

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

**O Papel das Incretinas no Tratamento da
Diabetes Mellitus tipo 2**

Helena Rocha

Rui Carvalho

Junho 2009

O Papel das Incretinas no Tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2

The role of Incretins in the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

H Rocha

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Centro Hospitalar do Porto, EPE - Hospital Geral de Santo António

Estudante do sexto ano profissionalizante, Medicina

R Carvalho

Serviço de Endocrinologia

Centro Hospitalar do Porto, EPE - Hospital Geral de Santo António

Assistente Graduado em Endocrinologia-Nutrição

Endereço para correspondência e requisição de cópias/ Address correspondence and reprint requests to:

Helena Beatriz Silva da Rocha, Rua Júlio Dinis nº 270/2, Hab 112, 4050-318 Porto

Email: helen.roch@gmail.com

Resumo: O papel das incretinas no tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2

A prevalência da Diabetes tipo 2 tem aumentado drasticamente nas últimas décadas afectando mais de 200 milhões de pessoas em todo o mundo. No nosso país, a prevalência estimada é de 11,7%.

Vários são os mecanismos implicados na homeostasia da glicose que têm importância na patogénese da Diabetes tipo 2. Um desses mecanismos diz respeito aos efeitos das hormonas incretinas GLP-1 e GIP. As incretinas fazem parte do eixo enteroinsular, são libertadas pelo tracto gastrointestinal e potenciam a acção da insulina de forma dependente da glicose. As duas hormonas são responsáveis por cerca de 90% do efeito incretina. Em diabéticos tipo 2, o efeito incretina está diminuído ou mesmo abolido, havendo diminuição da secreção do GLP-1 e perda da acção gluco-regulatória do GIP.

A natureza progressiva da Diabetes tipo 2 tem sido um grande desafio ao controlo glicémico adequado. Apesar da eficácia comprovada dos agentes antidiabéticos clássicos, a maioria dos doentes falha em atingir a meta de Hemoglobina Glicosilada inferior a sete por cento, proposta pela *American Diabetes Association*.

A implicação das hormonas incretinas na Diabetes tipo 2 tem sido alvo de extensas investigações que culminaram no desenvolvimento de novas classes de fármacos recentemente aprovados para o tratamento da doença. A intensificação da acção da incretina, em especial do GLP-1, é a base de uma miríade de novas opções para o controlo metabólico da Diabetes tipo 2.

Foram desenvolvidos os miméticos das incretinas como o exenatide e também inibidores da enzima DPP-4 como a sitagliptina e a vildagliptina. Em geral, estes agentes reduzem os níveis de glicemia para um nível semelhante ao dos outros hipoglicemiantes orais com o mínimo risco de hipoglicemias e possuem um potencial preventivo e de regressão da doença deveras promissor, caso se confirmem os eventuais efeitos protectores e promotores no crescimento das células β pancreáticas.

É no entanto necessário que mais estudos de intervenção e a própria experiência clínica estabeleçam com mais certeza os reais benefícios dos fármacos baseados nos efeitos das hormonas incretinas, os seus efeitos extra-glicémicos, perfil de segurança, vantagens e desvantagens, em suma, a posição mais adequada na cascata terapêutica da Diabetes tipo 2.

Summary: The role of Incretins in the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

The prevalence of type 2 Diabetes is dramatically growing in the last decades, affecting more than 200 millions of people around the world. In our country, the prevalence is 11,7%.

There are many mechanisms implied in the glucose homeostasy that have great implications in type 2 Diabetes pathogenesis. One of those mechanisms points towards the effects of the incretin hormones: GLP-1 and GIP. Incretins are part of the enteroinsular axis, are secreted by the gastrointestinal tract and increase the insulin action in a glucose dependent way. Both hormones are responsible for about 90% of the “incretin effect”. Patients with type 2 diabetes have no incretin effect or it may be significantly reduced, being GLP-1 secretion reduced and the GIP gluco regulatory action lost.

The progressive nature of the disease has been a challenge to achieve an adequate metabolic control. Despite the efficacy of the drugs classically used, the majority of the patients fail to achieve a glycosilated hemoglobin inferior to 7%, as suggested by the *American Diabetes Association*.

The interaction of the incretin hormones in type 2 diabetes has been extensively studied and recently new classes of drugs were approved for the treatment of this disease.

Increase the action of the incretins, specially GLP-1, is the basis of a new and promising therapeutic option for the metabolic control in diabetes.

There are incretin mimetics such as exenatide and also DPP-4 inhibitors such as sitagliptin and vildagliptin. In general, those drugs reduce the levels of plasma glucose to a level similar to those of other hypoglycemic agents with a lower risk of hypoglycemia and may have a promising role in the prevention of the disease, if the stimulatory effects on β pancreatic cells growth are confirmed.

It is necessary more research work and clinical experience to establish with more precision the real benefits of these new drugs based on the incretin hormones, their extra-glycaemic effects, security profile, advantages and disadvantages and, overall, their best position in the treatment cascade of type 2 Diabetes.

Palavras-chave/ key words: “incretins”, “GLP-1”, “GIP”, “exenatide”, “sitagliptin”,
“vildagliptin”, “type 2 Diabetes”

Introdução

A Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 consiste num distúrbio metabólico complexo cujo quadro clínico é dominado pelas manifestações da hiperglicemia e suas complicações¹. A sua prevalência tem aumentado drasticamente nas últimas décadas afectando mais de 200 milhões de pessoas em todo o mundo. No nosso país, a prevalência da doença estimada pelo recente estudo PREVADIAB é de 11,7% na população entre os 20 e os 79 anos².

A fisiopatologia da DM tipo 2 é complexa e envolve a combinação de múltiplas alterações nos mecanismos implicados na homeostasia da glicose. As 3 alterações fisiológicas principais são a secreção reduzida de insulina, resistência periférica à insulina e produção hepática excessiva de glicose. A disfunção da célula β é um componente necessário ao desenvolvimento da doença¹. Actualmente tem-se atribuído importância crescente às alterações na produção de hormonas pancreáticas e extra-pancreáticas que, tal como a insulina têm um papel fundamental na homeostasia da glicose, nomeadamente as hormonas incretinas. Os efeitos das incretinas e a sua implicação na doença têm sido alvo de intensas investigações que culminaram no desenvolvimento de novas classes de fármacos recentemente aprovadas para o tratamento da DM tipo 2³.

O objectivo deste trabalho é fazer uma revisão sobre o conhecimento actual dos efeitos das hormonas incretinas, pondo em evidência a importância das suas interações no estado diabético. Serão ainda descritas as características de alguns agentes terapêuticos desenvolvidos com base no espectro de acção destas hormonas, no intuito de compreender quais os seus principais benefícios, mecanismos de acção e posição mais apropriada na cascata terapêutica da DM tipo 2.

Biologia das Incretinas

Em indivíduos saudáveis, a administração oral de glicose produz um aumento da secreção de insulina que é superior ao obtido com a administração endovenosa de igual quantidade de glicose. Este facto denomina-se “efeito incretina” e deve-se, principalmente, à libertação pelo tracto gastrointestinal de hormonas capazes de potenciar a secreção da insulina de uma forma dependente da glicose⁴. 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 nutrientes⁵. É provável que as incretinas sejam responsáveis por cerca de 90% do efeito incretina, sendo este, por sua vez, responsável por cerca de 50-70% da secreção total de insulina em resposta à glicose oral⁶.

Duas hormonas incretinas foram identificadas: *Glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP – previamente denominado *gastric inhibitory polypeptide*) foi a primeira a ser isolada (Brown, Mutt, Pederson, 1970), seguindo-se *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) (Schmidt, Siegel, Creutzfeldt, 1985)⁶.

A ingestão de refeições ricas em lípidos e carboidratos é o estímulo fisiológico primário para a secreção das incretinas. O peptídeo GIP é secretado pelas células K enteroendócrinas, agrupadas principalmente no intestino proximal embora possam ser encontradas um pouco por todo o intestino. O peptídeo GLP-1, por seu lado, é produzido pelas células L enteroendócrinas que predominam no intestino distal mas também nas células α pancreáticas e em neurónios de diferentes áreas cerebrais⁷

Os efeitos das incretinas são mediados através da ligação a receptores específicos acoplados a uma proteína G transmembranar. O receptor para o GIP (GIP-R) foi identificado nas células β pancreáticas, tecido adiposo, córtex adrenal, coração e cérebro. O receptor para a molécula GLP-1 (GLP-1R) encontra-se nos ilhéus pancreáticos (principalmente células β , mas também α e δ), fígado, pulmão, coração, tracto gastrointestinal e em múltiplas regiões do Sistema Nervoso Central e Periférico⁸.

As incretinas são extensa e rapidamente degradadas pela enzima *dipeptidyl peptide protease 4* (DPP-4), uma ubiquitária no organismo que explica a semi-vida plasmática muito curta destas hormonas (GIP: 5-7minutos; GLP-1: 1-2minutos)⁹. Assim, grande parte do GLP-1 foi já inativado pela DPP-4 antes de entrar na circulação sistémica, daí a implicação das vias neurais, indirectas, para levar a cabo os seus efeitos. Para além da inactivação enzimática as incretinas são também eliminadas pelo rim e pelo fígado, sendo este o principal local de eliminação do GIP, menos susceptível que o GLP-1 à DPP-4. Os principais efeitos fisiológicos das hormonas incretinas estão resumidos no quadro I^{8,10}.

Incretinas na patogénese da Diabetes Mellitus tipo 2

Em doentes com DM tipo 2, o efeito incretina está reduzido ou mesmo abolido¹¹.

Os níveis plasmáticos de GIP, em diabéticos tipo 2, estão preservados ou ligeiramente aumentados, mas a sua acção insulínica está reduzida. O mecanismo subjacente à reduzida resposta do GIP não é ainda conhecido, mas estudos pré-clínicos sugerem que a hiperglicemia pode estar associada a *down-regulation* da expressão dos receptores específicos para o GIP nos ilhéus pancreáticos a par com outras anomalias na função da célula β ³.

Em relação ao GLP-1, estudos demonstram que a sua secreção está diminuída de forma modesta mas significativa nos doentes com DM tipo 2. No entanto, e ao contrário do que acontece com o GIP, após a administração exógena de GLP-1 ou dos seus análogos, as suas acções glucorregulatórias mantêm-se, nomeadamente a insulínica. Está por esclarecer ainda se o défice de secreção é um fenómeno primário ou uma consequência na DM tipo 2³.

Tratamento

A maioria dos agentes farmacológicos para o tratamento da DM tipo 2 é utilizada há várias décadas pelo que os seus efeitos e interacção na progressão da doença estão perfeitamente estabelecidos. Apesar da eficácia comprovada, existem algumas limitações à sua acção: elevada frequência de efeitos laterais (hipoglicemia, efeitos gastrointestinais, edema, aumento de peso); dificuldade na manutenção de um controlo glicémico adequado a longo prazo; e também o facto de existir uma percentagem cada vez mais elevada de doentes com menor tolerância à administração dos fármacos, tais como pacientes idosos, insuficientes renais ou com insuficiência cardíaca congestiva¹².

Apesar do tratamento adequado, os níveis de glicose e de hemoglobina glicosilada (HA1c) aumentam com o passar do tempo, reflectindo a deterioração progressiva da função da célula β . Dados da *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III) indicam que 63% dos doentes falham em atingir a meta de HA1c <7% e aproximadamente 20% têm HA1c >9%¹³.

A intensificação da acção da incretina e em especial do GLP-1, que é a hormona incretina que parece ter maior potencial terapêutico, é a base de uma miríade de novas opções para o controlo

metabólico na DM tipo 2: miméticos das incretinas - agonistas GLP-1R e análogos GLP-1 resistentes à DPP-4; estimuladores das incretinas - inibidores da enzima DPP-4 (gliptinas).

Farmacoterapia baseada nos efeitos das Hormonas Incretinas

Agonistas GLP-1R

Exenatide

O exenatide é o primeiro produto farmacêutico com “efeito incretina mimético”. Está aprovado para o tratamento da DM tipo 2 em combinação com metformina, sulfonilureia, glitazonas e insulina. Administra-se por via subcutânea na dose de 5 ou 10 µg, 2 vezes ao dia. No nosso país o fármaco não está aprovado.

Trata-se de um produto sintético estruturalmente idêntico ao exendin-4 nativo – peptídeo isolado das secreções salivares do lagarto Gila do Arizona – que possui uma sequência de aminoácidos homóloga ao GLP-1 humano em mais de 50%. Liga-se ao receptor do GLP-1 e tem uma acção mais duradoura pois apresenta maior resistência à acção da enzima DPP-4⁴.

Fehse *et al* avaliaram o efeito do exenatide sobre a resposta insulínica de 1^a e 2^a fases após a administração intravenosa de glicose e concluíram que os diabéticos tipo 2 tratados com exenatide passaram a exibir um padrão secretório similar ao dos indivíduos com tolerância normal à glicose e as taxas de secreção de insulina foram mais altas. Este é um achado crucial, visto que a secreção diminuída na 1^a fase é um defeito metabólico chave e inicial na DM tipo 2¹⁴.

Numa série de 3 importantes estudos de fase III (estudo AMIGO: Buse, De Fronzo e Kendall), o exenatide melhorou o controlo glicémico de doentes com DM tipo 2 que não o tinham conseguido com metformina e/ou sulfonilureia. Esses estudos foram duplo-cegos, controlados por placebo, com 30 semanas de duração. A HA1c inicial variou de 8,2% a 8,7% e diminuiu aproximadamente 1% com o exenatide em comparação com o placebo. Observou-se uma perda de peso média de aproximadamente 2Kg, mas a maior perda ocorreu nos doentes que receberam metformina mais exenatide¹⁰.

Na avaliação de doentes com DM tipo 2 previamente tratados com metformina foram observadas taxas de hipoglicemia similares (cerca de 5%) nos grupos tratados com exenatide e placebo, resultado esperado para um agente que produz secreção de insulina dependente da glicose. Todavia, nos estudos com doentes tratados com sulfonilureia em monoterapia ou em combinação com metformina, o exenatide foi associado a um aumento da hipoglicemia em comparação com o placebo, o que sugere a necessidade de controlar a dose de sulfonilureia e de monitorizar a glicose plasmática quando se usa esta combinação¹⁵.

O tratamento com exenatide resulta também numa redução estatisticamente significativa de HA1c e do peso corporal quando comparado com glitazonas (Zinman). Outros trabalhos compararam também a eficácia do exenatide com a da insulina. Os estudos comparativos estão resumidos no quadro II¹⁶.

Nos ensaios clínicos realizados até à data, a taxa de *drop-out* devido aos efeitos laterais do exenatide foi inferior a 5%¹⁷. Os principais efeitos adversos são náuseas, vómitos e diarreia. A maior parte dos episódios de náuseas são ligeiros a moderados, dependem da dose e diminuem de frequência com a continuidade do tratamento. Não existe correlação com a perda de peso verificada. Foram detectados anticorpos anti-exenatide em 41 a 49% dos indivíduos tratados com exenatide em ensaios clínicos de fase III. O significado da formação desses anticorpos permanece por esclarecer. Recentemente foram reportados casos de pancreatite aguda em doentes tratados com exenatide, no entanto ainda não foi estabelecida uma clara relação causal¹⁵.

