

Magda Rita Garcia Cabral Ferreira

**Novas classes terapêuticas para o controlo da glicemia na Diabetes
Tipo 2 – Eficácia clínica e questões de segurança**



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2011

Magda Rita Garcia Cabral Ferreira

**Novas classes terapêuticas para o controlo da glicemia na Diabetes
Tipo 2 – Eficácia clínica e questões de segurança**



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2011

Novas classes terapêuticas para o controle da glicemia na Diabetes Tipo 2 – Eficácia
clínica e questões de segurança

Trabalho original realizado por:

Trabalho apresentado à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos
requisitos para a obtenção do grau de
mestre em Ciências Farmacêuticas.

SUMÁRIO:

A Diabetes Mellitus é uma doença crónica progressiva com consequências negativas nos indivíduos, famílias e sociedade. Em Portugal, estima-se que 11,7% da população entre os 20 e os 79 anos esteja afectada por esta doença e, a nível mundial, prevê-se que no ano 2025 existam cerca de 350 milhões de pessoas afectadas por esta doença.

A Diabetes Mellitus tipo 1 caracteriza-se por insuficiência de insulina e tendência para desenvolver cetose, enquanto que a Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) é um grupo heterogéneo de afecções caracterizadas por graus variáveis de resistência à insulina, secreção de insulina e / ou excessiva produção hepática de glucose.

O tratamento inicial da DMT2 baseia-se na prática de exercício físico e na adopção de uma dieta alimentar saudável. Quando esta abordagem não é suficiente para controlar a glicemia é necessário recorrer a tratamento farmacológico com antidiabéticos orais (metformina, sulfonilureia, tiazolidinediona).

A investigação no tratamento da DMT2 tem procurado novas terapêuticas para o controlo da glicemia, devido às limitações que as terapêuticas existentes apresentam, principalmente devido aos efeitos laterais (particularmente o aumento de peso e a hipoglicemia), a contra-indicações que condicionam a sua utilização e ainda ao facto de não terem efeito significativo na progressão da doença

Os recentes tratamentos da DMT2 baseados em incretinas- análogos do GLP-1 e inibidores da DPP-4- têm demonstrado excelentes resultados no controlo glicémico comparativamente com os antidiabéticos orais existentes. Estes melhoram a função das células B, têm baixo risco de hipoglicemia e são benéficos ou neutros no peso corporal.

ABSTRACT:

Diabetes Mellitus is a chronic progressive disease with negative consequences for individuals, families and society. In Portugal, it is estimated that 11,7% of the population between 20 and 79 years are affected by this disease and, worldwide, it is expected that in 2025 there are approximately 350 million people affected by this disease.

Type 1 Diabetes Mellitus is characterized by insulin deficiency and a tendency to develop ketosis, while Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a heterogeneous group of disorders characterized by varying degrees of insulin resistance, insulin secretion and / or excessive hepatic production of glucose.

The initial treatment of T2DM is based on physical exercise and adopting a healthy diet. When this approach is not sufficient to control blood glucose levels is necessary to resort to pharmacological treatment with oral antidiabetic agents (metformin, sulfonylureas, thiazolidinediones).

Research in the treatment of T2DM has been seeking new therapies for glycemic control due to the limitations presented by the existing therapies, mainly due to side effects (particularly weight gain and hypoglycemia), contraindications and no significant effect on disease progression.

Recent treatments of T2DM incretin based- GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors- have shown excellent results in glycemic control compared with existing oral antidiabetic. They improve the function of B cells, have low risk of hypoglycemia and are beneficial or neutral in body weight.

DEDICATÓRIA:

Não ficaria de bem com a minha consciência se não dedicasse esta monografia aos meus pais e ao meu irmão. Faço-o em primeiro lugar pela força que fui recebendo ao longo do curso, principalmente naqueles momentos de maior dificuldade e em que tudo é posto em causa e em que sabe muito bem ouvir um conselho experiente e amigo.

Faço-o pela fantástica lição de vida que deles tenho recebido.

Faço-o pelo amor que sempre puseram em todas as decisões que comigo compartilharam e que me levaram a percorrer este caminho com a certeza de chegar a bom porto.

Faço-o também pelos valores morais que me souberam transmitir e que me ajudam a saber ouvir os outros e a compreender as dificuldades do quotidiano.

Faço-o ainda pela fantástica lealdade familiar e pela força da união que nos torna, praticamente, imunes a quase tudo.

E faço-o acima de tudo, pelo exemplo de vida e de respeito pelos outros que nos torna fortes e nos ajuda a enfrentar as dificuldades da vida.

Por essas razões a minha consciência me diz que estou certa ao dedicar esta Monografia aos meus pais e ao meu irmão.

A eles o meu bem haja...

AGRADECIMENTOS:

Quero, em primeiro lugar, manifestar público reconhecimento à Universidade Fernando Pessoa pelas qualidades pedagógicas do curso de Ciências farmacêuticas e a responsabilidade que passou a ter na minha formação humana e académica.

Pude constatar essas qualidades aquando do meu estágio curricular que efectuei na Farmácia de Sto. Ovídio.

Depois dos agradecimentos à Instituição Universitária, não podia deixar de agradecer às minhas duas coordenadoras Professora Doutora Adriana Pimenta e Professora Doutora Renata Souto todo o apoio que me prestaram na elaboração desta minha monografia.

ÍNDICE:

	Página
I. Introdução	5
1. Diabetes Mellitus	5
i. Introdução	5
ii. Diabetes Mellitus Tipo 2	6
iii. Dados epidemiológicos	8
2. Tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 2	8
i. Diagnóstico da Diabetes Mellitus Tipo 2	8
ii. Tratamento e alterações baseadas no estilo de vida	10
iii. Antidiabéticos orais	11
iv. Insulinas	13
v. Novas abordagens terapêuticas	14
II. Terapêuticas baseadas nas incretinas	14
1. Descoberta das Incretinas	14
i. GIP e GLP-1	15
ii. Efeito Incretina	17
2. Agonistas do GLP-1 / Análogos do Glucagon	19
i. Exenatide	19
ii. Liraglutide	21
iii. Segurança e tolerabilidade dos Análogos do Glucagon	24
iv. Análogos do GLP-1 em desenvolvimento	25
3. Inibidores da DPP-4	26
i. Sitagliptina	26
ii. Vildagliptina	29
iii. Saxagliptina	33
iv. Segurança e tolerabilidade dos inibidores da DPP-4	33
v. Inibidores do DPP-4 em desenvolvimento	33
4. Agonistas do GLP-1 Versus Inibidores da DPP-4	34
III. Discussão	36
IV. Bibliografia	38

ÍNDICE DE FIGURAS:

	Página
Figura 1- Valores da glicemia não padronizados (casuais, aleatórios) no diagnóstico da diabetes em mmol l^{-1} (mg dl^{-1})	9
Figura 2- Complicações de saúde associadas à Diabetes Mellitus	11
Figura 3- Secreção e Metabolismo do GIP e GLP-1	16
Figura 4- Funcionamento do GIP e GLP-1	16
Figura 5- Funções biológicas do GIP e GLP-1	17

ÍNDICE DE TABELAS:

	Página
Tabela 1- Objectivos glicémicos para o controlo clínico da diabetes	7
Tabela 2- Principais características dos hipoglicemiantes orais disponíveis	12
Tabela 3- Farmacocinética das preparações de insulina	13
Tabela 4- Acção das Incretinas no metabolismo da Glucose.	18
Tabela 5- estudos clínicos com o Exenatide	21
Tabela 6- Estudos clínicos com o Liraglutide	24
Tabela 7- Estudos clínicos com a Sitagliptina	29
Tabela 8- Estudos clínicos com a Vildagliptina	32
Tabela 9- Comparação dos agonistas do GLP-1 com os inibidores da DPP-4	35

LISTA DE ABREVIATURAS:

DM: Diabetes Mellitus

DMT2: Diabetes Mellitus Tipo 2

Exen LAR: Exenatide LAR

FDA: Food and Drug Administration

GIP: Glucose-dependentinsulinotropicpolypeptide

Glimep: Glimepiride

GLP-1: Glucagon-likepeptide 1

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

MET: metformina

SU: sulfonilureia

TZD: tiazolidinediona

I. Introdução:

1. Diabetes Mellitus:

i. Introdução:

A Diabetes Mellitus (DM) é o termo usado para descrever uma desordem metabólica com múltiplas etiologias caracterizada por uma hiperglicemia crónica com distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, que são resultado de deficiências na secreção e / ou acção da insulina, ou de ambas (Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2011).

Actualmente, a Diabetes Mellitus é classificada com base no processo patogénico que leva à hiperglicemia. Os termos DM tipo 1 e DM tipo 2 vieram substituir os termos Diabetes Mellitus insulino-dependentes e Diabetes Mellitus não insulino-dependente respectivamente. (Braunwald et al., 2006)

A Diabetes Mellitus tipo 1 é menos frequente que a Diabetes Mellitus tipo 2 (menos de 10% dos casos de diabetes) e é caracterizada pela produção insuficiente de insulina e / ou em qualidade deficiente. Este tipo de diabetes surge com maior frequência nas crianças e nos jovens, podendo também aparecer em adultos e até em idosos, não estando directamente relacionada com os hábitos de vida ou de alimentação errados, mas sim com a manifesta ausência de insulina. Este tipo de doentes, terão que ser sujeitos a uma terapêutica através da insulina para toda a vida porque o pâncreas deixa de a produzir.

A Diabetes Mellitus tipo 2 caracteriza-se pela resistência que as células do organismo oferecem à acção da insulina, apesar do pâncreas a produzir, vendo-se assim obrigado a trabalhar cada vez mais até que a insulina produzida se torna insuficiente e o organismo tem cada vez mais dificuldade em absorver a glucose proveniente dos alimentos. Este tipo de diabetes aparece mais frequentemente na idade adulta e como terapia inicial, deve-se recomendar o doente a adoptar uma dieta alimentar com fim a regularizar os níveis de açúcar no sangue bem como praticar actividade física regular. Quando a dieta alimentar e o exercício físico regular não têm a eficácia desejada, é

necessário recorrer a terapêuticas baseadas em antidiabéticos orais e, em certos casos, ao uso da insulina.

Relativamente à diabetes gestacional surge durante a gravidez e desaparece normalmente quando o período de gestação chega ao fim. De forma a evitar que a Diabetes Mellitus Tipo 2 surja mais tarde no seu organismo, as grávidas diabéticas devem tomar medidas de precaução, sendo fundamental que depois de detectada a hiperglicemia, esta seja rapidamente corrigida com a adopção de uma dieta alimentar apropriada. No caso de esta não ser suficiente, é necessário recorrer, ao uso da insulina para que não surjam quaisquer complicações para a mãe e para o feto durante a gravidez. Estudos defendem que uma em cada vinte grávidas sofra desta forma de diabetes (Ministério da Saúde, 2011).

ii. Diabetes Mellitus Tipo 2:

A Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) consiste num distúrbio metabólico complexo cujo quadro clínico é dominado pelas manifestações da hiperglicemia e suas complicações (Braunwald et al., 2006).

Alguns dos sintomas mais frequentes causados pela Diabetes Mellitus são: urinar em grande quantidade e muitas mais vezes, especialmente durante a noite (poliúria); sede constante e intensa (polidipsia); fome constante e difícil de saciar (polifagia); fadiga; prurido no corpo, designadamente nos órgãos genitais e visão turva. As pessoas que sofrem de diabetes têm um risco aumentado de doença cardiovascular, vascular periférica e cerebrovascular (Gross e Silveiro, 2004). Estão envolvidos no desenvolvimento da diabetes, vários mecanismos patogénicos que incluem mecanismos que destroem as células B do pâncreas com consequente deficiência de insulina, e outros que resultam na resistência à acção da insulina. Alguns diabéticos poderão controlar a glicemia através de exercício físico com consequente redução do peso e com antidiabéticos orais. Assim, estes doentes podem regredir para anomalia da tolerância à glicose ou normoglicemia (concentração normal de glicose/açúcar no sangue) (Ministério da Saúde, 2011).

