



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

**NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NO TRATAMENTO
DA DIABETES E OBESIDADE**

Trabalho submetido por

Joana Rita Sousa Leal

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2016



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

**NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NO TRATAMENTO
DA DIABETES E OBESIDADE**

Trabalho submetido por

Joana Rita Sousa Leal

para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por

Professora Doutora Maria Fernanda de Mesquita

Outubro de 2016

Agradecimentos

Agradeço do fundo do coração a todos aqueles, que de algum modo, me proporcionaram momentos felizes, dos quais pude adquirir experiências e conhecimento. Sinto-me grata pelo apoio, quer na minha vida académica, como pessoal.

Aos meus pais, irmão e madrinha pelo apoio incondicional, pela paciência nos momentos mais complicados e pelas palavras de motivação.

Aos meus avós, são a minha inspiração e orgulho.

Ao meu namorado, por acreditar em mim e estar presente tanto nos bons, como nos momentos mais difíceis.

Aos meus amigos, Neuza, Sara, Samuel, Salomé, Margarida pelo carinho e amizade.

À Doutora Maria Pombo, directora técnica da Farmácia Nova da Barosa, e ao seu grupo de profissionais, Carolina, Sandra e Carina, pela disponibilidade, orientação, apoio, dedicação, e sobretudo amizade.

Por fim, agradeço à Professora Doutora Fernanda Mesquita, pela orientação, coordenação e apoio, que me ajudaram a realizar esta monografia.

Grata!

Resumo

As biguanidas são fármacos existentes desde 1950, a metformina é a terapêutica mais utilizada em todo o mundo e a terapêutica de 1ª linha para a diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), em indivíduos obesos. Esta terapêutica produz respostas a nível de vários órgãos, de modo a permitir o controlo glicémico, diminuir a resistência insulínica, melhorar perfil lipídico, prevenir doenças cardiovasculares, sem aumentar o peso corporal e o risco de hipoglicemia. No entanto, esta terapêutica apresenta algumas desvantagens como efeitos adversos intestinais, acidose láctica e deficiência de vitamina B12. Novas abordagens terapêuticas como os moduladores de incretina e inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2 (SGLT2), surgiram com o intuito de diminuir a incidência dos efeitos adversos da metformina.

Os moduladores de incretina, como inibidores da dipeptil-peptidase-4 e os análogos glucagon-like-1 (GLP-1), são fármacos que aumentam o efeito das hormonas incretinas, péptidos que controlam a saciedade, a glicémia e realizam respostas metabólicas. Os inibidores SGLT2, atuam no rim, independentemente da secreção de insulina, inibindo o processo de reabsorção da glucose no túbulo proximal, promovendo a excreção da glucose, originando glicosúria.

Ambos os grupos de fármacos são alternativas à terapêutica de 1ª linha, uma vez que, apresentam igual eficácia à metformina, todavia são mais vantajosos, pois podem ser administrados em insuficientes renais, sem provocarem acidose láctica. Para além disso, são fármacos bem tolerados pelo organismo e seguros, que apresentam benefícios terapêuticos, não só em termos de glicemia, mas também em relação a outras patologias.

Palavras-chave: diabetes *mellitus* tipo 2; metformina; novas abordagens

Abstract

Biguanides are drugs that exist since 1950, metformin is the most commonly therapy used worldwide and the 1st line therapy for type 2 diabetes *mellitus* (T2DM) in obese individuals. This produces therapeutic responses to various organs to allow glycemic control, decrease insulin resistance, improve lipid profile, and prevent cardiovascular diseases without increasing body weight or hypoglycemia. However, this treatment has disadvantages as intestinal side effects, lactic acidosis and vitamin B12 deficiency. New therapeutic approaches as modulators of incretin and sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors emerged in order to reduce the incidence of adverse effects of metformin.

Incretin modulators as dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors and *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) analogs are drugs that enhance the effect of incretin hormones, peptides controlling satiety, glycaemia and perform metabolic responses. SGLT2 inhibitors act in the kidney, regardless of insulin secretion, inhibiting glucose reabsorption in the proximal tubule, promoting the excretion of glucose, resulting in glycosuria.

