, porém a vildagliptina foi capaz de reduzir mais índices de variabilidade glicêmica do que a gliclazida MR.

## REFERÊNCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes Report Card 2014. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Dept of Health and Human Services; 2015.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
3. Moreira CA, Barreto FC, Dempster DW. New insights on diabetes and bone metabolism. *J Bras Nefrol.* 2015 Oct-Dec; 37(4):490-5.
4. Lecka-Czernick B. Safety of anti-diabetic therapies on bone. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2013 Mar 1;11(1):49-58.
5. Hegazy S K. Evaluation of the anti-osteoporotic effects of metformin and sitagliptin in postmenopausal diabetic women. *J Bone Miner Metab.* 2015 Mar; 33(2):207-12.
6. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of Type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol.* 2007 Sep1; 166(5):495-505.
7. Liao CC, Lin CS, Shih CC, Yeh CC, Chang YC, Lee YW, Chen TL. Increased risk of fracture and postfracture adverse events in patients with diabetes: two nationwide population-based retrospective cohort studies. 2014 Aug; 37(8): 2246-52.
8. Shu A, Yin MT, Stein E, Cremers S, Dworakowski E, Ives R, Rubin MR. Bone structure and turnover in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 2012 Feb; 23(2):635-41.
9. Melton LJ 3rd, Leibson CL, Achenbach SJ, Therneau TM, Khosla S. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population based study. *J Bone Miner Res.* 2008 Aug; 23(8):1334-42.
10. Yokomoto-Umakoshi M, Kanazawa I, Kondo S, Sugimoto T. Association between the risk of falls and osteoporotic fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J.* 2017; 64(7):727-34.
11. Rejnmark KL. Bone effects of glitazones and other anti-diabetic drugs. *Curr Drug Saf.* 2008 Sep; 3(3):194-8.
12. Larsen KI, Falany ML, Ponomareva LV, Wang W, Williams JP. Glucose-dependent regulation of osteoclast H<sup>+</sup>-ATPase expression: potential role of p38 MAP-kinase. *J Cell Biochem.* 2002; 87(1):75-84.

13. Gorman E, Chudyk AM, Madden KM, Ashe MC. Bone health and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Physiother Can.* 2011 Winter; 63(1):8-20.
14. Oz SG, Guven GS, Kilicarslan A, Calik N, Beyazit Y, Sozen T. Evaluation of bone metabolism and bone mass in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Natl Med Assoc.* 2006 Oct; 98(10):1598-604.
15. Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes.* 1995 Jul;44(7):775-82.
16. Oei L, Rivadeneira F, Zillikens MC, Oei EHG. Diabetes, diabetic complications, and fracture risk. *Curr Osteoporos Rep.* 2015 Apr;13(2):106-15.
17. Farr JN, Khosla S. Determinants of bone strength and quality in diabetes mellitus in humans. *Bone.* 2016 Jan;82:28-34.
18. Moreira CA, Dempster DW. Bone histomorphometry in diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 2015 Nov;26(11):2559-60.
19. Wheeler G, Elshahaly M, Tuck SP, Datta HK, van Laar JM. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J Transl Med.* 2013 Aug 29;11:201.
20. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, McClung M, Morris HA, Silverman S, Trenti T, Wahl DA, Cooper C, Kanis JA; IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011 Feb;22(2):391-420.
21. Sarkar S, Reginster JY, Crans GG, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD. Relationship between changes in biochemical markers of bone turnover and BMD to predict vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004 Mar;19(3):394-401.
22. Rosen CJ, Chesnut CH 3rd, Mallinak NJ. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in early postmenopausal women treated with hormone replacement or calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Jun;82(6): 1904-10.
23. Hernandez CJ, Tang SY, Baumbach BM, Hwu PB, Sakkee AN, van der Ham F, DeGroot J, Bank RA, Keaveny TM. Trabecular microfracture and the influence of pyridinium and non-enzymatic glycation-mediated collagen cross-links. *Bone.* 2005 Dec;37(6):825-32.
24. Lecka-Czernik B. Diabetes, bone and glucose-lowering agents: basic biology. *Diabetologia.* 2017;60(7):1163-69.

25. Sanguineti R, Puddu A, Mach F, Montecucco F, Viviani GL. Advanced glycation end products play adverse proinflammatory activities in osteoporosis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:975872.
26. Sanguineti R, Storace D, Monacelli F, Federici A, Odetti P. Pentosidine effects on human osteoblasts in vitro. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Apr;1126:166-72.
27. Starup-Linde J, Vestergaard P. Biochemical bone turnover markers in diabetes mellitus - a systematic review. *Bone*. 2016 Jan;82:69-78.
28. Ardawi MS, Akhbar DH, Alshaikh A, Ahmed MM, Qari MH, Rouzi AA, Ali AY, Abdulrafee AA, Saeda MY. Increased serum sclerostin and decreased serum IGF-1 are associated with vertebral fractures among postmenopausal women with type-2 diabetes. *Bone*. 2013 Oct;56(2):355-62.
29. Niu T, Rosen CJ. The insulin-like growth factor-I gene and osteoporosis: a critical appraisal. *Gene*. 2005 Nov 21;361:38-56.
30. Canalis E. Wnt signalling in osteoporosis: mechanisms and novel therapeutic approaches. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Oct;9(10):575-83.
31. Drake MT, Farr JN. Inhibitors of sclerostin: emerging concepts. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Jul;26(4):447-52.
32. Gennari L, Merlotti D, Valenti R, Ceccarelli E, Ruvio M, Pietrini MG, Capodarca C, Franci MB, Campagna MS, Calabrò A, Cataldo D, Stolakis K, Dotta F, Nuti R. Circulating sclerostin levels and bone turnover in type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 May;97(5):1737-44.
33. García-Martín A, Rozas-Moreno P, Reyes-García R, Morales-Santana S, García-Fontana B, García-Salcedo JA, Muñoz-Torres M. Circulating levels of sclerostin are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jan;97(1):234-41.
34. Strollo R, Soare A, Manon Khazrai Y, Di Mauro A, Palermo A, Del Toro R, Fallucca S, Giovanna Belluomo M, Dugo L, Pianesi M, Pozzilli P, Napoli N. Increased sclerostin and bone turnover after diet-induced weight loss in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the MADIAB trial. *Endocrine*. 2017;56(3):667-74.
35. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016)/Adolfo Milech...[et. al.]; organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio - São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.

36. Drouin P, Standl E; Diamicron MR Study Group. Gliclazide modified release: results of a 2-year study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2004 Nov;6(6):414-21.
37. Avogaro A. Treating diabetes today with gliclazide MR: a matter of numbers. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Jan;14 Suppl 1:14-9.
38. McGavin JK, Perry CM, Goa KL. Gliclazide modified release. *Drugs*. 2002;62(9):1357-66.
39. Zhang CL, Katoh M, Shibasaki T, Minami K, Sunaga Y, Takahashi H, Yokoi N, Iwasaki M, Miki T, Seino S. The cAMP sensor Epac2 is a direct target of antidiabetic sulfonylurea drugs. *Science*. 2009 Jul 31;325(5940):607-10.
40. Al Sifri S, Basiounny A, Ectay A, Al Omari M, Harman-Boehm I, Kaddaha G, Al Tayeb K, Mahfouz AS, Al Elq A, Radican L, Ozesen C, Katzeff HL, Musser BJ, Suryawanshi S, Girman CJ, Davies MJ, Engel SS; 2010 Ramadan Study Group. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial. *Int J Clin Pract*. 2011 Nov;65(11):1132-40.
41. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompont S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2560-72.
42. S. Zoungas, J. Chalmers, B. Neal, et al., for the ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2014 Oct 9;371(15):1392-1406.
43. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1993 Jan;91(1):301-7.
44. Willms B, Werner J, Holst JJ, Orskov C, Creutzfeldt W, Nauck MA. Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: effects of exogenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-(7-36) amide in type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Jan;81(1):327-32.

45. Qualmann C, Nauck MA, Holst JJ, Orskov C, Creutzfeldt W. Insulinotropic actions of intravenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1) [7-36 amide] in the fasting state in healthy subjects. *Acta Diabetol.* 1995 Mar;32(1):13-6.
46. Nathan DM, Schreiber E, Fogel H, Mojsov S, Habener JF. Insulinotropic action of glucagonlike peptide-I-(7-37) in diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care.* 1992 Feb;15(2):270-6.
47. Kreymann B, Williams G, Ghatel MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet.* 1987 Dec 5;2(8571):1300-4.
48. Rachman J, Barrow BA, Levy JC, Turner RC. Near-normalisation of diurnal glucose concentrations by continuous administration of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in subjects with NIDDM. *Diabetologia.* 1997 Feb;40(2):205-11.
49. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, Lau DC, le Roux CW, Violante Ortiz R, Jensen CB, Wilding JP; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med.* 2015 Jul 2;373(1):11-22.
50. Drucker DJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes Care.* 2007 Jun;30(6):1335-43.
51. Ahrén B, Foley JE. The islet enhancer vildagliptin: mechanisms of improved glucose metabolism. *Int J Clin Pract Suppl.* 2008 Mar;(159):8-14.
52. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care.* 2007 Apr;30(4):890-5.
53. Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, Rochotte E, Dejager S. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2007 Mar;9(2):166-74.
54. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA1c over 1 year in drug-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2007 Sep;24(9):955-61.
55. Dejager S, Razac S, Foley JE, Schweizer A. Vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Horm Metab Res.* 2007 Mar;39(3):218-23.

56. Dicembrini I, Mannucci E, Rotella CM. Bone: incretin hormones perceiver or receiver? *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:519784.
57. Clowes JA, Khosla S, Eastell R. Potential role of pancreatic and enteric hormones in regulating bone turnover. *J Bone Miner Res*. 2005 Sep;20(9):1497-506.
58. Reid IR, Cornish J, Baldock PA. Nutrition-related peptides and bone homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2006 Apr;21(4):495-500.
59. Bollag RJ, Zhong Q, Phillips P, Min L, Zhong L, Cameron R, Mulloy AL, Rasmussen H, Qin F, Ding KH, Isales CM. Osteoblast-derived cells express functional glucose-dependent insulinotropic peptide receptors. *Endocrinology*. 2000 Mar;141(3):1228-35.
60. Tsukiyama K, Yamada Y, Yamada C, Harada N, Kawasaki Y, Ogura M, Bessho K, Li M, Amizuka N, Sato M, Udagawa N, Takahashi N, Tanaka K, Oiso Y, Seino Y. Gastric inhibitory polypeptide as an endogenous factor promoting new bone formation after food ingestion. *Mol Endocrinol*. 2006 Jul;20(7):1644-51.
61. Zhong Q, Itokawa T, Sridhar S, Ding KH, Xie D, Kang B, Bollag WB, Bollag RJ, Hamrick M, Insogna K, Isales CM. Effects of glucose-dependent insulinotropic peptide on osteoclast function. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007 Feb;292(2):E543-8.
62. Xie D, Cheng H, Hamrick M, Zhong Q, Ding KH, Correa D, Williams S, Mulloy A, Bollag W, Bollag RJ, Runner RR, McPherson JC, Insogna K, Isales CM. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor knockout mice have altered bone turnover. *Bone*. 2005 Dec;37(6):759-69.
63. Xie D, Zhong Q, Ding KH, Cheng H, Williams S, Correa D, Bollag WB, Bollag RJ, Insogna K, Troiano N, Coady C, Hamrick M, Isales CM. Glucose-dependent insulinotropic peptide-overexpressing transgenic mice have increased bone mass. *Bone*. 2007 May;40(5):1352-60.
64. Lopes LS, Schwartz RP, Ferraz-de-Souza B, da Silva ME, Corrêa PH, Nery M. The role of enteric hormone GLP-2 in the response of bone markers to a mixed meal in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2015 Feb 27;7:13.
65. Drucker DJ, Shi Q, Crivici A, Sumner-Smith M, Tavares W, Hill M, DeForest L, Cooper S, Brubaker PL. Regulation of the biological activity of glucagon-like peptide 2 in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Nat Biotechnol*. 1997 Jul;15(7):673-7.

66. Hartmann B, Thulesen J, Kissow H, Thulesen S, Orskov C, Ropke C, Poulsen SS, Holst JJ. Dipeptidyl peptidase IV inhibition enhances the intestinotrophic effect of glucagon-like peptide-2 in rats and mice. *Endocrinology*. 2000 Nov;141(11):4013-20.
67. Haderslev KV, Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, Sorensen HA, Graff J, Hansen BS, Tofteng F, Poulsen SS, Madsen JL, Holst JJ, Staun M, Mortensen PB. Short-term administration of glucagon-like peptide-2. Effects on bone mineral density and markers of bone turnover in short-bowel patients with no colon. *Scand J Gastroenterol*. 2002 Apr;37(4):392-8.
68. Henriksen DB, Alexandersen P, Byrjalsen I, Hartmann B, Bone HG, Christiansen C, Holst JJ. Reduction of nocturnal rise in bone resorption by subcutaneous GLP-2. *Bone*. 2004 Jan;34(1):140-7.
69. Henriksen DB, Alexandersen P, Hartmann B, Adrian CL, Byrjalsen I, Bone HG, Holst JJ, Christiansen C. Four-month treatment with GLP-2 significantly increases hip BMD: a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in postmenopausal women with low BMD. *Bone*. 2009 Nov;45(5):833-42.
70. Henriksen DB, Alexandersen P, Hartmann B, Adrian CL, Byrjalsen I, Bone HG, Holst JJ, Christiansen C. Disassociation of bone resorption and formation by GLP-2: a 14-day study in healthy postmenopausal women. *Bone*. 2007 Mar;40(3):723-9.
71. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ, Gotfredsen C, Egerod FL, Hegelund AC, Jacobsen H, Jacobsen SD, Moses AC, Mølck AM, Nielsen HS, Nowak J, Solberg H, Thi TD, Zdravkovic M, Moerch U. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology*. 2010 Apr;151(4):1473-86.
72. Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K, Yamada K, Udagawa N, Takahashi N, Tanaka K, Drucker DJ, Seino Y, Inagaki N. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption. *Endocrinology*. 2008 Feb;149(2):574-9.
73. Kyle KA, Willett TL, Baggio LL, Drucker DJ, Grynepas MD. Differential effects of PPAR-gamma activation versus chemical or genetic reduction of DPP-4 activity on bone quality in mice. *Endocrinology*. 2011 Feb;152(2):457-67.
74. Bunck MC, Eliasson B, Cornér A, Heine RJ, Shaginian RM, Taskinen MR, Yki-Järvinen H, Smith U, Diamant M. Exenatide treatment did not affect bone mineral

density despite body weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Apr;13(4):374-7.