A fisiopatologia da DMT2 é complexa e envolve a combinação de múltiplas alterações nos mecanismos implicados na homeostasia da glicose sendo que as três

principais são a secreção reduzida de insulina, resistência periférica à insulina e produção hepática excessiva de glicose. Um dos componentes responsável pelo desenvolvimento da doença é a disfunção da célula B (Braunwald et al., 2006).

A Diabetes é uma doença em expansão sobretudo em países desenvolvidos, atingindo cada vez mais pessoas, sobretudo em idades mais jovens. Sabe-se contudo que há pessoas que têm maior probabilidade de desenvolver esta doença do que outras contribuindo para isso alguns factores de risco como, por exemplo: familiares próximos com diabetes, obesos ou todos os que se deixam engordar sobretudo na zona abdominal, quem tem tensão alta ou elevados níveis de colesterol no sangue, mulheres que tiveram diabetes na gravidez ou filhos com peso à nascença igual ou superior a 4 kg e os pacientes com doenças do pâncreas ou doenças endócrinas.

Em Portugal, para combater mais eficazmente esta doença foi criado um Observatório Nacional da Diabetes. Os resultados do relatório referentes ao ano de 2009 demonstram que entre 2008 e 2009 se verificou uma estabilização e redução do número de novos casos de diabetes, com uma variação de 1,9%. O Ministério da Saúde vai lançar um programa de gestão integrada da diabetes, o DiabGest que tem como finalidade desenvolver um modelo de integração na prestação de cuidados, na prevenção e controlo da DMT2 (Ministério da Saúde, 2011).

O objectivo principal no controlo da diabetes é reduzir todos os parâmetros glicémicos para valores tão perto do normal quanto for seguramente possível. Na Tabela 1 apresentam-se os objectivos glicémicos para o controlo clínico da Diabetes (estes valores não são apropriados para crianças e mulheres grávidas).

Tabela 1- Objectivos glicémicos para o controlo clínico da diabetes (Duarte, R., et al., 2007).

HbA1c	< 6,5%
Glicemia Pré –prandial (em jejum)	< 5.5 mmol/l (< 100 mg/dl)
Glicemia pós-prandial (às 2 horas)	< 7.8 mmol/l (< 140 mg/dl)

iii. Dados Epidemiológicos:

A DMT2 é vista como um grave problema a nível mundial pois tem forte impacto ao nível da morbilidade, mortalidade, qualidade de vida e custos de vida. A prevalência desta doença tem aumentado drasticamente reflectindo-se maioritariamente na população mais idosa, estando também associada à obesidade. Estima-se que em 2025, 350 milhões de pessoas estarão afectadas por esta doença (Horowitz et al., 2009). No nosso país, a prevalência da doença estimada pelo recente estudo PREVADIAB é de 11,7% na população entre os 20 e os 79 anos.

2. Tratamento da Diabetes tipo 2:

i. Diagnóstico da Diabetes tipo 2:

Os requisitos necessários para confirmação do diagnóstico diferem caso os sintomas do doente sejam graves com hiperglicemia elevada ou caso se trate de um doente assintomático com pequenas alterações nos valores da glicemia. Na Figura 1, estão os valores não padronizados (casuais ou aleatórios) no diagnóstico da diabetes.



Figura 1- Valores da glicemia não padronizados (casuais, aleatórios) no diagnóstico da diabetes em mmol l^{-1} (mg dl^{-1}) (Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2011).

No caso de se tratar de um doente com uma hiperglicemia grave detectada numa situação de stress agudo infeccioso, traumático ou outro, este diagnóstico não deve ser considerada como diagnóstico da diabetes. O diagnóstico num paciente assintomático nunca deve ser feito com base num único valor anormal de glicemia. Para o doente assintomático é essencial pelo menos mais um teste à glicose no sangue/plasma com resultado positivo, quer em jejum, ao acaso ou numa prova de tolerância à glicose oral (PTGO), que se realiza no laboratório, em certos casos, em adultos, em jejum e após a ingestão de 75 g de glucose com colheitas aos 30, 60, 120 e 180 minutos. Se estes testes não permitirem confirmação do diagnóstico de Diabetes Mellitus, é geralmente aconselhável manter vigilância e fazer novos testes periodicamente até que o diagnóstico seja claro. Durante muitos anos investigadores pensaram numa alternativa à determinação da glicemia ou à PTGO de forma a simplificar o diagnóstico de Diabetes Mellitus. Pensou-se que a hemoglobina glicosilada (HbA1c), forma de hemoglobina presente naturalmente nos eritrócitos humanos que é útil na identificação de altos níveis de glicémia durante períodos prolongados, poderia ser essa alternativa, pois reflecte o

valor médio da glicemia num período de algumas semanas mas, não está disponível em algumas partes do mundo.

ii. Tratamento e Alterações baseadas no estilo de vida:

A DMT2 surge frequentemente na idade adulta e o seu tratamento, na maioria dos casos, consiste na adopção de uma dieta alimentar com restrições ao nível dos doces e açúcares ingeridos, por forma a normalizar os níveis de açúcar no sangue. É recomendada a prática de actividade física regular. Caso não consiga controlar a diabetes através de dieta e exercício físico regular, o doente deve recorrer a medicação específica e, em certos casos, ao uso da insulina. Neste caso deve consultar sempre o seu médico. Os medicamentos usados no tratamento deste tipo de diabetes são geralmente fármacos que actuam no pâncreas, estimulando a produção de insulina (Ministério da Saúde, 2011). Em doentes com Diabetes, o médico terá que incentivar a alguns cuidados continuados a que o doente terá que recorrer ao longo da sua vida, entre eles estão: automonitorização da glicemia (frequência individualizada), determinação de hemoglobina glicosilada (HbA1c) (2 - 4x / ano), educação do doente na gestão da diabetes (anualmente), terapia e educação de nutrição médica (anual), exame oftalmológico (anual), exame dos pés (1-2x/ano por médico; diariamente pelo doente), rastreio de nefropatia diabética (microalbumina urinária anual), medição da tensão arterial (trimestralmente), lipidograma (anual), imunização gripe/pneumocócica e considerar a introdução da terapia com aspirina. (Braunwald et al., 2006). Na Figura 2 estão descritas as complicações de saúde associadas à Diabetes Mellitus.

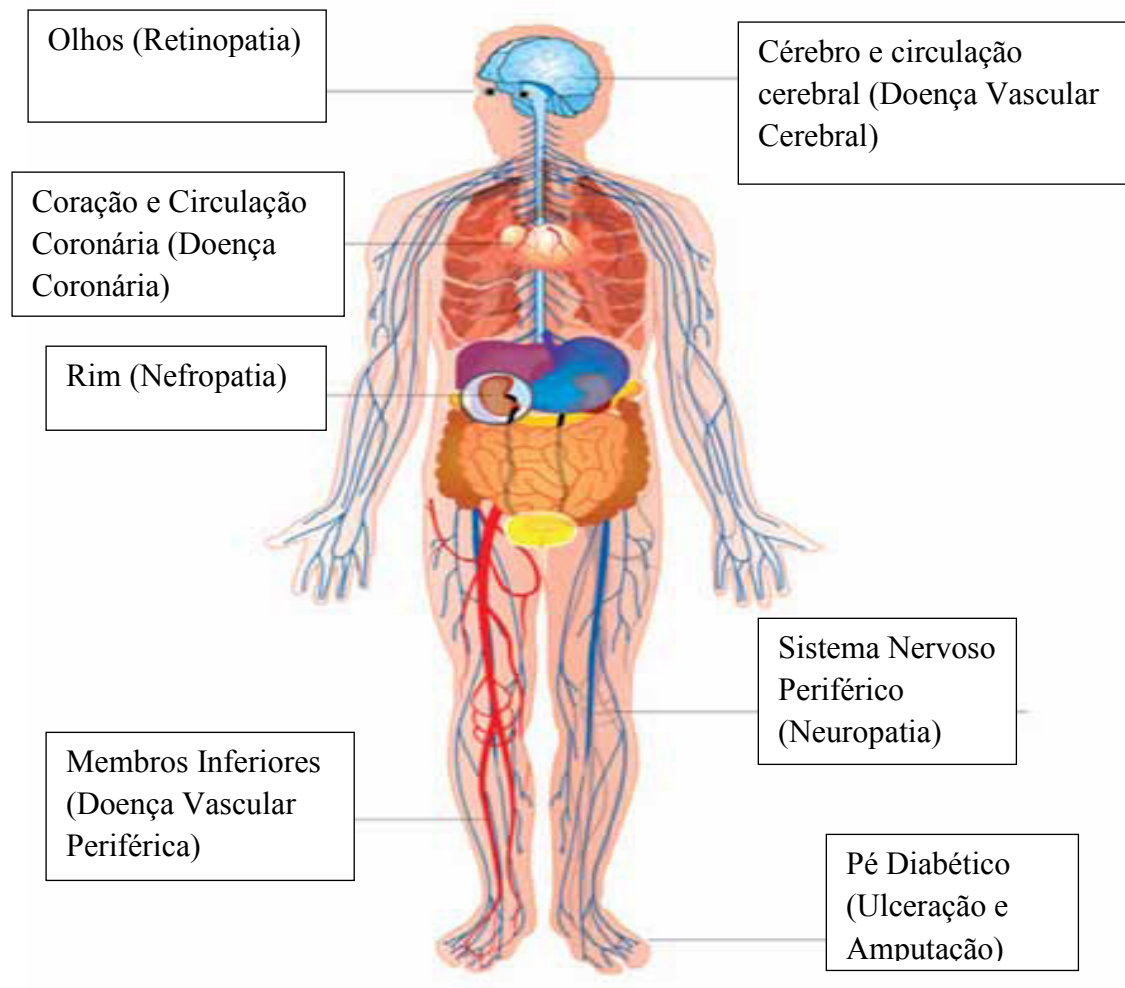


Figura 2- Complicações de saúde associadas à Diabetes Mellitus (International Diabetes Federation, 2011).

iii. Antidiabéticos orais:

Existe uma série de fármacos que podem ser utilizados para controlar a glicemia e que actuam de forma diferente da insulina. A maioria dos agentes farmacológicos para o tratamento da DMT2 é utilizada há várias décadas e apesar da sua eficácia estar comprovada, existem limitações à sua acção devido à elevada frequência de efeitos adversos (hipoglicemia, efeitos gastrointestinais, edema, aumento de peso), dificuldade em manter um controlo glicémico adequado a longo prazo e também o facto de existir uma maior percentagem de doentes com menor tolerância à administração de fármacos, tais como doentes idosos, insuficientes renais ou com insuficiência cardíaca. Apesar do

tratamento adequado, os níveis de glicose e de hemoglobina glicosilada (HbA1c) aumentam com o passar do tempo, reflectindo a deterioração progressiva da função da célula B (Blicklé et al., 2007).

A terapia de combinação com altas doses de metforminas, sulfonilureias, tiazolidinedionas e insulina foi associada a um aumento da taxa de mortalidade cardiovascular, possivelmente devido às crises hipoglicémicas que estes agentes hipoglicemiantes orais causam. As metforminas e tiazolidinedionas diminuem a resistência à insulina e a produção hepática de glicose mas, estão contra-indicadas em pacientes diabéticos que tenham uma disfunção renal e / ou cardíaca significativa (Horowitz et al., 2009).

Na Tabela 2 estão resumidas algumas características dos agentes hipoglicemiantes orais disponíveis (Duarte, A., et al., 2007).