Dados recentes mostram uma redução sustentada na HA1c e peso após 104 semanas de tratamento com exenatide e melhoria na função da célula β medidos através do *Homeostatic Model Assessment (HOMA-B)*¹⁶.

Os principais aspectos negativos apontados ao uso deste fármaco são a falta de dados sobre os seus efeitos na morbilidade e mortalidade e sobre a sua eficácia no controlo glicémico a longo-prazo. Mais ainda, o exenatide é um medicamento muito caro, cuja relação custo-benefício não está ainda estabelecida¹⁸.

Exenatide LAR

Agonistas GLP-1R de acção longa estão a ser desenvolvidos para obter um perfil farmacocinético que permita a administração apenas uma vez por semana, como é o caso do exenatide *Long-Acting Release* (LAR). O estudo DURATION-1 de Drucker e colaboradores comparou os efeitos da administração do exenatide uma vez por semana com os da administração duas vezes por dia tendo-se concluído que no primeiro caso houve uma melhoria do controlo glicémico significativamente maior, sem aumento do risco de hipoglicemia e semelhante redução do peso corporal¹⁹.

Análogos GLP-1

Quanto aos análogos GLP-1, há agentes em diversas fases em investigação e com resultados promissores. O liraglutide administrado uma vez por dia permite um controlo glicémico significativamente superior ao obtido com a administração de exenatide 2 vezes por dia e é, em geral, bem tolerado. Estes resultados sugerem que o liraglutide pode ser uma opção no tratamento de diabéticos tipo 2, especialmente quando o peso corporal e o risco de hipoglicemias são factores importantes. Os estudos LEAD têm sido a base de investigação do liraglutide²⁰.

Taspoglutide e albiglutide encontram-se actualmente em ensaios clínicos de fase III. O albiglutide tem uma semi-vida longa permitindo a administração apenas uma vez por semana.

Inibidores da enzima DPP-4

Sitagliptina

É um inibidor da DPP-4 aprovado pela FDA em Outubro de 2006 para melhorar o controlo glicémico de doentes com DM tipo 2 em monoterapia ou em associação com metformina, sulfonilureias e/ou glitazonas. Em Novembro de 2007 foi aprovada a sua comercialização em Portugal.

A sitagliptina, e os inibidores da DPP-4 em geral, têm características farmacocinéticas e farmacodinâmicas que permitem a administração por via oral apenas uma vez por dia²¹.

Ensaio clínico com doentes com DM tipo 2, com a duração de 24 semanas, compararam os efeitos da sitagliptina nas doses de 50 mg duas vezes por dia e 100mg uma vez por dia com placebo. De notar que o efeito de 50mg duas vezes por dia pode exceder o de 100mg uma vez por dia pelo que os estudos devem ser interpretados com cautela. Um dos estudos utilizou sitagliptina em monoterapia em doentes tratados com antidiabéticos orais (Aschener *et al*), outro estudo avaliou a associação sitagliptina + pioglitazona (Rosenstock *et al*) e um outro avaliou a sitagliptina combinada com metformina (Charbonnel *et al*). Em todos os estudos a sitagliptina obteve uma redução da HA1c de 0,5 a 0,9% quando comparada com o placebo e melhoria dos parâmetros de controlo glicémico: glicose plasmática em jejum e pós-prandial. A administração de sitagliptina levou também a uma proporção significativamente maior de doentes que atingiu as metas propostas pela *American Diabetes Association* e pela *International Diabetes Federation* para o controlo glicémico, após as 24 semanas²².

Nos estudos de Charbonnel e de Raz e colaboradores, o HOMA-B e o ratio proinsulina/insulina em jejum, marcadores da secreção de insulina em jejum e da função da célula β , respectivamente, melhoraram significativamente com o tratamento com sitagliptina²³.

Um estudo que comparou a sitagliptina com a sulfonilureia glipizida mostrou redução idêntica nos níveis de HA1c após 1 ano, com menos hipoglicemias e ganho de peso no grupo tratado com sitagliptina. Os episódios de hipoglicemia ocorreram em 32% dos doentes tratados com glipizida mas apenas em 5% dos tratados com sitagliptina. Os estudos comparativos estão resumidos no quadro III²⁴.

O tratamento com este inibidor da DPP-4 foi de uma forma geral bem tolerado. A sitagliptina em monoterapia ou em associação demonstrou ter um efeito neutro sobre o peso corporal. A incidência de hipoglicemia e de efeitos gastrointestinais como dor abdominal, diarreia, náuseas e vômitos não foi significativamente diferente entre os grupos tratados com sitagliptina e com placebo²⁵. No entanto, tendo a enzima DPP-4 actividade catalítica sobre muitos peptídeos, incluindo os do sistema imunológico, e não sendo a sitagliptina completamente selectiva, é teoricamente possível que surjam alterações imunológicas e outras como aumento da pressão arterial e inflamação neurogénica devido à acumulação de peptídeos activos, o que não se tem verificado nos ensaios

clínicos realizados até ao momento. Está documentado um aumento ligeiro na incidência de infecções respiratórias sem gravidade e algumas alterações em valores laboratoriais (leucocitose, aumento da fosfatase alcalina e do ácido úrico) embora nenhum tivesse sido associado a evidência clínica de efeitos adversos²⁶.

Apesar de eficácia e tolerância demonstrada, têm sido publicadas ferozes críticas à aprovação precoce deste fármaco por parte da *Food and Drug Administration*: existem poucos dados a longo prazo que concluam com certeza absoluta a segurança da sitagliptina, nomeadamente a nível do sistema imunitário; a sitagliptina exibe uma eficácia relativamente fraca na redução da HA1c e glicemia plasmática quando comparada com a de outros agentes anti-diabéticos empregues clinicamente há muitos anos, e com efeitos perfeitamente estabelecidos; é dispendiosa e não possui efeitos extra-glicémicos benéficos como a redução do peso corporal¹⁸.

Vildagliptina

É um inibidor da DPP-4 que prolonga a actividade do GLP-1 endógeno. Está aprovada para o tratamento da DM tipo 2 em monoterapia e em combinação com metformina, sulfonilureias e/ou glitazonas. Estudos demonstram que é eficaz quando usada em monoterapia, com reduções da HA1c de 0,5% a 0,9%. O efeito parece ser semelhante quando a vildagliptina é usada em combinação com metformina (Bosi *et al*) ou pioglitazona (Garber *et al*)²⁴.

Num estudo duplo-cego de 12 semanas de duração de Ahrén *et al*, controlado por placebo, sobre o uso da vildagliptina em doentes com DM tipo 2 tratados com metformina, foi relatada diminuição dos níveis de HA1c em relação aos valores iniciais no grupo tratado com vildagliptina e nenhuma alteração no grupo placebo. Após 52 semanas de tratamento o grupo da vildagliptina manteve o benefício do controlo glicémico, ao passo que o grupo do placebo teve perda desse controlo. Além disso, a vildagliptina foi associada a baixa incidência de hipoglicemia, tolerabilidade comparável à do placebo e neutralidade em termos de peso corporal²⁶.

Um estudo de Dejager e colaboradores que comparou a vildagliptina com a metformina mostrou menor diminuição na HA1c após um ano com vildagliptina, mas menos efeitos laterais a

nível gastrointestinal. A comparação entre vildagliptina e pioglitazona (Rosenstock *et al*) mostrou reduções semelhantes na HA1c²⁴.

Num estudo de 24 semanas (Fonseca *et al*), doentes com DM tipo 2 com índice de massa corporal médio de 33Kg/m² medicados com mais de 30 unidades de insulina por dia (média de 82 unidades) foram randomizados recebendo adicionalmente vildagliptina 50mg duas vezes/dia ou placebo. A HA1c diminuiu 0,5% no grupo tratado com vildagliptina e 0,1% no que recebeu placebo, a partir de um valor basal de 8,5%. De interesse, 33 doentes que receberam vildagliptina tiveram episódios hipoglicémicos (um total de 113 eventos), comparados com 45 doentes no grupo tratado com placebo (185 eventos). 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. Uma crítica a este estudo é o facto de não ter incluído doentes a receber um sensibilizador de insulina, pelo que é compreensível que o controlo glicémico fosse relativamente pobre. Mais estudos são necessários para explorar o uso da vildagliptina com a insulina²⁴. Os estudos comparativos utilizando a vildagliptina estão resumidos no quadro IV²⁴.

As principais diferenças entre o agonista GLP-1R exenatide e os inibidores DPP-4 sitagliptina e vildagliptina estão resumidas no quadro V¹³.

Alogliptina

Ensaio clínico de fase 3 concluiu que a alogliptina é eficaz no tratamento da DM tipo 2, tanto em monoterapia como em combinação com metformina, tiazolidinedionas, sulfonilureas e insulina. Tem um bom perfil de segurança e é bem tolerada. Estudos adicionais são necessários para avaliar os seus efeitos a longo-prazo²⁷.

Saxagliptina

É um inibidor reversível selectivo da enzima DPP-4 actualmente em ensaios clínicos de fase 3. A sua eficácia e perfil de segurança estão a ser avaliados com a administração de uma vez/dia em monoterapia e em combinação com outros antidiabéticos orais²⁸.

Recomendações

No final de 2008, foi feita uma actualização do Consenso para o início e ajuste da terapêutica da hiperglicemia na DM tipo 2 por parte da *European Association for the Study of Diabetes* e da *American Diabetes Association*, com base no actual conhecimento acerca dos benefícios do tratamento, no aparecimento de novas intervenções terapêuticas e novas evidências que pudessem estabelecer o seu papel²⁹.

Defende-se que alguns princípios básicos devem ser assegurados como a eficácia, segurança, redução da morbi-mortalidade cardiovascular e relação custo-eficácia. A preservação da célula β não é levada em conta nas opções terapêuticas. Apesar de os estudos clínicos evidenciarem potencial para a preservação do controlo metabólico ao longo do tempo com as glitazonas e inibidores da DPP-4, considera-se ainda prematuro assumir esta premissa²⁹.

Assim sendo, o actual organigrama é dividido em dois níveis: o primeiro assenta nas terapêuticas consideradas bem validadas - metformina, sulfonilureia e insulina -, o segundo inclui terapêuticas menos bem validadas - pioglitazona e exenatide. Ressalva-se, no entanto, que em relação ao exenatide que não há experiência clínica suficiente que assegure a sua total segurança. Os inibidores da DPP-4 não são incluídos neste esquema, embora possam ser utilizados em doentes seleccionados. As razões para tal são o facto de a sua eficácia na redução da glicemia ser inferior ou equivalente à dos fármacos bem validados, o custo relativamente elevado e a escassez de experiência clínica. Argumenta-se também o potencial risco de aumento de infecções²⁹.

Apesar de não preconizado nestas recomendações, alguns autores têm defendido a aplicação dos fármacos inibidores da DPP-4 como 1ª linha no tratamento de indivíduos em fases pouco avançadas da doença em monoterapia ou em combinação com a metformina, por se acreditar que têm

potencial para atrasar a progressão da diabetes e melhorar o controlo glicémico se administrados mais precocemente no curso da doença. Pelos resultados promissores deste fármaco na função da célula β , é também considerado um forte candidato ao tratamento de 1ª linha de estadios de intolerância à glicose, quando esta condição for tratada farmacologicamente³.

Por outro lado, para que se atinja um status glicémico tão perto do normal quanto possível são necessários regimes terapêuticos que tenham como alvo em simultâneo a glicemia de jejum e a glicemia pós-prandial. Os miméticos das incretinas e inibidores DPP-4 têm especial efeito na redução da glicemia pós-prandial, podendo vir a ser utilizados com este intuito, contribuindo para um controlo glicémico óptimo³⁰.

Para a aplicação desta classe de fármacos nas condições referidas são ainda necessários mais estudos, que avaliem com maior rigor os efeitos e segurança a longo-prazo em diferentes populações de diabéticos e que estabeleçam com mais detalhe o *timing* ideal para a sua instituição.

Conclusão

A natureza progressiva da DM tipo 2 tem sido um grande desafio ao controlo glicémico adequado. 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 de novas vias fisiológicas envolvidas na homeostasia da glicose. O uso de agentes baseados no efeito das hormonas incretinas para o tratamento de diabéticos tipo 2 é deveras promissor: actuam através de um mecanismo de acção distinto dos fármacos até então utilizados nesta patologia, reduzem os níveis de glicemia para um nível semelhante ao dos outros agentes hipoglicemiantes orais com o mínimo risco de hipoglicemias, têm poucos efeitos adversos imediatos e não têm necessidade de titulação da dose. Estes fármacos possuem ainda um potencial preventivo e de regressão da doença, caso se confirmem os eventuais efeitos protectores e promotores no crescimento das células β pancreáticas.

No entanto, e apesar de alguns desses agentes terem sido já aprovados para o tratamento da DM tipo 2 pelas autoridades reguladoras, eles têm ainda um longo caminho a percorrer até que os estudos de fase IV e a experiência clínica estabeleçam com mais certeza os seus reais benefícios,

efeitos extra-glicémicos, perfil de segurança e as vantagens e desvantagens face aos antidiabéticos orais classicamente utilizados.

Bibliografia

- 1 - KASPER DL, BRAUNWALD E, FAUCI AS, ET AL. Harrison – Medicina Interna. Mc Graw Hill 2006; 16ª edição.
- 2 - Estudo de Prevalência da Diabetes em Portugal - PREVADIAB-2009. Coordenação: SPD, Apdp, Faculdade de Medicina de Coimbra e Direcção-Geral da Saúde
- 3 - SALEHI M, AULINGER BA, D’ALESSIO DA. Targeting β -cell mass in Type 2 diabetes: Promise and limitations of new drugs based on incretins. *Endocr Rev* 2008;29:367-379
- 4 - HOLST J, DEACON CF, VILSBØL T, KRARUP T, MADSBAD S. Glucagon-like peptide-1, glucose homeostasis and diabetes. *Trends Mol Med* 2008;480
- 5 - HOLST JJ, GROMADA J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:199-206
- 6 - DE LÉON DD, CRUTCHLOW MF, HAM JYN, STOFFERS DA. Role of glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38:845-859
- 7 - GAUTIER JF, FETITA S, SOBNGWI E, SALAÜN-MARTIN C. Biological actions of the incretins GIP and GLP-1 and therapeutic perspectives in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2005;31:233-242
- 8 - BAGGIO LL, DRUCKER DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;132:2131-2157

- 9 - DEACON CF. What do we know about the secretion and degradation of incretin hormones? *Regul Pept* 2005;128:117-124
- 10 - DRUCKER DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006;3:153-165
- 11 - HOLST JJ, ØRSKOV C. The Incretin Approach for Diabetes Treatment. Modulation of Islet Hormone Release by GLP-1 Agonism. *Diabetes* 2004;53(3)
- 12 - VIRALLY M, BLICKLÉ JF, GIRARD J, HALIMI S, SIMON D, GUILLAUSSEAU PJ. Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutical perspectives. *Diabetes Metab* 2007;33:231-244
- 13 - TRIPLITT C, MCGILL JB, PORTE JR D, CONNER CS. The Changing Landscape of Type 2 Diabetes: The Role of Incretin-Based Therapies in Managed Care Outcomes. *J Manag Care Pharm* 2007;13(9):S2-S16
- 14 - FEHSE F, TRAUTMANN M, HOLST JJ ET AL. Exenatide Augments First and Second Phase Insulin Secretion in Response to Intravenous Glucose in Subjects with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;
- 15 - ILTZ JL, BAKER DE, SETTER SM, CAMPBELL K. New Drug. Exenatide: An Incretin Mimetic for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther* 2006;28(5)
- 16 - SRINIVASAN BT, JARVIS J, DAVIES MJ. Recent advances in the management of type 2 diabetes mellitus: a review. *Postgrad Med J* 2008; 84:524-531
- 17 - KENDALL DM, CUDDIHY RM, BERGENSTAL RM. Clinical Application of Incretin-Based Therapy: Therapeutic Potential, Patient Selection and Clinical Use. *Am J Med* 2009; 122, S37-50
- 18 - 26 - NATHAN DM. Finding New Treatments for Diabetes – How Many, How Fast... How Good? *N Engl J Med* 2007;356:5

- 19 - DRUCKER DJ, BUSE JB, TAYLOR K ET AL. 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* 2008;372(9645):1240-50
- 20 - BUSE JB, ROSENSTOCK J, SESTI G. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009
- 21 - ZERILLI T, PYON EY. New Drug. Sitagliptin Phosphate: A DPP-IV Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther* 2007;29(12)
- 22 - ASCHNER P, KIPNES MS, LUNCEFORD JK, SANCEZ M, MICKEL C, WILLIAMS-HERMAN DE. Effect of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin as Monotherapy on Glycemic Control in Patients With Type 2. *Diabetes Care* 2006; 29:2632-2637
- 23 - KARASIK A, CHARBONNEL B, LIU J, WU M, MEEHAN A, MEININGER G. Sitagliptin Added to Ongoing Metformin Therapy Enhanced Glycemic Control and Beta-Cell Function in Patients with Type 2 Diabetes. Poster. In Conference ADA, Washington, 2006
- 24 - BLOOMGARDEN Z, DREXLER A. What role will “gliptins” play in glycemic control? *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2008; 75(4)
- 25 - GALLWITZ B. Review of sitagliptin phosphate: a novel treatment for type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3(2) 203-210
- 26 - AHRÉN B. DPP-IV inhibitors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21(4):517-533
- 27 - PRATLEY RE. Alogliptin: a new, highly selective dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2009;10(3):503-512
- 28 - DEACON CF, HOLT JJ. Saxagliptin: a New Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor for the treatment of Type 2 Diabetes. *Avd Ther* 2009; 26(5):488-499

29 - DUARTE R. A revisão do Organograma Proposto pela ADA/EASD para o Início e Ajuste do Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes tipo 2 – Um Texto Aberto a Discussão e Proposto para Debate. Revista Portuguesa de Diabetes 2009; 4(1):28-33

30 – DUARTE R. Recomendações da “International Diabetes Federation” (IDF) para o Tratamento da Hiperglicemia Pós-prandial. Revista Portuguesa de Diabetes 2007; 2(4)Suppl:21-36

Quadro I: Resumo das principais características de GIP e GLP-1

	GIP	GLP-1
Efeitos insulínótropicos	<ul style="list-style-type: none"> - Estimula a secreção de insulina dependente da glicose. - Não influencia as células pancreáticas α a secretar glucagon em humanos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Estimula a secreção de insulina pós-prandial e em jejum, dependente da glicose. Estimula todos os passos da biossíntese da insulina, entre os quais a transcrição do seu gene, providenciando assim um aumento das reservas de insulina na célula. - Aumenta a sensibilidade da célula β à glicose através do aumento da expressão de transportadores da glicose e glicocinases, aumentando a responsividade à glicose em células previamente resistentes. - Inibe a secreção do glucagon pós-prandial e, sendo glicose-dependente, reduz o potencial desenvolvimento de hipoglicemias.
Efeitos tróficos sobre as células β		<ul style="list-style-type: none"> - Estimula o crescimento e a sobrevivência das células β, inibindo a apoptose o que implica aumento da massa das células β. - Melhora a sobrevivência das células após exposição a agentes pró-apoptóticos como a estreptozotocina, citocinas, ácidos gordos e peróxidos. - Estudos referem que a administração de GLP-1 acelera a diferenciação e maturação de células β pancreáticas fetais humanas o que sugere uma possível aplicação dos agonistas do GLP-1 na prevenção da diabetes, tratando indivíduos em risco ou no período pré-doença. - Estas alterações verificaram-se em modelos animais; não provadas na espécie humana.
Efeitos extra-pancreáticos	<ul style="list-style-type: none"> - Inibe a secreção gástrica ácida no estômago em doses suprafisiológicas. - Tecido adiposo: regula o metabolismo lipídico, com a incorporação de ácidos gordos em triglicéridos (evidência experimental). - SNC, osso e outros tecidos: efeitos são pouco conhecidos no Homem. 	<ul style="list-style-type: none"> - Favorece a homeostasia da glicose através dos seus efeitos em outros sistemas: - SNC: efeitos proliferativos, neogénicos e anti-apoptóticos nas células neurais; aumento da sensação de saciedade com consequente redução do aporte calórico e perda de peso - Tracto gastrointestinal: diminuição da velocidade do esvaziamento gástrico dose-dependente bem como da absorção de glicose, que participa na redução subsequente da concentração da glicose plasmática pós-prandial: “íleal brake. - Sistema cardiovascular: estudos em doentes com DM tipo 2 referem que a infusão de GLP-1 se associa a uma melhoria da função endotelial e a efeitos cardio-protectores. - Gordura e músculo: acções complexas e menos compreendidos.