75. Pratley R, Gilbert M, Marre M, Brett J, Chang CT, Holst J, Diamant M, Garber A. Bone Mineral Density is not affected by liraglutide in patients with type 2 diabetes already at risk of fracture. 70<sup>th</sup> Scientific Sessions; 2010 Jun 25-29; Orlando-FL. 1634-P

76. Schwartz AV. Diabetes, bone and glucose-lowering agents: clinical outcomes. *Diabetologia.* 2017;60(7):1170-79.

77. Reid IR, Cornish J, Baldock PA. Nutrition-Related Peptides and Bone Homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2005;21(4):495-500.

78. Cortizo AM, Sedlinsky C, McCarthy AD, Blanco A, Schurman L. Osteogenic actions of the anti-diabetic drug metformin on osteoblasts in culture. *Eur J Pharmacol.* 2006 Apr 24;536(1-2):38-46.

79. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia.* 2005 Jul;48(7):1292-9.

80. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006 Dec 7;355(23):2427-43.

81. Banerji, MA. Changes in Bone Mineral Density in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Rosiglitazone vs. Glypizide. A Randomized Trial. 70<sup>th</sup> Scientific Sessions; 2010 Jun 25-29; Orlando-FL. 648-P

82. Zinman B, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, Lachin JM, Kravitz BG, Paul G, Jones NP, Aftring RP, Viberti G, Kahn SE; ADOPT Study Group. Effect of rosiglitazone, metformin, and glyburide on bone biomarkers in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jan;95(1):134-42.

83. Jeyabalan J, Viollet B, Smitham P, Ellis SA, Zaman G, Bardin C, Goodship A, Roux JP, Pierre M, Chenu C. The anti-diabetic drug metformin does not affect bone mass in vivo or fracture healing. *Osteoporos Int.* 2013 Oct;24(10):2659-70.

84. Dormuth CR, Carney G, Carleton B, Bassett K, Wright JM. Thiazolidinediones and fractures in men and women. *Arch Intern Med.* 2009 Aug 10;169(15):1395-402.

85. Monami M, Cresci B, Colombini A, Pala L, Balzi D, Gori F, Chiasserini V, Marchionni N, Rotella CM, Mannucci E. Bone fractures and hypoglycemic treatment

- in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Diabetes Care*. 2008 Feb;31(2):199-203.
86. Grey A. Skeletal consequences of thiazolidinedione therapy. *Osteoporos Int*. 2008 Feb;19(2):129-37.
  87. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, Palermo L, Lecka-Czernik B, Feingold KR, Strotmeyer ES, Resnick HE, Carbone L, Beamer BA, Park SW, Lane NE, Harris TB, Cummings SR. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Sep;91(9):3349-54.
  88. Grey A, Bolland M, Gamble G, Wattie D, Horne A, Davidson J, Reid IR. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Apr;92(4):1305-10.
  89. Habib ZA, Havstad SL, Wells K, Divine G, Pladevall M, Williams LK. Thiazolidinedione use and the longitudinal risk of fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Feb;95(2):592-600.
  90. Ali AA, Weinstein RS, Stewart SA, Parfitt AM, Manolagas SC, Jilka RL. Rosiglitazone causes bone loss in mice by suppressing osteoblast differentiation and bone formation. *Endocrinology*. 2005 Mar;146(3):1226-35.
  91. Rzonca SO, Suva LJ, Gaddy D, Montague DC, Lecka-Czernik B. Bone is a target for the antidiabetic compound rosiglitazone. *Endocrinology*. 2004 Jan;145(1):401-6.
  92. Lecka-Czernik B, Ackert-Bicknell C, Adamo ML, Marmolejos V, Churchill GA, Shockley KR, Reid IR, Grey A, Rosen CJ. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gamma) by rosiglitazone suppresses components of the insulin-like growth factor regulatory system in vitro and in vivo. *Endocrinology*. 2007 Feb;148(2):903-11.
  93. Xiao WH, Wang YR, Hou WF, Xie C, Wang HN, Hong TP, Gao HW. The effects of pioglitazone on biochemical markers of bone turnover in the patients with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:290734.
  94. Verma S, Rajaratnam JH, Denton J, Hoyland JA, Byers RJ. Adipocytic proportion of bone marrow is inversely related to bone formation in osteoporosis. *J Clin Pathol*. 2002 Sep;55(9):693-8.
  95. Thrailkill KM, Clay Bunn R, Nyman JS, Rettiganti MR, Cockrell GE, Wahl EC, Uppuganti S, Lumpkin CK Jr, Fowlkes JL. SGLT2 inhibitor therapy improves blood

glucose but does not prevent diabetic bone disease in diabetic DBA/2J male mice. *Bone*. 2016;82:101-7.

96. Kawai M, Sousa KM, MacDougald OA, Rosen CJ. The many facets of PPARgamma: novel insights for the skeleton. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;299(1):E3-E9.

97. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, Meininger G. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jan;101(1):157-66.

98. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D, Rosenthal N. Evaluation of Bone Mineral Density and Bone Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jan;101(1):44-51.

99. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644-57.

100. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, Sugg J, Parikh S. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Nov;14(11):990-9.

101. Li R, Xu W, Luo S, Xu H, Tong G, Zeng L, Zhu D, Weng J. Effect of exenatide, insulin and pioglitazone on bone metabolism in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2015 Dec;52(6):1083-91.

102. Lu N, Sun H, Yu J, Wang X, Liu D, Zhao L, Sun L, Zhao H, Tao B, Liu J. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide has anabolic bone effects in ovariectomized rats without diabetes. *PLoS One*. 2015 Jul 15;10(7):e0132744

103. Cusick T, Mu J, Pennypacker BL, Li Z, Scott KR, Shen X, Fisher JE, Langdon RB, Kimmel DB, Zhang BB, Glantschnig H. Bone loss in the oestrogen-depleted rat is not exacerbated by sitagliptin, either alone or in combination with a thiazolidinedione. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Oct;15(10):954-7.

104. Gilbert MP, Bunn JY, Maple R, Pratley RE. The effect of sitagliptin on markers of bone metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. Abstract Number: 2183-PO, 2010. *Diabetes* 59 (Suppl 1)

105. Driessen JH, van Onzenoort HA, Henry RM, Lalmohamed A, van den Bergh JP, Neef C, Leufkens HG, de Vries F. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Bone*. 2014 Nov;68:124-30.
106. Majumdar SR, Josse RG, Lin M, Eurich DT. Does Sitagliptin Affect the Rate of Osteoporotic Fractures in Type 2 Diabetes? Population-Based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 May;101(5):1963-9.
107. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care*. 2011 Nov;34(11):2474-6.
108. Bunck MC, Poelma M, Eekhoff EM, Schweizer A, Heine RJ, Nijpels G, Foley JE, Diamant M. Effects of vildagliptin on postprandial markers of bone resorption and calcium homeostasis in recently diagnosed, well-controlled type 2 diabetes patients. *J Diabetes*. 2012 Jun;4(2):181-5
109. Vianna A, Sanches CP, Barreto FC. Review article: effects of type 2 diabetes therapies on bone metabolism. *Diabetol & Metab Syndr*. 2017;9:75.
110. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006 Apr 12;295(14):1681-7.
111. Kuenen JC, Borg R, Kuik DJ, Zheng H, Schoenfeld D, Diamant M, Nathan DM, Heine RJ; ADAG Study Group. Does glucose variability influence the relationship between mean plasma glucose and HbA1c levels in type 1 and type 2 diabetic patients? *Diabetes Care*. 2011 Aug;34(8):1843-7.
112. Natali A, Ferrannini E. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012 Jun;55(6):1559-63.
113. Bloomgarden ZT. Cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 2010 Apr;33(4):e49-54.
114. Di Flaviani A, Picconi F, Di Stefano P, Giordani I, Malandrucchio I, Maggio P, Palazzo P, Sgreccia F, Peraldo C, Farina F, Frajese G, Frontoni S. Impact of glycemic and blood pressure variability on surrogate measures of cardiovascular outcomes in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2011 Jul;34(7):1605-9.
115. Ohara M, Fukui T, Ouchi M, Watanabe K, Suzuki T, Yamamoto S, Yamamoto T, Hayashi T, Oba K, Hirano T. Relationship between daily and day-to-day glycemic variability and increased oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Dec;122:62-70.

116. Inkster B, Zammitt NN, Frier BM. Drug-induced hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf.* 2012 Jul;11(4):597-614.
117. Middleton TL, Wong J, Molyneaux L, Brooks BA, Yue DK, Twigg SM, Wu T. Cardiac Effects of Sulfonylurea-Related Hypoglycemia. *Diabetes Care.* 2017 May;40(5):663-670.
118. Guerci B1, Monnier L, Serusclat P, Petit C, Valensi P, Huet D, Raccach D, Colette C, Quéré S, Dejager S. Continuous glucose profiles with vildagliptin versus sitagliptin in add-on to metformin: results from the randomized Optima study. *Diabetes Metab.* 2012 Oct;38(4):359-66.
119. Marfella R, Barbieri M, Grella R, Rizzo MR, Nicoletti GF, Paolisso G. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. *J Diabetes Complications.* 2010 Mar-Apr;24(2):79-83.
120. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes.* 1970 Sep;19(9):644-55.
121. Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, Levy JC, Hindmarsh P, Matthews DR. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther.* 2011 Sep;13(9):921-8.
122. Kataoka S, Gohbara M, Iwahashi N, Sakamaki K, Nakachi T, Akiyama E, Maejima N, Tsukahara K, Hibi K, Kosuge M, Ebina T, Umemura S, Kimura K. Glycemic variability on continuous glucose monitoring system predicts rapid progression of non-culprit lesions in patients with acute coronary syndrome. *Circ J.* 2015;79(10):2246-54.
123. Gohbara M, Hibi K, Mitsuhashi T, Maejima N, Iwahashi N, Kataoka S, Akiyama E, Tsukahara K, Kosuge M, Ebina T, Umemura S, Kimura K. Glycemic variability on continuous glucose monitoring system correlates with non-culprit vessel coronary plaque vulnerability in patients with first-episode acute coronary syndrome - optical coherence tomography study. *Circ J.* 2016;80(1):202-10.
124. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, Beck RW, Bissen J, Buckingham B, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the ambulatory glucose profile. *Diabetes Technol Ther.* 2013;7(2):562-578.

125. Koyanagawa N, Miyoshi H, Ono K, Nakamura A, Cho KY, Yamamoto K, et al. Comparative effects of vildagliptin and sitagliptin determined by continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J*. 2016;63(8):747–53.
126. Kim NH, Kim DL, Kim KJ, Kim NH, Choi KM, Baik SH, Kim SG. Effects of Vildagliptin or Pioglitazone on Glycemic Variability and Oxidative Stress in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin Monotherapy: A 16-Week, Randomised, Open Label, Pilot Study. *Endocrinol Metab*. 2017 Jun;32(2):241-47.
127. Barbieri M, Rizzo MR, Marfella R, Boccardi V, Esposito A, Pansini A, Paolisso G. Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors. *Atherosclerosis*. 2013 Apr;227(2):349-54.
128. Kuroda M, Shinke T, Otake H, Sugiyama D, Takaya T, Takahashi H, Terashita D, Uzu K, Tahara N, Kashiwagi D, Kuroda K, Shinkura Y, Nagasawa Y, Sakaguchi K, Hirota Y, Ogawa W, Hirata K. Effects of daily glucose fluctuations on the healing response to everolimus-eluting stent implantation as assessed using continuous glucose monitoring and optical coherence tomography. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 May 21;15:79.
129. Tsuchida K, Nakamura N, Soda S, Sakai R, Nishida K, Hiroki J, Kashiwa A, Fujihara Y, Kimura S, Hosaka Y, Takahashi K, Oda H. Relationship Between Glucose Fluctuations and ST-Segment Resolution in Patients With ST-Elevation Acute Myocardial Infarction. *Int Heart J*. 2017 May 31;58(3):328-34.
130. Kim G, Oh S, Jin SM, Hur KY, Kim JH, Lee MK. The efficacy and safety of adding either vildagliptin or glimepiride to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother*. 2017 Aug;18(12):1179-86.
131. Lin SD, Wang JS, Hsu SR, Sheu WH, Tu ST, Lee IT, Su SL, Lin SY, Wang SY, Hsieh MC. The beneficial effect of  $\alpha$ -glucosidase inhibitor on glucose variability compared with sulfonylurea in Taiwanese type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin: preliminary data. *J Diabetes Complications*. 2011 Sep-Oct; 25(5):332-8.
132. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Kurioka S, Yano S, Sugimoto T. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jan;94(1):45-9.

133. Urbaniak GC, Plous, S. Research Randomizer (Version 4.0) [Computer software]. Retrieved on June 22, 2013, from <http://www.randomizer.org/>
134. Czerwoniuk D, Fendler W, Walenciak L, Mlynarski W. GlyCulator: A glycemic variability calculation tool for continuous glucose monitoring data. *J Diabetes Sci Technol*. 2011 Mar 1;5(2):447-51.

## ANEXO A – PRODUÇÃO CIENTÍFICA RELACIONADA

**Vianna AGD**, Lacerda CS, Polesel MG, Marino EC, Pechmann LM, Tabisz L, Borba VZC, Barreto FC. Type 2 diabetes: is there a relationship between poor glycemic control and bone metabolism? Poster apresentado no [International Forum for the Advancement of Diabetes Research and Care \(IFADRC\)](#), Athens (GREECE) em 24 e 25 de abril de 2015.

**Vianna AGD**, Sanches CP, Barreto FC. Review Article: Effects Of Type 2 Diabetes Therapies On Bone Metabolism. Artigo de revisão publicado em 25 de setembro de 2017 no periódico Diabetology & Metabolic Syndrome. doi: 10.1186/s13098-017-0274-5

Sanches CP, **Vianna AGD**, Barreto FC. Brief Review: The Impact Of Type 2 Diabetes On Bone Metabolism. Artigo de revisão aceito para publicação em 02 de agosto de 2017 no periódico Diabetology & Metabolic Syndrome.

## ANEXO B – CONSORT CHECKLIST



### CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial\*

#### Vildagliptin has the same neutral effect as a sulfonylurea on bone metabolism and bone mineral density in post-menopausal women with Type 2 Diabetes: a randomized controlled trial.

Vianna AGD<sup>1,2</sup>, Lacerda CS<sup>2,3</sup>, Pechmann LM<sup>2</sup>, Polesel MG<sup>2</sup>, Marino EC<sup>2</sup>, Borba VZC<sup>3</sup>, Barreto FC<sup>4</sup>

| Section/Topic                                        | Item No | Checklist item                                                                                                                                                                              | Reported on page No   |
|------------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Title and abstract</b>                            | 1a      | Identification as a randomised trial in the title                                                                                                                                           | 1 (TITLE)             |
|                                                      | 1b      | Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)                                                                     | 2 (ABSTRACT)          |
| <b>Introduction</b>                                  |         |                                                                                                                                                                                             |                       |
| Background and objectives                            | 2a      | Scientific background and explanation of rationale                                                                                                                                          | 3                     |
|                                                      | 2b      | Specific objectives or hypotheses                                                                                                                                                           | 3                     |
| <b>Methods</b>                                       |         |                                                                                                                                                                                             |                       |
| Trial design                                         | 3a      | Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio                                                                                                        | 3                     |
|                                                      | 3b      | Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons                                                                                          | NA                    |
| Participants                                         | 4a      | Eligibility criteria for participants                                                                                                                                                       | 3-4                   |
|                                                      | 4b      | Settings and locations where the data were collected                                                                                                                                        | 4                     |
| Interventions                                        | 5       | The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered                                                       | 4                     |
| Outcomes                                             | 6a      | Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed                                                                          | 4-5                   |
|                                                      | 6b      | Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons                                                                                                                       | NA                    |
| Sample size                                          | 7a      | How sample size was determined                                                                                                                                                              | 5-6                   |
| <b>Randomisation</b>                                 |         |                                                                                                                                                                                             |                       |
| Sequence generation                                  | 7b      | When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines                                                                                                                | NA                    |
|                                                      | 8a      | Method used to generate the random allocation sequence                                                                                                                                      | 4                     |
| Allocation concealment mechanism                     | 8b      | Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)                                                                                                         | 4                     |
|                                                      | 9       | Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned | 4                     |
| Implementation                                       | 10      | Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions                                                                     | 4                     |
| Blinding                                             | 11a     | If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how                                                    | 4                     |
|                                                      | 11b     | If relevant, description of the similarity of interventions                                                                                                                                 | NA                    |
| Statistical methods                                  | 12a     | Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes                                                                                                               | 6                     |
|                                                      | 12b     | Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses                                                                                                            | 6                     |
| <b>Results</b>                                       |         |                                                                                                                                                                                             |                       |
| Participant flow (a diagram is strongly recommended) | 13a     | For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome                                              | 6 (fig.1)             |
|                                                      | 13b     | For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons                                                                                                            | 6 (fig.1)             |
| Recruitment                                          | 14a     | Dates defining the periods of recruitment and follow-up                                                                                                                                     | 6                     |
|                                                      | 14b     | Why the trial ended or was stopped                                                                                                                                                          | 6                     |
| Baseline data                                        | 15      | A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group                                                                                                            | Table 1               |
| Numbers analysed                                     | 16      | For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups                                                     | 6                     |
| Outcomes and estimation                              | 17a     | For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)                                           | 6-7                   |
|                                                      | 17b     | For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended                                                                                                 | NA                    |
| Ancillary analyses                                   | 18      | Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory                                                   | 7                     |
| Harms                                                | 19      | All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)                                                                                       | Supplementary table 1 |
| <b>Discussion</b>                                    |         |                                                                                                                                                                                             |                       |
| Limitations                                          | 20      | Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses                                                                            | 8-9                   |
| Generalisability                                     | 21      | Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings                                                                                                                   | 9                     |

CONSORT 2010 checklist

Page 2

|                          |    |                                                                                                               |                     |
|--------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Interpretation           | 22 | Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence | 8-9                 |
| <b>Other information</b> |    |                                                                                                               |                     |
| Registration             | 23 | Registration number and name of trial registry                                                                | 3 and title<br>page |
| Protocol                 | 24 | Where the full trial protocol can be accessed, if available                                                   | TITLE PAGE          |
| Funding                  | 25 | Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders                               |                     |

\*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org).

## ANEXO C – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - HCUFPR

### PROJETO DE PESQUISA

**Título:** BoneGlic - Efeitos dos antidiabéticos orais no metaBOLismo ósseo e Na variabilidade GLICêmica- uma comparação entre vildagliptina e gliclazida MR.

**Pesquisador:** ANDRÉ GUSTAVO DAHER VIANNA

**Versão:** 2

**Instituição:** Centro de Diabetes Curitiba Ltda

**CAAE:** 02389712.0.0000.0096

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**Número do Parecer:** 22358

**Data da Relatoria:** 15/05/2012

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo de Fase IV, comparativo, monocêntrico, prospectivo, aberto, randomizado, para comparar os efeitos da vildagliptina e da gliclazida MR sobre os marcadores de remodelação óssea, densidade mineral óssea e variabilidade glicêmica em mulheres pós-menopausa com diabetes tipo 2. Espera-se a inclusão de 38 mulheres, 19 em cada braço de tratamento, com diabetes mellitus tipo 2 e menopausa documentadas, em tratamento com ou não com medicamentos antidiabéticos, as quais receberão os medicamentos do estudo por um período de 12 meses. O estudo terá duração de aproximadamente 18 meses.

#### Objetivo da Pesquisa:

Comparar o efeito da vildagliptina com o da gliclazida MR sobre os marcadores de remodelação óssea, bem como sobre a densidade mineral óssea da coluna lombar e fêmur após 12 meses de tratamento, e sobre a variabilidade glicêmica medida pelo método MAGE (amplitude média de excursão glicêmica).

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos do estudo estão relacionados em sua maioria aos eventos adversos decorrentes do tratamento com essas classes de drogas. Em relação aos benefícios, o estudo permitirá avaliar se o tratamento com a vildagliptina, em relação à gliclazida MR, reduz os marcadores de reabsorção óssea, possibilitando uma melhor caracterização das ações do medicamento, o que poderá ampliar as opções de tratamento para mulheres em menopausa com diabetes tipo 2.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa está bem fundamentada do ponto de vista teórico e metodológico. Os critérios de inclusão e de exclusão estão devidamente descritos no protocolo de pesquisa.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) esclarece ao sujeito a finalidade da pesquisa e contempla informações relacionadas aos procedimentos envolvidos, aos riscos e benefícios, aos custos, à participação no estudo e à confidencialidade.

#### Recomendações:

Após análise dos novos documentos apresentados, ainda restaram pendências a serem atendidas para aprovação do Protocolo, conforme descrito no próximo item.

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

- 1) No Protocolo:  
 a) páginas : a tabela precisa ser revisada e alterada para excluir da visita 1 coleta de amostra para exames.  
 2) No TCLE:  
 a) página 1: reformular a descrição do estudo que está em negrito: colocar somente o título da pesquisa;  
 b) página 2: corrigir a primeira frase do último parágrafo na qual consta: 'Na primeira e na terceira visitas do estudo será realizado o exame de CGMS', considerando que o CGMS será realizado nas visitas 2 e 4, segundo o protocolo do estudo e conforme consta na página 4 do TCLE;  
 c) página 8: no item 'Quais os custos da participação', no parágrafo 'Medicamentos que possam ser necessários durante a vigência do estudo para controle do diabetes ou para o cuidado de eventos adversos relacionados à medicação do estudo serão adquiridos pelo Centro de Diabetes Curitiba', substituir a palavra 'adquiridos' por 'fornecidos'.  
 3) No modelo de anúncio para recrutamento alterar a frase: 'A pesquisa também irá ajudar no tratamento de pacientes diabéticas que estão na menopausa', para: 'A pesquisa pretende ajudar no tratamento...' (este anúncio deverá ser enviado separadamente impresso, após a aprovação do Protocolo, ao CEP para análise e aprovação do mesmo).  
 4) Atualizar a folha de rosto anexada à Plataforma, na qual deve constar o Centro de Diabetes Curitiba no campo para Patrocinador.

**Situação do Parecer:**

Pendente

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma para o participante da pesquisa.

CURITIBA, 16 de Maio de 2012

Assinado por:  
 Renato Tambara Filho

## ANEXO D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

---

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA SUJEITOS DE PESQUISA ADULTOS

---

Código do estudo:

Iniciais do Sujeito de Pesquisa

Centro de Diabetes Curitiba

Código de inclusão

Você está sendo convidada a participar do estudo de pesquisa **“Estudo Monocêntrico, Prospectivo, Randomizado, Aberto, Comparativo, Fase IV, para Comparar os efeitos da Vildagliptina e da Gliclazida MR sobre os Marcadores de Remodelação Óssea, Densidade Mineral Óssea e Variabilidade Glicêmica em Mulheres Pós-Menopausa com Diabetes Tipo 2 (BoneGlic)”** porque seus médicos descobriram que você está no período pós-menopausa, possui diabetes tipo 2 e que por causa disso tem um risco aumentado de apresentar doenças do metabolismo ósseo como osteopenia e osteoporose. Antes que você decida se quer participar é importante que você compreenda porque o estudo está sendo realizado, como suas informações serão usadas, o que o estudo envolverá e os possíveis benefícios, riscos e desconfortos. Você também pode conversar com seu Médico Pessoal, se você tiver um, antes de decidir se participará. Você só pode participar em um estudo por vez, assim, se você estiver participando de outro estudo de pesquisa, não poderá participar deste estudo. Se você terminou a sua participação em algum outro estudo há menos de um ano, você não poderá participar desta pesquisa, a não ser que o seu Médico do Estudo considere que será melhor para você.

#### QUAL O HISTÓRICO E A FINALIDADE DO ESTUDO?

A vildagliptina (vendida como Galvus®) não é um medicamento em teste, pois está aprovado pela agência regulatória brasileira (ANVISA) para a redução dos níveis de glicose (açúcar) em sujeitos com diabetes mellitus tipo 2.

A diabetes mellitus tipo 2 é o tipo de diabetes mais comum e é uma doença crônica que faz com que o corpo não consiga controlar o nível de glicose (açúcar) no sangue.

A vildagliptina diminui os níveis de açúcar no sangue impedindo a quebra de um hormônio chamado peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) no seu corpo. O GLP-1 é produzido normalmente no seu intestino e serve para ajudar seu corpo a liberar insulina quando a glicose (açúcar) em seu sangue está alta.

As complicações em longo prazo da diabetes resultam de níveis de açúcar no sangue cronicamente altos, o que pode causar muitos problemas em muitas partes diferentes do corpo.

A diabetes causa problemas na visão, rins e nervos. Pessoas com diabetes também apresentam maior risco de desenvolver bloqueios nas artérias do coração, cérebro e pernas, o que pode levar a ataques cardíacos, derrames e dor ao caminhar. Outra complicação pouco conhecida da diabetes é a maior propensão de desenvolver doenças ósseas que predis põem ao surgimento de fraturas (osteopenia e osteoporose).

Para a classe de medicamentos da vildagliptina (inibidores da DPP4), não existem dados de longo-prazo em relação às complicações ósseas. No entanto, considerando pequenos estudos realizados em animais e em seres humanos, houve indicação de uma melhora no metabolismo e na qualidade do osso quando se usa essa classe de medicamentos.

Portanto, a finalidade deste estudo é ver se adicionar vildagliptina a outros medicamentos para a diabetes que você já toma pode melhorar o metabolismo ósseo.

O Médico do Estudo ainda poderá explicar os outros tratamentos disponíveis para diabetes no Brasil.

O estudo é conduzido pelo Centro de Diabetes Curitiba, referência nacional no atendimento e pesquisa clínica na área de diabetes.

## **EU SOU OBRIGADO A PARTICIPAR?**

Você é quem decide se você quer participar deste estudo de pesquisa. Você pode se recusar a participar do estudo sem que isso afete seu tratamento e cuidados médicos atuais ou futuros.

Se você decidir participar do estudo, você receberá o Termo de Consentimento para ler e assinar. Caso decida participar, você continua livre para deixar as avaliações do estudo e/ou o tratamento do estudo a qualquer momento. Isso não afetará o tratamento que você já faz.

Antes de você concordar em participar deste estudo você precisa compreender que é de grande importância que você esteja disposta a permanecer no estudo até o final dele. Se o medicamento do estudo for interrompido, com base na sua decisão e na de seu médico, você precisará continuar a comparecer a visitas do estudo, ou ainda a ser contatada. Se você tiver um Médico Particular/ Médico da Família ou consultar outros especialistas, e se você concordar, eles serão informados de sua participação no estudo. É importante para o seu Médico do Estudo cooperar com seu(s) outro(s) médico(s) para obter informações sobre como está sua saúde durante o estudo.

### **O QUE ACONTECERÁ COMIGO SE EU PARTICIPAR?**

Após ler este termo de consentimento, e se você concordar em participar do estudo, você permanecerá no estudo por aproximadamente 12 meses.

Você precisará visitar o centro de estudo a cada 3 meses durante o estudo para receber o medicamento do estudo e para realizar os procedimentos do estudo conforme descrito abaixo.

Você precisará permanecer em jejum (sem comer ou beber qualquer coisa além de água) por 8 horas antes das visitas, quando amostras de sangue são coletadas em jejum.

Os medicamentos devem ser tomados com água normalmente. Se você se esquecer do jejum antes dessas visitas, você precisará voltar para uma nova visita em outro momento, quando conseguir permanecer em jejum.

Até 14 colheres de sopa (200 mL) de sangue podem ser coletadas de você durante o estudo todo.

Na primeira e na terceira visitas do estudo será realizado o exame de CGMS (monitorização contínua de glicemia), que consiste em um pequeno sensor de glicose (pouco menor que uma agulha de injeção) que é introduzido sob a pele e lá permanece por 3 a 5 dias para verificar em tempo real as suas glicemias. Esse sensor é conectado por um fio a um pequeno aparelho que você carregará na cintura ou no bolso da calça. Após a retirada do aparelho, milhares de medições da sua glicemia serão analisadas através de um computador.

### **VISITAS E PROCEDIMENTOS DO ESTUDO**

Serão 6 (seis) visitas ao centro durante o período de 12 meses.

**Visita de Seleção (Visita 1):** Você deve fornecer o consentimento livre e esclarecido assinado e datado antes de quaisquer atividades relacionadas ao estudo. Você receberá uma cópia das informações ao paciente e uma cópia de seu termo de consentimento livre e esclarecido assinado e datado.

**Visitas 1 a 6:** Nas 6 visitas, os seguintes procedimentos serão realizados (alguns somente em algumas das visitas).

- a) Dados demográficos (visita 1)
  - Data de nascimento (quando possível)
  - Sexo
  - Etnia (quando possível)
- b) Histórico médico/doenças concomitantes (incluindo histórico de diabetes e complicações, histórico de doença óssea concomitante, histórico de pancreatite e colelitíase) (visita 1).
- c) Será dispensado o cartão de ID do paciente (visita 1).
- d) Critérios de inclusão e exclusão (todas as visitas).
- e) Visita 2: Se você for considerada elegível após revisão dos critérios de inclusão e exclusão, então será incluída na randomização. Você será randomizada através de sorteio e será alocada no grupo vildagliptina (50mg via oral em duas doses diárias) ou gliclazida MR (120mg via oral em dose única diária).
- f) Histórico médico (todas as visitas).
- g) Eventos adversos (EAs) desde última visita. Qualquer piora nas doenças concomitantes ou nova doença deve ser registrada (todas as visitas).
- h) Medicação concomitante (todas as visitas).
- i) Exame físico (todas as visitas).
- j) Pressão arterial sistólica e diastólica e frequência cardíaca (todas as visitas).
- k) Altura (visita 1).
- l) Eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações (visita 2).
- m) Medição da densidade mineral óssea (DMO) de coluna lombar e fêmur por aparelho de densitometria óssea (visitas 2 e 6).

- n) Monitorização contínua de glicose (CGMS) através de aparelho apropriado que será instalado no dia da visita ou até 7 dias depois e retirado entre 3 a 5 dias após a instalação (visitas 2 e 4).
- o) Será coletada amostragem de sangue e urina para medições de:
- Marcadores ósseos (osteocalcina, NTX, CTX) (visitas 2, 4 e 6) e P1NP (visitas 2 e 4)
  - Cálcio, albumina, cálcio urinário, creatinina, fosfatase alcalina, fósforo, eletrólitos (visita 2).
  - Calcitonina (visita 2 e 6).
  - Glicemia de jejum, glicemia pós-prandial, A1c (visitas 2,3,4,5 e 6).
  - ALT e AST (visitas 2, 4 e 6).
  - Será revisada a aderência, contagem de comprimidos utilizados e entrega da medicação em estudo em todas as visitas.

Os exames de sangue e urina serão coletados e processados pelo laboratório Frischmann-Aisengart, sendo o posto de coleta localizado à Av. Manoel Ribas, 589 – Mercês, a cerca de 4 quadras de distância do centro de pesquisa. Alguns exames serão enviados para o Laboratório Central Diagnósticos da América, Avenida Juruá, 434, Alphaville / São Paulo.

A densitometria óssea será realizada no DAPI, localizado à R. Brigadeiro Franco, 122 – Mercês, a cerca de 3 quadras de distância do centro de pesquisa.

Os resultados dos testes serão disponibilizados ao Médico do Estudo e compartilhados com você.

Se você começar a participar deste estudo, receberá um **medicamento ativo do estudo**,

A vildagliptina, ou **outro medicamento ativo** e já consagrado há muitos anos no tratamento do diabetes, a gliclazida MR. A gliclazida MR será utilizada como comparador, sendo um medicamento eficaz e seguro para o tratamento do diabetes tipo 2.

Metade do número total de sujeitos de pesquisa receberá vildagliptina e a outra metade receberá gliclazida MR. O tratamento que você receberá será decidido ao acaso, você terá 50% de chance de receber vildagliptina e 50% de chance de receber gliclazida MR (como a chance de cara ou coroa ao se atirar uma moeda). Você e o Médico do Estudo saberão qual tratamento você receberá durante o estudo.

Você será instruído a tomar um ou mais comprimidos do medicamento do estudo em dose única ou duas doses diárias, dependendo do medicamento utilizado. É importante que você tome seu medicamento do estudo conforme as instruções que receber. Você tomará o medicamento do estudo junto com os outros medicamentos que você toma normalmente para o tratamento de sua diabetes e de outras doenças.

O Médico do Estudo lhe dará instruções sobre modificações da alimentação e do estilo de vida de acordo com a rotina clínica convencional.

**Podem ser necessárias visitas adicionais:** Você será monitorada atentamente por todo o estudo e poderá ser necessário que compareça a visitas de estudo adicionais, ou realize exames laboratoriais, procedimentos ou acompanhamento se você apresentar alguma complicação de saúde ou efeitos colaterais durante o estudo.

A interrupção do estudo somente poderá ocorrer após a análise das razões pelo Comitê de Ética da Instituição que aprovou o estudo. A interrupção do estudo por ambos, Centro de Diabetes e/ou Médico do Estudo, poderão ocorrer apenas em caso de urgência, para a segurança do sujeito de pesquisa.

Se você continuar a apresentar complicações de saúde ou efeitos colaterais na sua visita final do estudo, seu Médico do Estudo pode querer entrar em contato com você e fazer perguntas sobre eles, até que tenham sido completamente curados.

## **O QUE PRECISO FAZER PARA PARTICIPAR DESTA ESTUDO?**

■ Estar disposto a comparecer às visitas programadas e a quaisquer visitas adicionais se necessárias. É ainda importante que você tome o medicamento do estudo conforme as instruções que receber. Se não puder continuar a tomar o medicamento do estudo, entre em contato com seu médico do estudo imediatamente.

■ Todo medicamento do estudo que sobrar e você não tomar, e o recipiente, mesmo se estiver vazio, devem ser devolvidos ao Médico do Estudo / Equipe do Estudo em cada uma de suas visitas. Também é importante que você informe à equipe médica de outros medicamentos que estiver tomando antes e durante o estudo.

■ Você também precisará descrever eventuais problemas de saúde ou desconfortos que possa ter apresentado desde a última visita à clínica.

■ Você não deve participar em nenhum outro estudo clínico no decorrer deste estudo, mesmo se você tiver descontinuado o tratamento do estudo. Caso você tenha descontinuado a medicação e se na opinião do seu Médico do Estudo a participação em outro estudo clínico seja a melhor opção, você será descontinuado desse estudo.

■ Você receberá um Cartão Participação do Estudo, com informações sobre o estudo e os detalhes de contato do Médico do Estudo que deverá levar com você. Você precisará apresentar esse cartão a todo profissional de saúde, mesmo se em outra clínica ou hospital, para mostrar que você participa deste estudo.

■ Você precisará fornecer suas informações atualizadas de contato para seu Médico do Estudo / Equipe do Estudo caso mude de endereço ou número de telefone durante o estudo.

■ Se você deixar o estudo e não concordar em fornecer mais informações, não serão coletadas mais informações ao seu respeito. Para cancelar seu consentimento, você deve entrar em contato com o médico do estudo. Eventuais informações públicas podem ser usadas, mesmo depois que você deixar o estudo. Todas as informações que você nos fornecer antes de deixar o estudo ainda serão usadas para o estudo.

Se, por algum motivo, seu Médico do Estudo perder o contato com você – mas você não tiver se retirado do estudo formalmente – (p. ex.: se o Médico do Estudo não obtiver resposta após ligar para você ou enviar-lhe correspondência), o Médico do Estudo tentará obter suas informações de contato atualizadas. Ele pode fazer isso entrando em contato com as pessoas para quem você forneceu o nome como contatos adicionais, ou entrando em contato com seu médico particular ou indo procurá-lo na sua residência.

**Se você se retirar do estudo, suas informações de contato não serão transmitidas a essas organizações.**

## **QUAIS OS POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS, RISCOS E DESCONFORTOS DA MINHA PARTICIPAÇÃO?**

O medicamento do estudo pode causar alguns efeitos colaterais. Você pode não apresentar nenhum, alguns ou todos os listados abaixo.

Tomar esse medicamento pode envolver riscos que ainda não foram identificados nos estudos realizados até o momento. Tomar um novo medicamento sempre envolve um risco, mas todos os cuidados serão tomados e você será incentivado a comunicar qualquer coisa que o incomode. A coleta de amostras de sangue pode causar certo desconforto.

Mais de 8000 sujeitos de pesquisa receberam vildagliptina em estudos anteriores. A vildagliptina foi tomada em doses semelhantes e maiores que as que serão usadas neste estudo. A medicação já é comercializada em muitos países e já foi utilizada por muitos milhares de pessoas.

Infecção do trato respiratório superior, infecção do trato urinário e dor de cabeça foram comunicadas por pelo menos 5% dos sujeitos de pesquisa que tomavam vildagliptina e foram observados com mais frequência nos sujeitos de pesquisa que tomavam placebo. Vômito, dor ou desconforto no abdômen, gastroenterite (inflamação do estômago e do intestino) e sinusite (inflamação nos seios da face) foram os efeitos colaterais relatados com mais frequência.

Também foi comunicado nível baixo de açúcar no sangue. Eventos relacionados à hipersensibilidade (lesões na pele parecidas com espinhas, urticária e inchaço da face, lábios e garganta) foram comunicados com mais frequência em pessoas que foram tratadas com vildagliptina do que em pessoas que receberam placebo.

Se você apresentar doenças gripais com dores musculares e febre ou calafrios, precisará realizar um exame de sangue. O Médico do Estudo continuará a monitorá-la e as melhores decisões serão tomadas sobre o tratamento e a continuidade do medicamento do estudo.

Alguns sujeitos de pesquisa tratados com medicamentos que funcionam de forma semelhante à vildagliptina apresentaram inchaço das mãos e/ou pés ou inflamação do pâncreas. Se você notar inchaço em suas mãos e/ou pés, ou se apresentar dor abdominal grave, deve falar para o seu Médico do Estudo.

O número de fraturas (ossos quebrados) observado em sujeitos de pesquisa que tomaram vildagliptina não foi maior do que nos sujeitos de pesquisa que tomavam placebo. A vildagliptina não mostrou causar fraturas e estudos com animais não mostraram um efeito negativo da vildagliptina na saúde óssea.

O uso de gliclazida MR pode causar vômito, dor ou desconforto no abdômen, gastroenterite (inflamação do estômago e do intestino) ou diarreia. Esses eventos são pouco frequentes e normalmente de baixa intensidade. Eventos relacionados à hipersensibilidade (lesões na pele parecidas com espinhas, urticária e inchaço da face, lábios e garganta) foram comunicados com mais frequência em pessoas que foram tratadas com gliclazida MR do que em pessoas

que receberam placebo. O evento colateral mais comum associado à gliclazida MR é a hipoglicemia (nível baixo de açúcar no sangue).

### **Nível baixo de açúcar no sangue**

Quando você estiver tomando medicamentos para controlar sua diabetes, há um risco do nível de açúcar em seu sangue ficar muito baixo. Os sinais do nível baixo de açúcar no sangue incluem tremores, desmaios, tonturas, fome, transpiração, náusea, vômito, confusão e sonolência. Em casos raros, podem ocorrer coma, convulsão e morte. A equipe do estudo pode dizer-lhe o melhor modo de lidar com os sintomas de nível baixo de açúcar no sangue. O uso de gliclazida MR pode aumentar significativamente o número de hipoglicemias, porém essa incidência é considerada aceitável e a medicação é considerada segura.

### **O QUE EU DEVO FAZER E COM QUEM DEVO FALAR SE EU TIVER HIPOGLICEMIA NÍVEL BAIXO DE AÇÚCAR NO SANGUE?**

Em caso de HIPOGLICEMIA (sintomas descritos acima e/ou nível de glicose <70 mg/dL) você deve ingerir balas, açúcar ou líquidos com duas colheres de sopa de açúcar em meio copo do líquido. Se estiver em coma ou se recusar a colaborar, oriente previamente uma pessoa da sua confiança que coloque um lenço entre as arcadas dentárias e introduza colheres de café com açúcar entre a bochecha e a gengiva, massageando-a por fora. Se mesmo assim não houver melhora, procurar o Hospital mais próximo ou o Pronto Atendimento do Hospital Nossa Senhora das Graças.

Sempre que isso ocorrer entre em contato com:

**Dr. André Gustavo Daher Vianna ou**  
**Marinez Pinheiro Pugsley Jucovski**

Tel.: (41) 3023-1252 Cel.: (41) 9236-8794 Tel.: (41) 41 3240 6825

**Endereço:** Centro de Diabetes de Curitiba Ltda.

Rua Alcides Munhoz, 433 - Bairro Mercês - 4o. Andar (Pesquisa Clínica)

CEP: 80810-040 – Curitiba/PR

**Coleta de sangue:** Os riscos da coleta de sangue podem incluir uma pequena dor no local onde a agulha é inserida na veia. Além disso, um hematoma temporário ou “marca preta e azul” pode se desenvolver. Raramente, as pessoas desmaiam após a coleta de sangue. Muito raramente, a veia em que a agulha foi inserida pode inflamar (ficar vermelha e inchada) ou infeccionar. Isso pode ser tratado.

**CGMS:** Os riscos da monitorização contínua de glicemia por 3 a 5 dias podem incluir uma pequena dor no local onde o sensor de glicose é inserido no tecido subcutâneo do abdome. Além disso, um hematoma temporário ou “marca preta e azul” pode se desenvolver. Raramente, as pessoas desmaiam na colocação do aparelho. Muito raramente, o local onde o sensor foi inserido pode inflamar (ficar vermelho e inchado) ou infeccionar. Isso pode ser tratado.

**Jejum:** Os riscos de ficar em jejum por 8 horas antes das visitas podem incluir tontura, dores de cabeça, desconforto estomacal ou desmaio.

**ECG:** Os riscos de um ECG podem incluir irritação na pele (lesões na pele parecidas com espinhas, vermelhidão, coceira) causada pelos sensores do ECG que são colocados na pele.

**Densitometria óssea:** apesar de o exame determinar uma exposição a altas taxas de radiação, não há comprovação de que dois exames realizados num intervalo de 12 meses entre si podem causar qualquer dano à saúde.

## **QUAIS OS POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DA MINHA PARTICIPAÇÃO?**

Espera-se que o tratamento com vildagliptina o ajude a reduzir o risco de apresentar uma piora no metabolismo ósseo e uma redução na variabilidade glicêmica, que é a intensidade com que a sua glicose (açúcar) no sangue atinge tanto níveis altos quanto baixos. No entanto, isso não pode ser garantido. As informações que obtivermos desse estudo podem nos ajudar a tratar melhor futuros sujeitos de pesquisa com diabetes tipo 2.

Você receberá monitoramento médico e pode receber prescrição de tratamento de acordo com os padrões nacionais para sua diabetes tipo 2. O Médico do Estudo / Equipe do Estudo também lhe darão conselhos sobre alimentação e exercício que podem melhorar sua saúde, se forem seguidos.

**E SE NOVAS INFORMAÇÕES FOREM DISPONIBILIZADAS?**

Se for disponibilizada qualquer nova informação sobre o(s) medicamento(s) do estudo que possa influenciar sua decisão de continuar no estudo, você será informado.

**QUAIS OS CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO?**

O Centro de Diabetes Curitiba se responsabilizará por despesas relativas a seu transporte e fornecerá alimentação sempre que necessário durante o procedimento das visitas. Você não vai ter nenhum custo com o tratamento em estudo, com as consultas ao seu Médico do Estudo, medicação atual para diabetes e testes de laboratório relacionados ao estudo.

O medicamento do estudo e as visitas específicas do estudo não possuem custo. Os medicamentos que estiverem em uso ou que forem prescritos futuramente por outros médicos (sem relação com a pesquisa ou com o diabetes) serão adquiridos por você. Medicamentos que possam ser necessários durante a vigência do estudo para controle do diabetes ou para o cuidado de eventos adversos relacionados à medicação do estudo serão adquiridos pelo Centro de Diabetes Curitiba.

Em relação a qualquer dano direta ou indiretamente causado pelos produtos investigacionais vinculados a esse Estudo Clínico e/ou procedimentos previstos no Protocolo deste Estudo Clínico, o Centro de Diabetes Curitiba assume perante a lei brasileira, prestar assistência integral, nos termos da Resolução 196/96.

**COMO MEUS DADOS PESSOAIS SERÃO USADOS?**

O médico do estudo e a sua equipe irão garantir a confidencialidade de seus Dados do Estudo de acordo com a legislação brasileira em vigor. Você tem o direito de solicitar as informações sobre os seus Dados do Estudo que são mantidos pelo Médico. Você também tem o direito de solicitar que quaisquer erros em tais dados sejam corrigidos. Se você desejar fazer uma solicitação, por favor, contate o Médico do Estudo.

Ao assinar este termo, consinto com o uso dos Dados do Estudo conforme descrição acima.

**COM QUEM DEVO FALAR SE PRECISAR DE MAIS INFORMAÇÕES OU AJUDA?**

Em caso de lesão relacionada ao estudo ou sempre que você tiver dúvidas sobre o estudo ou seu medicamento do estudo, entre em contato com:

**Dr. André Gustavo Daher Vianna ou**  
**Marinez Pinheiro Pugsley Jucovski**

Tel.: (41) 3023-1252 Cel.: (41) 9236-8794 Tel.: (41) 41 3240 6825

**Endereço:** Centro de Diabetes de Curitiba Ltda.

Rua Alcides Munhoz, 433 - Bairro Mercês - 4o. Andar (Pesquisa Clínica)

CEP: 80810-040 – Curitiba/PR

Se você tiver dúvidas sobre os seus direitos como sujeito de pesquisa, pode entrar em contato com:

**Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR**

Rua: General Carneiro, Nº181 - Bairro Alto da Glória - CEP 80060-900 - Curitiba/PR

Tel.: (41) 3360-1041 - Sra. Maria José Mocelin.

Recebi informações orais sobre o estudo acima e li as informações escritas anexadas. Eu entendo que receberei uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado por mim, pela pessoa que realizou a discussão sobre o termo de consentimento e quando aplicável pela testemunha e/ou representante legal.

Tive a oportunidade de conversar sobre o estudo e de fazer perguntas.

Consinto em participar do estudo e sei que minha participação é totalmente voluntária. Compreendo que posso sair do estudo a qualquer momento sem que isso afete meu tratamento futuro.

Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido eu concordo que os meus dados pessoais, incluindo os dados relativos à minha saúde ou condição física ou mental, e raça ou origem étnica, possam ser utilizados conforme descrito neste Termo de Consentimento.

## **DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Ao assinar o presente Termo de Consentimento Livre Esclarecido você não está abrindo mão dos seus direitos como sujeito de pesquisa.**

**A ser assinado e datado pelo sujeito de pesquisa**

\_\_\_\_\_  
Assinatura do sujeito de pesquisa

\_\_\_\_\_  
Data da assinatura

\_\_\_\_\_  
Nome legível do sujeito de pesquisa (LETRAS DE FORMA MAIÚSCULAS)

**A ser assinado e datado pela pessoa que realiza a discussão sobre o termo de Consentimento**

\_\_\_\_\_  
Assinatura da pessoa que realiza  
a discussão sobre o termo de consentimento

\_\_\_\_\_  
Data da assinatura

\_\_\_\_\_  
Nome legível da pessoa que realiza a discussão sobre o termo de consentimento (LETRAS DE FORMA MAIÚSCULAS)

A assinatura do representante legal (de acordo com o Código Civil Brasileiro) deverá ser incluída se o sujeito de pesquisa for incapaz de assinar. A relação entre o sujeito e o representante legal deverá ser informada. A assinatura de uma testemunha imparcial deverá ser adicionada se o sujeito de pesquisa for incapaz de ler ou escrever.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do representante legal (se aplicável)

\_\_\_\_\_  
Data da Assinatura

---

Nome por extenso do representante legal (LETRAS DE FORMA MAIÚSCULAS)

---

Relação do representante legal com o sujeito de pesquisa (LETRAS DE FORMA MAIÚSCULAS)

---

Assinatura de testemunha imparcial (se aplicável)

---

Data da Assinatura

---

Nome por extenso da testemunha imparcial (LETRAS DE FORMA MAIÚSCULAS)

## ANEXO E – CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS NA LINHA DE BASE, DIVIDIDAS POR GRUPO DE TRATAMENTO

|                                                              | Vildagliptina<br>(n= 21) | Variação<br>(mínimo-máximo) | Gliclazida MR<br>(n=21) | Variação<br>(mínimo-máximo) | Valor de p   |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------|--------------|
| Idade à inclusão (anos)                                      | 62,8 (6,4)               | (52 - 84)                   | 61 (5,3)                | (55 - 73)                   | 0.324        |
| Tempo de diabetes (anos)                                     | 12,1 (7,4)               | (3 - 29)                    | 7,8 (4,5)               | (3 - 17)                    | <b>0.032</b> |
| Tempo de menopausa (anos)                                    | 14 (8,5)                 | (4 - 38)                    | 13,1 (8,1)              | (3 - 30)                    | 0.740        |
| Raça, n (%)                                                  |                          |                             |                         |                             |              |
| Branca                                                       | 17 (81,0)                |                             | 18 (85,7)               |                             | 1            |
| Negra                                                        | 2 (9,5)                  |                             | 1 (4,8)                 |                             | 1            |
| Parda                                                        | 1 (4,8)                  |                             | 1 (4,8)                 |                             | 1            |
| Indígena                                                     | 1 (4,8)                  |                             | 1 (4,8)                 |                             | 1            |
| Uso de metformina, n (%)                                     | 21 (100)                 |                             | 21 (100)                |                             | 1            |
| Dose diária de metformina (mg)                               | 1640,5 (664,2)           | (750 - 2550)                | 1742,9 (626,4)          | (850 - 2550)                | 0.610        |
| Outros antidiabéticos orais, além da metformina, n (%)       | 0 (0)                    |                             | 0 (0)                   |                             | 1            |
| Presença de neuropatia diabética, n (%)                      | 2 (9,5)                  |                             | 1 (4,8)                 |                             | 1            |
| Presença de nefropatia diabética relatada, n (%)             | 0 (0)                    |                             | 0 (0)                   |                             | 1            |
| Presença de retinopatia diabética relatada, n (%)            | 0 (0)                    |                             | 0 (0)                   |                             | 1            |
| Presença de neuropatia diabética, n (%)                      | 2 (9,5)                  |                             | 1 (4,8)                 |                             | 1            |
| Presença de cardiopatia isquêmica, n (%)                     | 2 (9,5)                  |                             | 4 (19,0)                |                             | 0.663        |
| Presença de hipertensão, n (%)                               | 18 (85,7)                |                             | 17 (81)                 |                             | 1            |
| Uso de diuréticos, n (%)                                     | 9 (42,9)                 |                             | 9 (42,9)                |                             | 1            |
| História de pancreatite, n (%)                               | 1 (4,8)                  |                             | 0 (0)                   |                             | 1            |
| Tabagismo, n (%)                                             |                          |                             |                         |                             |              |
| Nunca fumou                                                  | 16 (76,2)                |                             | 8 (38,1)                |                             | <b>0.028</b> |
| Ex-fumante                                                   | 3 (14,3)                 |                             | 10 (47,6)               |                             | <b>0.043</b> |
| Fumante                                                      | 2 (9,5)                  |                             | 3 (14,3)                |                             | 1            |
| Etilismo, n (% sim)                                          | 0 (0)                    |                             | 2 (9,5)                 |                             | 0.488        |
| Atividade física, n (%)                                      | 9 (42,9)                 |                             | 11 (52,4)               |                             | 0.758        |
| Dieta para diabetes (%)                                      | 11 (52,4)                |                             | 7 (33,3)                |                             | 0.350        |
| Pressão arterial sistólica (mm Hg)                           | 148,6 (22,6)             | (120 - 210)                 | 133,6 (16,7)            | (110 - 180)                 | <b>0.019</b> |
| Pressão arterial diastólica (mm Hg)                          | 89,5 (15,0)              | (70 - 130)                  | 82,9 (9,3)              | (68 - 100)                  | 0.091        |
| Frequência cardíaca (bpm)                                    | 76,7 (7,8)               | (62 - 96)                   | 77,2 (9,5)              | (64 - 96)                   | 0.845        |
| Peso (Kg)                                                    | 77,3 (15,7)              | (53,0 - 119,5)              | 82,7 (20,1)             | (56,0 - 136,7)              | 0.336        |
| Índice de massa corporal (Kg/m²)                             | 31,7 (5,8)               | (23,8 - 50,4)               | 33,8 (6,7)              | (23,9 - 47,9)               | 0.287        |
| Cálcio (mg/dL)                                               | 9,3 (0,4)                | (8,5 - 10,3)                | 9,3 (0,4)               | (8,7 - 10,2)                | 0.661        |
| Fósforo (mg/dL)                                              | 3,7 (0,4)                | (3,0 - 4,6)                 | 3,8 (0,5)               | (3,0 - 5,3)                 | 0.512        |
| Albumina (g/dL)                                              | 4,4 (0,3)                | (3,9 - 5,1)                 | 4,4 (0,3)               | (4,0 - 4,9)                 | 0.829        |
| Creatinina (mg/dL)                                           | 0,78 (0,15)              | (0,50 - 1,10)               | 0,75 (0,11)             | (0,60 - 1,00)               | 0.483        |
| TFGe (taxa de filtração glomerular estimada, ml/min/1,73m²)* | 83,3 (17,2)              | (56 - 113)                  | 85,6 (9,6)              | (70 - 100)                  | 0.605        |
| Fosfatase alcalina (U/L)                                     | 89,1 (18,7)              | (55 - 124)                  | 85,6 (33,3)             | (44 - 192)                  | 0.675        |
| Sódio (mmol/L)                                               | 141,1 (2,6)              | (137 - 148)                 | 141 (2,2)               | (137 - 147)                 | 0.899        |
| Potássio (mmol/L)                                            | 4,4 (0,3)                | (3,9 - 5,0)                 | 4,4 (0,4)               | (3,6 - 5,3)                 | 0.638        |
| Colesterol total (mg/dL)                                     | 179,0 (30,0)             | (139 - 250)                 | 172,1 (27,3)            | (136 - 245)                 | 0.446        |
| HDL-colesterol (mg/dL)                                       | 43,2 (5,5)               | (32 - 52)                   | 51,3 (18,5)             | (36 - 109)                  | 0.062        |
| LDL-colesterol (mg/dL)                                       | 101,5 (29,5)             | (36 - 176)                  | 89,4 (23,5)             | (34 - 129)                  | 0.149        |
| Triglicerídeos (mg/dL)                                       | 171,5 (69,1)             | (78 - 343)                  | 157,9 (68,9)            | (79 - 395)                  | 0.528        |
| Vitamina D (25OH) (mg/dL)                                    | 34,7 (10,1)              | (21,1 - 66,3)               | 34,9 (19,8)             | (20,5 - 112,9)              | 0.963        |
| Cortisol urinário (24h) (mg/dL)                              | 152,8 (52,2)             | (58,3 - 232,2)              | 150,1 (81,1)            | (72,4 - 458,0)              | 0.896        |
| FSH (mUI/mL)                                                 | 56,5 (23,7)              | (21,7 - 96,3)               | 50,3 (20,5)             | (13,9 - 90,1)               | 0.370        |
| hGH (µg/L)                                                   | 1,20 (1,31)              | (0,05 - 4,64)               | 0,66 (0,62)             | (0,07 - 2,1)                | 0.097        |
| IGF-1 (ng/mL)                                                | 113,5 (39,4)             | (44,0 - 199)                | 116,7 (42,8)            | (48,0 - 232,0)              | 0.805        |
| PTH (pg/mL)                                                  | 39,1 (14,9)              | (20,9 - 69,7)               | 30,7 (11,1)             | (8,5 - 54,1)                | <b>0.045</b> |
| TSH (µUI/mL)                                                 | 2,61 (2,50)              | (0,13 - 12,24)              | 2,36 (1,57)             | (0,49 - 7,31)               | 0.694        |
| Calcitonina (pg/mL)**                                        | <2,0                     | (<2,0 - 2,3)                | <2,0                    | (<2,0 - <2,0)               | NA           |
| AST (U/L)                                                    | 23,6 (9,3)               | (56 - 113)                  | 85,6 (9,6)              | (70 - 100)                  | 0.080        |
| ALT (U/L)                                                    | 29,5 (19,2)              | (55 - 124)                  | 85,6 (33,3)             | (44 - 192)                  | 0.373        |
| Glicemia de jejum (mg/dL)                                    | 144,0 (22,4)             | (117 - 191)                 | 146,8 (28,5)            | (105 - 216)                 | 0.729        |
| Glicemia pós-prandial (mg/dL)                                | 159,4 (48,6)             | (83 - 306)                  | 147,1 (54,6)            | (77 - 329)                  | 0.446        |
| HbA1c (%)                                                    | 7,35 (0,54)              | (6,7 - 8,6)                 | 7,32 (0,60)             | (6,6 - 8,5)                 | 0.851        |
| UNTX (nM/BCE/mM)                                             | 41,1 (16,5)              | (15,0 - 74,0)               | 35,6 (14,4)             | (17,0 - 74,8)               | 0.255        |
| CTX (ng/mL)                                                  | 0,288 (0,139)            | (0,080 - 0,674)             | 0,197 (0,062)           | (0,098 - 0,320)             | <b>0.011</b> |
| Osteocalcina (ng/mL)                                         | 12,5 (4,2)               | (6,5 - 21,8)                | 10,2 (3,5)              | (3,8 - 20,3)                | 0.063        |
| P1NP (ng/mL)                                                 | 38,1 (11,8)              | (11,1 - 66,5)               | 36,3 (14,7)             | (22,7 - 77,7)               | 0.660        |
| Densidade mineral óssea de coluna lombar (g/cm²)             | 0,956 (0,212)            | (0,701 - 1,487)             | 0,972 (0,121)           | (0,763 - 1,196)             | 0.773        |
| Densidade mineral óssea de colo de fêmur (g/cm²)             | 0,777 (0,161)            | (0,534 - 1,124)             | 0,791 (0,092)           | (0,637 - 0,954)             | 0.750        |
| Densidade mineral óssea de fêmur total (g/cm²)               | 0,923 (0,144)            | (0,720 - 1,198)             | 0,934 (0,108)           | (0,741 - 1,123)             | 0.798        |
| Amplitude média da variação glicêmica (MAGE) (mg/dL)         | 104,4 (33,5)             | (52,9 - 171,8)              | 103,0 (49,2)            | (39,3 - 263,0)              | 0.919        |

Para todas as variáveis contínuas os dados estão representados como média (desvio padrão). NA, não aplicável. \*Estimada pela equação CKD-EPI.

\*\*Limite inferior de detecção 2pg/mL. Valores de p estatisticamente significativos estão em negrito.

## ANEXO F – DOCUMENTAÇÃO E NOTIFICAÇÃO DO EVENTO ADVERSO SÉRIO

### NÚMERO I

HOSPITAL DO IDOSO



HIZA - SUMÁRIO DE ALTA

|              |                       |             |                            |      |        |
|--------------|-----------------------|-------------|----------------------------|------|--------|
| Paciente     | [REDACTED]            | Código      | 136.915                    | SAME | 65.696 |
| Data Nascto  | 25/09/1951 62a 1m 13d | Setor       | Enfermaria 1               |      |        |
| Data Entrada | 27/10/2013 08:10:35   | Leito       | 107 2                      |      |        |
| Médico       | [REDACTED]            | Convênio    | SUS / Setor sem Acomodação |      |        |
| RG           | 10329400              | Senha       |                            |      |        |
| CPF          | 222.216.469-91        | Dt. de Alta |                            |      |        |
| Endereço     | -                     |             |                            |      |        |
| CEP:         | - - - Tel ()          |             |                            |      |        |

Data / Hora  
07/11/2013

[REDACTED]  
62 anos  
25/09/1951  
65696  
01/11/2013 17:43:00  
Enfermaria 1

**SUMÁRIO DE ALTA**

Data da alta: 07/11/2013

Hora da alta:

Destino na alta: ( ) Residência - retorno à Unidade Básica de Saúde  
(X) Serviço Atenção Domiciliar de Saúde (SAD)  
( ) Transferência hospitalar

Motivo da internação: PACIENTE PORTADORA DE DM, HIPOTIREOIDISMO, TABAGISTA HÁ 30 ANOS. EVOLUIU COM QUADRO CLÍNICO TÍPICO DE HSA NO DIA 14/10, SENDO ATENDIDA E LIBERDA COM SINTOMÁTICOS. NO DIA 21/10 EVOLUIU COM QUADRO DE VÔMITOS, CRISES CONVULSIVAS, SENDO INTERNADA NOVAMENTE E DIAGNOSTICADO HSA+ HIDROCEFALIA. ENCAMINHADA PARA O ANGELINA CARON, ONDE FOI SUBMETIDA À EMBOLIZAÇÃO DE ANEURISMA CEREBRAL EM 24/10. RECEBEU ALTA NO DIA 26/10, MESMO EM VIGÊNCIA DE QUADRO FEBRIL E DIARRÉIA. EVOLUIU NO DIA 27/10 COM QUADRO DE AFASIA+ CONFUSÃO MENTAL, E EM TC CRÂNIO DIAGNOSTICADA ÁREA HIPOATENUANTE CÓRTICO-SUBCORTICAL ESQUERDO, EM SITUAÇÃO PARASSAGITAL ESQUERDA, COMPATÍVEL COM INFARTO ISQUEMICO NO TERRITÓRIO DE ART CEREBRAL ANTERIOR (PROVAVELMENTE SECUNDÁRIO À QUADRO DE VASOESPASMO CEREBRAL). INTERNADA NESTE SERVIÇO DESDE ENTÃO PARA INVESTIGAÇÃO DE QUADRO FEBRIL+ MEDIDAS CLÍNICAS PARA VASOESPASMO (HIDRATAÇÃO+ NIMODIPINO). PACIENTE SEM EVIDÊNCIAS DE FOCO INFECCIOSO, SENDO INICIADO CIPROFLOXACINO EMPIRICAMENTE DEVIDO DIARRÉIA PERSISTENTE PORÉM SEM SANGUE OU PUS. APRESENTOU INICIALMENTE OSCILAÇÃO DO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA, COM PERÍODOS DE SONOLÊNCIA IMPORTANTE, PORÉM COM MELHORA PROGRESSIVA E BOA RESPOSTA AO TRATAMENTO CLÍNICO. REALIZADA TC DE CONTROLE COM MELHORA DO QUADRO E MELHOR DEFINIÇÃO DA ÁREA DO AVC. RECEBE ALTA EM BOM ESTADO GERAL, COM ENCAMINHAMENTO PARA OS AMBULATÓRIOS DE NEUROLOGIA E HEMATOLOGIA (PARA INVESTIGAÇÃO DE QUADRO DE ANEMIA MICROCÍTICA). SEGUE EM ACOMPANHAMENTO TAMBÉM PELO SAD.

Diagnóstico principal: Z03.9 Observacao p/suspeita de doenc ou afeccao NE

Diagnósticos secundários: DIARREIA E GASTROENTERITE DE ORIGEM INFECCIOSA PRESUMIVEL  
Z03.9 Observacao p/suspeita de doenc ou afeccao NE

Procedimentos diagnósticos e resultados relevantes na internação:

Hospital do Idoso Zilda Arns - Rua Lothário Boutin, 90 - Pinheirinho - CEP 81110 522 - Curitiba - PR  
Fone 41 3316 5900

Telefones úteis: Polícia Militar 190 Corpo de Bombeiros 193 Defesa Civil 199 Serviço público de remoção (SAMU) 192

**HOSPITAL DO IDOSO****Paciente:** [REDACTED]**Data Nascimento:** 25/09/1951**Sexo:** F**Data do Exame:** 21/10/2013**Instituição:** HOSPITAL ZILDA ARNS**Nome do Operador:** null**TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO CRÂNIO****TÉCNICA:**

Realizados cortes tomográficos axiais sem a injeção endovenosa do meio de contraste iodado.

**ANÁLISE:**

Comprometimento da cisterna quadrigeminal e fissuras silvianas, bilateralmente, por material hiperatenuante, sugestivo de conteúdo hemático, compatível com hemorragia sub-aracnóide, em correlação clínica.

Parênquima cerebral com morfologia e coeficientes de atenuação normais.

Tronco cerebral e cerebelo de aspecto preservado.

Não há calcificações patológicas.

Sistema ventricular com morfologia e dimensões normais.

Estruturas da linha mediana sem desvios significativos.

Estruturas ósseas íntegras.

Gilson Yotti Ogassawara CRM 20482-PR

### Novartis DSE Interventional Clinical Trial SAE Query and Follow-up Form

|                                               |                                        |                   |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------|
| CTSO DS&E Case ID:<br><b>PHHO2013BR014005</b> | CPO Case ID:<br><b>PBR2013BR116186</b> | Date sent to Inv. |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------|

Sent on: \_\_\_\_\_ Resent on: \_\_\_\_\_ Card Info: \_\_\_\_\_

|                                         |                                                |                               |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------|
| From:<br><b>Reshma Shinde</b><br>(CTSO) | To:<br><b>Brazil</b> (CPO DS&E or<br>Designee) | To:<br><br>(ICRO or Designee) |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------|

|                                          |                                       |                                                             |                                                     |
|------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Centre Number:                           | Pt and Randomisation No:<br><b>11</b> | Patient Initials:                                           | Country:<br><b>Brazil</b>                           |
| Trial Code:<br><b>CLAF237AB<br/>R02T</b> | Trial Drug Name:<br><b>LAF</b>        | Investigator: <b>Andre Vianna</b><br>Fax No: 55 41 30798633 | Death/Life Threatening<br><b>AND Suspected? Y/N</b> |

|             |                                                                                                                  |                                    |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Onset Date: | Regarding serious adverse event(s):<br><b>Hemorrhagic stroke, Cerebral aneurysm,<br/>Intracranial hemorrhage</b> | Causality:<br><b>Not Suspected</b> |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|

**To the Investigator:** It would help us to complete the processing of your SAE report if you could provide clarification/additional information on the following  
(please do not send full hospital records except if requested):

|                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Request:</b><br><br>Please conform " Hemorrhagic stroke due to which the subject was again hospitalized on 27 Oct 2013" It can be considered as | <b>Response:</b><br><br><input type="checkbox"/> Separate SAE<br><br><input type="checkbox"/> Second occurrence of the event Intracranial haemorrhage.<br><br><input checked="" type="checkbox"/> Or any other<br><u>THE SAME EVENT "INTRACRANIAL HAEMORRHAGE THAT DETERIORATED</u><br><br>please provide details of the same<br><br><b>Onset date:</b> <u>27 / OCT / 13</u><br><br><b>Seriousness criteria:</b><br><input type="checkbox"/> Patient died<br><input checked="" type="checkbox"/> Involved or prolonged inpatient hospitalisation<br><input checked="" type="checkbox"/> Involved persistence of significant disability or incapacity<br><input type="checkbox"/> Life threatening<br><input type="checkbox"/> Congenital anomaly/birth defect<br><input type="checkbox"/> Medically significant<br><br><b>Outcome:</b><br><input type="checkbox"/> Complete recovery<br>Recovered on ____ / ____ / ____ |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Novartis DSE Interventional Clinical Trial SAE Query and Follow-up Form