Tabela 2- Principais características dos hipoglicemiantes orais disponíveis (Duarte et al., 2007).

Intervenções	Redução de HbA1c (%)	Modo de acção	Vantagens	Desvantagens
Metformina	1,5	Diminui a produção hepática de glicose	Efeito neutro no peso, barata	Efeitos gastrointestinais, acidose láctica (muito rara)
Sulfonilureias	1,5	Estimulam a secreção de insulina	Baixo custo	Aumento de peso, hipoglicemia
Glitazonas	0,5-1,5	Melhoram a sensibilidade à insulina	Melhoram o perfil lipídico e podem reduzir risco de enfarte do miocárdio (pioglitazona)	Retenção de fluidos, aumento de peso, preço elevado,
Inibidores α-glucosidases	0,5-0,8	Atrasam a absorção intestinal de glicose	Efeito neutro no peso	Efeitos gastrointestinais, múltiplas doses, preço
Meglitinidas	1-1,5	Estimulam a secreção de insulina	Duração acção curta, menor risco de hipoglicemia	Necessitam de ser tomadas com a refeição, preço elevado
Insulina	1,5-2,5	Estimula a captação periférica de glicose e diminui a produção hepática de glicose	Sem dose limite, barata, melhora o perfil lipídico	Injecções, monitorização, hipoglicemia, aumento de peso

iv. Insulinas:

A insulina é usada no tratamento dos doentes diabéticos. Trata-se de uma hormona hipoglicemiante que é segregada pelas células B dos ilhéus de Langerhans do pâncreas. Esta obtém-se de três formas: a partir do pâncreas do porco, através da modificação química da insulina do porco ou pela obtenção de insulina recorrendo à tecnologia do DNA recombinante. Neste momento em Portugal só se comercializa insulina igual à insulina humana permitindo assim uma enorme segurança no que concerne a reacções alérgicas, sendo esta produzida com recurso a técnicas de engenharia genética.

Os doentes com DMT1 devem usar combinações de preparações de insulina com diferentes tempos de início de acção e duração (Tabela 3).

Tabela 3- Farmacocinética das preparações de insulina (Braunwald et al., 2006).

Preparação	Início,h	Pico,h	Duração de acção,h
Acção Rápida			
Lispro	< 0,25	0,5-1,5	3-4
Insulina aspart	< 0,2-0,3	0,67-0,83	1-3
Regular	0,5-1,0	2-3	3-6
Acção Intermédia			
NPH	2-4	6-10	10-16
Lenta	3-4	6-12	12-18
Acção Prolongada			
Ultralenta	6-10	10-16	18-20
Glargina	4		24
Combinações			
75/25-75% lispro, 25% Lispro	protamina 0,5-1	Duplo	10-14
70/30-70% protamina, 30% aspart	aspart 0,5-1	Duplo	10-16
70/30-70% NPH, 30% regular			

v. Novas abordagens Terapêuticas:

Muito depois da descoberta da insulina, em meados de 1932, um investigador defendeu que uma substância, produzida no intestino superior, denominada incretina, tinha a capacidade de causar hipoglicemia sem estimular a secreção pancreática exócrina, sugerindo que esta fosse utilizada no tratamento da DMT2 (La Barre, 1932).

Apesar do tratamento precoce e agressivo da DMT2 com combinações de múltiplas drogas é difícil o controlo glicémico devido à perda progressiva da função das células B. Existem duas novas estratégias destinadas a combater a disfunção das células B, que são os análogos do GLP-1 e os inibidores da DPP-4 devido à obesidade e o risco de hipoglicemia serem dois factores principais da condição da DMT2 e estes agentes melhoram a perda de peso sem causar hipoglicemia neste tipo de pacientes (Horowitz et al., 2009).

II. Terapêuticas baseadas nas incretinas:

1. Descoberta das incretinas:

A primeira hormona incretina isolada em 1970 por três investigadores Brown, Mutt e Pederson foi a “Glucose-dependent insulintropic polypeptide” (GIP) que é uma hormona de 42-aminoácido produzida pelas células K na zona proximal do intestino delgado. A segunda foi isolada em 1985 por Schmidt, Siegel e Creutzfeldt e denominada “Glucagon-like peptide 1” (GLP-1), que é um péptido de 30-aminoácido sintetizado e secretado pelas células L do íleo e cólon (La Barre, 1932; De Léon, 2006).

As incretinas são definidas como hormonas intestinais que são lançadas em resposta à ingestão de nutrientes. O “efeito incretina” é causado principalmente devido à libertação pelo tracto gastrointestinal de hormonas capazes de potenciar a secreção da insulina de uma forma dependente da glucose. Essas hormonas foram denominadas incretinas e acredita-se que façam parte integrante do eixo enteroinsular, que consiste na combinação e interligação de substratos do pâncreas endócrino, impulsos nervosos e hormonas secretadas em resposta à ingestão oral de nutrientes (Holst e Gromada, 2004).

Ao longo do período de 2006 a 2007, uma terapêutica totalmente nova, denominado por terapias baseadas em incretinas foi introduzida no mercado dos Estados Unidos da América e da Europa para o tratamento da DMT2. Essas incretinas dividem-se em dois grupos: miméticos da incretina e potenciadores das incretinas. Os miméticos das incretinas são preparações peptídicas injectáveis com acções semelhantes às das hormonas incretinas naturais enquanto os potenciadores das incretinas são administrados por via oral e são agentes que inibem a degradação das hormonas incretinas do corpo, aumentando consequentemente as suas concentrações plasmáticas e acções biológicas (Deacon et al., 2007).

Em seres humanos saudáveis a homeostase da glicose em jejum é regulada pela interacção da insulina e glucagon que controla posteriormente a libertação de glicose hepática bem como a captação de glicose periférica. (Juris e Meier, 2009).

i. GIP e GLP-1:

Através de estudos soube-se que a hormona incretina GIP é secretada pelas células K do intestino delgado, enquanto a hormona incretina GLP-1 é produzida principalmente nas células L enteroendócrinas localizadas no intestino distal mas também nas células α pancreáticas e em neurónios de diferentes áreas cerebrais (Figura 3). O GIP e o GLP-1 são degradados em metabolitos inactivos pela enzima dipeptidil-peptidase IV (DPP-IV) explicando assim a semi-vida plasmática muito curta destas hormonas (GIP: 5-7 minutos; GLP-1: 1-2 minutos) (Deacon et al., 2005). O GIP promove o armazenamento de energia através de acções directas sobre o tecido adiposo e aumenta a formação óssea através da estimulação da proliferação dos osteoblastos e inibição da apoptose. O GLP-1 exerce acções glicoreguladoras através da desaceleração do esvaziamento gástrico, promovem a saciedade e a activação sustentada do receptor do GLP-1 está associada à perda de peso (Baggio e Drucker, 2007).

As hormonas GIP e GLP-1 são libertadas pelo intestino delgado após ingestão de alimentos, aumentando a estimulação da glucose e da secreção de insulina (acção das incretinas). A DDP-4 converte rapidamente as hormonas GIP e GLP-1 nos seus metabolitos inactivos. A inibição da DPP-4 impede a degradação da actividade do GIP e

do GLP-1, melhorando assim a ação das incretinas (Figura 4) (Baggio e Drucker, 2007).

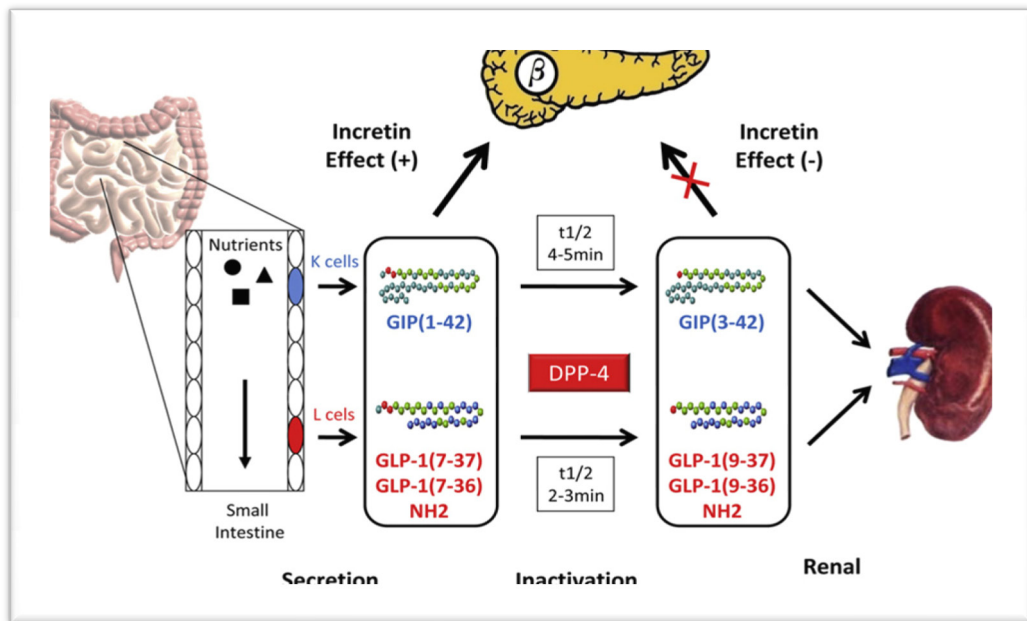


Figura 3- Secreção e Metabolismo do GIP e GLP-1 (Seino e Yabe, 2011).

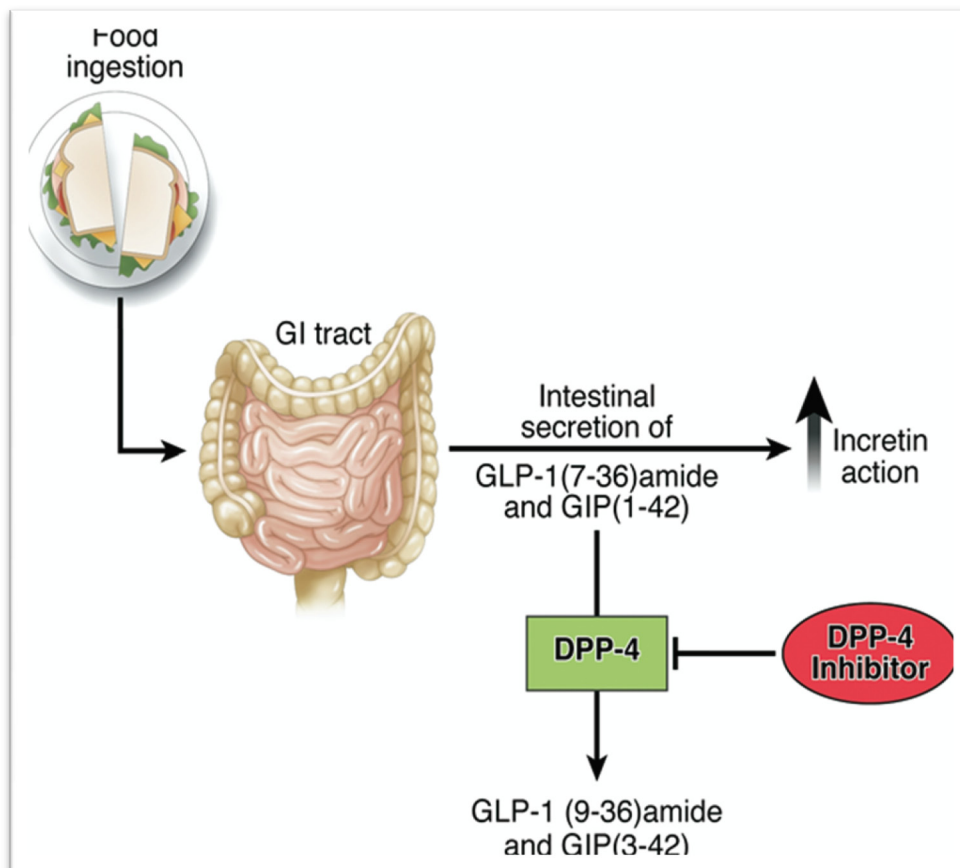


Figura 4- Funcionamento do GIP e GLP-1 (Baggio e Drucker, 2007).

Podem ser associadas várias funções biológicas ao GIP e ao GLP-1. O GIP actua directamente sobre o pâncreas endócrino, osso, gordura, tracto gastrointestinal e cérebro. Enquanto o GLP-1 actua directamente sobre o pâncreas endócrino, tracto gastrointestinal, coração e cérebro (Figura 5) (Seino e Yabe, 2011).

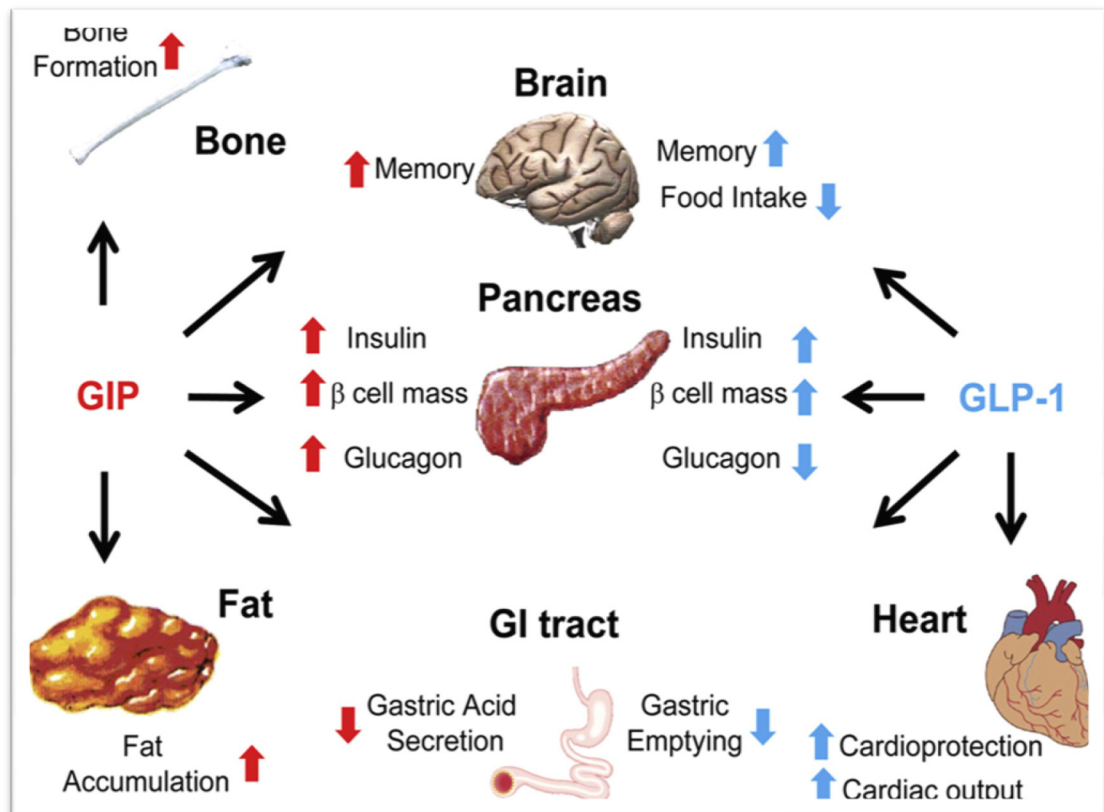


Figura 5- Funções Biológicas do GIP e GLP-1 (Seino e Yabe, 2011).

ii. Efeito incretina:

O efeito incretina em indivíduos com DMT2 é muito reduzido, especulando-se que poderá estar relacionado com o aparecimento de hiperglicemia nestes pacientes devido a defeitos na secreção e acção insulínica das duas principais hormonas incretinas GIP e GLP-1. No entanto a secreção e acção de GIP e GLP-1 está relativamente inalterada em indivíduos com tolerância normal à glucose com elevado risco de diabetes tipo 2 e é também detectado uma diminuição do efeito incretina noutros tipos de diabetes, contrariando o primeiro raciocínio.

Durante muitos anos a resistência à insulina foi considerada a principal causa de diabetes tipo 2 mas, hoje em dia há evidências de que o número de células B em pacientes diabéticos é reduzida, originando uma insuficiente secreção de insulina.

O efeito incretina foi testado usando a técnica de “clampisoglycaemic”, que consiste em avaliar a sensibilidade à insulina e a função das células B, em pacientes com diabetes tipo 2 com um controlo de indivíduos saudáveis. Ao contrário de indivíduos saudáveis não houve alterações significativas nas concentrações de peptídeo C (marcador de secreção de insulina), entre os experimentos com a administração de glicose oral e intravenosa em pacientes diabéticos tipo 2, significando que o efeito incretina foi nulo ou muito reduzido em tais indivíduos. Várias especulações surgiram acerca dos defeitos na secreção ou acção do GIP e GLP-1 poderem ser, em parte, responsáveis pelo desenvolvimento de diabetes tipo 2 (Juris e Meier, 2009).

O efeito das incretinas no metabolismo da glucose está sintetizado na Tabela 4.

Tabela 4- Acção das Incretinas no metabolismo da Glucose.

ALTERAÇÕES NA DMT2	ACÇÃO DAS INCRETINAS
Secreção de Insulina e ausência de resposta bifásica pós-prandial	Restauração do efeito insulínico dependente da glucose e a resposta da primeira fase
Hiper glucagonemia	Supressão da secreção de glucagon
Regulação defeituosa contra a hipoglicemia	Secreção do glucagon e perda do efeito insulínico quando a glucose plasmática é baixa
Redução do número de células B e conteúdo de insulina	Aumento da síntese de pró-insulina, possível aumento do número de células B ou diferenciação das ilhotas precursoras das células nas células B
Apoptose acelerada nas células B	Possível inibição da toxina que induz a apoptose nas células B
Esvaziamento gástrico normal, lento ou rápido	Desaceleração do esvaziamento gástrico
Ingestão de energia hipercalórica, obesidade	Supressão do apetite, aumento da saciedade e perda de peso

2. Agonistas do GLP-1/ Análogos do Glucagon:

i. Exenatide:

O Exenatide (Byetta ®; Eli Lilly and Co.) (Horowitz et al., 2009) é um peptídeo de 39 aminoácidos estruturalmente idêntico à exendin-4 que foi isolado da saliva de um animal e que contém algumas propriedades do GLP-1 (Doyle et al., 2005). Liga-se mais facilmente aos receptores do GLP-1 e é resistente à degradação pela enzima DPP-4 conferindo-lhe uma maior duração de efeito.

Em 2005, foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) o uso do Exenatide sob a forma de injectável como uma terapia auxiliar para pacientes com DMT2 que não conseguiram controlar a glicemia através da terapia baseada com metforminas em combinação com sulfonilureias e / ou tiazolidinedionas. Está actualmente disponível nos Estados Unidos, Austrália e vários países asiáticos.

O Exenatide é resistente à clivagem pelo DPP-4 e tem um tempo de semi-vida em humanos de cerca de 3,5 a 4 horas após administração de injeção subcutânea e um pico de acção 2-3 horas após injeção (Kim et al., 2005). O Exenatide administrado duas vezes ao dia, antes do pequeno-almoço e antes do jantar, diminui a glicose durante um período de 5 a 7 horas e afecta maioritariamente a excursão glicémica pós-prandial, com efeitos apenas na hiperglicemia do almoço e na glucose do sangue em jejum (Kim et al., 2005 e Bicsak et al., 2003). Os principais efeitos secundários são dependentes da dose administrada por injeção subcutânea. Logo, recomenda-se o início de tratamento com 5 mg duas vezes ao dia durante 1 mês e mais tarde aumentar para 10 mg duas vezes ao dia (Kim et al, 2005).

O Exenatide é contra-indicado em pacientes com estágio avançado de doença renal visto ser eliminado pelos rins (Horowitz et al., 2009).

O Exenatide tem sido estudado em monoterapia bem como em combinação com antidiabéticos orais. Pacientes com DMT2 foram sujeitos durante 4 semanas a uma dose de 5 mg duas vezes ao dia, seguido de 10 mg durante 26 semanas, obtendo-se uma redução da média em HbA1c (- 1%), glicemia em jejum (-1 mmol / L) e peso (-3Kg), em comparação com o placebo onde as reduções não foram significativas (Fineman et al., 2007).

Outros três estudos realizados durante 30 semanas compararam a eficácia e tolerabilidade do Exenatide na quantidade de 5 ou 10 mg em combinação com metformina (Baron et al., 2005), sulfonilureias (Baron et al., 2004) ou ambas (Kendall et al., 2005) em pacientes com DMT2 com HbA1c entre 7,5% e 11% e massa corporal (IMC) entre 27 e 45 kg / m² que estavam a ser inadequadamente controlados com metformina e / ou sulfonilureias. O uso do Exenatide na concentração de 10 mg reduziu a HbA1c em 0,8% a 1,0% e cerca de 40% dos pacientes obtiveram uma redução de HbA1c menor ou igual a 0,7%, redução de cerca de 1,5 mmol da glicemia e uma perda de peso de cerca de 1,4 kg (Amori et al., 2007). Num estudo aberto de cerca de 52 semanas em pacientes com peso excessivo, indicaram que o Exenatide tem efeito benéfico no controlo glicémico: 50% desses pacientes reduziram o HbA1c em 7% e a perda de peso média rondou os 4,4kg após 82 semanas (Blonde et al., 2006). A função pancreática das células B melhorou em 20% dos pacientes que foram tratados com o Exenatide, quando comparado com pacientes tratados com placebo (Duran et al., 2007).

Concluiu-se que o Exenatide parece não ser inferior à insulina para controlo glicémico e tem a vantagem de causar perda de peso em doentes com DMT2 obesos.

O Exenatide LAR, que é uma forma de libertação prolongada, tem sido desenvolvido para ser administrado uma vez por semana por via subcutânea, mas ainda não foi comercializado. Num ensaio de 15 semanas com pacientes com DMT2 bem controlados por metformina ou dieta e exercício físico, o Exenatide LAR na concentração de 2 mg / semana reduziu a média de HbA1c em 1,7%, a glicemia em jejum em cerca de 2 mmol / L e o peso em cerca de 3,8 Kg (Kim et al., 2007). Por outro lado, em pacientes com DMT2 controlados não tão eficientemente com dieta e exercício físico ou tratados com antidiabéticos orais, esta dose de Exenatide LAR obteve reduções comparáveis em HbA1c, glicemia em jejum e peso após 30 semanas de tratamento, com uma incidência reduzida em efeitos adversos como náuseas e outros problemas gastrointestinais (Buse et al., 2008).

O Exenatide LAR pode produzir efeitos menores nas excursões de glicose pós-prandial devido ao esvaziamento gástrico ser menor do que a toma de Exenatide duas vezes ao dia.

Isto pode sugerir que a activação contínua do receptor GLP-1 retarde o esvaziamento gástrico mais lentamente do que a exposição repetida. O Exenatide LAR

poderá ser uma alternativa útil para pacientes que são menos tolerantes a injeções frequentes embora o seu lugar na terapia continue a ser determinado (Horowitz et al., 2009).

Outros estudos clínicos com o Exenatide em monoterapia ou em combinação realizados por alguns investigadores estão descritos resumidamente na Tabela 5.

Tabela 5- estudos clínicos com o Exenatide (Madsbad, 2009).

Referências	Composto	Dose Diária	n	Duração (semanas)	Outro tratamento	HbA1c	Efeitos Glucose	Efeitos Peso
Bicsak et al., 2003	Exenatide	0,08	109	4	SU e / ou MET	-1,1%	-	-
	Exenatide	0,08		4		-0,7%	-	-
	Exenatide	0,08		4		-1,0%	-	-
	Placebo			4		-0,3%	-	-
Buse et al., 2004	Exenatide	5	377	30	SU	-0,46%	-0,3mM	-0,9kg
	Exenatide	10		30	SU	-0,86%	-0,6mM	-1,6kg
	Placebo			30	SU	+0,12%	+0,4mM	-0,6kg
Kendall et al., 2005	Exenatide	5	733	30	MET+SU	-0,6%	-0,5mM	-1,6kg
	Exenatide	10		30	MET+SU	-0,8%	-0,6mM	-1,6kg
	Placebo			30	MET+SU	+0,2%	+0,8mM	-0,9kg
DeFronzo et al., 2005	Exenatide	5	336	30	MET	-0,40%	-0,4mM	-1,6kg
	Exenatide	10		30	MET	-0,78%	-0,6mM	-2,8kg
	Placebo			30	MET	+0,08%	+0,8mM	-0,3kg
Duran GS et al., 2007	Exenatide	10	233	16	TZD+MET(80%)	-0,9%	-1,6mM	-1,8kg
	Placebo				TZD+MET(80%)	+0,1%	+0,1mM	-0,2kg
Heine et al., 2005	Exenatide	10	551	26	MET+SU	-1,1%	-1,4mM	-2,3kg
	Glargine			26	MET+SU	-1,1%	-2,9mM	+1,8kg
Duran S et al., 2007	Exenatide	10	501	52	MET+SU	-1,0%	-1,8mM	-2,5kg
	Insulina bifásica			52	MET+SU	-0,9%	-1,7mM	+2,9kg
Kim et al., 2007	Exen LAR	0,8mg/sem	45	15	MET OU DIETA	-1,4%	-2,4mM	0,0kg
	Exen LAR	2,0mg/sem		15	MET OU DIETA	-1,7%	-2,2mM	-3,8kg
	Placebo			15	MET OU DIETA	+0,4%	+1,0mM	0,0kg

Exen LAR: Exenatide LAR; MET: metformina; SU: sulfonilureia; TZD: tiazolidinediona

ii. Liraglutide:

O Liraglutide tem cerca de 97% de homologia com o GLP-1 e contém uma acção mais longa do que o Exenatide devido a estar anexado a um ácido gordo livre derivativo que aumenta a ligação não covalente à albumina e o torna mais resistente à

degradação pela enzima DPP-4, que diminui a eliminação renal e a absorção através de injeção cutânea (Knudsen et al., 2003). Pode ser administrado uma vez ao dia devido ao seu tempo de semi-vida ser de cerca de 12 horas (Huusfeldt et al., 2002), enquanto que o seu início de acção é mais lento do que o do Exenatide e é eficaz e bem tolerado em doses até 1,9 mg / dia (Le-Thi, et al., 2007; Irie et al., 2008).

O Liraglutide foi recomendado para autorização de comercialização sob o nome comercial de Victoza ®; Novo Nordisk, como tratamento em combinação com metformina e / ou metformina + tiazolidinediona em pacientes com DMT2 não controlada, pelo comité de Medicamentos para uso Humano, sob a Agência Europeia de Medicamentos, com autorização final de comercialização em Junho de 2009 (Horowitz et al., 2009).

O Liraglutide melhora o controlo glicémico e aumenta a secreção de insulina em resposta a cargas de hidratos de carbono. Os efeitos sobre o esvaziamento gástrico ou apetite não foram observados até agora, apesar da sua eficácia na redução do peso corporal.

Num estudo de 14 semanas usando o Liraglutide em monoterapia observou-se uma redução no HbA1c, na glicemia em jejum e no peso, com aumento da proporção de doentes que atingiram uma diminuição do HbA1c em cerca de 7% em comparação com o placebo num ensaio clínico de fase 2 com pacientes com um controlo menor da dieta ou com um antidiabético oral (Le-Thi et al., 2007). Os melhores efeitos foram observados com uma dose diária de 1,9 mg.

Numa terceira fase o programa Efeito do Liraglutide e Acção em Diabetes (LEAD) investigou os efeitos do Liraglutide em monoterapia ou em combinação com várias antidiabéticos orais. Um estudo de 52 semanas usando o Liraglutide em monoterapia demonstrou que numa concentração de 1,2 mg e 1,8 mg por dia levou a maiores reduções na HbA1c e na glicose em jejum do que a terapia com Glimepirida na concentração de 8 mg por dia (Garber et al., 2009). Além disso, a média de peso perdida com o Liraglutide foi de cerca de 2 kg, comparativamente com o ganho de peso que foi observado com o glimepirida (cerca de 1 kg a mais), também se observou uma incidência menor de hipoglicemia no grupo de pacientes tratados com o Liraglutide do que com Glimepirida.

Num ensaio clínico de 26 semanas de comparação da eficácia e segurança do Liraglutide, Glimepirida e placebo, em combinação com metformina, concluiu-se que o Liraglutide obteve uma melhoria no controlo glicémico com perda de peso e uma menor incidência de hipoglicemia (Frid et al., 2009). Um outro estudo de dupla ocultação do Liraglutide em combinação com metformina e rosiglitazona de 26 semanas controlado por placebo, demonstrou que o Liraglutide quando combinado com metformina e rosiglitazona foi eficaz no controlo glicémico (Buse et al., 2009).

Outro estudo realizado também durante 26 semanas demonstrou que quando qualquer Liraglutide, placebo ou a rosiglitazona foi adicionada à glimepirida, o Liraglutide produziu as maiores reduções na HbA1c e da glucose em jejum e adicionando Liraglutide à glimepirida ocorreu uma estabilização do peso corporal. O efeito benéfico do Liraglutide no peso corporal foi também testado em doentes sujeitos a tratamento com metformina e glimepirida, que comparou a adição do Liraglutide (média de perda de peso de 1,8 kg) com a da insulina glargina (ganho de peso de 1,6 kg) (Russell-Jones et al., 2009), a perda de peso induzida pelo Liraglutide reflecte uma redução na massa visceral e subcutânea de gordura e aumento ligeiro da massa magra (Astrup et al., 2004).

Como se pode concluir, tal como o Exenatide, o Liraglutide é eficaz na melhoria e manutenção do controlo glicémico e na redução do peso corporal tanto em monoterapia como em combinação com antidiabéticos orais, tendo a vantagem de exigir apenas uma injeção por dia ao invés do Exenatide que exige duas (Horowitz et al., 2009).

Na Tabela 6 estão resumidos todos os estudos acima descritos com o Liraglutide.

Tabela 6- Estudos clínicos com o Liraglutide.

Referências	Composto	Dose Diária	Duração (Semanas)	Outro Tratamento	HbA1c	Peso
Le-Thi et al., 2007	Liraglutide	1,9 mg	14		Diminui	Diminui
Garber et al., 2009	Liraglutide	1,2mg			Diminui	-2kg
	Liraglutide Glimepirida	1,8mg 8mg	52		Diminui	+1kg
Frid et al., 2009	Liraglutide			Metformina		
	Glimepirida		26	Metformina	Diminui	Diminui
	Placebo			Metformina		
Buse et al., 2009	Liraglutide			Metformina		
				+ Rosiglitazona	Diminui	Diminui
Astrup et al., 2004	Liraglutide		26	Glimepiride	Diminui	Igual
	Placebo			Glimepiride	Diminui	
	Rosiglitazona			Glimepiride	Diminui	
	Liraglutide			Met +Glimep	Diminui	-1,8kg
	Insulina				Diminui	+1,6kg
	Glargina					

Glimep: Glimepiride; Met: metformina.

iii. Segurança e tolerabilidade dos Análogos do Glucagon:

Usando agonistas do GLP-1 como tratamento é raro acontecerem episódios de hipoglicemia comparativamente com o uso das sulfonilureias ou insulina, provavelmente devido a efeitos dependentes da glucose na secreção de insulina endógena. Comparando o placebo com o uso do Exenatide com metformina como terapêutica base, houve uma menor frequência de episódios de hipoglicemia, mas a incidência de hipoglicemia aumentou quando o Exenatide com sulfonilureia aumentou o controle glicêmico e diminuiu quando se diminuiu a dose de sulfonilureia quando administrada em conjunto com o Exenatide (Amori et al., 2007). Episódios de hipoglicemia grave são raros quando o Exenatide é utilizado em combinação com metformina ou tiazolidinediona (Baron et al., 2005).

Apenas cerca de 10% dos pacientes que tomam Liraglutide em monoterapia (Le-Thi et al., 2007) ou em combinação com metformina e / ou tiazolidinedionas (Buse et

al., 2009) relataram hipoglicemia. Mas, a percentagem de pacientes aumenta para 25% quando Liraglutide é adicionado a sulfonilureias (Frid et al., 2009).

Os efeitos adversos dos agonistas do GLP-1 são essencialmente gastrointestinais. Em geral, estes efeitos são mais observados nas primeiras oito semanas de tratamento, vindo a diminuir depois (Duran et al., 2007). Em ensaios clínicos cerca de 5% dos pacientes interromperam o tratamento devido a náuseas, vômitos, diarreia, anorexia e dor abdominal. Pode-se minimizar o risco do Exenatide induzir náuseas, aumentando progressivamente a dosagem (Baron et al., 2004). O Liraglutide está também associado a efeitos adversos gastrointestinais, náusea transitória de leve a moderada, que são dependentes da dose e ocorrem em 5% a 15% dos pacientes (Garber et al., 2009).

iv. Análogos do GLP-1 em desenvolvimento:

Novos agonistas do GLP-1 mostraram uma melhoria significativa no controle da glicemia em jejum e pós-prandial com menos efeitos adversos do que os compostos que são actualmente comercializados. O Albiglutide, um análogo do GLP-1 resistente à DPP-4 que é de administração semanal diminuiu os níveis de glicose em jejum e pós-prandial em indivíduos saudáveis e em pacientes com DMT2 (Boever et al., 2008; Boever et al., 2009). A frequência e a gravidade dos efeitos adversos gastrointestinais do Albiglutide eram comparáveis aos do placebo.

O Taspoglutide, outro análogo do GLP-1 administrado semanalmente em doses de 10 ou 20 mg em combinação com metformina durante 8 semanas em pacientes com DMT2, reduziu os valores de HbA1c de 0,9% para 1,2%, bem como o jejum e os níveis de glicose pós-prandial, com uma baixa incidência de hipoglicemia. A perda de peso foi também significativa, cerca de 2,8 kg, especialmente no grupo que recebeu a dose de 20 mg / semana (Balena et al., 2009).

3. Inibidores da DPP-4:

A DPP-4 está expressa em vários órgãos e também existe na circulação, numa forma solúvel. Esta enzima cliva o dipeptídeo n-terminal dos oligopeptídeos com acção preferencial quando o segundo aminoácido é a alanina ou a prolina. DPP-4 é eficiente e o tempo de semi-vida dos activos do GLP-1 é inferior a 2 minutos.

Os inibidores da DPP-4 aumentam a secreção de insulina e reduzem a secreção de glucagon, impedindo a inactivação do GLP-1, diminuindo assim os níveis de glicose. São activos oralmente e rapidamente absorvidos. A concentração máxima é observada entre 1 a 2 horas e a sua biodisponibilidade é superior a 80% após ingestão oral.