Both groups of drugs are alternatives to 1st line therapy, since they have the same efficacy of metformin; however they are more advantageous because they can be administered in renal failure, without causing lactic acidosis. In addition, it is well tolerated by the organism and secure, which have therapeutic benefits, not only in blood glucose, but also in other diseases.

Keywords: type 2 diabetes *mellitus*; metformin; new approaches

Índice Geral

Resumo	1
Abstract.....	3
Índice Geral	5
Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas	9
Lista de Abreviaturas.....	11
1. Introdução.....	13
2. Desenvolvimento.....	15
2.1. Novas abordagens terapêuticas no tratamento da diabetes e obesidade	15
3. Conclusão	38
4. Bibliografia.....	42

Índice de Figuras

Figura 1: Efeito do GLP-1 nos diferentes sistemas do organismo. Adaptado de Bradley, Kulstad, & Schoeller (2010).	19
Figura 2: Estrutura proteína DPP4. Adaptado de Röhrborn, Wronkowitz, & Eckel (2015)	20
Figura 3: Efeitos no organismo da proteína DPP-4 e dos seus inibidores. Adaptado de Röhrborn et al., (2015).	21
Figura 4: Processo de revascularização potenciado pelos inibidores DPP-4. Adaptado de Ishii et al. (2014)	22
Figura 5: Comparação dos fármacos aprovados para o tratamento da obesidade e o liraglutido, quanto ao NNT. Adaptado de MacDaniels & Schwartz (2016).	25
Figura 6: Toxicidade da metformina. Adaptado de Cucchiari et al. (2016).	26
Figura 7: Percentagem da excreção renal dos inibidores da DPP4. Adaptado de Doupis, (2014).	28
Figura 8: SGLT1 e SGLT2. Adaptado de Cangoz et al., (2013).	30
Figura 9: Hiperfiltração, em situação de nefropatia diabética e a correcção por parte dos inibidores SGLT2. Adaptado de Kalra, Singh, & Nagrale (2016).	33
Figura 10: Processo pelo qual ocorre cetoacidose resultante da administração de inibidores SGLT2. Adaptado de Ogawa & Sakaguchi (2016)	35
Figura 11: Algoritmo de controlo glicémico, de acordo com a Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos. Adaptado de Brunton (2014).	37

Índice de Tabelas

Tabela 1: Aplicação de análogos GLP-1 em diferentes estágios de DRC. Adaptado de Davies, Chatterjee, & Khunti (2016).....	29
Tabela 2: Inibidores SGLT2 em diferentes estadios de doença renal crónica. Adaptado de Kalra, Singh, & Nagrale (2016).....	34
Tabela 3: Comparação dos análogos GLP-1 e inibidores SGLT2 relativamente à HbA1c, peso corporal, risco de hipoglicemia, efeitos adversos e risco cardiovascular. Adaptado de White & Mcadam-marx (2016).....	36
Tabela 4: Tabela conclusiva:efeitos a nível da glicemia, peso corporal e outros parâmetros dos análogos GLP-1, inibidores DPP-4 e inibidores SGLT2.	38

Lista de Abreviaturas

DM2- diabetes *mellitus* tipo 2

DPP4- Dipeptidil Peptidase-4

GIP- popileptídeo insulíntrópico dependente da glucose

GLP-1 – *glucagon-like-1*

SNC – sistema nervoso central

DRC- Doença renal crónica

FDA-Food and Drug Administration

HbA1c- hemoglobina glicada A1c

SGLT2 - Inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2

TFG- Taxa de filtração glomerular

UGT - uridine diphosphate-glucuronosyltransferase

AGEs - produtos de glicação avançada

RAS - sistema renina- angiotensina

CPT-I - carnitine palmitoyl- transferase-I

AACE - Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos

1. Introdução

Em 1950, foram desenvolvidas as biguanidas, a fenformina, buformina e a metformina para o tratamento da diabetes. