

Ana Filipa Leal Rodrigues Lima

**O papel dos inibidores da DPP-4 no tratamento da diabetes do tipo II:
uso terapêutico e perspectivas futuras**

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2012

Ana Filipa Leal Rodrigues Lima

**O papel dos inibidores da DPP-4 no tratamento da diabetes do tipo II:
uso terapêutico e perspectivas futuras**

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2012

Ana Filipa Leal Rodrigues Lima

**O papel dos inibidores da DPP-4 no tratamento da diabetes do tipo II:
uso terapêutico e perspectivas futuras**

Declaro que este trabalho foi realizado por mim e que todas as fontes utilizadas foram devidamente referenciadas na sua totalidade

(Ana Filipa Leal Rodrigues Lima)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte integrante dos requisitos para obtenção do grau
de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Sumário

A diabetes *mellitus* tipo 2 é na actualidade um dos maiores problemas de saúde pública afectando 246 milhões de pessoas. No nosso país, a prevalência estimada é de 12,3%.

Esta doença consiste num distúrbio metabólico complexo, caracterizado pela hiperglicemia, resultante tanto da resistência à acção da insulina como da disfunção das células β .

A natureza progressiva da diabetes tem sido um grande desafio no adequado controlo glicémico, o que leva a pesquisa de novos grupos terapêuticos. Neste sentido os inibidores da DPP-4 são uma recente classe de fármacos antidiabéticos orais que visam a inibição desta enzima, aumentando os seus níveis e prolongando a actividade das hormonas incretinas, GLP-1 e GIP. Através deste mecanismo estes fármacos aumentam a secreção de insulina e reduzem a secreção de glucagon em resposta à glicose reduzindo consequentemente os níveis de glicemia para um nível semelhante ao dos outros antidiabéticos com o mínimo risco de hipoglicemias.

Este trabalho aborda essencialmente a farmacodinâmica dos inibidores da DPP-4, bem como, os novos dados que sugerem efeitos benéficos na manutenção e crescimento das células β .

Abstract

Nowadays, diabetes *mellitus* type 2 is a major public health problem, affecting 246 million people. In our country, the estimated prevalence is about 12.3%.

This disease is a complex metabolic disorder characterized by hyperglycemia, resulting from both resistance to insulin action and β cell dysfunction.

The progressive nature of diabetes has been a great challenge in appropriate glycemic control, which leads the search for new therapeutic groups. In this sense, the DPP-4 inhibitors are a new class of oral antidiabetic agents aimed at inhibiting this enzyme, increasing the levels and prolonging the activity of incretin hormones, GLP-1 and GIP. Through this mechanism these drugs increase insulin secretion and reduce glucagon secretion in response to glucose, therefore reducing blood glucose levels to a similar level of other antidiabetic agents with minimal risk of hypoglycemia.

This research work mainly discusses the pharmacodynamics of DPP-4 inhibitors, as well as new data that suggest beneficial effects on maintenance and growth of β cells.

Agradecimentos

A elaboração deste trabalho não teria sido tão gratificante sem aqueles que me ajudaram a realizá-lo. Assim, torna-se essencial agradecer toda a atenção e apoio aos meus pais, às minhas irmãs, ao Hernâni e a todos os meus amigos que estiveram sempre presentes em todos os momentos.

Agradeço ao meu orientador Professor Dr. Sérgio Gonçalves a disponibilidade, atenção e profissionalismo com os quais me ajudou a realizar este trabalho.

Índice de Conteúdos

I.	Introdução	1
II.	Epidemiologia	3
III.	Fisiopatologia.....	5
3.1.	Resistência á insulina.....	6
3.2.	Disfunção dos ilhéus de Langerhens (β e α).....	7
iii.ii.i.	Processos contributivos para a perda de células β	8
3.3.	Manifestações de disfunção das células β na DMT2.....	10
iii.iii.i.	Aumento do rácio de pró-insulina/insulina	10
iii.iii.ii.	Mudanças na secreção da insulina pulsátil e oscilatória	11
iii.iii.iii.	Defeitos quantitativos na secreção de insulina	11
3.4.	Níveis anormais de glicemia, insulina, glucagon na DMT2.....	11
3.5.	Opções terapêuticas para o tratamento da DMT2.....	12
IV.	Incretinas	15
4.1.	História da sua evolução científica	15
4.2.	O papel das Hormonas Incretinas: GLP-1 e GIP	16
4.3.	Efeito Incretina	18
4.4.	O Papel das incretinas em pacientes com DMT2	20
V.	A enzima Dipeptidil Peptidase-4	21
5.1.	Desenvolvimento dos inibidores da DPP-4	22
5.2.	Inibição da DPP-4 como estratégia para tratar a DMT2.....	23
5.3.	Farmacologia dos inibidores da DPP-4	24
5.4.	Mecanismo de Acção.....	25
5.5.	Selectividade.....	26
5.6.	Efeito dos inibidores da DPP-4 na função das células β	27
VI.	Inibidores da DPP-4: Estudos Clínicos e sua Eficácia Terapêutica.....	29
6.1.	Sitagliptina	29
6.2.	Vildagliptina	29
6.3.	Saxagliptina	31
6.4.	Alogliptina	31
6.5.	Linagliptina.....	32
6.6.	Perfil de segurança e hipotéticos efeitos adversos dos inibidores da DPP-4... ..	32
VII.	Perspectivas Futuras dos inibidores da DPP-4	35
VIII.	Conclusão.....	37
IX.	Bibliografia	39
	ANEXOS	46

Índice de Figuras

Figura 1- Aumento dos níveis de insulina e redução dos níveis de glucagon em resposta a refeições em indivíduos saudáveis (adaptado de Woerle <i>et al</i> , 2003).....	5
Figura 2- A fisiopatologia da DMT2 inclui a disfunção das células dos ilhéus de Langerhans e a resistência à insulina (adaptado de Day, C. e Bailey, C.J., 2011).....	8
Figura 3- Perfis de glicose (A), insulina (B) e glucagon (C) após uma carga oral de glicose (↓) em indivíduos saudáveis (linha tracejada) e indivíduos com diabetes tipo 2 (linha contínua) (retirado de Riddle e Drucker, 2006).....	12
Figura 4- As múltiplas acções do GLP-1 e GIP (adaptado de Holst <i>et al</i> , 2008).....	18
Figura 5- Efeito Incretina em indivíduos saudáveis (à esquerda) e em pacientes com diabetes tipo 2 (à direita). (adaptado de Nauck <i>et al</i> , 1986).....	19
Figura 6- A hormona incretina GLP-1 (retirado de Havale e Pal, 2009).....	22

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Resume as principais características dos perfis terapêuticos dos fármacos utilizados no tratamento do DM2 (Tambascia, <i>et al</i> 2007; Carmona <i>et al</i> , 2010).	46
Tabela 2 - Principais objectivos terapêuticos propostos pela SPD para os adultos com Diabetes Tipo 2 (ARS, 2011).	47
Tabela 3 - Valores recomendados pela ADA (ADA, 2011).	47
Tabela 4 - Resumo dos estudos comparativos utilizando a Sitagliptina (Bloomgarnen e Drexler, 2008).	47
Tabela 5 - Resumo dos estudos comparativos utilizando a Vildagliptina (Bloomgarnen e Drexler, 2008).	48
Tabela 6 - Resumo dos estudos comparativos utilizando a Saxagliptina (Neumiller, 2011).	48
Tabela 7 - Resumo dos estudos comparativos utilizando a Alogliptina (Neumiller, 2011).	48

Abreviaturas

ADO - Antidiabéticos orais

DMT2 - Diabetes *mellitus* tipo 2

DPP-4 - Dipeptidil peptidase- 4

DPP-8 - Dipeptidil peptidase- 8

DPP-9 - Dipeptidil peptidase- 9

DTG - Tolerância diminuída à glicose

FAP - Proteína ativadora de fibroblastos

FDA - Administração de alimentos e medicamentos, do inglês *Food and Drug Administration*

GIP - Peptídeo insulínico insulino-dependente, do inglês *gastric inhibitory polypeptide*

GLP-1 - Polipeptídeo semelhante ao glucagon-1, do inglês *glucagon- like peptide 1*

GRP - Péptido libertador de gastrina

HbA1c - Hemoglobina glicosilada

HOMA- β - Modelo de avaliação da homeostase das células β , do inglês *Homeostasis Model Assessment*

IAPP - Amilina, do inglês *insulinoma amyloid polypeptide*

IC50 - Concentração de fármaco necessária para inibir em 50%

IDF - Federação Internacional de Diabetes

iv – Intravenoso

MF- Metformina

nM - Nanomolar

PACAP - Adenilciclase da glândula pituitária

PGZ- Pioglitazona

SU- Sulfonilureias

$t_{1/2}$ - tempo de semi- vida

TNG - Tolerância normal à glicose

TZD- Tiazolidinediona

I. Introdução

Este trabalho tem como objectivo avaliar o papel dos inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) começando por dar uma visão geral sobre a fisiopatologia da diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2), bem como uma explicação sobre as hormonas incretinas e enzima DPP-4 cujo funcionamento é essencial perceber, para uma melhor compreensão sobre a classe de fármacos que aqui é abordada. Seguidamente são apresentados estudos clínicos referentes aos inibidores da DPP-4 que comprovam a sua eficácia terapêutica, sustentando assim a necessidade de dar continuidade à pesquisa desta nova classe de fármacos para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2. É feita ainda uma abordagem às perspectivas futuras que se podem esperar para esta nova classe terapêutica, onde de uma forma breve, são apresentados alguns inibidores da DPP-4 que se encontram ainda em fase de investigação e o que podemos esperar relativamente à sua inevitável evolução.

A progressão da diabetes *mellitus* tipo 2 é caracterizada pela insulino-resistência e pelo declínio da função das células dos ilhéus pancreáticos. Uma abordagem para realçar a função das células dos ilhéus pancreáticos, pode ser mediada pelas hormonas gastrointestinais polipeptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) e pelo peptídeo insulino-trópico insulino-dependente (GIP), que aumentam a secreção de insulina e reduzem a secreção de glucagon em resposta à glicose em situações de hiperglicemia. Em doentes com DMT2, os níveis de GLP-1 activo estão reduzidos, resultando numa resposta deficiente por sensibilização à glicose e aumentando a disfunção das células dos ilhéus já existentes (Fonseca, 2006).

Ao inibir a DPP-4, que inactiva rapidamente a GLP-1 e a GIP, podemos aumentar os níveis das incretinas e prolongar assim, a sua actividade. Os inibidores da DPP-4 são uma nova classe de antidiabéticos que actuam ao nível da DPP-4 e oferecem um melhor perfil risco/benefício relativamente aos fármacos tradicionais.

É neste ponto, a inibição desta enzima, que este trabalho vai incidir, uma vez que estamos a falar de uma classe farmacológica cuja acção no tratamento da DMT2 tem vindo a suscitar já ao longo de vários anos a curiosidade dos investigadores, tanto devido ao seu sucesso no controlo da DMT2 como também devido à possibilidade ainda não provada de estes fármacos actuarem também ao nível do tratamento da função das

células dos ilhéus; esta última hipótese contribui para a relevância deste grupo farmacológico. Porém outros factores contribuem também para justificar toda a atenção que lhes tem sido dada, nomeadamente a sua alta selectividade, eficácia, segurança e tolerabilidade, bem como, os seus efeitos adversos que na maioria dos estudos são comparáveis aos causados pelo placebo. Os inibidores da DPP-4 vão ser aprofundados neste trabalho, com recurso à compreensão de toda a fisiopatologia que envolve a problemática desta doença (Verspohl, 2009; Neumiller, 2011).

II. Epidemiologia

A DMT2 encontra-se associada a uma esperança de vida reduzida pois provoca um maior risco de doença cardíaca, acidente vascular cerebral, neuropatia periférica, doença renal, cegueira e amputação sendo assim considerada como um grande problema de saúde pública mundial do século XXI, e um problema de saúde pública nos países desenvolvidos e em vias de desenvolvimento (Smushkin e Vella, 2010).

O sedentarismo, em conjunto com a abundante oferta de alimentos calóricos e o aumento da esperança média de vida, tem contribuído para um aumento da incidência da doença em todo mundo (Ross, 2004). O número de indivíduos com DMT2 dá uma ideia da magnitude do problema. Em 1985, a doença atingia aproximadamente 30 milhões de pessoas e a sua prevalência tem aumentado significativamente, pois segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF) afecta cerca de 246 milhões de pessoas em todo o mundo, estando 46% dos afectados numa faixa etária entre os 40 e os 59 anos, e calcula-se que estes valores possam disparar para 380 milhões em 20 anos se não houver uma reeducação e sensibilização global. A diabetes *mellitus* tipo 2 afecta 5,9% da população adulta do mundo e quase 80% destes encontram-se em países desenvolvidos. Os maiores números são encontrados no Pacífico Ocidental, onde 67 milhões de habitantes sofrem de diabetes, seguidos pela Europa com 53 milhões de pacientes conhecidos. A Índia lidera o top dos 10 países com mais pacientes com diabetes, com um valor actual de 40,9 milhões, imediatamente seguida pela China com 39,8 milhões. Atrás aparecem países como EUA, Rússia, Alemanha, Japão, Paquistão, Brasil, México e Egipto (Jain e Saraf, 2010). No nosso país, a prevalência da doença estimada pelo recente estudo PREVADIAB é de 12,3% (cerca de 983 mil indivíduos) na população entre os 20 e os 79 anos (Observatório da Diabetes, 2010).

Existem factores que influenciam a prevalência da DMT2, como por exemplo (Jain e Saraf, 2010):

- Idade, em que a maioria dos estudos epidemiológicos mostram que a prevalência da DMT2 aumenta proporcionalmente com a idade
- Género, havendo indícios que sugerem que a diabetes é mais comum em mulheres do que em homens. No entanto nos últimos anos tem havido um aumento em homens o que resultou em prevalências iguais para homens e mulheres

- País de residência, pois, como a diabetes está intimamente relacionada com a idade, os países com populações mais idosas têm uma maior prevalência da doença quando comparado com países menos envelhecidos.
- Zona de residência, uma vez que a diabetes é uma doença principalmente do mundo desenvolvido a sua prevalência é significativamente superior em áreas urbanizadas do que em ambientes rurais.
- Status Socioeconómico, sendo lógico que um padrão socioeconómico mais baixo, pode resultar numa dieta menos rica, que associada a outros factores adversos no estilo de vida, acaba por evidenciar altas taxas de diabetes.
- Obesidade, estando provado que a prevalência mundial de obesidade e de diabetes têm crescido de mãos dadas, estimando-se números na ordem dos 300 e 170 milhões, respectivamente. A obesidade duplica a probabilidade de ocorrência de DMT2.

Actualmente a diabetes apresenta desafios para os serviços de saúde, com cerca de 246 milhões de diabéticos em todo o mundo, acrescido ao facto de presentemente ser a quarta ou quinta causa de morte no mundo. Estes números colocam-na no limiar de atingir proporções epidémicas.

Outro facto a salientar, é o aumento na última década de casos relacionados em crianças, contrariando a tendência de até à data esta patologia incidir quase sempre em adultos (Hussain *et al*, 2007).

III. Fisiopatologia

Em indivíduos saudáveis, as hormonas chave para o controlo dos níveis da glicemia, a insulina e o glucagon, produzidas pelos ilhéus de Langerhans interagem com o órgão alvo e tecido para manter os níveis de glicemia controlados. No momento em que a glicose entra na corrente sanguínea, ocorre um aumento da concentração da glicemia o que estimula a libertação de insulina pelas células β do pâncreas (Aronoff *et al*, 2004).

A insulina aumenta o aporte celular de glicose e reduz os níveis glicémicos, enquanto o glucagon estimula a produção hepática de glicose e a libertação desta na corrente sanguínea, aumentando desta forma as concentrações de glicemia. A regulação normal da glicemia depende da relação de *feedback* contínuo entre a glicose, a insulina e o glucagon.

Após as refeições, ocorre um período de hiperglicemia, onde os ilhéus de Langerhans detectam as concentrações elevadas de glicemia induzindo o aumento de insulina; o glucagon apresenta um padrão oposto, ou seja, o aumento da glicemia tem um efeito inibitório na sua secreção.

Quando se verificam baixos níveis de glicose na corrente sanguínea, a secreção de glucagon induz o aumento da concentração plasmática de glicose.

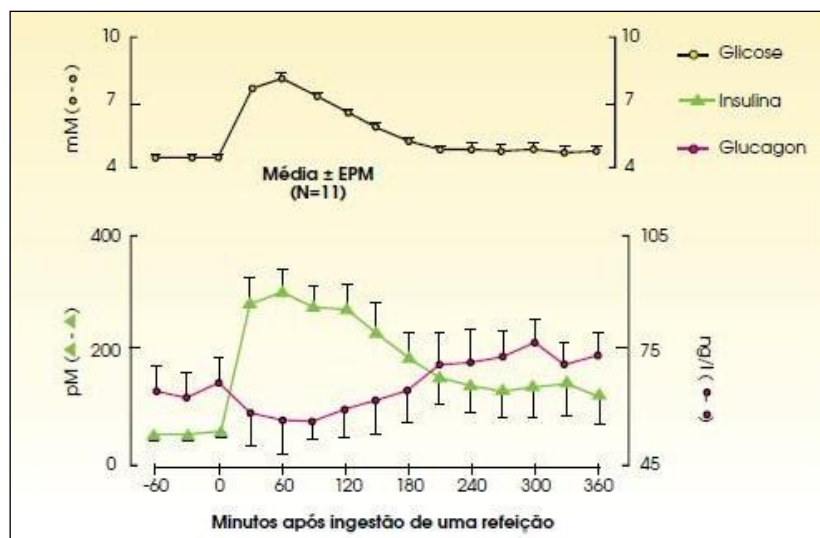


Figura 1 - Aumento dos níveis de insulina e redução dos níveis de glucagon em resposta a refeições em indivíduos saudáveis (adaptado de Woerle *et al*, 2003).

O fígado desempenha um papel central na manutenção da homeostase da glicose, sendo este órgão sensível às alterações dos níveis plasmáticos tanto de insulina como de glucagon. Embora estas hormonas possam alterar significativamente a produção de glicose pelo fígado, é a proporção entre elas que parece ser o factor determinante de produção de glicose hepática.

A fisiopatologia da DMT2, deve-se essencialmente a 2 mecanismos principais: a resistência á insulina e a disfunção das células β do pâncreas (Virallya *et al*, 2007).

3.1. Resistência á insulina

A resistência à insulina é definida como uma resposta biológica insuficiente à insulina endógena ou exógena. Para manter a homeostase da glicemia é então necessário o desenvolvimento de um hiperinsulinismo constante, o que requer a capacidade adaptativa e de reserva das células β ; quando esta capacidade falha, surge então a hiperglicemia e a DMT2. Sob o ponto de vista metabólico, a resistência à insulina evidencia-se nas células hepáticas, musculares e adiposas. O músculo e o tecido adiposo são os principais órgãos responsáveis pela utilização periférica da glicose em condições pós-prandiais, assim a diminuição de transportadores de glicose, responsáveis pela sua captação e defeitos na actividade no músculo, contribuem para a hiperglicemia pós-prandial. O fígado é o principal órgão responsável pela produção de glicose em condições de jejum, assim a insuficiente inibição da glicogenólise e gliconeogénese hepática, contribuem para a hiperglicemia de jejum (Martins, 2009).

A resistência á insulina, deve-se a vários factores como a obesidade, a distribuição da gordura corporal, a genética, a idade e a actividade física.

Frequentemente, a resistência á insulina manifesta-se alguns anos antes da DMT2, surgindo numa fase inicial da doença, na chamada transição de tolerância normal à glicose (TNG) para tolerância diminuída à glicose (DTG), e de DTG para DMT2.

Num estudo recente em que se avaliou a resistência à insulina em 238 indivíduos detectou-se um grau mais elevado de resistência à insulina nos indivíduos com DTG do que nos indivíduos com TNG, no entanto, esta diferença não se verificou quando

comparada entre indivíduos com DTG e indivíduos com DMT2 o que sugere que embora a presença de resistência à insulina seja uma situação preditiva do desenvolvimento de DMT2, quando observada isoladamente não é suficiente para provocar a doença (DeFrozo, 2004).

3.2. Disfunção dos ilhéus de Langerhens (β e α)

A disfunção das células β do pâncreas é um factor determinante no desenvolvimento da DMT2 e na deterioração do controlo glicémico dos doentes. Conforme se vai observando um declínio crescente na deterioração destas células, desenvolve-se um estágio de deficiência relativa ou total de insulina originando hiperglicemia. O declínio na função das células β começa a manifestar-se numa fase precoce de desenvolvimento da diabetes observando-se frequentemente disfunção das células β em indivíduos com DTG que se agrava significativamente na transição para DMT2. Quando a DMT2 é diagnosticada, a função das células β já se encontra reduzida em 50%.

A disfunção das células β em indivíduos com DMT2 manifesta-se através de:

- Reduções quantitativas da secreção de insulina,
- Alterações da secreção pulsátil de insulina,
- Redução da capacidade de resposta da insulina à glicose,
- Aumento do rácio pró-insulina/insulina

Conforme a DMT2 progride, a função das células β continua a declinar, mesmo que a resistência à insulina se mantenha intacta devido ao tratamento com antidiabéticos orais. Estudos revelaram que embora a função das células β melhore inicialmente no decurso do primeiro ano nos doentes submetidos a uma terapêutica com sulfonilureias, essa mesma melhoria não persiste no restante período de tratamento de 6 anos.

A disfunção das células α pancreáticas também tem uma importante contribuição no progresso da DMT2. Em doentes com esta doença a redução da detecção da glicemia pela célula α conduz a uma diminuição da supressão da secreção de glucagon o que induz um aumento da produção de glicose (Buchanan, 2003).

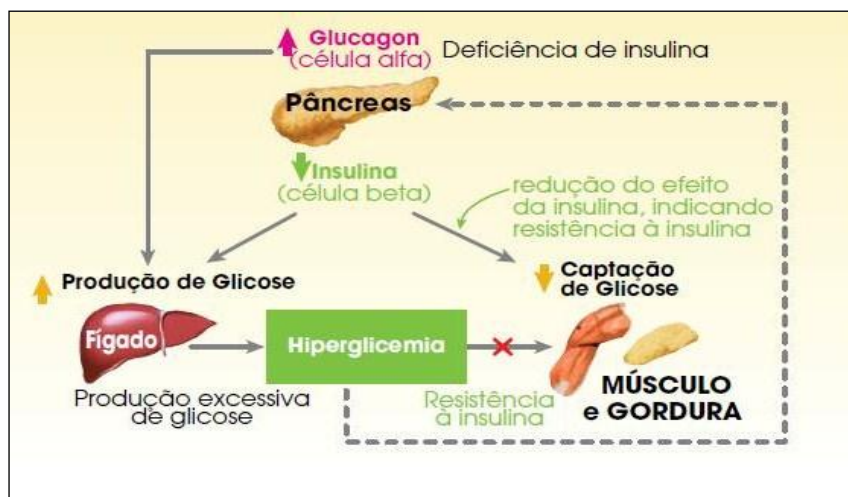


Figura 2 - A fisiopatologia da DM2 inclui a disfunção das células dos ilhéus de Langerhans e a resistência à insulina (adaptado de Day, C. e Bailey, C.J., 2011).

iii.ii.i. Processos contributivos para a perda de células β

Num pâncreas normal existem cerca de um milhão ilhéus de Langerhans que contêm diferentes tipos de células, onde se encontram as células α e β .

A massa dessas células é regulada por 4 mecanismos principais:

- A apoptose (morte celular programada)
- Modificação de tamanho (hiperplasia)
- Replicação (divisão mitótica)
- Neogénese (desenvolvimento de células precursoras)

Em indivíduos saudáveis, a massa de células β adapta-se às mudanças de homeostasia metabólica. No entanto, a progressão de uma condição de resistência à insulina a um estado de diabetes, inevitavelmente origina uma diminuição do número destas células.

Esta diminuição é devida à apoptose das células que nestes casos supera claramente os fenómenos de replicação e neogénese (Leonardi *et al*, 2003).

Um estudo realizado por Butler *et al*, conseguiu em 2003 novos e convincentes dados, que indicaram que o aumento da apoptose e a diminuição da neogénese e da replicação conduz a uma redução da massa de células β em diabéticos tipo 2.

Os autores examinaram o tecido pancreático de 124 autópsias realizadas a obesos com DMT2, com glicemia de jejum alteradas e não diabéticos, bem como a indivíduos magros com DMT2 ou não diabéticos. Mediram o volume relativo de células β , a frequência de apoptose, a replicação e a neogénese.

Obtiveram-se os seguintes resultados:

- Volume relativo de células β aumentou em obesos não diabéticos quando comparado com magros não diabéticos, sendo isto explicado pelo aumento da neogénese.
- Para indivíduos obesos com glicemia de jejum alterada ou diabetes apresentaram, respectivamente, um défice de 40% e 63% no volume de células β e os indivíduos magros com DMT2 apresentaram um défice de 41%, todos eles, em comparação com os obesos e magros não diabéticos.
- A frequência da replicação de células β foi muito baixa em todos os casos e não houve diferenças entre os grupos.
- No entanto, a frequência da apoptose, encontra-se aumentada 10 vezes nos magros com DMT2 e 3 vezes nos obesos com DMT2 quando comparados com os seus grupos de controlo não diabéticos respectivos.

Assim, os autores deste estudo concluíram que a massa de células β se encontra diminuída em doentes com DMT2 e que o mecanismo causador deste facto é a apoptose, associada a uma frequência normal da neogénese e da replicação.

Há vários factores que podem originar a apoptose das células β . Uma das características presentes na maioria dos ilhéus dos seres humanos com DMT2 são os depósitos de fibra amilóide originária da IAPP (*insulinoma amyloid polypeptide*) também conhecida por

amilina. Apesar do papel desta ser controverso, vários estudos sugerem que esta represente um papel principal na fisiopatologia que envolve a diminuição das células β , como se descreve a seguir:

A DMT2 ocorre espontaneamente em humanos, gatos e macacos, e estes partilham a mesma sequência genética da amilina que espontaneamente, forma depósitos de fibras amilóides em ambiente aquoso. Espécies como os ratos possuem uma sequência genética de amilina diferente que não forma esses depósitos em ambiente aquoso e também não desenvolvem DMT2 espontaneamente, sendo necessária uma manipulação genética selectiva para desenvolver a diabetes nestes animais. Para além disto, foi ainda demonstrado que os oligómeros da IAPP (amilina) causam apoptose das células β , possivelmente por causarem uma saída não selectiva de iões dos canais das membranas celulares. Actualmente, já existem ratinhos transgénicos (que adquiriram a sequência da IAPP humana), que quando obesos desenvolvem espontaneamente a DMT2 caracterizada pela presença de amilina nas ilhotas e pela diminuição do volume de células β .

Outro factor que pode contribuir para o aumento da taxa de apoptose observado em pacientes com DMT2 pode ser a hiperglicemia, tem sido já demonstrado que as ilhotas quando expostas a altos níveis de glicose, têm um aumento na taxa de apoptose (Butler *et al*, 2003; Leonardi *et al*, 2003).

3.3. Manifestações de disfunção das células β na DMT2

iii.iii.i. Aumento do rácio de pró-insulina/insulina

Em condições normais, a pró-insulina é clivada em insulina e em peptídeo C dentro dos grânulos das células β secretoras. A conversão não é completa, ficando 2% de pró-insulina dentro dos grânulos, que são depois libertadas com a insulina durante a resposta à glicose. Em indivíduos com DMT2 esta percentagem é aumentada até 8% o que aumenta também a quantidade de pró-insulina libertada. Assim, a quantidade de pró-insulina em circulação no sangue pode ser um marcador indicativo da disfunção das células β , não estando ainda claro se este aumento é uma manifestação primária da

disfunção das células β ou uma consequência da hiperglicemia crónica (Buchanan, 2003).

iii.iii.ii. Mudanças na secreção da insulina pulsátil e oscilatória

É sabido que os padrões de libertação da insulina são defeituosos em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2.

Normalmente a insulina é libertada em pulsos, que ocorrem a cada 8 a 10 minutos.

Na DMT2, o padrão dos pulsos é interrompido, havendo evidências de que a perda da pulsatilidade pode contribuir de alguma forma para a resistência à insulina. Esta interrupção é um processo relativamente tardio na evolução da hiperglicemia, que apenas acontece depois de já existir uma resistência crónica à insulina e uma perda quantitativa da secreção de insulina o que sugere que este não seja um evento primário na patogénese da DMT2 (Buchanan, 2003; Virallya *et al*, 2007).

iii.iii.iii. Defeitos quantitativos na secreção de insulina

Esta manifestação clara de disfunção das células β , pode estar relacionada com a perda de massa das mesmas, com a perda de função individual, ou ambos. Apesar das contribuições relativas de cada um deles não serem conhecidas, claramente contribuem para uma pobre secreção de insulina (Buchanan, 2003).

3.4. Níveis anormais de glicemia, insulina, glucagon na DMT2

Investigações feitas no sentido de comparar o efeito de uma refeição rica em hidratos de carbono em indivíduos saudáveis e indivíduos com DMT2 mostram-nos a resposta insuficiente das células α e β aos níveis de glicose em indivíduos com DMT2.

Os factores que contribuem para que isto aconteça são o processamento insuficiente de glicose e produção hepática de glicose.

O primeiro caso, reflecte-se na diminuição da capacidade em armazenar glicose oxidada nos músculos devido à anormal actividade da insulina, originando uma diminuição na depuração da glicose e na conversão do seu excesso em lactose. Outro factor é que a acção inadequada de insulina contribui para um aumento do fluxo dos substratos, como

glicerol ou ácidos gordos livres para o fígado que são depois transformados em glicose (Defrozo, 2004).

A secreção inadequada de glucagon, induz também uma produção constante de glicose, por estimulação da glicogenólise (libertação de glicose a partir do glicogénio onde se encontra armazenada) e da gluconeogénese (quando o armazenamento glicogénio no fígado está esgotado, o glucagon estimula fígado a sintetizar glicose, a partir de substratos específicos). Assim, no fígado o processamento insuficiente da glicose por parte da insulina e a excessiva produção de glicose originada pelo glucagon têm um efeito combinado no aumento da glicemia na DMT2 (Havale e Pal, 2009).

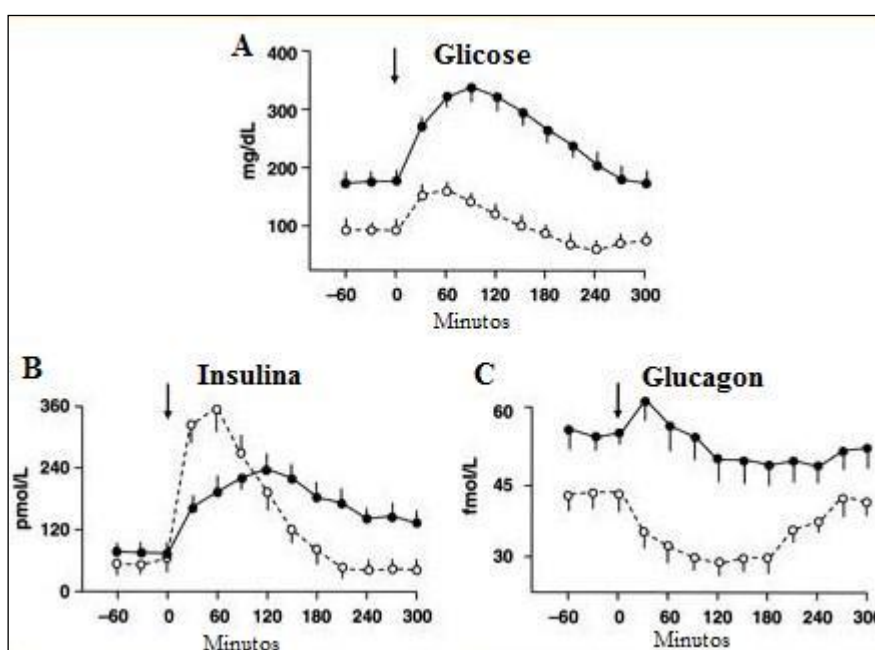


Figura 3 - Perfis de glicose (A), insulina (B) e glucagon (C) após uma carga oral de glicose (↓) em indivíduos saudáveis (linha tracejada) e indivíduos com diabetes tipo 2 (linha contínua). Um aumento excessivo e prolongado de glicose plasmática, a resposta atrasada e reduzida de insulina bem como, a falta de supressão de glucagon são visíveis em pacientes diabéticos (retirado de Riddle e Drucker, 2006).

3.5. Opções terapêuticas para o tratamento da DMT2

O primeiro passo no tratamento da DMT2 é o mais importante e depende exclusivamente do doente. Implica adaptar o que come, quando come e actividade física

diária. Muitas vezes este primeiro passo é o suficiente para manter a diabetes controlada, durante alguns anos.

Quando a diabetes não se consegue controlar, é necessário iniciar terapêutica com antidiabéticos orais (ADO), e em alguns casos, utilizar insulina. Os objectivos da terapêutica são obter valores de glicemia tão próximos da normalidade quanto possível (Diabetes: Factos e Números, 2010).

Sendo a diabetes uma doença progressiva, é frequentemente necessário modificar a terapêutica e associar diferentes medicamentos.

Actualmente algumas das terapêuticas disponíveis são (Tambascia, *et al* 2007; Carmona *et al*, 2010):

- Fármacos sensibilizadores dos tecidos à insulina (glitazonas e biguanidas),
- Fármacos que estimulam o pâncreas a produzir mais insulina (sulfonilureias e glinidas),
- Fármacos que diminuem absorção dos glícidos (inibidores das α -glucosidases),
- Fármacos que prolongam a duração da acção do GLP-1 (inibidores da DPP-4 e miméticos das incretinas).

Em anexo a tabela 1 resume as principais características dos perfis terapêuticos dos fármacos utilizados no tratamento do DMT2.

A evidência de que um bom controlo da glicemia reduz significativamente as complicações microvasculares da diabetes (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e, em parte, as complicações macrovasculares, estabeleceu como prioridade o tratamento eficaz da hiperglicemia.

O objectivo da terapêutica da diabetes deverá ser a obtenção de valores de glicemia tão próximos dos normais quanto possível, sem que tal implique risco de hipoglicemia grave. Os valores recomendados para o controlo da diabetes em adultos não apresentam um padrão, variando consoante as várias entidades associadas à diabetes; assim sendo, as tabelas 2 e 3 (em anexo) referem-se aos valores sugeridos pela Sociedade Portuguesa

de Diabetologia (SPD) e pela American Diabetes Association (ADA), respectivamente (ADA, 2011; ARS, 2011).

Parece não existir um limiar de glicemia para a redução das complicações, micro e macrovasculares, pelo que quanto mais baixa for a hemoglobina glicosilada (HbA1c) menor será o risco.

Contudo, pode existir hiperglicemia de jejum e pós-prandial mesmo quando os valores de hemoglobina glicosilada estão dentro dos recomendados, pelo que é importante conhecer e, controlar, simultaneamente a glicemia de jejum e pós-prandial.

Na diabetes há que controlar também outros factores de risco cardiovascular, nomeadamente a pressão arterial, a dislipidemia, a obesidade, o sedentarismo e o tabagismo (Madeira, 2008).

IV. Incretinas

4.1. História da sua evolução científica

A área de investigação da diabetes tem uma evolução muito rápida, e várias direcções têm sido tomadas baseadas nas perspectivas emergentes da regulação da glicose. Nos últimos anos as atenções da comunidade científica dirigiram-se para as hormonas incretinas e o seu papel no controlo da glicemia.

As incretinas são hormonas intestinais libertadas por resposta à ingestão de alimentos, a qual a nível fisiológico, aumenta a resposta da insulina de forma dependente de glicose. O interesse das incretinas vistas como uma base para uma terapia teve um forte desenvolvimento nos últimos anos, o que levou à descoberta de diferentes perspectivas para o tratamento da DMT2.

Cronologicamente, a evolução seguiu o seguinte rumo (Merck & Co, 2011):

1902: Primeira observação de um efeito intestinal numa resposta pancreática

Bayliss e Starling referiram pela primeira vez que um elemento produzido pelo intestino, poderia estimular secreções pelo pâncreas.

1932: Primeira definição incretina

La Barre introduziu o termo “incretina” para descrever a actividade hormonal derivada a partir do intestino que foi capaz de aumentar a secreção endócrina do pâncreas.

1964: Oral vs infusão iv da glicose (demonstração do efeito incretina)

Duas equipas de investigadores independentes (McIntyre, Elrick) comunicaram simultaneamente a descoberta, que a administração oral de glicose induz uma maior resposta de insulina do que a infusão intravenosa de glicose. Essa diferença foi chamada de “efeito incretina”.

1973: Demonstração do GIP como incretina humana

O papel da estimulação da insulina; GIP, inicialmente chamado, peptídeo inibitório gástrico, pôde ser demonstrado em seres humanos. Assim, a primeira hormona incretina

a ser identificada foi GIP e foi rebaptizada de peptídeo insulíntrópico glicose-dependente.

1986: Demonstração do diminuído efeito incretínico em pacientes com Diabetes tipo 2

Nauk *et al*, observaram a diminuição do efeito incretina na DMT2.

1987: Demonstração do GLP-1 como incretina humana

O efeito incretínico glicose dependente, foi a segunda hormona intestinal, polipeptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), demonstrada em seres humanos.

1995: Enzima DPP-4 degrada GLP-1 e GIP

Descoberta que o GLP-1 e GIP são degradadas pela enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). Início do desenvolvimento de novos agentes para o tratamento da DMT2.

2000 em diante: Inibidores da DPP-4 e miméticos da incretina

Continuação das pesquisas e investigação.

4.2. O papel das Hormonas Incretinas: GLP-1 e GIP

As incretinas são hormonas gastrointestinais, produzidas no intestino, importantes na regulação do metabolismo da glicose. As hormonas incretinas são libertadas para a circulação sanguínea em resposta à ingestão de nutrientes orais, glicose, ácidos gordos e fibras dietéticas (Meier e Nauk, 2004). Uma vez libertadas estas podem exercer várias funções metabólicas: atrasar o esvaziamento gástrico e inibir a ingestão de alimentos, assim como regular vários mecanismos de armazenamento energético e de eliminação. Modelos animais indicam também que as incretinas estão envolvidas na proliferação e inibição da apoptose das células β pancreáticas (Drucker, 2003).

A libertação das incretinas é rápida, sendo detectados níveis elevados destas hormonas 15 minutos após a ingestão de uma refeição; quando libertadas, são rapidamente degradadas e eliminadas (Ahrén, 2003; Meier e Nauk, 2004).

As hormonas incretinas desempenham um papel importante na modulação da resposta dos ilhéus de Langerhans à ingestão de refeições, e potenciam a secreção de insulina

pelas células β pancreáticas em resposta à subida dos níveis de glicemia registada após a ingestão de refeições.

Uma das hormonas incretinas chave, a GLP-1 para além da função que desempenha como incretina, inibe a libertação de glucagon pelas células α pancreáticas em condições de hiperglicemia (Ahrén, 2003).

As células enteroendócrinas no epitélio gastrointestinal secretam mais de 20 péptidos que influenciam a motilidade intestinal, a reparação epitelial, a regulação do apetite e a homeostase da glicose, incluindo as incretinas. As incretinas estimulam a secreção de insulina e portanto previnem a hiperglicemia prandial. Vários nutrientes, como os hidratos de carbono e os lípidos, estimulam a libertação de incretinas, através de células especializadas do epitélio intestinal (Gerich, 2010).

Existem 2 hormonas incretinas principais: o polipeptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) e o peptídeo insulínico glicose-dependente (GIP), que foram identificados como peptídeos dominantes na secreção da insulina estimulada pelos nutrientes.

O GLP-1 é sintetizado nas células L, localizadas no íleo e no cólon, ao passo que GIP é sintetizado nas células K, localizadas no duodeno. Ambas têm tempos de semi-vida ($t_{1/2}$) curtos. Estima-se que os tempos de semi-vida do GLP-1 e do GIP sejam de 2,4min. e de 5,0min., respectivamente (Nauck *et al*, 1993). Os curtos tempos de semi-vida do GLP-1 e do GIP resultam de uma inactivação pela DPP-4, uma enzima de ampla expressão, livremente circulante e ligada às membranas, que se encontra presente nas células da maioria dos tecidos, incluindo células do aparelho gastrointestinal, fígado, rins, linfócitos e células endoteliais (Ahrén, 2003).

As concentrações de GLP-1 e GIP aumentam de forma dependente de glicose em 5 a 15 minutos após a refeição. A combinação de acções endócrinas e os sinais neuronais são provavelmente responsáveis por esta secreção rápida.

Em indivíduos saudáveis, as incretinas podem ser responsáveis por 70% da secreção de insulina estimulada pela ingestão de glicose. Para além de estimular a secreção de insulina, o GLP-1 diminui a secreção de glucagon e ainda retarda o esvaziamento gástrico, levando à diminuição da ingestão de alimentos. Em contraste com o GIP as

acções insulínótropicas e hipoglicemiantes do GLP-1 são preservadas em pacientes com DMT2.

As propriedades fisiológicas do GLP-1 indicam ser um alvo promissor para o tratamento da DMT2, uma vez que a inibição da libertação de glucagon mediada por GLP-1 e GIP parece ser responsável pela acção dos inibidores da DPP-4 na glicemia.

No entanto, o aumento da secreção de insulina, a reduzida ingestão de alimentos, e o atraso do esvaziamento gástrico contribui para os efeitos farmacodinâmicos do GLP-1 (Gerich, 2010).

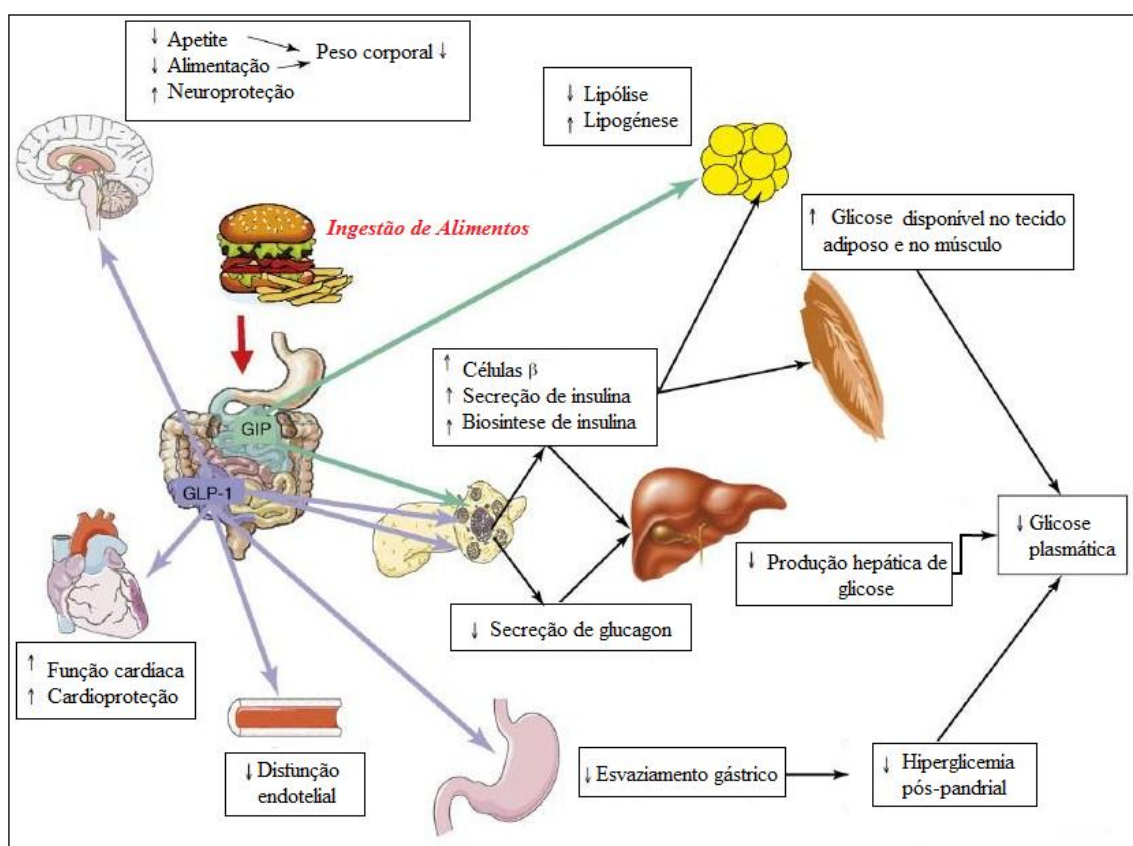


Figura 4 - As múltiplas acções do GLP-1 e GIP (adaptado de Holst *et al*, 2008)

4.3. Efeito Incretina

O “efeito incretina” refere-se à amplificação da resposta da insulina à glicose quando administrada oralmente em oposição à administração intravenosa.

Em 1986, Nauck *et al*, estudou o efeito das incretinas ao administrar 25, 50 e 100 g de glicose tanto por via oral como por via intravenosa (iv) para medir os níveis de ligação do péptido (péptido C), níveis esses usados como marcador de produção de insulina endógena.

Concluíram que o grau de secreção de incretina estava dependente da quantidade de glicose ingerida, e que as incretinas eram responsáveis por aproximadamente 75 % da resposta de insulina após a ingestão de 50g de glicose (Granell, 2006). Esta diferença é atribuída à actividade das incretinas libertadas no intestino na presença de alimentos mas não quando a glicose é administrada por via intravenosa. O efeito incretina refere-se portanto à diferença da magnitude da secreção de insulina registada após ingestão oral de glicose, comparativamente à registada após administração iv de uma infusão isoglicémica. Estes achados sugerem que as incretinas, e não apenas a acção directa da glicose, afectam a resposta secretória de insulina.

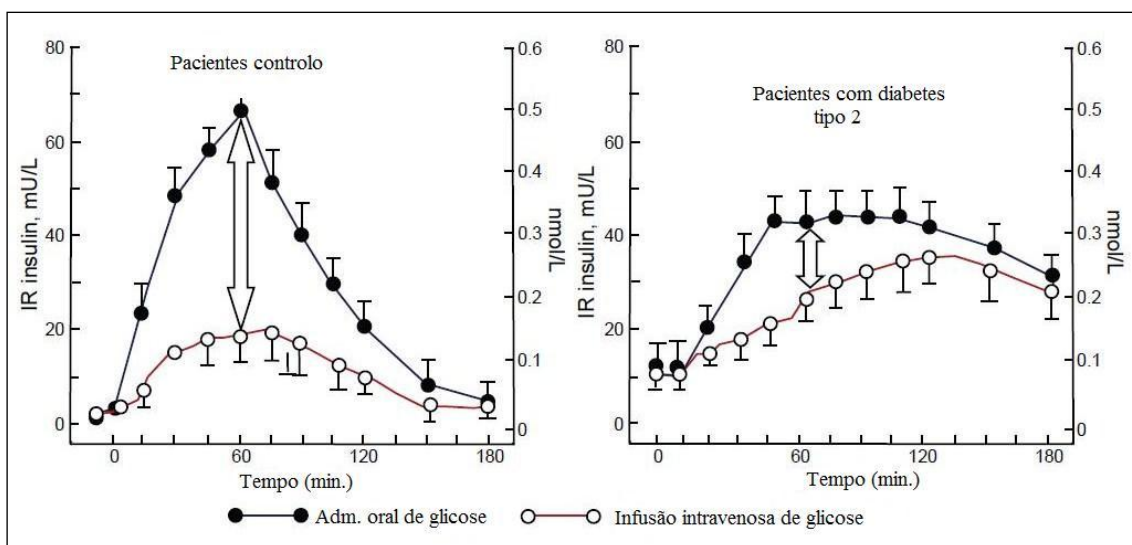


Figura 5 - Efeito Incretina em indivíduos saudáveis (à esquerda) e em pacientes com diabetes tipo 2 (à direita). A resposta de insulina é maior na administração oral glicose em comparação com a administração intravenosa de glicose, apesar de concentração similar de glicose plasmática. Em pacientes com diabetes tipo 2 (direita), o efeito incretina é marcadamente diminuído (adaptado de Nauck *et al*, 1986).

4.4. O Papel das incretinas em pacientes com DMT2

Em pacientes com diabetes *mellitus* quando é administrada uma dose oral de glicose, a secreção de insulina é reduzida em aproximadamente 50%, em comparação com o aumento de 300% que é observada em indivíduos normais.

Os pacientes com DMT2 não têm nenhum mecanismo adicional para baixar os níveis de glicose da corrente sanguínea após a ingestão oral ou para aumentar a secreção de insulina, ou seja o “efeito incretina” é fortemente reduzido ou perdido em pacientes com DMT2.

Considerando o poder do efeito incretina para manter os níveis de glicose pós-prandiais em indivíduos saudáveis, não há dúvida que a perda deste efeito em pacientes com DMT2 contribui para a intolerância à glicose.

A secreção anormal ou actividade anormal do GIP e do GLP-1 contribuem para o efeito incretina diminuído em pacientes com DMT2, facto este causado especificamente pela secreção deficiente de GLP-1 e talvez mais importante, pela perda insulínica do GIP e reduzida potência do GLP-1.

Estudos sobre as elevações fisiológicas de GLP-1 e GIP, utilizando iguais concentrações de glicose, resultaram em respostas de insulina muito elevadas em controlos saudáveis, no entanto não se registaram efeitos significativos nos pacientes com DMT2 (Holst *et al*, 2008).

V. A enzima Dipeptidil Peptidase-4

A dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) é considerada uma protease da serina composta por 766 aminoácidos. É uma enzima ubíqua, que se encontra largamente distribuída por todo o corpo (rins, baço, fígado, intestinos, placenta, glândulas supra renais, linfócitos e células endoteliais) e que é mensurável através da sua actividade enzimática no plasma (Wu *et al*, 2009).

As incretinas, GLP-1 e GIP, são os únicos substratos da DPP-4 que foram correctamente validados em seres humanos.

A DPP-4 está envolvida na regulação de outros péptidos, tais como, a adenilciclase da glândula pituitária (PACAP) e do péptido libertador de gastrina (GRP). No entanto, em humanos, esses péptidos ainda não foram demonstrados ser relevantes *in vivo* para esta enzima. Como já foi dito a DPP-4 cliva e inactiva o GLP-1 em poucos minutos (2,4 minutos) (Thornberry e Gallwitz, 2009).

O mecanismo subjacente à rápida degradação e eliminação das hormonas incretinas, GLP-1 e GIP, tem sido descrito na literatura. A DPP-4 cliva preferencialmente as cadeias peptídicas nas quais está presente a alanina (Ala) ou prolina (Pro) na posição 2 do terminal- N da cadeia peptídica, conforme é mostrado na figura 6. O GLP-1 activo (7-36) é rapidamente degradado pela enzima DPP-4, originando um metabolito inactivo GLP-1 (9-36), enquanto a forma activa do GIP (1-42) é também rapidamente inactiva pela enzima DPP-4, originando um metabolito inactivo GIP (3-42) (Drucker, 2003).

Devido à sua rápida clivagem e inactivação, uma terapia com GLP-1 nativo administrado por via parentérica não é viável para o tratamento contínuo da diabetes; isto transforma os miméticos da incretina, que são resistentes à clivagem pela DPP-4 num interessante objecto de estudo.

A inibição da DPP-4 é uma outra alternativa terapêutica uma vez que a inibição desta enzima, resulta no aumento dos níveis circulantes de GLP-1 biologicamente activos. Os inibidores da DPP-4 são oralmente activos em contraste com os miméticos da incretina, e para além disso, eles inibem a degradação do GIP e do GLP-1 na regulação da

homeostase da glicose. Podem assim ter um efeito benéfico adicional no tratamento da DMT2.

A DPP-4 faz parte da família das endopeptidases e há estudos que sugerem que a inibição selectiva da DPP-4 pode assumir um importante perfil de segurança para esta nova classe de agentes anti- hiperglicémicos. Os primeiros inibidores da DPP-4, denominados de sitagliptina e vildagliptina, são dois compostos da classe dos inibidores da DPP-4 que estão em uso em vários países (Thornberry e Gallwitz, 2009). Alogliptina, saxagliptina e linagliptina são outros inibidores já comercializados em vários países, e muitos outros aguardam aprovação.

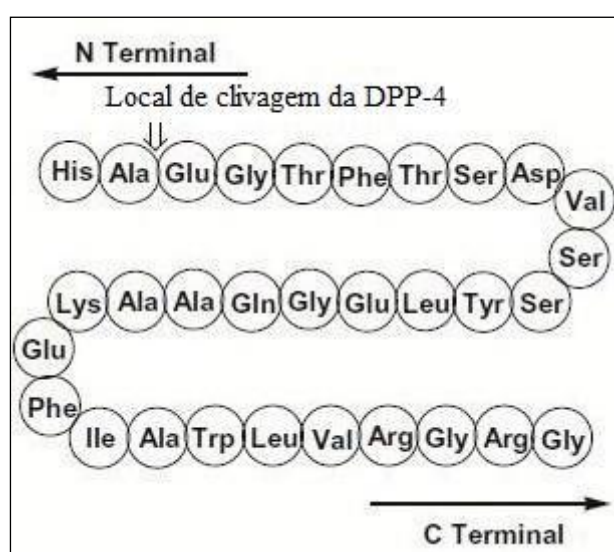


Figura 6 - A hormona incretina GLP-1 (Retirado Havale e Pal, 2009).

5.1. Desenvolvimento dos inibidores da DPP-4

Os inibidores da DPP-4 foram pela primeira vez estudados como agentes terapêuticos para o tratamento da DMT2 com base na validação convincente de que o GLP-1 era útil para a terapia da diabetes, bem como na constatação de que a DPP-4 é a principal enzima envolvida na regulação das hormonas incretinas.

Essas observações levaram à hipótese de que a inibição da DPP-4 resultaria em níveis circulantes mais elevados de GLP-1 activo, o que foi posteriormente confirmado quando os inibidores da DPP-4 foram testados em modelos animais com diabetes nos

quais se observou aumento dos níveis de GLP-1, aumento da secreção de insulina e melhoria da tolerância à glicose.

O interesse na inibição da DPP-4, como nova abordagem para o tratamento da DMT2, foi motivada não apenas pela eficácia hipoglicemiante comprovada do GLP-1, mas também, pela melhoria das perspectivas relacionadas com a segurança e tolerabilidade no que respeita à utilização de antidiabéticos orais. Isto porque o GLP-1 estimula a libertação de insulina e inibe a produção de glucagon de forma dependente de glicose, o que se prevê ter um baixo risco de hipoglicemia; em segundo lugar, concluiu-se que com a utilização de inibidores da DPP-4 não ocorra ganho de peso.

O interesse por esta classe também foi impulsionado por um conjunto emergente de evidências em que os análogos de GLP-1 têm efeitos benéficos sobre a massa de células β em roedores, sugerindo potencial para os inibidores da DPP-4 na melhoria ao nível da durabilidade do controlo glicémico (Thornberry e Gallwitz, 2009).

5.2. Inibição da DPP-4 como estratégia para tratar a DMT2

Como já foi referido, a inibição da DPP-4 tem como fundamento evitar a inactivação do GLP-1, e assim, melhorar e prolongar a acção endógena desta hormona incretina. Esta estratégia foi inicialmente demonstrada por Holst e Deacon, em animais experimentais, mostrando que ao inibir a DPP-4, os níveis circulantes de GLP-1 aumentam e que a acção insulínica da administração exógena de GLP-1 é também aumentada pela inibição da DPP-4.

Estudos posteriores, demonstram que a prevenção da inactivação do GLP-1 por inibição da DPP-4 aumenta acentuadamente o GLP-1 activo na circulação, bem como o GLP-1 activo pós-prandial e de jejum. Uma vez que a DPP-4 é uma enzima que também inactiva o GIP, estudos clínicos concluíram também que as concentrações de GIP activo aumentam durante um período de 24h após a inibição da DPP-4 (Ahrén, 2007).

5.3. Farmacologia dos inibidores da DPP-4

A sitagliptina, a vildagliptina, a saxagliptina, a alogliptina e a linagliptina são inibidores competitivos reversíveis com elevada afinidade para a DPP-4 (Deacon, 2011).

Em humanos, as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, eficácia, segurança e tolerabilidade foram avaliadas em vários estudos clínicos; o banco de dados mais abundante disponível é para a sitagliptina e vildagliptina. Depois da ingestão de uma refeição padrão, as concentrações de GLP-1 activo endógeno está aumentado 2 a 3 vezes por acção desses compostos. Ambas, a sitagliptina e a vildagliptina, demonstraram ter eficácia clínica significativa para o tratamento da DM2 em monoterapia ou em combinação com outros fármacos anti-hiperglicémicos (sulfonilureias, metformina e tiazolidinedionas) (Thornberry e Gallwitz, 2009).

Apesar de todos os inibidores da DPP-4 compartilharem o mesmo mecanismo de acção, podem haver diferenças clinicamente importantes dentro do grupo:

- A linagliptina, por exemplo, tem uma estrutura química única baseada na xantina; a heterogeneidade estrutural destes fármacos pode explicar as variações no perfil farmacocinético entre eles: por exemplo, a linagliptina tem um tempo de semi-vida terminal de até 184 horas, enquanto a sitagliptina apresenta um $t_{1/2}$ terminal entre as 10 e as 12h.
- O metabolismo da saxagliptina através do citocromo P450 produz um metabolito activo, que apresenta ainda metade da potência do composto que lhe dá origem, com tempos de semi-vida terminal de 2,5 e 3,1h respectivamente. No entanto, o valor do $t_{1/2}$ no plasma para inibição da DPP-4 é de 26,9h. Em contraste, os metabolitos da vildagliptina, da linagliptina e da sitagliptina parecem ser inactivos.

Assim, compreende-se que a linagliptina, a sitagliptina e a saxagliptina controlam efectivamente a glicemia por um período de 24h, apesar do relativamente curto $t_{1/2}$ dos 2 últimos agentes. O $t_{1/2}$ terminal da linagliptina faz prever que ela mantenha o controlo glicémico mesmo se o doente perde uma dose, enquanto que os $t_{1/2}$ mais curtos da sitagliptina e da saxagliptina demonstram que o paciente deverá aderir rigorosamente ao horário das doses.

Diferenças nas rotas do metabolismo em pacientes com disfunção renal (comum em pacientes com DMT2) são parâmetros importantes na escolha do inibidor: uma dose oral de linagliptina é eliminada essencialmente por vias que não envolvem os rins (menos de 7% de uma dose de linagliptina é excretada pelos rins em pacientes com DMT2) enquanto em contraste aproximadamente 79% de uma dose de sitagliptina é excretada inalterada na urina; numa dose oral de vildagliptina 85% é excretada na urina, sendo que 23% da dose é excretada de forma inalterada. Também a saxagliptina é excretada na urina, 24% sob a forma inalterada e 34% sob a forma do seu principal metabolito. Portanto, destes, a linagliptina será o fármaco indicado para pacientes com DMT2 e insuficiência renal.

A heterogeneidade estrutural dos inibidores da DPP-4 é também provavelmente responsável pelas variações na potência farmacológica observada nesta classe. *In vitro*, a linagliptina inibe a DPP-4 de uma forma mais eficaz relativamente à sitagliptina, à alogliptina, à saxagliptina e à vildagliptina (ordem decrescente); os resultados *in vitro* têm vindo a parecer relevantes para os resultados *in vivo*.

Como a DPP-4 é membro da família das peptidases da serina, a inibição selectiva desta sobre os outros membros da família é vantajoso para evitar efeitos colaterais inesperados: a alogliptina, sitagliptina e linagliptina têm IC₅₀'s para a inibição da DPP-8 e da DPP-9 na faixa dos nM (Gerich, 2010).

5.4. Mecanismo de Acção

Os inibidores da DPP-4 actuam por bloqueio da enzima DPP-4 cuja função é quebrar rapidamente a hormona GLP-1, que é libertada pelas células do intestino delgado após a ingestão de alimentos. Como resultado desta acção, os níveis de GLP-1 que são caracteristicamente baixos em pacientes com DMT2, tornam-se elevados e a partir daí são observadas uma série de vantagens (Gadsby, 2007; Havale e Pal,2009):

- Inibe a libertação de glucagon,
- Diminuição do risco de hipoglicemia,
- Retarda o esvaziamento gástrico, promovendo a saciedade,

- Regeneração e diferenciação das células β
- Melhoria da tolerância à glicose,

Vários grupos de pesquisa confirmaram estes resultados e descobriram ainda que os inibidores da DPP-4 não têm este efeito em ratinhos com deficiência nas hormonas incretínicas, indicando assim que o GLP-1 e o GIP são claramente os substratos endógenos para a DPP-4. Além disto, resultados de estudos clínicos com estes fármacos indicaram que estes são selectivos e bem tolerados não sugerindo que a DPP-4 possa ter qualquer outra função para além do seu papel no controlo metabólico (Thornberry e Gallwitz, 2009).

Além da DMT2, acredita-se que os inibidores da DPP-4 também são úteis no tratamento de outras doenças relacionadas com desarranjos metabólicos, como a dislipidemia diabética, a tolerância diminuída à glicose, glicemia de jejum alterada, acidose metabólica, e ainda na regulação do apetite e obesidade (Havale e Pal, 2009).

5.5. Selectividade

A DPP-4 como já foi referido faz parte da família das peptidases que inclui também a dipeptidil peptidase-8 (DPP-8), a dipeptidil peptidase-9 (DPP-9) e a proteína activadora de fibroblastos (FAP).

Ao contrário da DPP-4, que se expressa na superfície das células, a DPP-8 e a DPP-9 são enzimas citosólicas, para as quais não foram identificados substratos endógenos, sendo portanto, as funções específicas destas enzimas ainda desconhecidas.

Há evidências que sugerem que a inibição selectiva pode ser importante para um perfil de segurança ideal dos inibidores da DPP-4 a longo prazo (Thornberry e Gallwitz, 2009).

Os primeiros inibidores da DPP-4 a serem desenvolvidos, mostraram ter também selectividade para outras peptidases como a DPP-8 ou DPP-9; esta selectividade não desejada, provocou em ratos alopecia, trombocitopenia, alterações histopatológicas de múltiplos órgãos, aumento do baço e até morte (Kishan e Grishma, 2010).

A sitagliptina e alogliptina, podem ser descritos como sendo altamente selectivos, pois eles não apresentam actividade inibitória para outros membros da família da DPP-4, quando testados *in vitro*.

A vildagliptina e a saxagliptina, são um pouco menos selectivas em relação à inibição da DPP-8 e DPP-9 *in vitro* embora seja questionável que isso tenha algum significado *in vivo* visto que a DPP-8 e DPP-9 encontram-se dentro das células.

A linagliptina, apresenta selectividade em relação à DPP-8 e DPP-9, no entanto, é menos selectiva à FAP α (Deacon, 2011).

5.6. Efeito dos inibidores da DPP-4 na função das células β

Um dos principais objectivos na pesquisa de tratamento para a DMT2, é o restauro da massa de células β , que diminui com a progressão natural da doença. Os tratamentos disponíveis actualmente, não só não mostram essa capacidade de restauro, como também alguns fármacos, como as sulfonilureias, foram já identificados como indutores da apoptose nas células β (em culturas de ilhotas humanas) (Waugh *et al*, 2010).

Há, portanto, um interesse claro em descobrir se os inibidores da DPP-4, para além de diminuir a progressão da doença, retardam ou inibem a perda de massa e função destas células (Thornberry e Gallwitz, 2009). Para que este potencial fosse compreendido, estudos *in vitro* bem como em animais, demonstraram que o GLP-1 estimula a proliferação e diferenciação destas células no pâncreas inibindo também a apoptose. Já em humanos, alguns estudos fazem acreditar que os inibidores da DPP-4 podem também melhorar a função das células β (Gerich, 2010):

- Um deles, mostrou que terapia com sitagliptina melhora a capacidade de resposta basal, estática e dinâmica das células β , à glicose (Davidson, 2009).
- A vildagliptina também já mostrou melhorar significativamente a secreção de insulina em jejum e a sensibilidade à glicose (Davidson, 2009).
- Noutro estudo a sitagliptina foi superior ao placebo na melhoria do HOMA- β (modelo de avaliação da homeostase das células β) e do rácio pró-insulina: insulina (Nauck, 2011).

Como estas medições da função das células β são baseadas em determinações enquanto o tratamento está a decorrer, é recomendada precaução nas conclusões relativas a melhorias duradouras na massa dessas células (Nauck, 2011). Assim, permanece ainda em investigação se estas melhorias observadas são efeito directo do aumento das incretinas após inibição pela DPP-4 ou se é um efeito secundário relativo à redução da glicotoxicidade, ou ambos (Gerich, 2010).

VI. Inibidores da DPP-4: Estudos Clínicos e sua Eficácia Terapêutica

6.1. Sitagliptina

- Ensaios clínicos em doentes com DMT2 *drug naïve*, compararam os efeitos durante 12 semanas da sitagliptina em monoterapia *versus* placebo, nas doses de 25, 50 ou 100mg uma vez/ dia e 50mg duas vezes/ dia. De notar que a maior redução na HbA1c (0,6%) foi observada pela dose de 100mg/dia (Ahrém, 2007).
- Um outro estudo comparou a combinação da sitagliptina com a metformina, com duração de 6 meses. A sitagliptina a 100mg foi adicionada a um tratamento em curso com metformina em indivíduos com valores basais de HbA1c 8,0%. Verificou-se que no grupo tratado com sitagliptina em associação com metformina, a HbA1c foi reduzida em 0,65% em comparação com pacientes apenas tratados com metformina (Ahrém, 2007).
- Outro estudo de Rosentock *et al*, avaliou a associação de sitagliptina (100mg/ dia) com pioglitazona (30 ou 40 mg/ dia) em pacientes com média basal de HbA1c 8,0%, num tratamento de 6 meses. Os resultados demonstram que a sitagliptina em combinação com a pioglitazona reduziu a HbA1c em 0,7% em comparação com a pioglitazona sozinha; 45% dos indivíduos atingiram a meta para o controlo glicémico (<7%) no final do estudo em comparação com 23% dos pacientes tratados unicamente com pioglitazona (Ahrém, 2007).

Os estudos comparativos estão descritos na tabela 4 (Bloomgarnen e Drexler, 2008).

6.2. Vildagliptina

A vildagliptina está aprovada para o tratamento da DMT2 tanto em monoterapia como em combinação com metformina, sulfonilureias e/ ou glitazonas.

Estudos demonstram que é eficaz quando usada em monoterapia com reduções de 0,5% a 0,9%, num subgrupo de doentes com valores basais de HbA1c de 8,0%. Dados sugerem que o efeito parece ser semelhante quando a vildagliptina é usada em combinação com metformina ou pioglitazona (Bloomgarden e Drexler, 2008).

- Num estudo de 52 semanas, foi examinado o efeito da vildagliptina quando adicionada a um tratamento em curso com metformina. Os pacientes estavam a ser tratados com metformina à 2,3 anos. O estudo foi iniciado com 107 doentes por um período de 12 semanas sendo depois alargado para um período de 40 semanas, com um subgrupo de 71 pacientes. Os resultados mostraram num período inicial que o tratamento conjunto reduziu os níveis de HbA1c de 0,7 % em comparação com o valor obtido apenas com a metformina. Na avaliação feita nas 40 semanas seguintes, a HbA1c aumentou 0,066 %/mês nos pacientes tratados exclusivamente com metformina, enquanto a taxa de aumento da HbA1c do tratamento de associação da vildagliptina com a metformina, foi apenas de 0,013 %/mês. Isto demonstrou um efeito clinicamente significativo na associação de vildagliptina com metformina (Ahrém, 2007).
- Num outro estudo de Garber *et al*, comparou a associação da vildagliptina com a pioglitazona, o que resultou numa redução estatisticamente significativa dos valores de HbA1c ao longo de 6 meses de 0,8% para 50mg de vildagliptina associada a 45mg de pioglitazona e 1,1% com 100mg de vildagliptina mais pioglitazona, contra uma redução de 0,3% num grupo placebo tratado com pioglitazona (Ahrém, 2007).
- Num estudo de 24 semanas, de Fonseca *et al*, doentes com DMT2 em tratamento com mais de 30 unidades de insulina por dia (média de 82 UI) foram randomizados recebendo adicionalmente 50mg de vildagliptina duas vezes/ dia ou placebo. A HbA1c diminuiu 0,5% nos pacientes tratados com vildagliptina e 0,2% no grupo que recebeu placebo, a partir de um valor de HbA1c de 8,5%. De interesse clínico, 33 doentes que receberam vildagliptina tiveram episódios hipoglicémicos, comparados com 45 doentes no grupo tratado com placebo. Nenhum dos episódios do primeiro grupo foi classificado como grave, enquanto seis episódios no grupo tratado com placebo foram classificados como tal. Isto sugere que a adição da vildagliptina a doentes tratados com insulina melhora a glicemia sem causar hipoglicemia excessiva (Hummel *et al*, 2006).

Os estudos comparativos utilizando a vildagliptina estão descritos na tabela 5, em anexo (Bloomgarnen e Drexler, 2008).

6.3. Saxagliptina

Recentemente aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) (2009) a saxagliptina apresenta alta selectividade para a DPP-4, alta potência *in vivo* em relação a outros agentes da mesma classe, e uma longa duração de acção.

- Num estudo duplo-cego de 24 semanas de duração de Rosentock *et al*, controlado por placebo, foram administradas 3 doses de saxagliptina (2,5; 5; 10mg; uma vez/dia). Inicialmente os doentes apresentavam uma média basal de HbA1c 7,9%, mas com o tratamento, a média dos valores foi ajustada para 0,43%, 0,46% e 0,54%, respectivamente, em comparação com o placebo 0,19% (Rosentock *et al*, 2008).
- Num estudo de DeFrozo *et al*, em doentes com diabetes tipo 2 há 6,5 anos e uma média de HbA1c de 8,0%, concluiu-se que após 24 semanas de tratamento com saxagliptina associada a metformina, a redução de HbA1c foi significativa: 0,59%, 0,69% e 0,58% para as dose 2,5; 5 e 10mg de saxagliptina com metformina em comparação com o placebo associada a metformina que foi de 0,13% (DeFrozo *et al*, 2009).

Os estudos comparativos utilizando a saxagliptina estão descritos na tabela 6, em anexo (Neumiller, 2011).

6.4. Alogliptina

Ensaio clínico de fase 3 concluíram que a alogliptina é eficaz no tratamento da DM2, tanto em monoterapia como em combinação com metformina, tiazolidinedionas, sulfonilureias e insulina (Pratley *et al*, 2009).

- Num estudo de 26 semanas (Pratley *et al*) doentes com diabetes tipo 2 receberam alogliptina 12,5mg/dia, 25mg/dia ou placebo. A HbA1c teve reduções significativas 0,56% e 0,59%, respectivamente, em comparação com o placebo 0,02%.
- Num estudo duplo-cego realizado por Nauk *et al*, pacientes com HbA1c entre 7,0% e 10,0% receberam um regime estável de metformina de 1500mg/L. De forma aleatória, foram avaliadas doses de 12,5mg/dia, 25mg/dia de alogliptina ou placebo adicionado à metformina. A HbA1c foi melhorada de forma significativa para

12,5mg de alogliptina (0,6%), e 25mg (0,6%) do que com o placebo 0,1%. A incidência de hipoglicemias foi de 1% com cada dose de alogliptina (Neumiller, 2011).

Os estudos comparativos estão descritos na tabela 7, em anexo (Neumiller, 2011).

6.5. Linagliptina

A FDA aprovou a linagliptina, como um inibidor da DPP-4, usado juntamente com a dieta e a prática regular de exercício físico para melhorar o controlo da glicemia em pacientes diabéticos tipo 2. O medicamento pode ser prescrito em monoterapia ou associado à metformina, glimepirida ou pioglitazona já utilizadas pelos pacientes. O medicamento não foi estudado em combinação com o uso de insulina .

Demonstrou ser seguro e eficaz em estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo, envolvendo mais de 3800 pacientes com diabetes tipo 2.

- Em monoterapia a linagliptina melhorou o controlo glicémico em pacientes *drug-naive* ou nos que apresentam intolerância à metformina (diferença média ajustada de HbA1c foi de cerca de 0,6%) e a linagliptina em associação com sulfonilureias ou metformina (média ajustada de HbA1c foi de cerca de 0,5%) (Tahrani *et al* 2011; Liscinsky, 2011)

6.6. Perfil de segurança e hipotéticos efeitos adversos dos inibidores da DPP-4

Em estudos clínicos com a sitagliptina controlados, tanto em monoterapia como em associação, a incidência global de reacções adversas, foram semelhantes às descritas com o placebo. As 3 reacções adversas mais relatadas foram nasofaringite, infecções do tracto respiratório superior e dor de cabeça.

A pancreatite aguda também foi relatada em pacientes medicados com sitagliptina em monoterapia ou associada a metformina. Após interrupção da sitagliptina, a pancreatite desapareceu na maioria dos casos, no entanto, a relação causal entre a sitagliptina e a pancreatite não foi estabelecida, sendo a diabetes em si um factor de risco para

desenvolver pancreatite. Reacções alérgicas, angioedema e reacções dermatológicas também foram mencionadas.

Em ensaios clínicos com 2,5 ou 5mg de saxagliptina por dia, isoladamente ou em combinação com metformina, tiazolidinediona ou glibenclamida, 1,5% relataram episódios de hipersensibilidade como urticária e angioedema, comparativamente com 0,4% que receberam placebo. Esta pode causar linfopenia, uma vez que na comparação com os valores dos doentes que receberam placebo, a redução média na contagem absoluta de linfócitos foi 100 células/ μ L nos pacientes tratados com 5mg/dia de saxagliptina.

As principais reacções adversas relatadas pelos doentes tratados com vildagliptina foram tosse e edema periférico. Também foram referidos efeitos cardiovasculares (hipertensão), dor de cabeça, tonturas, nasofaringite e infecções das vias respiratórias superiores (Dicker, 2011).

Relativamente à influência que os inibidores da DPP-4 possam ter sobre o peso do paciente, os estudos disponíveis mostram resultados variáveis:

- Estudos sobre o tratamento com a sitagliptina apresentaram uma variabilidade de 1,5kg de perda de peso em 52 semanas de tratamento e 1,8kg de ganho de peso em 24 semanas de terapia,
- O tratamento com vildagliptina apresentou variabilidade de 1,8kg de perda de peso e 1,3kg de ganho de peso em 24 semanas de terapia,
- Estudos semelhantes, mas relativos à saxagliptina mostraram uma variabilidade entre 1,8kg de perda de peso e 0,7kg de ganho de peso em 24 semanas de tratamento.

Assim, uma meta-análise que inclui 13 estudos sobre estes 3 inibidores da DPP-4 conclui que o efeito destes fármacos sob o peso do paciente é neutro (Dicker, 2011).

Também ao nível de efeitos gastrointestinais, os inibidores da DPP-4 são considerados fármacos seguros. Em estudos controlados e aleatórios, os efeitos adversos mais

relatados são náuseas, vômitos e diarreia, mas todos eles em baixa percentagem (Neumiller, 2011).

A segurança cardiovascular é um foco de preocupação para todos os novos fármacos. Relativamente a este parâmetro estudos que avaliaram a função cardíaca de pacientes a fazerem terapias com inibidores da DPP-4 revelaram que estes não parecem indicar qualquer aumento do risco cardiovascular. No entanto, como alguns pacientes relataram alterações da pressão arterial e outros (a maioria) afirmaram que não apresentam nenhum efeito clínico nos sinais vitais, é necessário uma vigilância contínua e mais estudos a longo prazo, para confirmar estas observações (Neumiller, 2011).

No que concerne a situações de insuficiência hepática, os inibidores da DPP-4 parecem ser bem tolerados em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, o que sugere não ser necessário nenhum ajuste de dose em pacientes com este tipo de insuficiência. Existe no entanto uma exceção, para a vildagliptina: para este inibidor não é recomendado o seu uso em pacientes com insuficiência hepática que estejam a fazer tratamentos com alanina aminotransferase ou aspartato aminotransferase, pois esta associação pode levar ao aumento das transferases hepáticas.

No entanto, para doentes com insuficiência hepática graves, as informações acerca dos efeitos dos inibidores são ainda limitadas pelo que não é aconselhável o seu uso até novos dados estarem disponíveis (Deacon, 2011).

VII. Perspectivas Futuras dos inibidores da DPP-4

Estudos de intervenção demonstram que a terapia anti-hiperglicemiante com objectivos de tratamento que passam pela normoglicemia, podem reduzir o risco ou a progressão microvascular. As sulfonilureias, as glinidas e a terapia insulínica estão associadas a um risco aumentado de hipoglicemia e ao aumento de peso. As novas terapias com os inibidores da DPP-4, tanto em monoterapia como em associação, podem efectivamente reduzir os níveis de glicemia de jejum e pós-prandial e também o valor da HbA1c, o que faz com que esta classe de fármacos se torne cada vez mais apetecível e que seja feito um investimento cada vez maior no sentido de os aperfeiçoar (Thornberry e Gallwitz, 2009).

As recomendações da *American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology*, bem como a actualização do *National Institute for Health and Clinical Excellence* para as *guidelines*, propõem uma ampla gama de terapias de primeira e de segunda linha e combinações, incluindo os inibidores da DPP-4 por causa do seu baixo risco de hipoglicemia e neutralidade de peso. A estratégia de gestão da glicemia na DMT2 foi publicada para orientar os médicos no uso de agentes terapêuticos de forma mais eficaz, eficiente e segura. Assim, os médicos têm de relacionar a abordagem terapêutica com o risco mínimo e o benefício máximo para cada indivíduo, e os inibidores da DPP-4 devem desempenhar um papel crescente nessa estratégia por causa do equilíbrio de eficácia/segurança atraente (Scheen, 2011).

Encontram-se em investigação várias novas moléculas bem como o aperfeiçoamento de moléculas já existentes. Por exemplo a melogliptina, ainda em fase de investigação, parece ter uma eficácia semelhante aos inibidores já existentes na redução dos níveis de glicose, mas apresenta propriedades farmacocinéticas que podem ser muito úteis em subpopulações (relembrando aqui que a linagliptina é também um destes casos pois uma vez que é quase totalmente metabolizada e eliminada pelo fígado é muito útil em pacientes com insuficiência renal) (Tahrani *et al*, 2011).

Várias outras moléculas encontram-se ainda em fase de observações, apresentando algumas boas hipóteses de virem a ser comercializadas: o inibidor R-1579 (carmegliptina) está a ser desenvolvido pelos laboratórios Roche e já se sabe que tanto

doses simples como doses múltiplas do R-1579 reduziram em mais de 50% a actividade da DPP-4, redução essa, observada ainda em fase de estudo; o denominado E-3024 reduziu também a DPP-4 em 50% conseguindo ainda não ter qualquer efeito sob as enzimas DPP-8 e DPP-9, evidenciando o seu carácter selectivo.

A análise destes dados permite concluir que a pesquisa de novos inibidores é um longo e contínuo processo cheio de desafios. Porém, o poder da química sintética associada à criatividade e imaginação dos investigadores e ao processo notável que já foi conseguido no aperfeiçoamento destes fármacos dá fôlego para que o investimento nesta classe continue, de forma a inventar o fármaco que será um sucesso no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2 (Mulakayala *et al*, 2010).

VIII. Conclusão

A evolução progressiva da diabetes *mellitus* tipo 2 tem sido um grande desafio para um controlo glicémico adequado, que é o principal objectivo do tratamento.

A diabetes consiste num distúrbio metabólico complexo, e é uma das principais causas de morbilidade e mortalidade no mundo ocidental. É caracterizada pelo aumento dos níveis de glicemia no sangue, a hiperglicemia resultado tanto da resistência à acção da insulina como da deficiente secreção desta. A incapacidade dos fármacos antidiabéticos orais clássicos em impedir o curso da doença e manter um bom controlo metabólico a longo prazo tem motivado a investigação e a indústria farmacêutica para a descoberta de novas vias fisiológicas envolvidas na homeostase da glicose.

A utilização de agentes farmacológicos baseados no efeito das hormonas incretinas para o tratamento da DMT2 parece sinceramente promissor, surgindo neste contexto os inibidores da DPP-4, que actuam com um mecanismo de acção distinto dos fármacos até ao momento utilizados nesta patologia. As incretinas, e em particular o GLP-1, apresentam acções biológicas para facilitar o controlo da diabetes, estimular a secreção de insulina de modo glicose-dependente, inibir a produção do glucagon e ter a capacidade de preservar ou aumentar a massa de células β pancreáticas. De todos estes efeitos, o mais importante parece ser a supressão do glucagon, pois é o principal determinante da produção hepática de glicose. O GLP-1 é rapidamente metabolizado no sangue pela enzima dipeptidil peptidase- 4, convertendo-se num fragmento inactivo. Através do uso de inibidores da DPP-4, os níveis de GLP-1 activo aumentam de 2 a 3 vezes. Assim sendo, ao atrasarem a inactivação das incretinas, aumentam a sua concentração e prolongam a semi-vida das incretinas activas intactas, potenciando as suas acções fisiológicas.

As terapêuticas habituais e contínuas para a DMT2 originam uma progressiva perda funcional das células β pancreáticas e consequente deterioração do controlo metabólico. A utilização de inibidores da DPP-4 é vantajosa, uma vez que estudos em animais têm demonstrado a capacidade de estes preservarem a função da célula impedindo a progressão a doença.

Os inibidores da DPP-4 são indicados no tratamento da DM2 em monoterapia ou em associação com metformina, glitazonas ou outros antidiabéticos orais. Demonstraram baixar a hiperglicemia em jejum e pós-prandial, bem como a HbA1c comparativamente com o placebo. Quando utilizados em monoterapia, os inibidores podem levar à redução de HbA1c entre 0,6% e 1,8%, dependendo da população considerada. A redução é maior nos pacientes que têm um HbA1c inicial acima dos 9%. Em combinação com a metformina, os inibidores da DPP-4 podem reduzir a HbA1c entre 0,5% a 0,8%.

Todos os inibidores da DPP-4 aprovados pela FDA são eliminados do corpo, principalmente pelos rins, que excretam pelo menos 70% do medicamento. A diferença é que apenas 5% da linagliptina é eliminada pelos rins, sendo a maior parte dela excretada pela bÍlis e intestino, propriedade esta que a torna num interessantÍssimo fármaco quando o paciente apresenta insuficiÊncia renal.

Actualmente no nosso país encontram-se em comercialização a sitagliptina, a vildagliptina e a saxagliptina. Mas através dos resultados que estão a ser obtidos com a alogliptina e a linagliptina noutros países, é possível considerar que também eles venham a ser comercializados no nosso mercado a curto prazo, podendo-se também concluir que a investigação contínua que gira à volta desta nova classe inovadora de fármacos vai originar novas moléculas que certamente virão a ter um papel determinante no controlo da progressão da diabetes *mellitus* tipo 2.

IX. Bibliografia

- ADA- *American Diabetes Association*. [Em linha]. Disponível em <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/treatment-and-care/blood-glucose-control/checking-your-blood-glucose.html>. [Consultado em 28/10/2010].
- Ahrén, B. (2003). Gut Peptides and Type 2 Diabetes Mellitus Treatment. *Current Diabetes Reports*, 3, pp. 365-372.
- Ahrén, B. (2007). Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Diabetes Care*, 30(6), pp. 1344-1350.
- Ahrén, B. (2007). DPP-4 inhibitors. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 21(4), pp. 517-533.
- Aronoff, S.L., Berkowitz, K., Shreiner, B., Want, L. (2004). Glucose Metabolism and Regulation: Beyond Insulin and Glucagon. *Diabetes Spectrum*, 17(3), pp. 183-190.
- ARS NORTE - Administração Regional de Saúde do Norte, I.P. [Em linha]. Disponível em <http://portal.arsnorte.min-saude.pt/portal/page/portal/ARSNorte/Comiss%C3%A3o%20de%20C3%89tica/Ficheiros/Parecer_CES_22_2011.pdf>. [Consultado em 28/10/2011].
- Baggio, L., Drucker, D. (2004). Glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 18(4), pp. 531-554.
- Bloomgarnen, Z., Drexler, A. (2008). What role will ‘gliptins’ play in glycemic control. *Cleveland clinic journal of medicine*, 75(4), pp. 305-310.

- Buchanan, T.A. (2003). Pancreatic beta cell loss and preservation in type 2 diabetes. *Clinical Therapeutics*, 25(B), pp. 32-38.
- Butler, A., Janson, J., Bonner-Weir, S., Ritzel, R., Rizza, R.A., Butler, P.C. (2003). B-Cell Deficit and Increased B-Cell Apoptosis in Humans With Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 52, pp. 102-109.
- Carmona, M., Esteves, A. P., Gonçalves, J., Macedo, T., Mendonça, J., Osswald, W., Pinheiro, R. L., Rodrigues, A., Sampaio, C., Sepodes, B., Teixeira, A.A. (2010). Antidiabéticos orais. In: *Prontuário Terapêutico-9*. 9ª Edição. Infarmed, pp. 331-338.
- Day, C., Bailey, C.J. (2011). Obesity in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes: The Islet Beta Cell. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease*, 11(2), pp. 55-61.
- Davidson, J.A. (2009). Advances in therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 76(5), pp. S28-S38.
- Deacon, C.F. (2011). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 13(1), pp. 7-18.
- DeFronzo, R.A. (2004). Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *The Medical Clinics of North America*, 88, pp. 787-835.
- Defrozo, R., Hissa, M., Garber, A., Gross, J., Duan, R., Ravichandran, S., Chen, R. (2009). The Efficacy and Safety of Saxagliptin When Added to Metformin Therapy in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes With Metformin Alone. *Diabetes Care*, 32(9), pp. 1646-1655.
- Diabetes: Factos e Números 2010. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes Portugal.

- Dicker, D. (2011). DPP-4 Inhibitors- Impact on glycemic control and cardiovascular risk factors. *Diabetes Care*, 34(2), pp. S276-S278.
- Drucker, D. (2003). Enhancing Incretin Action for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 26(10), pp. 2929–2940.
- Fonseca, V. (2006). The rule of basal insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Excerpta Medica*, 1(2), pp. 51-59.
- Gadsby, R. (2007). New treatments for type 2 diabetes—The DPP4 inhibitors. *Primary care diabetes*, 1, pp. 209-211.
- Gerich, J. (2010). DPP-4 inhibitors: What may be the clinical differentiators? *Diabetes research and clinical practice*, 90, pp. 131-140.
- Granell, R.A. (2006). The physiologic effect of incretin hormones. *Advanced Studies in Medicine*, 6(7A), pp. S581-S585.
- Havale, S.H., Pal, M. (2009). Medicinal chemistry approaches to the inhibition of dipeptidyl peptidase-4 for the treatment of type 2 diabetes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17, pp. 1783-1802.
- Holst, J.J., Deacon, C.F., Vilsboll, T., Krarup, T., Madsbad, S. (2008). Glucagon-like peptide-1, glucose homeostasis and diabetes. *Trends in Molecular Medicine*, 14(4), pp. 161-168.
- Hummel, M., Fuchtenbusch, M., Standl, E. (2006). Vildagliptin- An Oral Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor for Type 2 Diabetes. *US Endocrine Disease*, pp. 75-82.
- Hussain, A., Claussen, B., Ramachandran, A., Williams, R. (2007). Prevention of type 2 diabetes: A review. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 76, pp. 317-326.