Os inibidores da DPP-4 aumentam os níveis de GLP-1 em jejum e prandial, diminuem a glicemia em jejum e prandial, melhoram a função das células B e Alfa na DMT2, aumentam o número de células B e aumentam a sensibilidade à insulina (Ahrén et al., 2009).

i. Sitagliptina:

A Sitagliptina (Januvia®, Merck and Co, Inc.) (Horowitz et al., 2009) é principalmente excretada pelos rins na sua forma inalterada logo, a insuficiência renal aumenta os seus níveis circulantes (Ahrén et al., 2009).

A Sitagliptina foi aprovada pela FDA em 2006 e depois pela União Europeia, Austrália e Ásia, numa dose única de 100 mg por dia, para promover o controlo glicémico em combinação com metformina e / ou sulfonilureia quando a dieta alimentar e o exercício físico em associação com antidiabéticos orais não são suficientes num adequado controlo glicémico (Horowitz et al., 2009).

A Sitagliptina em monoterapia, utilizada em pacientes com DMT2, comparativamente com o placebo, é mais eficaz na redução da HbA1c (até 1%) e na glicose em jejum (até 18 mg / dL) (Hanefeld et al., 2006).

A Sitagliptina (100 mg / dia) foi avaliada inicialmente em monoterapia em pacientes com DMT2 usando diferentes doses durante 12 semanas. No primeiro estudo (n=555) com uma HbA1c base de 7,7% a Sitagliptina reduziu o HbA1c em 0,56% (Hanefeld et al., 2007). No segundo estudo (n=743) foi avaliada a Sitagliptina (50 mg / dia) em pacientes com uma HbA1c base de 7,8%, resultando ao fim de 12 semanas numa redução do HbA1c de 0,8% (Sanchez et al., 2007). Num estudo de 18 semanas (n=521) usando Sitagliptina 100 mg / dia ou Sitagliptina 200 mg / dia em pacientes com HbA1c base de 8,1%, o HbA1c foi reduzido em 0,60% e 0,48% respectivamente (Hanefeld et al., 2006). Durante 24 semanas realizou-se outro estudo (n=741) em pacientes com HbA1c base de 8,0%, comparando Sitagliptina 100 mg / dia com Sitagliptina 200 mg / dia tendo-se registado uma diminuição no HbA1c de 0,8% e 0,9% respectivamente (Aschner et al., 2006).

Comparando a Sitagliptina 100 mg diários com o placebo, durante 24 semanas em pacientes com DMT2 já com metformina (Charbonnel et al., 2006; Feinglos et al., 2007) e pioglitazona (Andryuk et al., 2006) e quando adicionado a sulfonilureias (com ou sem metformina) (Fanurik et al., 2007), foram observados maiores benefícios no controlo glicémico. A metformina estimula a libertação de GLP-1, aumentando tanto a parte activa como a total dos níveis de GLP-1 em cerca de 2 vezes, mas, não actua como um inibidor de DDP-4 e tem um efeito sinérgico com a Sitagliptina para aumentar o GLP-1 activo em cerca de 4 vezes (Larson et al., 2007).

Durante 24 semanas (n=701) foi avaliada a eficácia da Sitagliptina (100 mg / dia) em combinação com metformina em pacientes com HbA1c de 8,0% obtendo-se uma redução de 0,65% nos valores de HbA1c em pacientes tratados com a combinação comparativamente com os tratados apenas com metformina (Charbonnel et al., 2006). Num outro estudo de 24 semanas (n=1091) avaliou-se a eficácia clínica da Sitagliptina (100mg/dia) em combinação com metformina (1 a 2 g / dia) versus Sitagliptina ou metformina em monoterapia em pacientes com HbA1c base de 8,8% tendo-se observado uma redução na HbA1c de 1,6% na terapia de combinação e uma redução de 2,1% na monoterapia (Feinglos et al., 2007).

Na avaliação da eficácia clínica da Sitagliptina (100 mg / dia) em combinação com metformina versus metformina em combinação com glipizide (20 mg / dia) em pacientes com HbA1c base de 7,5% (n=1172), a redução do HbA1c foi de cerca de

0,67% para ambas as terapias de combinação (Meininger et al., 2007). A Sitagliptina (100 mg / dia) foi também avaliada em combinação com metformina versus rosiglitazona (8 mg / dia) em combinação com metformina, em pacientes com inadequado controlo glicémico só com a terapia baseada na metformina, durante 18 semanas (n=273) e com um HbA1c base de 7,7%, tendo-se observado uma diminuição da HbA1c de 0,73% para a Sitagliptina e de 0,79% para a rosiglitazona, não havendo uma diferença significativa (Davies et al., 2008).

Durante 6 meses (n=353 e HbA1c base de 8,0%) avaliou-se a eficácia clínica da Sitagliptina (100 mg / dia) em combinação com pioglitazona (30 ou 45 mg / dia) versus pioglitazona em monoterapia, tendo-se verificado uma redução na HbA1c de 0,7% nos pacientes tratados com a terapia de combinação (Andryuk et al., 2006).

Outro estudo avaliou a eficácia clínica da Sitagliptina (100 mg / dia) em combinação com glimepiride versus Sitagliptina em combinação com glimepiride e metformina em 441 indivíduos com HbA1c base de 8,3% obtendo-se uma diminuição nos valores de HbA1c de 0,7% na terapia de combinação da Sitagliptina com glimepiride e de 0,9% na terapia tripla (Hermansen et al., 2007).

Ao contrário dos agonistas do GLP-1, a Sitagliptina não está associada a alterações no peso (Hanefeld et al., 2006). A Sitagliptina é então muito útil em terapia de combinação com antidiabéticos orais em pacientes com DMT2 que não estão acima do peso e recomenda-se o ajuste da dose de Sitagliptina em pacientes que tenham insuficiência renal (Bergman et al., 2007).

Na Tabela 7 estão resumidos todos os estudos acima descritos com a Sitagliptina.

Tabela 7- Estudos clínicos com a Sitagliptina.

Referências	Composto	Dose Diária	n	Duração (Semanas)	Outro Tratamento	HbA1c base	HbA1c
Hanefeld et al., 2006	Sitagliptina Placebo						Até - 1%
Hanefeld et al., 2007	Sitagliptina	100mg	555	12		7,7%	-0,56%
Sanchez et al., 2007	Sitagliptina	50mg	743	12		7,8%	-0,8%
Hanefeld et al., 2006	Sitagliptina	100mg 200mg	521	18		8,1%	-0,60% -0,48%
Aschner et al., 2006	Sitagliptina	100mg 200mg	741	24		8,0%	-0,8% -0,9%
Charbonnel et al., 2006	Sitagliptina Metformina	100mg	701	24	Metformina	8,0%	-0,65%
Feinglos et al., 2007	Sitagliptina Sitagliptina Metformina	100mg	1091	24	Met 1 a 2 g/dia	8,8%	-1,6% -2,1% -2,1%
Meininger et al., 2007	Sitagliptina metformina	100mg	1172		Metformina Glipizide(20mg)	7,5%	-0,67% -0,67%
Davies et al., 2008	Sitagliptina Rosiglitazona	100mg 80mg	273	18	Metformina Metformina	7,7%	-0,73% -0,79%
Andryuk et al., 2006	Sitagliptina Pioglitazona	100mg	353	6 meses	Pioglitazona (30/45mg)	8,0%	-0,7%
Hermansen et al., 2007	Sitagliptina Sitagliptina	100mg	441		Glimepiride Glim+Met	8,3%	-0,7% -0,9%

Glim: Glimepiride, Met: metformina.

ii. Vildagliptina:

A Vildagliptina (Galvus®, Novartis) (Horowitz et al., 2009) é na sua maioria metabolizada por hidrólise num composto inactivo que é excretado pela urina. Somente cerca de 20% da Vildagliptina é excretada na sua forma inalterada (Ahrén et al., 2009).

A Vildagliptina foi aprovada pela União Europeia em 2008 para ser usada em combinação com metformina e / ou tiazolidinedionas (50 mg duas vezes ao dia), ou com sulfonilureia (50 mg uma vez por dia) (Horowitz et al., 2009).

A Vildagliptina em monoterapia, comparativamente ao placebo, mostrou-se mais eficaz na redução da HbA1c (0,4% para 0,8%), em jejum (cerca de 10 a 20 mg /dl) e na glicose pós-prandial (Dejager et al., 2007). Outro estudo que compara a Vildagliptina na dose de 100 mg / dia (n=18) com um placebo (n=19) e uma HbA1c base de 7,2% mostra que a Vildagliptina reduz os níveis de HbA1c em 0,38% logo nas primeiras 4 semanas após o início do tratamento (Ahrén et al., 2004). Num estudo de 12 semanas que compara a eficácia da Vildagliptina na dose de 50 mg e de 100 mg por dia com o placebo, começando com uma HbA1c de 7,7% deu os seguintes resultados: a Vildagliptina (50 mg) reduz a HbA1c em 0,46%, a Vildagliptina (100 mg) reduz a HbA1c em 0,4 % e o placebo em 0,13% (Byiers et al., 2005).

Durante 12 semanas foi testada a Vildagliptina na dose de 25 mg 2 vezes ao dia com uma HbA1c base de 8,0%, resultando numa redução de HbA1c de cerca de 0,6% (Galbreath et al., 2006). Comparando a Vildagliptina (1 dose por dia de 100 mg) com Vildagliptina (2 doses por dia de 50 mg), durante 24 semanas em pacientes com DMT2 e com HbA1c base de 8,4%, o HbA1c reduziu cerca de 0,7 % com a dose dupla de 50 mg e cerca de 0,9 % com a dose única de 100 mg (Mills et al., 2007).

Num grande estudo (n=632), examinou-se a Vildagliptina 50 mg / dia, Vildagliptina 50 mg duas vezes ao dia e Vildagliptina 100 mg / dia comparativamente com placebo durante 24 semanas em pacientes com DMT2 e com uma HbA1c base de 8,4%. A Vildagliptina em qualquer uma das doses, reduziu a HbA1c entre 0,8% e 0,9% enquanto que o placebo reduziu em cerca de 0,3% (Dejager et al., 2007).

A comparação da Vildagliptina (50 mg duas vezes ao dia, n=519) com rosiglitazona (8 mg / dia, n=267) em pacientes com DMT2 e com uma HbA1c base de 8,7% mostrou haver uma redução de HbA1c de 1,1% com a Vildagliptina e de 1,3% com a rosiglitazona (Baron et al., 2007). Durante 52 semanas foi realizado um estudo de comparação da eficácia da Vildagliptina (50mg duas vezes ao dia, n=526) com a metformina (1g duas vezes ao dia, n=254) em pacientes com DMT2 e com HbA1c base de 8,7% verificando-se que a Vildagliptina reduziu o HbA1c em 1,0% e a metformina em cerca de 1,4% (Couturier et al., 2007).

O uso da Vildagliptina em combinação com a metformina foi testado em pacientes com HbA1c base de 7,8% durante um período de 12 semanas (n=107), tendo-se observado uma redução na HbA1c de 0,7% (Ahrén et al., 2004). A combinação de

Vildagliptina com pioglitazone mostrou-se mais eficaz na redução da glicose em jejum do que a Vildagliptina ou a pioglitazona sozinhos (Baron et al., 2007). A Vildagliptina mostrou um aumento de insulina e péptido C, mostrando melhorias na função das células B (Ahren et al., 2004; D'Allesio et al., 2009; Mari et al., 2008). A inibição da DPP-4 pela Vildagliptina não diminui o esvaziamento gástrico, talvez devido a uma elevação pouco significativa dos níveis de GLP-1 no plasma, comparativamente com a administração de agonistas do GLP-1 exógenos (Bock et al., 2008).

Um estudo de 24 semanas comparou a eficácia clínica da Vildagliptina (50 mg duas vezes ao dia, n=295) com pioglitazona (30 mg/ dia, n=281) em pacientes que já faziam terapia com metformina e que tinham um HbA1c base de 8,4% tendo-se verificado uma redução de HbA1c de 0,9% para a Vildagliptina e de 1,0% para a pioglitazona, não mostrando assim uma diferença significativa entre os grupos (Bolli et al., 2008).