Quadro II: Resumo dos estudos comparativos utilizando o Exenatide

Fonte	Duração (sem)	Nº doentes	Tratamento e dose	HbA1c inicial	HbA1c final	Hipoglicemias %	Peso final (Kg)
Exenatide versus placebo em combinação com antidiabéticos orais							
Buse 2004	30	377	Ex 5ug 1xdia + SU	8,5	- 0,46	14	- 0,9
			Ex 10ug 1xdia + SU	8,6	- 0,86	36	- 1,6
			Placebo + SU	8,7	+ 0,12	3	- 0,6
DeFronzo 2005	30	336	Ex 5ug 1xdia + MF	8,3	- 0,4	4,5	- 1,6
			Ex 10ug 1xdia + MF	8,2	- 0,8	5,3	- 2,8
			Placebo + MF	8,2	+ 0,1	5,3	- 0,3
Kendall 2005	30	733	Ex 5ug 1xdia ± OAD	8,7	8,5	19,2	- 1,6
			Ex 10ug 1xdia±OAD	8,7	8,5	27,8	- 1,6
			Placebo ± OAD	9,4	8,5	12,6	- 0,9
Zinman 2005	16	233	Ex 5/10ug + TZD	7,9	- 0,89	10,7	- 1,75
			Placebo + TZD	7,9	+ 0,09	7,1	- 0,24
Exenatide versus insulina							
Nauck 2006	52	505	Ex 2xdia + SU+MF	8,6	- 1,04	4,7/ano	- 2,5
			Pre-mix ins+SU+MF	8,6	- 0,89	5,6/ano	+ 2,9
Heine 2005	26	551	Ex 10ug 2xdia	8,2	- 1,11	7,3/ano	- 2,3
			Insulina basal	8,3	- 1,11	6,3/ano	+ 1,8

Ex – exenatide; MF – metformina; OAD – antidiabéticos orais; Pré-mix ins – insulina *pre-mixed*;

SU – Sulfonilureia; TZD – tiazolidenedionas.

Quadro III: Resumo dos estudos comparativos utilizando a Sitagliptina

Fonte	Duração (sem)	Nº doentes	Tratamento	HbA1c base%	BbA1c final%
Aschener <i>et al</i>	24	229	Sitagliptina	8,0	7,4
		244	Placebo	8,0	8,2
Raz <i>et al</i>	18	193	Sitagliptina	8,0	7,4
			Placebo	8,1	8,2
Charbonnel <i>et al</i>	24	453	Sitagliptina+MF	8,0	7,6
			Placebo + MF	8,0	8,0
Rosenstock <i>et al</i>	24	175	Sitagliptina+PGZ	8,1	7,2
			Placebo + PGZ	8,0	7,8
Scott <i>et al</i>	12	112	Sitagliptina	7,8	7,3
		123	Glipizida	7,9	7,1
		125	Placebo	7,9	8,1
Nauck <i>et al</i>	52	588	Sitagliptina+MF	7,5	6,8
		584	Glipizida + MF	7,5	6,8

MF – metformina; PGZ - pioglitazona

Quadro IV: Resumo dos estudos comparativos utilizando a Vildagliptina

Fonte	Duração (sem)	Nº doentes	Tratamento	HbA1c base%	HbA1c final%
Dejager <i>et al</i>	24	92	Vildagliptina	8,4	7,2
		94	Placebo	8,4	8,1
Ahrén <i>et al</i>	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 <i>et al</i>	24	185	Vildagliptina + MF	8,4	7,5
		182	Placebo + MF	8,3	8,5
Garber <i>et al</i>	24	136	Vildagliptina + PGZ	8,7	7,5
		138	Placebo + PGZ	8,7	8,1
Fonseca <i>et al</i>	24	144	Vildagliptina+insulina	8,4	7,9
		152	Placebo + insulina	8,3	8,2
Dejager <i>et al</i>	52	526	Vildagliptina	8,7	7,7
		254	MF	8,7	7,3
Rosenstock <i>et al</i>	24	459	Vildagliptina	8,7	7,6
		238	Rosiglitazona	8,7	7,4
Rosenstock <i>et al</i>	24	154	Vildagliptina	8,7	7,6
		161	PGZ	8,7	7,3
		148	Vildagliptina + PGZ	8,7	6,8

MF – metformina; PGZ - pioglitazona

Quadro V: Principais diferenças entre o Exenatide e a Sitagliptina e Vildagliptina

Ação	Miméticos das Incretinas	Inibidores DPP-4
Secreção de insulina	Estimulada	Estimulada
Secreção de glucagon	Suprimida	Suprimida
Hiperglicemia Pós-prandial	Reduzida	Reduzida
Peso corporal	Reduzido	Efeito neutro
Função da célula β	Preservação <i>in vitro</i> ; melhoria do ratio pró-insulina/insulina	Preservação <i>in vitro</i> ; melhoria do ratio pró-insulina/insulina
Efeitos adversos GI	Comuns	Raros
Formação de anticorpos	Sim	Não
Custo	Elevado	Elevado

GI – gastrointestinais