- Jain, S., Saraf, S. (2010). Type 2 diabetes mellitus - Its global prevalence and therapeutic strategies. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 4, pp. 48-56.
- Kishan, D.P., Grishma, M.P., (2010). Role of DPP- IV inhibitors in treatment of type II diabetes. *International research journal of pharmacy*, 1, pp. 19-28.
- Leonardi, O., Mints, G. Hussain, M.A. (2003). Beta-cell apoptosis in the pathogenesis of human type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Endocrinology*, 149, pp. 99-102.
- Liscinsky, M. (2011). FDA approves new treatment for Type 2 diabetes. [Em linha]. Disponível em <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm253501.htm>. [Consultado em 18/11/2011].
- Madeira, A., Horta, M., Santos, R. (2008). *Checksaúde Risco Cardiovascular*. 2ª Edição, ANF, pp. 33-38.
- Martins, M. (2009). Etiopatogenia da insulino-resistencia/ Hiperinsulinismo. In: *Manual sobre INSULINO-RESISTÊNCIA*. 3ª Edição, Merck, pp. 23-28.
- Meier, J., Nauck, M. (2004). Glucose-dependent insulinotropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 18(4), pp. 587-606.
- Merck & Co, Inc. (2011). Evolution of Incretin Science. [Em linha]. Disponível em http://www.januvia.com/sitagliptin/januvia/hcp/resource_center/science_behind_diabetes/evolution_of_incretin_science.jsp?WT.svl=2 [Consultado em 22/09/2011].
- Mulakayala, N., Reddy, U., Iqbal, J., Pal, M. (2010). Synthesis of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a brief overview. *Tetrahedron*, 66(913), pp. 4919-4938.

- Nauck M.A., Heimesaat, M.M., Orskov, C., Holst, J.J., Ebert, R., Creutzfeld, W. (1993). 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*, 93, pp. 301-307.
- Nauck, M.A. (2011). Incretin-Based Therapies for Type 2 Diabetes Mellitus: Properties, Functions, and Clinical Implications. *The American Journal of Medicine*, 124(1S), pp. S3-S18.
- Neumiller, J.J. (2009). Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *J Am Pharm Assoc*, 49(1), pp. S16-S29.
- Neumiller, J.J., (2011). Clinical Pharmacology of Incretin Therapies for Type 2 Diabetes Mellitus: Implications for Treatment. *Clinical Therapeutics*, 33(5), pp. 528-576.
- Observatório da Diabetes (2009). *Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes*. Portugal, Observatório da Diabetes.
- Pratley R.E (2009). Alogliptin: a new, highly selective dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 10(3), pp. 503-512.
- Riddle, M.C., Drucker, D.J. (2006). Emerging Therapies Mimicking the Effects of Amylin and Glucagon-Like Peptide 1. *Diabetes Care*, 29(2), pp. 435-449.
- Rosenstock, J., Sankoh, S., List, J.F. (2008). Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 10, pp. 376-386.

- Ross, S. (2004). Controlling diabetes: the need for intensive therapy and barriers in clinical management. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 65(S), pp. 29-34.
- Scheen, A.J. (2011). Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) inhibitors are favourable to glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists: Yes. *European Journal of Internal Medicine*, pp. 1-6.
- Smushkin, G., Vella, A. (2010). What is type 2 diabetes?. *DIABETES: BASIC FACTS*. 38(11), pp. 597-601.
- Tahrani, A.A., Bailey, C.J., Del Prato, S., Barnett, A.H. (2011). Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *The Lancet*, 378, pp. 182-197.
- Tambascia, M.A., Neto, B.G., Eliaschewitz, F.G., Gross, J.L. (2007). Novas perspectivas para o tratamento do diabetes tipo 2: incretinomiméticos e inibidores da DPP-IV. *Revista Brasileira de Medicina*, 3, pp. 1-20.
- Thornberry, N. A., Gallwitz, B. (2009). Mechanism of action of inhibitors of dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 23, pp. 479-486.
- Verspohl, E.J. (2009). Novel Therapeutics for type 2 diabetes: incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Pharmacology & Therapeutics*, 124, pp. 113-138.
- Virally, M., Blicklé, J.F., Girard J., Halimi, S., Simon, D., Guillausseau, P.J. (2007). Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutical perspectives. *Diabetes & Metabolism*, 33, pp. 231-244.

- Waugh, N., Cummins, E., Royle, P., Clar, C., Marien, M., Richter, B., Philip, S. (2010). Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 14(36), pp.1-268.
- Woerle, H.J., Meyer, C., Dostou, J.M., Gosmanov, N.R., Islam, N., Popa, E., Wittlin, S.D., Welle, S.L., Gerich, J.E. (2003). Pathways for glucose disposal after meal ingestion in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 284, pp. E716-E725.
- Wu, J., Chen, Y., Shi, X., Gu, W. (2009). Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV): a novel emerging target for the treatment of type 2 diabetes. *Journal of Nanjing Medical University*, 23(4), pp. 228-235.

ANEXOS

Tabela 1 - Resume as principais características dos perfis terapêuticos dos fármacos utilizados no tratamento da DM2 (Tambascia, *et al* 2007; Carmona *et al*, 2010).

Opções farmacológicas para o tratamento oral da DM2	
Fármaco	Perfil e Mecanismo de Acção
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inibidores das α-glicosidases - Acarbose (Glucobay®) 	Retarda a absorção intestinal de glicose. Redução da HbA1c (0,5-0,8%). Intolerância gastrointestinal. Eficácia associada ao uso pré-prandial para prevenção da hiperglicemia pós-prandial.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Biguanidas - Metformina (Glucophage®, Stagid®, Risidon®) 	Reduz primariamente a produção hepática de glicose e combate a resistência à insulina. Redução da HbA1c (2%). Intolerância gastrointestinal. Não causa hipoglicemia. Pode promover discreta perda de peso. Contra-indicada na disfunção renal, hepática, pulmonar ou cardíaca, bem como no pré e no pós-operatório.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glitazonas - Pioglitazona (Actos®, Glustin®) - Rosiglitazona (Avandia®) 	Combate primariamente a resistência à insulina e reduz a produção hepática de glicose. Aumenta a sensibilidade do músculo, tecido adiposo e fígado à insulina. Redução de HbA1c (0,5-1,4%). Pode promover retenção hídrica e ganho de peso, aumentando o risco de insuficiência cardíaca.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sulfonilureias: - Glimpirida (Amaryl®) - Glibenclamida (Semi- Daonil®, Daonil®) - Gliclazida (Diamicron LM®, Diamicron®) - Glipizida (Minidiab®) 	Estimulam a produção endógena de insulina pelas células β do pâncreas, com duração de acção de média a prolongada (8-24 horas). Útil para o controlo da glicemia de jejum e da glicemia de 24 horas. Redução de HbA1c (2%). Podem causar hipoglicemia.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glinidas: - Nateglinida (Starlix®) 	Estimulam a produção endógena de insulina pelas células β do pâncreas, com duração rápida de acção (1-3 horas). Útil para o controlo da hiperglicemia pós-prandial. Redução de HbA1c (1,0-1,5%). Podem promover aumento de peso e hipoglicemia.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Miméticos das incretinas e inibidores da DPP-4: - Exenatida (Byetta®) - Liraglutida (Victoza®) - Vildagliptina (Galvus®, Xiliarx®) - Sitagliptina (Januvia®, Xelevia®) - Saxagliptina (Onglyza®) - Linagliptina (Trayenta®) 	Esta é uma nova classe terapêutica para o tratamento do diabetes, cujo mecanismo inclui o estímulo das células β para aumentar a síntese de insulina e a acção nas células α do pâncreas reduzindo a produção de glucagon. O glucagon tem efeito de aumentar a glicemia. Redução da HbA1c (0,5-0,8%, dependendo do valor basal de HbA1c). Não causam hipoglicemia. Intolerância gastrointestinal. Os miméticos das incretinas são injetáveis e os inibidores da DPP-4 são para uso oral.

Tabela 2 - Principais objectivos terapêuticos propostos pela SPD para os adultos com Diabetes Tipo 2 (ARS, 2011).

Valores a Atingir nos Adultos com Diabetes Tipo 2	
Hemoglobina Glicosilada (HbA1c)	< 6,5%
Glicemia Capilar Plasmática	
Jejum/ Pré-prandial	<108 mg/ dL
Pós-prandial*	<140 mg/ dL

*As determinações em pós-prandial devem ser realizadas 1 a 2h após o início de uma refeição

Tabela 3 - Valores recomendados pala ADA (ADA, 2011).

Controlo Glicémico nos Adultos com Diabetes	
Hemoglobina Glicosilada (HbA1c)	<7%
Glicemia Plasmática	
Jejum/ Pré- prandial	70- 130 mg/dL
Pós- prandial	<180 mg/dL

Tabela 4 - Resumo dos estudos comparativos utilizando a Sitagliptina (Bloomgarnen e Drexler, 2008).

Fonte	Duração (semanas)	Nº doentes	Tratamento	HbA1c Base %	HbA1c Final %
<i>Aschener et al</i>	24	229	Sitagliptina	8,0	7,4
		244	Placebo	8,0	8,2
<i>Raz et al</i>	18	193	Sitagliptina	8,0	7,4
			Placebo	8,1	8,2
<i>Charbonnel et al</i>	24	453	Sitagliptina+MF	8,0	7,6
			Placebo+ MF	8,0	8,0
<i>Rosenstock et al</i>	24	175	Sitagliptina+PGZ	8,1	7,2
			Placebo+PGZ	8,0	7,8
<i>Scott et al</i>	12	112	Sitagliptina	7,8	7,3
		123	Glipizida	7,9	7,1
		125	Placebo	7,9	8,1
<i>Nauck et al</i>	52	588	Sitagliptina+MF	7,5	6,8
		584	Glipizida+MF	7,5	6,8

Tabela 5 - Resumo dos estudos comparativos utilizando a Vildagliptina (Bloomgarnen e Drexler, 2008).

Fonte	Duração (semanas)	Nº Doentes	Tratamento	HbA1c Base%	HbA1c Final%
Dejager et al	24	92	Vildagliptina	8,4	7,2
		94	Placebo	8,4	8,1
Ahrén et al	12	56	Vildagliptina+MF	7,7	7,1
		51	Placebo+MF	7,8	7,9
	52	42	Vildagliptina+MF	7,6	7,1
		29	Placebo+MF	7,8	8,2
Bosi et al	24	185	Vildagliptina+ MF	8,4	7,5
		182	Placebo+MF	8,3	8,5
Garber et al	24	136	Vildagliptina+PGZ	8,7	7,5
		138	Placebo+PGZ	8,7	8,1
Fonseca et al	24	144	Vildagliptina+insulina	8,4	7,9
		152	Placebo+ insulina	8,3	8,2
Dejager et al	52	526	Vildagliptina	8,7	7,7
		254	MF	8,7	7,3
Rosenstock et al	24	459	Vildagliptina	8,7	7,6
		238	Rosiglipazona	8,7	7,4
Rosenstock et al	24	154	Vildagliptina	8,7	7,6
		161	PGZ	8,7	7,3
		148	Vildagliptina+PGZ	8,7	6,8

Tabela 6 - Resumo dos estudos comparativos utilizando a **Saxagliptina** (Neumiller, 2011).

Fonte	Duração (semanas)	Nº Doentes	Tratamento	HbA1c Base%	HbA1c Final %
Defrozo et al	24	743	Saxagliptina+MF	8	7,4
Chacra et al	24	768	Saxagliptina+ SU	8,5	7,8
Hollander et al	24	565	Saxagliptina+TZD	8,4	7,5
			Placebo+TZD	8,2	7,8

Tabela 7 - Resumo dos estudos comparativos utilizando a **Alogliptina** (Neumiller, 2011).

Fonte	Duração (semanas)	Nº Doentes	Tratamento	HbA1c Base %	HbA1c Final%
DeFrozo	26	329	Alogliptina Placebo	7,9	7,3
Nauck	26	527	Alogliptina+MF	7,9	7,3
			Placebo+MF		7,9
Pratley	26	500	Alogliptina+SU	8	7,6