Um estudo de 6 meses (n=463 e HbA1c base de 8,7%) comparou a eficácia da Vildagliptina (50 mg) em combinação com pioglitazona (45 mg) com Vildagliptina (100 mg) em combinação com pioglitazona (45 mg) e placebo com pioglitazona, obtendo-se os seguintes resultados: uma redução de HbA1c de 0,8%, 1,1% e 0,3% respectivamente (Baron et al., 2007).

Foi também realizado um estudo de 24 semanas (n=515, HbA1c base de 8,5%) que examinou a Vildagliptina (50 mg uma ou duas vezes por dia) versus placebo em combinação com glimepiride (4 mg / dia), resultando numa diminuição do HbA1c de 0,6% para a terapia da Vildagliptina 50 mg / dia e de 0,76% para a terapia da Vildagliptina 50mg duas vezes por dia (Banerji et al., 2008).

Quando se comparou a eficácia da Vildagliptina versus insulina num estudo realizado durante 24 semanas com pacientes com DMT2 avançado e com HbA1c base de 8,9%, obteve-se uma diminuição da HbA1c de 0,5% na terapia com Vildagliptina e de 0,2% na terapia com insulina (Albrecht et al., 2007). Na Tabela 8 estão resumidos todos os estudos acima descritos com a Vildagliptina.

Tabela 8- Estudos clínicos com a Vildagliptina.

Referências	Composto	Dose Diária	n	Duração (Semanas)	Outro Tratamento	HbA1c Base	HbA1c
Dejager et al., 2007	Vildagliptina						-0,4%
	Placebo						-0,8%
Ahrén et al., 2004	Vildagliptina	100mg	18			7,2%	-0,38%
	Placebo		19				(1 ^{as} 4 semanas)
Byiers et al., 2005	Vildagliptina	50mg		12		7,7%	-0,46%
	Vildagliptina	100mg					-0,40%
	Placebo						-0,13%
Galbreath et al., 2006	Vildagliptina	25mgx2		12		8,0%	-0,6%
Mills et al., 2007	Vildagliptina	100mg		24		8,4%	-0,9%
	Vildagliptina	50mgx2					-0,7%
Dejager et al., 2007	Vildagliptina	50mg	632	24		8,4%	-0,8%
	Vildagliptina	50mgx2					-0,8%
	Vildagliptina	100mg					-0,8%
	Placebo						-0,3%
Baron et al., 2007	Vildagliptina	50mgx2	519			8,7%	-1,1%
	Rosiglitazona	8mg	267				-1,3%
Couturier et al., 2007	Vildagliptina	50mgx2	526	52		8,7%	-1,0%
	Metformina	1gx2	254				-1,4%
Ahrén et al., 2004	Vildagliptina		107	12	Metformina	7,8%	-0,7%
Baron et al., 2007	Vildagliptina				Pioglitazona		+eficaz
Bolli et al., 2008	Vildagliptina	50mgx2	295	24	Metformina	8,4%	-0,9%
	Pioglitazona	30mg	281		Metformina		-1,0%
Baron et al., 2007	Vildagliptina	50mg	463	6meses	Pioglit 45mg	8,7%	-0,8%
	Vildagliptina	100mg			Pioglit 45mg		-1,1%
	Placebo						-0,3%
Banerji et al., 2008	Vildagliptina	50mg	515	24	Glimepiride	8,5%	-0,6%
	Vildagliptina	50mgx2			4mg		-0,76%
	Placebo						
Albrecht et al., 2007	Vildagliptina			24		8,9%	0,5%
	Insulina						-0,2%

Pioglit: pioglitazona.

iii. Saxagliptina:

A Saxagliptina é metabolizada no fígado num composto activo e ambos, tanto a Saxagliptina como o metabolito são excretados pelos rins (Ahrén et al., 2009).

Um estudo clinico avaliou a Saxagliptina em monoterapia em 5 doses diferentes de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg e 40 mg uma vez por dia versus placebo durante 12 semanas (n=338) em pacientes com HbA1c base de 7,9% concluindo-se que a Saxagliptina diminuiu o HbA1c entre 0,45% e 0,63%. Num estudo de 6 semanas usando Saxagliptina 100 mg/ dia (n=85), houve uma redução do HbA1c de 0,73% (List et al., 2008). Outro estudo de 24 semanas (n=401) que avaliou a eficácia da Saxagliptina a diferentes doses apresentou uma redução na hbA1c de 0,62% na dose de 2,5 mg / dia, 0,64% na dose de 5 mg / dia e de 0,73% na dose de 10 mg / dia (Aguilar-Salinas et al., 2008).

iv. Segurança e tolerabilidade dos inibidores da DPP-4:

Nem a Sitagliptina nem a Vidagliptina parecem aumentar o risco de hipoglicemia quando usadas em monoterapia ou em associação com metformina ou tiazolidinediona, embora a hipoglicemia de leve a moderada ter sido aumentada em cerca de duas vezes quando a Sitagliptina foi associada a sulfonilureia (Fanurik et al., 2007; Meininger et al., 2007).

v. Inibidores do DPP-4 em desenvolvimento:

Além da Saxagliptina, também a Alogliptina é um inibidor da DPP-4 que poderá estar disponível num futuro próximo. A Alogliptina em monoterapia é eficaz na redução da HbA1c e nos níveis de glicose em jejum e pós-prandial em pacientes com DMT2, em doses de 25 a 400 mg por dia.

Num estudo randomizado de 26 semanas, controlado com placebo a adição de Alogliptina com metformina melhorou a glicose em jejum sem aumento da incidência

de efeitos gastrointestinais ou hipoglicemia, melhorou o controlo glicémico e a função da célula B em combinação com pioglitazona ou insulina em modelos animais. A Saxagliptina reduziu a HbA1c e os níveis de glicose em jejum em pacientes com DMT2 e estudos sugerem que pode ser eficaz em combinação com metformina. Doses diárias de Alogliptina (12,5 mg a 25 mg) e de Saxagliptina (2,5 mg a 10 mg) diminuem os valores da HbA1c em cerca de 1%, sendo comparável à da Sitagliptina e Vildagliptina em doses de 50 a 100 mg por dia, mostrando maior potência (Horowitz et al., 2009).

4. Agonistas do GLP-1 Versus inibidores da DPP-4:

Actualmente no mercado existem o Exenatide e o Liraglutide como agonistas do GLP-1. O seu modo de acção baseia-se na resistência à degradação pela DPP-4 e são usados em combinação com metformina, sulfonilureias e tiazolidinedionas. A sua administração é exclusivamente subcutânea e reduzem a HbA1c em cerca de 1% a 1,5%. Melhoram a função das células B e diminuem o colesterol LDL, triglicérideos e aumentam o colesterol HDL, melhoram a função ventricular esquerda e a vasodilatação arterial. Têm baixo risco de hipoglicemia e favorecem a diminuição do peso. Como efeitos adversos, são frequentes os efeitos gastrointestinais e podem provocar pancreatites. Retardam o esvaziamento gástrico, efeito esse que se verifica melhor com o Exenatide.

Como Inibidores da DPP-4 existem no mercado actualmente a Sitagliptina e a Vildagliptina e Saxagliptina. O seu modo de acção baseia-se na inibição da degradação do GLP-1 e aumentam o nível de GLP-1 endógeno. Podem ser usadas em combinação com metformina e / ou tiazolidinedionas e / ou sulfonilureias. A sua administração é oral e diminui os níveis de HbA1c em cerca de 0,5% a 1,0%. Melhoram a função das células B, promovem a diminuição do colesterol, LDL, triglicérideos e aumentam os valores de HDL. Têm baixo risco de hipoglicemia não promovem aumento nem diminuição do peso corporal, os efeitos gastrointestinais são raros, não provocam efeitos a nível do esvaziamento gástrico e como efeitos adversos podem provocar nasofaringites e dores de cabeça. As diferenças acima descritas sobre os agonistas do GLP-1 e dos Inibidores da DPP-4 estão sintetizadas na Tabela 9 (Horowitz et al., 2009).

Tabela 9- Comparação dos agonistas do GLP-1 com os inibidores da DPP-4 (Horowitz et al., 2009)

	Agonistas do GLP-1	Inibidores da DPP-4
Mercado	Exenatide e Liraglutide	Sitagliptina e Vildagliptina
Modo de acção	Resistência á degradação pela DPP-4	Inibem a degradação de GLP-1
Combinação	Met + SU+TZD	MET e / ou TZD e / ou SU
Administração	Injecção subcutanea	Oral
Redução na HbA1c	Entre 1% e 1,5%	Entre 0,5% e 1,0%
Função das células B	Melhora	Melhora
Benefícios extraglicémicos	Diminui colesterol, LDL, TG Aumenta HDL, função ventricular esquerda e a vasodilatação arterial	Dimini o colesterol, LDL, TG Aumenta HDL.
Hipoglicemia	Baixo risco	Baixo risco
Peso	Reduz	Mantém
Efeitos GI	Frequentes	Raros
Esvaziamento Gástrico	Diminui	Sem efeito
Outros efeitos adversos	Pancreatites	Nasofaringites e dores de cabeça

Met: metformina; SU: sulfonilureia; TZD: tiazolidinediona.

III. Discussão:

O tratamento da DMT2 começa por se basear numa alimentação cuidada e na prática de exercício físico. Muitas vezes, esta abordagem não é suficiente e recorre-se a antidiabéticos orais como metforminas, sulfonilureias ou tiazolidinedionas. Com o avançar dos anos e depois de muitas pesquisas, chegou-se à conclusão que terapias baseadas nas incretinas seriam benéficas no controlo da DMT2. Apesar de serem relativamente recentes, os agonistas do GLP-1 e os inibidores da DPP-4 rapidamente demonstraram ser eficazes e seguros no tratamento da DMT2. São terapias bastante atractivas pois têm baixo risco de hipoglicemia e são benéficos ou neutros no peso corporal.

Os análogos do GLP-1, Exenatide e Liraglutide, que são administrados por injeção subcutânea, demonstraram ser eficazes tanto em monoterapia como em combinação com outros antidiabéticos orais. Vários ensaios clínicos comprovaram que o Exenatide e o Liraglutide melhoram significativamente o controlo glicémico e reduzem o peso em pacientes com DMT2. São geralmente bem tolerados, sendo que a maioria dos efeitos adversos registados foram gastrointestinais.

Os inibidores da DPP-4, Sitagliptina, Vildagliptina e Saxagliptina, que são de administração oral, demonstraram ser toleráveis e seguros tanto em monoterapia como em combinação com sulfonilureias, metforminas ou tiazolidinedionas, reduzindo a HbA1c em cerca de 0,6% a 1,1% e promovem também o controlo glicémico quando combinados com a insulina. Os inibidores da DPP-4 não estão associados a episódios de vômitos e náuseas, efeitos esses comuns nos análogos do GLP-1. Em alguns estudos foram descritas infecções ao nível do tracto respiratório, nasofaringites e cefaleias, apesar de a associação destes efeitos com os compostos não estar ainda estabelecida. A Saxagliptina mostrou ser tolerável e segura, apesar dos estudos com este composto serem ainda muito limitados.

Segundo o INFARMED, existem em Portugal fármacos antidiabéticos de administração oral e subcutânea. Os de administração oral são: acarbose, glibenclamida, glibenclamida + metformina, gliclazida, glimepirida, glimepirida + pioglitazona, glipizida, metformina, metformina + pioglitazona, metformina + Sitagliptina,

metformina + Vildagliptina, nateglinida, pioglitazona, Saxagliptina, Sitagliptina e Vildagliptina. Os de administração subcutânea são: Exenatide, Liraglutide e as insulinas.

Uma das desvantagens apontada aos injectáveis (exenatide e liraglutide) e os antidiabéticos orais mais recentes (Saxagliptina, Sitagliptina e Vildagliptina) é o elevado custo a eles associado. Os antidiabéticos orais mais antigos podem ser adquiridos a um menor custo, como por exemplo a metformina pode ser adquirida por 1,80 euros, enquanto os injectáveis chegam a atingir 127 euros e os antidiabéticos orais mais recentes custam em média 55 euros.

IV. Bibliografia:

Aguilar-Salinas, C.A., et alii. (2008). Once-daily saxagliptin monotherapy improves glycemic control in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 57(1), pp. A154.

Ahren, B., et alii. (2004). Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27, pp. 2874–2880.

Ahren, B., et alii. (2004). Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89, pp. 2078-2084.

Albrecht, D., et alii. (2007). Addition of vildagliptin to insulin improves glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50, pp. 1148-1155.

Amori, R. E., Lau, J. e Pittas, A. G. (2007). Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, pp. 2585–2589.

Andryuk, P.J., et alii. (2006). Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study, *Clinical Therapy*, Pp. 1556–1568.

Astrup, A., et alii. (2004). The effect of liraglutide, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, on glycemic control, body composition, and 24-h energy expenditure in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27, pp. 1915-1921.

Aschner, P., et alii. (2006). Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 29, pp. 2632-2637.

Balena, R., et alii. (2009). Treatment with the human once-weekly GLP-1 analogue taspoglutide in combination with metformin improves glycemic control and lowers body weight in patients with type 2 Diabetes Mellitus inadequately controlled with metformin alone: a double-blind placebo-controlled study. *Diabetes Care*, 32, pp. 1237–1243.

Banerji, M.A., et alii. (2008). Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 10, pp. 1047-1056.

Baron, A. D., et alii. (2005). Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28, pp. 1092–1100.

Baron, A. D., et alii. (2004). Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27, pp. 2628–2635.

Baron, A.D., et alii. (2004). Effectiveness of progressive dose-escalation of exenatide (exendin-4) in reducing dose-limiting side effects in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes, Metabolism, Research and Reviews*, 20, pp. 411-417.

Baron, M. A., et alii. (2007). Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care*, 30, pp. 217–223.

Baron, M. A., et alii. (2007). Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obesity & Metabolism*, 9, pp. 166–174.

Bergman, A.J., et alii. (2007). Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care*, 30, pp. 1862–1864.

Bicsak, T.A., et alii. (Agosto de 2003). Effect on glycemic controlo f exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26(8), pp. 2370-2377.

Blicklé, J.F., et alii. (2007). Type 2 Diabetes Mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutical perpectives. *Diabetes & Metabolism*, 33, pp. 231-244

Blonde, L., et alii. (2006). Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1c, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obesity & Metabolism*, 8, pp. 436–447.

Bock, G., et alii. (2008). The effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on gastric volume, satiation and enteroendocrine secretion in type 2 diabetes: a double-blind, placebo-controlled crossover study. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 69, pp. 737–744.

Boli, G., et alii. (2008). Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week randomized, double-blind study. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 10, pp. 82-90.

Bosi, E., et alii. (2007). Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care*. 30, pp. 890–895.

Brandle, M., et alii. (2009). On behalf of the LEAD-1 SU study group. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabetic Medicine*. 26, pp. 268–278.

Braunwald, E., et alii. (2006). *Harrison, Manual de Medicina*. Espanha. McGraw-Hill Companies.

Buse, J. B., et alii. (2008). DURATION-1 Study Group. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet*, 372, pp. 1240–1250.

Buse, J. B., et alii. (Novembro de 2004). Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27(11), pp. 2628–2635.

Buse, J.B., et alii. (2009). Efficacy and safety of the human GLP-1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 Diabetes Mellitus (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*. 32, pp. 1224-1230.

Byiers, S., et alii. (2005). Improved glucaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 7, pp. 692-698.

Charbonnel, B., et alii. (2006). Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care*, 29, pp. 2638–2643.

Couturier, A., et alii. (2007). Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA1c over 1 year in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, 24, pp. 955-961.

D'Alessio DA., et alii. (2009). Treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin improves fasting isletcell function in subjects with type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 94, pp. 81–88.

Davies, M.J., et alii. (2008). Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 10, pp. 959-969.

De León, D. D., et alii. (2006) Role of glucagonlike peptide-1 in the pathogenesis and treatment of Diabetes Mellitus. *The International Journal of Biochemistry and Cellular Biology*, 38, pp. 845-859.

De Boever, E.H., et alii. (2009). Safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of albiglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 mimetic, in healthy subjects. *Diabetes Obesity & Metabolism*. 11, pp. 498–505.

De Boever, E.H., et alii. (2008). Pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety and tolerability of albiglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 mimetic, in patients with type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 93, pp. 4810–4817.

Deacon, C.F. (2005). What do we know about the secretion and degradation of incretin hormones? *Regulatory Peptides*, 128, pp. 117-124.

Deacon, C.F., et alii. (2007). Glucagon-like peptide-1, glucose homeostasis and diabetes. *Trends in Molecular Medicine*, 14(4), pp. 161-168.

Dejager, S., et alii. (2007). Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 76, pp. 132–138.

Dejager, S., et alii. (2007). Vildagliptin in drug naïve patients with type 2 diabetes: a 24 week double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Hormone and Metabolic Research*, 39, pp. 218-223.

DeFronzo, R. A., et alii. (Maio de 2005) Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28(5), pp.1092–1100.

Doyle, M.E, et alii.(2005). In vivo biological activity of exendin (1-30). *Endocrine*. 27, pp. 1-9.

Duarte, A., et alii. (2007). Recomendações da Sociedade Portuguesa de Diabetologia para o Tratamento da Hiperglicemia e Factores de Risco da Diabetes Tipo 2. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 2(4), pp. 5-18.

Duarte, R., et alii. (2007). Recomendações da “International Diabetes Federation”(IDF) para o Tratamento da Hiperglicemia Pós-prandial. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 2(4), pp. 21-36.

Duran, G. S., et alii. (3 de Abril de 2007) The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 146(7), pp. 477–485.

Duran, S., et alii. (Fevereiro de 2007) A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia*, 50(2), pp. 259–267.

Faculdade de Medicina de Coimbra e Direcção Geral de Saúde. (2009). Estudo da Prevalência de Diabetes em Portugal- PREVADIAB.

Fanurik, D., et alii. (2007). Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 Diabetes Mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 9, pp. 733–745.

Fineman, M., et alii. (2007). The incretin mimetic exenatide as a monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technology Therapy*, 9, pp. 317–326.

Feinglos, M.N., et alii. (2007). Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 30, pp. 1979–1987.

Frid A., et alii. (2009). For the Lead-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 32, pp. 84–90.

Frid, A., et alii. (2009). Efficacy and safety comparison liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 32, pp. 83-90.

Garber, A., et alii. (2009). Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomized, 52-weeks, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*. 373, pp. 473-481.

Galbreath, E., et alii. (2006). Twelve-week monotherapy with DDP-4 inhibitor vildagliptin improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Hormone and Metabolic Research*, 387, pp. 423-438.

Gross, J.; Silveiro, S. P. (2004). Rotinas Diagnósticas em endocrinologia. *Porto Alegre, Artmed*.

Hanefeld, M., et alii. (2006). Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 49, pp. 2564–2571.

Hanefeld, M., et alii. (2007). Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl-peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes, *Current Medical Research and Opinion*, 23, pp. 1329-1339.

Heine, R. J., et alii. (18 de outubro de 2005) Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 143(8), pp. 559–569.

Hermansen, K., et alii. (2007). Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 Diabetes Mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 9, pp. 733-745.

Holst, J. J., Gromada, J. (2004) Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 287, pp. 199-206.

Horowitz, M., et alii. (2009). Incretin-based therapies: new treatments for type 2 diabetes in the new millennium. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 5, pp. 683-698.

Huusfeldt, P. O., et alii. (2002). The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new longacting GLP-1 derivative, in healthy men. *Diabetologia*. 45, pp. 195–202.

IDF Clinical Guidelines Task Force. (2006). *Global guideline for type 2 diabetes: recommendations for standard, comprehensive and minimal care. Diabetic Medicine*, 23, pp. 579-593.

INFARMED. [Em linha]. Disponível em <<http://www.infarmed.pt/prontuario/frameprimeiracapitulos.html>>.[Consultado em 22/10/2011].

International Diabetes Federation. [Em linha]. Disponível em <<http://www.idf.org/diabetesatlas/what-is-diabetes>>. [Consultado em 10/10/2011].

Irie, S., et alii. (2008). Tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oncedaily human GLP-1 analog liraglutide in Japanese healthy subjects: a randomised, double-blind, placebo-controlled dose-escalation study. *International Journal of Clinical Pharmacology Therapy*. 46, pp. 273–279.

Juris, J., Meier.(2009) The contribution of incretin hormones to the pathogenesis of type 2 Diabetes. *Best Practice and Research clinical Endocrinology and Metabolism*, pp. 433-441.

Kendall, D. M., et alii.(Maio de 2005) Effects of exenatide (exendin-4) on glyceimic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care*, 28(5), pp. 1083–1091.

Kim, D., et alii. (2007). Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 30, pp. 1487–1493.

Kim, D., et alii. (15 janeiro 2005). Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 Diabetes Mellitus. *American Journal of Health-system Pharmacy*, 62(2), pp. 173-181.

Knudsen, L.B., et alii. (2003). Plasma protein binding of NN2211, a long-acting derivative of GLP-1, is important for its efficacy. *Diabetes*, Pp. A321–A322.

La Barre, J. (1932). Sur les possibilités d'un traitement du diabète par l'incrétine. *Bull Acad R Med Belg*, 12, pp. 620-624.

Larson, P., et alii.(2007). Sitagliptin, a selective DPP-4 inhibitor, and metformin have complementary effects to increase active GLP-1 concentrations. *Diabetes*, 56, pp. A74.

Le-Thi, T., et alii. (2007). Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide 1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 30, pp. 1608-1610.

List, J.F., Rosenstock, J., Sankoh, S. (2008). Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 10, pp. 376-386.

Madsbad, S. (2009). Exenatide and liraglutide: different approaches to develop GLP-1 receptor agonists (incretin mimetics) – preclinical and clinical results. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 23, pp. 463-477.

Mari, A., et alii. (2008). Characterization of the influence of vildagliptin on model-assessed β -cell function in patients with type 2 diabetes and mild hyperglycemia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93, pp. 103–109.

Meininger, G., et alii. (2007). 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, Obesity & Metabolism*. 9, pp. 194–205.

Mills, D., et alii. (2007). Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 76, pp. 132-138.

Ministério da Saúde. [Em linha]. Disponível em < <http://www.min-saude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/doencas/doencas+cronicas/diabetes.htm> >. [Consultado em 20/04/2011].

Ministério da Saúde. [Em linha]. Disponível em <<http://www.min-saude.pt/portal/conteudos/a+saude+em+portugal/ministerio/comunicacao/discursos+e+intervencoes/relatorio+diabetes.htm>>. [Consultado em 20/04/2011].

Russell-Jones, D. (2009). Molecular, pharmacological and clinical aspects of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 297, pp. 137-140.

Sanchez, M., et alii. (2007). Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibition sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *International Journal of Clinical Practice*, 61, pp. 171-180.

Seino, Y. e Yabe, D. (2011). Two incretin hormones GLP-1 and GIP: Comparison of their actions in insulin secretion and B cell preservation. *Progress in Biophysics and Mlecular Biology*, 107, pp. 248-256.

Sociedade Portuguesa de Diabetologia. [Em linha]. Disponível em http://www.spd.pt/index.php?option=com_content&task=view&id=58&Itemid=175>. [Consultado em 29/09/2011].