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                         |                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| CTSO DS&E Case ID:<br>PHHO2013BR014005                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | CPO Case ID:<br>PBR2013BR116186                         | Date sent to Inv.                   |
| <p>Please provide the <b>final</b> outcome of the event:<br/><b>Intracranial hemorrhage</b></p> <p><input type="checkbox"/> Recovered with sequelae<br/> <input checked="" type="checkbox"/> Condition improving<br/> <input type="checkbox"/> Condition still present &amp; unchanged<br/> <input type="checkbox"/> Condition deteriorated<br/> <input type="checkbox"/> Death     Autopsy Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p><b>Causality:</b><br/> <input type="checkbox"/> Suspected to study medication <b>LAF237</b><br/> <input checked="" type="checkbox"/> Not suspected to study medication <b>LAF237</b></p> <p><input type="checkbox"/> Complete recovery<br/> Recovered on ____/____/____<br/> <input type="checkbox"/> Recovered with sequelae<br/> <input checked="" type="checkbox"/> Condition improving<br/> <input type="checkbox"/> Condition still present &amp; unchanged<br/> <input type="checkbox"/> Condition deteriorated<br/> <input type="checkbox"/> Death     Autopsy Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Please provide the <b>final</b> outcome of the event:<br/><b>Cerebral aneurysm</b></p> <p><input type="checkbox"/> Complete recovery<br/> Recovered on ____/____/____<br/> <input type="checkbox"/> Recovered with sequelae<br/> <input checked="" type="checkbox"/> Condition improving<br/> <input type="checkbox"/> Condition still present &amp; unchanged<br/> <input type="checkbox"/> Condition deteriorated<br/> <input type="checkbox"/> Death     Autopsy Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> |                                                         |                                     |
| Investigator Printed name:<br>ANDRE VIDANA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Investigator signature:<br><i>Andre Vidana D. Niane</i> | Date:<br>06/28/2014<br>(dd/mm/yyyy) |

Thank you very much for your co-operation in this matter.

Please fax the completed form to \_\_\_\_\_ on fax number \_\_\_\_\_

**For CPO DS&E / Designee use only:**  
Date follow-up information received by Novartis / Designee: \_\_\_\_\_

Summarise all pertinent information from the health records on this form in BLOCK CAPITALS

NOV

## Serious Adverse Event Report Form

### Study Information

1. Country: BRDZIL  
 Centre Number: N/A  
 Indication: DIABETES MELLITUS  
 Study ID: CLDF 237 ABR 02 T

2. Initial: ☒ *Recurrent events or complications of a previously reported event should be reported as follow-up*  
 Follow-up: ☐

Argus case ID (if known):

3. Was the treatment code broken? ☐ Yes, please enter in section 6  
☐ No  
☒ Not applicable (i.e. open study)

### Subject Information

4. Subject ID: 011 Randomisation No: 011  
 Subject Initials: C R R  
 Date of Birth: 25 SEP 1951 Age: 62  
dd mon yyyy

Sex: ☐ Male ☒ Female

Ethnicity: ☒ Caucasian ☐ Hispanic ☐ Other  
☐ Black ☐ Asian ☐ Unknown

Weight: 61.8 ☒ kg ☐ lbs Please tick which unit is appropriate  
 Height: 161 ☒ cm ☐ in Please tick which unit is appropriate

5. Medical history relevant to the SAE including concurrent and pre-existing conditions (please provide dates):

| Condition         | Onset date |     |      | Ongoing at time of SAE?                                             | If no, End date |     |      |
|-------------------|------------|-----|------|---------------------------------------------------------------------|-----------------|-----|------|
|                   | dd         | mon | yyyy |                                                                     | dd              | mon | yyyy |
| DIABETES MELLITUS | NA         | NA  | 1997 | <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no |                 |     |      |
|                   |            |     |      | <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no            |                 |     |      |
|                   |            |     |      | <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no            |                 |     |      |
|                   |            |     |      | <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no            |                 |     |      |
|                   |            |     |      | <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no            |                 |     |      |
|                   |            |     |      | <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no            |                 |     |      |
|                   |            |     |      | <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no            |                 |     |      |

|     |                                   |            |                   |             |     |
|-----|-----------------------------------|------------|-------------------|-------------|-----|
| NOV | Serious Adverse Event Report Form | Study ID:  | CLAR 237 ABG 02 T | Subject ID: | Q11 |
|     |                                   | Centre ID: | N/D               | Initials:   | CLC |

6.

[illegible]

Visit name before onset of SAE:

## Relevant concomitant medication excluding those used to treat the SAE

7.

[illegible]

Summarise all pertinent information from the health records on this form in BLOCK CAPITALS

|     |                                   |            |                  |  |             |     |
|-----|-----------------------------------|------------|------------------|--|-------------|-----|
| NOV | Serious Adverse Event Report Form | Study ID:  | CLIF 237406 02 T |  | Subject ID: | O11 |
|     |                                   | Centre ID: | N/A              |  | Initials:   | CR2 |

**Information on Serious Adverse Event(s)**

[illegible]

\* Please note that progression of study indication should usually be assessed as not suspected because the event occurred in spite of study treatment administration

IT WAS A HEMORRHAGIC STROKE CAUSED BY A RUPTURED AORTIC ANEURYSM. THIS IS NOT RELATED TO ANY MEDICATION THAT THE PATIENT WAS TAKEN.

Summarise all pertinent information from the health records on this form in BLOCK CAPITALS

|     |                                      |            |               |             |     |
|-----|--------------------------------------|------------|---------------|-------------|-----|
| NOV | Serious Adverse Event<br>Report Form | Study ID:  | CLDF 23716R21 | Subject ID: | 011 |
|     |                                      | Centre ID: | NIA           | Initials:   | CR  |

10. Description of the event(s) including all hospitalization start and stop dates

PATIENT STARTED HAVING A MODERATE TO SEVERE HEADACHE IN OCT, 14<sup>th</sup> 2013. THE SYMPTOM IMPROVED PARTIALLY WITH ANALGESICS (TYLEX®) BUT IN OCT, 24<sup>th</sup> 2013 IT WORSED AND THE PATIENT WAS HOSPITALIZED. SOME COMPLEMENTARY EXAMS WERE DONE (NOT YET KNOWN) AND IT WAS DIAGNOSED A INTRACRANIAL HEMORRHAGE CAUSED BY RUPTURED CEREBRAL ANEURYSM. PATIENT IS CONSCIOUS, WE DON'T KNOW YET ABOUT NEUROLOGIC SEQUELAE. SHE WAS DISCHARGED IN OCT. 26<sup>th</sup> 2013 AND READMITTED IN OCT 27<sup>th</sup> 2013 FOR A CAUSE NOT YET KNOWN.

11. If subject died, was an autopsy performed? ☐ Yes\* ☐ No ☐ Unknown \*If yes, date of autopsy dd mon yyyy

Please provide the primary cause of death and any relevant findings as determined by the autopsy, if performed, in section 8

**Treatment of the reported event(s)**

|                                      |                 |     |      |      |     |      |                                                          |  |
|--------------------------------------|-----------------|-----|------|------|-----|------|----------------------------------------------------------|--|
| 12.                                  | Treatment dates |     |      |      |     |      |                                                          |  |
| Details of drug & non-drug treatment | Start           |     |      | Stop |     |      | Dosage                                                   |  |
|                                      | dd              | mon | yyyy | dd   | mon | yyyy | (amount, unit, route, frequency)<br>(e.g. 20mg oral bid) |  |
| NOT YET KNOWN                        |                 |     |      |      |     |      |                                                          |  |
|                                      |                 |     |      |      |     |      |                                                          |  |
|                                      |                 |     |      |      |     |      |                                                          |  |
|                                      |                 |     |      |      |     |      |                                                          |  |
|                                      |                 |     |      |      |     |      |                                                          |  |

**Laboratory, test or scan data relevant to the reported SAE**

| Date |     |      | Test          | Results<br>(with units) | Normal values | CTCAE<br>grade* |
|------|-----|------|---------------|-------------------------|---------------|-----------------|
| dd   | mon | yyyy |               |                         |               |                 |
|      |     |      | NOT YET KNOWN |                         |               |                 |
|      |     |      |               |                         |               |                 |
|      |     |      |               |                         |               |                 |
|      |     |      |               |                         |               |                 |
|      |     |      |               |                         |               |                 |

\*if CTCAE grade 4 or above, or considered to be serious for any other reason, please also list in section 8

14. Comments on laboratory and test data findings

Summarise all pertinent information from the health records on this form in BLOCK CAPITALS

|     |                                      |                           |                 |
|-----|--------------------------------------|---------------------------|-----------------|
| NOV | Serious Adverse Event<br>Report Form | Study ID: CLEF 237 ABC 27 | Subject ID: 011 |
|     |                                      | Centre ID: N/D            | Initials: CRE   |

15. Please provide additional information from any previous section here.  
Please do not attach discharge summaries, copies of medical records or examination results unless specifically requested.

N/A

Please check this box if the causality between study treatment and all the events reported on this form are NOT SUSPECTED ☒

#### Reporter Information

16. Name and address of investigator/reporter (please print)

|                              |                            |                   |                        |
|------------------------------|----------------------------|-------------------|------------------------|
| Investigator name            | MD ANDRÉ VIDANA            | Address           | R. ALCIDES MUNHOZ,     |
| Reporter name (if different) |                            |                   | 433 4ª andar -         |
|                              | Title First name Last name |                   | MERCEDES - CURITIBA-PR |
| Tel                          | 55 (41) 30231252           |                   | BRAZIL                 |
| Fax                          | 51 (41) 3073 8633          |                   | ZIP 80810-040          |
| Signature of investigator    | André Juniano D. Vianne    | Date of signature | 28 OCT 2013            |
|                              |                            |                   | dd mon yyyy            |

Thank you very much for your co-operation in this matter  
Please fax the completed form to your local DS&E office

|                     |                           |             |
|---------------------|---------------------------|-------------|
| For office use only | Manufacturer Receipt Date | dd mon yyyy |
|                     | Local reference number:   |             |

Notificação recebida.  
Obrigado por notificar!  
Continue contribuindo para o monitoramento de segurança dos estudos clínicos.

**Anote o protocolo a seguir para alterar futuramente o seu cadastro!**

**Formulários:** Formulário para notificação de EAGs em Pesquisa Clínica de Medicamentos e Produtos para saúde  
**Endereço:** [http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id\\_aplicacao=3961&acao=alterar](http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=3961&acao=alterar)  
**Protocolo:** emyCPHctNHvFM

**Formulário para notificação de EAGs em Pesquisa Clínica de Medicamentos e Produtos para saúde**

**Dados da notificação**

- 1) País onde ocorreu o EA:** BRASIL
- 2) Notificação de evento adverso para :**  
Ensaio clínico
- 4) Número do relato:**  
001

**Dados da pesquisa**

- 9) Num. expediente:** 02389712000000096
- 10) Numero do CE ou CEE:** 02389712000000096
- 11) Num. Protocolo clínico:**  
02389712000000096
- 12) Mascaramento do estudo (Quem está cego neste estudo?):**  
Ninguém. Estudo aberto
- 13) Capítulo CID 10:**  
Doenças do aparelho circulatório
- 14) Grupo CID 10:**  
Doenças cerebrovasculares
- 15) Categoria CID 10:**  
Outras hemorragias intracranianas não-traumáticas
- 16) Sub-categoria CID 10:**  
Hemorragia intracraniana (não-traumática) não especificada
- 17) Indicação clínica:**  
DIABETES MELLITUS TIPO 2
- 18) Severidade/Intensidade da doença em estudo:**  
Comprometimento completo (Significa que um problema que está presente mais de 95% do tempo, com uma intensidade, que altera completamente o dia-a-dia da pessoa e que ocorre todos os dias.
- 19) Fase de desenvolvimento do produto:**  
IV

**Dados do notificante (recomendamos notificante não-cego)**

Recomendamos que o notificante seja o contato capaz de esclarecer as circunstâncias do evento adverso e também possa informar em qual grupo o sujeito da pesquisa foi alocado.

- 20) O patrocinador no Brasil sabe qual a alocação de cada sujeito de pesquisa?**

iSus

Página 2 de 5

Sim

**21) CPF do notificante:**

02797404920

**22) Nome:**

André Gustavo Daher Vianna

**23) Categoria de notificante:**

Investigador-patrocinador

**25) Razão social da empresa:**

Centro de Diabetes Curitiba LTDA

**26) E-mail para contato (Comercial):**

pesquisaclinica\_mari@yahoo.com.br

**27) E-mail para contato:**

pesquisaclinica@centrodediabetescuritiba.com.br

**28) Telefone (Comercial):**

(41) 3023-1252

**29) Telefone:**

(41) 8504-2936

**Dados do sujeito de pesquisa****30) Sexo:**

Feminino

**31) Idade:**

62

**32) Data de Nascimento:**

25/09/1951

**33) Faixa Etária:**

60 a 69 anos

**34) Código do sujeito de pesquisa:**

011

**35) Iniciais:**

CRR

**36) Alocação:**

Experimental

**37) Descrição do procedimento de intervenção:**

Vildagliptina 50mg via oral a cada 12 horas

**38) Tipo da notificação do evento adverso:**

Inicial

**39) Sequência de notificação:**

1a.

**40) Fatores e outras comorbidades:**

Diabetes

**41) O voluntário tem ou teve doença ou condição clínica concomitante?**

Não

**Dados do Evento Adverso**

|                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>61) Evento Adverso:</b>                         | Acidente vascular encefálico hemorrágico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>63) WHOART para o EA:</b>                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>65) Data de início do EA:</b>                   | 14/10/2013                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>67) Narrativa:</b>                              | Paciente iniciou em 14/10/2013 com cefaleia de forte intensidade, sendo atendida em serviço de emergência e liberada com analgésicos, o qual proporcionou alívio parcial. Em 24/10/2013 houve piora sintomática e a paciente foi admitida no Hospital Angelina Caron (município de Campina Grande do Sul-PR) e fez-se o diagnóstico de acidente vascular cerebral hemorrágico por aneurisma roto. Houve alta em 26/10/2013 e readmissão em 27/10/13 no Hospital do Idoso de Curitiba-PR pelo mesmo motivo, ainda não informação sobre a data da alta e possíveis sequelas definitivas. |
| <b>68) Gravidade do EA:</b>                        | Motivou ou prolongou internação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>69) Data de conhecimento do Evento adverso:</b> | 27/10/2013                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>70) Causa do EA na opinião do investigador:</b> | Outras causas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>71) Tipo de evento adverso:</b>                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Inesperado                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

**Local onde houve atendimento do evento adverso**

|                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>76) Unidade da federação/Estado:</b>                          |     |
| Paraná                                                           |     |
| <b>78) Foi atendido com recursos providos pelo patrocinador?</b> | Não |
| <b>79) Alguma ação foi necessária?</b>                           | Não |
| <b>92) Evolução em relação ao EA:</b>                            |     |
| Em recuperação                                                   |     |
| <b>93) Foi necessária a quebra do código de mascaramento?</b>    | Não |

**Produto A**

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>94) Descrição Medicamento A:</b> |
| Galvus                              |

**95) Dose do Medicamento A:** 50mg

**96) forma farmacêutica:**  
Comprimido

**97) via de administração:**  
Oral

**98) Fabricante do Medicamento A:**  
Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça  
Importado por Novartis Biociências S.A - Av. Prof. Vicente Rao,90 São Paulo-SP - Brasil

**99) Lote(s) do produto A:**  
b0012

**100) Categoria de Produto:** Medicamento Sintético ou Semi-sintético

**102) Data de início do uso (A):** 27/05/2013

**104) Causalidade OMS (A):** Improvável

**105) O evento voltou a ocorrer?**  
Não

**106) O sujeito de pesquisa fez/faz uso de outros produtos/medicamentos?** Sim...[Aguarde recarregar a tela]

**Produto B**

**107) Medicamento B:**  
glifage XR

**108) Dose do Medicamento B:** 500mg

**109) forma farmacêutica (B):**  
Comprimido

**110) via de administração (B):**  
Oral

**111) Fabricante do Medicamento B:**  
Merck Serono

**113) Categoria de Produto:** Medicamento Sintético ou Semi-sintético

**117) Causalidade OMS (B):** Improvável

**118) O evento voltou a ocorrer?**  
Não

**Produto C**

**119) Medicamento C:**  
Puran T4

**120) Dose do Medicamento C:** 75ug

**121) forma farmacêutica (C):**  
Comprimido

**122) via de administração (C):**

Sus

Página 5 de 5

Oral

**123) Categoria de Produto:**

Medicamento Sintético ou Semi-sintético

**127) Causalidade OMS (C):**

Improvável

**128) O evento voltou a ocorrer?**

Não

**Termo de responsabilidade**

Assumo civil e criminalmente sobre a veracidade das informações apresentadas. Comprometo-me a manter o cadastro atualizado.

**145) Assumo civil e criminalmente, inteira responsabilidade pelos dados apresentados:**

André Gustavo Daher Vianna

**146) Data de envio da notificação:**

12/11/2013

**Atualização :** 12/11/2013 12:12:08powered by  
Form200

## ANEXO G – DOCUMENTAÇÃO E NOTIFICAÇÃO DO EVENTO ADVERSO SÉRIO NÚMERO II

Summarise all pertinent information from the health records on this form in BLOCK CAPITALS

NOV

### Serious Adverse Event Report Form

**Study Information**

1. Country: BRASIL

Centre Number: N/A

Indication: DIABETES MELLITUS

Study ID: CLDF 237 ABR 02 T

2. Initial: ☒ *Recurrent events or complications of a previously reported event should be reported as follow-up*

Follow-up: ☐

Argus case ID (if known):

3. Was the treatment code broken? ☐ Yes, please enter in section 6

☐ No

☒ Not applicable (i.e. open study)

**Subject Information**

4. Subject ID: 056 Randomisation No: 056

Subject Initials: T B G

Date of Birth: 23 09 1941 Age: 73

dd mon yyyy

Sex: ☐ Male ☒ Female

Ethnicity: ☐ Caucasian ☒ Hispanic ☐ Other

☐ Black ☐ Asian ☐ Unknown

Weight: 56.5 ☒ kg ☐ lbs Please tick which unit is appropriate

Height: 146 ☒ cm ☐ in Please tick which unit is appropriate

5. Medical history relevant to the SAE including concurrent and pre-existing conditions (please provide dates):

| Condition         | Onset date |     |      | Ongoing at time of SAE?                                             | If no, End date |     |      |
|-------------------|------------|-----|------|---------------------------------------------------------------------|-----------------|-----|------|
|                   | dd         | mon | yyyy |                                                                     | dd              | mon | yyyy |
| DIABETES MELLITUS | NA         | NA  | 2004 | <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no |                 |     |      |
| HYPERTENSION      | ND         | ND  | 2004 | <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no |                 |     |      |
|                   |            |     |      | <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no            |                 |     |      |
|                   |            |     |      | <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no            |                 |     |      |
|                   |            |     |      | <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no            |                 |     |      |
|                   |            |     |      | <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no            |                 |     |      |
|                   |            |     |      | <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no            |                 |     |      |

Novartis SAE form, 23 Aug 2010 version 1.2 Page 1 of 5

Summarise all pertinent information from the health records on this form in BLOCK CAPITALS

|     |                           |  |                 |
|-----|---------------------------|--|-----------------|
| NOV | Study ID: CDE 237 DB2 027 |  | Subject ID: 056 |
|     | Centre ID: N/A            |  | Initials: TBC   |

| Study Treatment Information                                         |                             |                                           |                                                                                                                                                        |                                           |                                |                            |                                          |                                      |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|-----|
| Study treatment<br>(or state if blinded / run in phase / screening) | Treatment dates             |                                           | Dosage<br>amount, unit, route,<br>frequency<br>(e.g. 20mg oral bid)<br>for blinded titration<br>studies please<br>specify the study<br>treatment level | Action taken                              |                                | Mark if event improved (x) | Mark if study treatment<br>restarted (x) | Date study<br>treatment<br>restarted |     |
|                                                                     | date dose first<br>received | date this dose last<br>taken prior to SAE |                                                                                                                                                        | 1. Study treatment continued<br>unchanged | 2. Study treatment withdrawn** |                            |                                          | dd                                   | mon |
| GLICLIZIDE MR                                                       | 23 06 2014                  | 11 11 2014                                | 120-g oral qd                                                                                                                                          | 5                                         | 14                             | 11                         | 2014                                     |                                      |     |
|                                                                     |                             |                                           |                                                                                                                                                        |                                           |                                |                            |                                          |                                      |     |
|                                                                     |                             |                                           |                                                                                                                                                        |                                           |                                |                            |                                          |                                      |     |
|                                                                     |                             |                                           |                                                                                                                                                        |                                           |                                |                            |                                          |                                      |     |
|                                                                     |                             |                                           |                                                                                                                                                        |                                           |                                |                            |                                          |                                      |     |
|                                                                     |                             |                                           |                                                                                                                                                        |                                           |                                |                            |                                          |                                      |     |

Visit name before onset of SAE: 03

Relevant concomitant medication excluding those used to treat the SAE

| Treatment name | Reason for use              |                                           | Treatment dates |     | Dosage<br>amount, unit, route,<br>frequency<br>(e.g. 20mg oral bid) | Action taken |    |
|----------------|-----------------------------|-------------------------------------------|-----------------|-----|---------------------------------------------------------------------|--------------|----|
|                | date dose first<br>received | date this dose last<br>taken prior to SAE | dd              | mon | yyyy                                                                | 1-6          | dd |
| metformin      | 23 06 2014                  | 11 11 2014                                | ND              | ND  | 2014                                                                | 5            | 14 |
| losartan       |                             |                                           | ND              | ND  | 2014                                                                | 5            | 14 |
| atenolol       |                             |                                           | ND              | ND  | 2014                                                                | 5            | 14 |
|                |                             |                                           |                 |     |                                                                     |              |    |
|                |                             |                                           |                 |     |                                                                     |              |    |
|                |                             |                                           |                 |     |                                                                     |              |    |

Novartis SAE form, 23 Aug 2010 version 1.2

Summarise all pertinent information from the health records on this form in BLOCK CAPITALS

|     |                                      |                          |                 |
|-----|--------------------------------------|--------------------------|-----------------|
| NOV | Serious Adverse Event<br>Report Form | Study ID: CDF 237 592 21 | Subject ID: 056 |
|     |                                      | Centre ID: N/D           | Initials: TBG   |

10. Description of the event(s) including all hospitalization start and stop dates

THE INITIAL CONTACT WAS DONE INITIALLY TODAY BY THE PATIENT'S SON [REDACTED] THAT DESCRIBED THAT IN NOVEMBER 31<sup>st</sup> 2014, AROUND 30:40 PM THE PATIENT STARTED WITH DIZZINESS, MALAISE. SHE WAS TRANSFERRED TO AN EMERGENCY UNIT (CMUM BOA VISTA, CURITIBA) AND A DIAGNOSIS OF MYOCARDIAL INFARCTION WAS MADE. THREE HOURS LATER SHE DIED, AFTER 50 MINUTES OF CARDIOPULMONARY RESUSCITATION.

11. If subject died, was an autopsy performed? ☐ Yes\* ☐ No ☒ Unknown \*If yes, date of autopsy dd mon yyyy

Please provide the primary cause of death and any relevant findings as determined by the autopsy, if performed, in section 8

Treatment of the reported event(s)

|                                      |                 |     |      |      |     |      |                                                          |
|--------------------------------------|-----------------|-----|------|------|-----|------|----------------------------------------------------------|
| 12.                                  | Treatment dates |     |      |      |     |      |                                                          |
|                                      | Start           |     |      | Stop |     |      | Dosage                                                   |
| Details of drug & non-drug treatment | dd              | mon | yyyy | dd   | mon | yyyy | (amount, unit, route, frequency)<br>(e.g. 20mg oral bid) |
| NOT YET KNOWN                        |                 |     |      |      |     |      |                                                          |
|                                      |                 |     |      |      |     |      |                                                          |
|                                      |                 |     |      |      |     |      |                                                          |
|                                      |                 |     |      |      |     |      |                                                          |
|                                      |                 |     |      |      |     |      |                                                          |

Laboratory, test or scan data relevant to the reported SAE

| Date |     |      | Test          | Results<br>(with units) | Normal values | CTCAE<br>grade* |
|------|-----|------|---------------|-------------------------|---------------|-----------------|
| dd   | mon | yyyy |               |                         |               |                 |
|      |     |      | NOT YET KNOWN |                         |               |                 |
|      |     |      |               |                         |               |                 |
|      |     |      |               |                         |               |                 |
|      |     |      |               |                         |               |                 |
|      |     |      |               |                         |               |                 |

\*If CTCAE grade 4 or above, or considered to be serious for any other reason, please also list in section 8

14. Comments on laboratory and test data findings

N/D

Summarise all pertinent information from the health records on this form in BLOCK CAPITALS

|     |                                      |            |                 |             |     |
|-----|--------------------------------------|------------|-----------------|-------------|-----|
| NOV | Serious Adverse Event<br>Report Form | Study ID:  | CLDF 237 DEC 27 | Subject ID: | 056 |
|     |                                      | Centre ID: | N/D             | Initials:   | TBG |

15. Please provide additional information from any previous section here.  
Please do not attach discharge summaries, copies of medical records or examination results unless specifically requested.

N/D

Please check this box if the causality between study treatment and all the events reported on this form are NOT SUSPECTED ☐

### Reporter Information

16. Name and address of investigator/reporter (please print)

|                              |                   |         |                   |                  |      |
|------------------------------|-------------------|---------|-------------------|------------------|------|
| Investigator name            | MD ANDRÉ VIANNA   | Address | R. BLCIDES MUNKSZ |                  |      |
| Reporter name (if different) |                   |         | 433 4º ANDRÉ      |                  |      |
| Title                        | First name        |         | Last name         | MARCUS CURTIS DE |      |
|                              |                   |         |                   | BRASIL           |      |
| Tel                          | 55 (41) 3023-3252 |         | ZIP               | 80810-040        |      |
| Fax                          | 55 (41) 3029-8633 |         |                   |                  |      |
| Signature of investigator    | [Signature]       |         | Date of signature | 08 DEC 2014      |      |
|                              |                   |         | dd                | mon              | yyyy |

Thank you very much for your co-operation in this matter  
 Please fax the completed form to your local DS&E office

|                     |                            |    |     |      |
|---------------------|----------------------------|----|-----|------|
| For office use only | Manufacturer Receipt Date: | dd | mon | yyyy |
|                     | Local reference number:    |    |     |      |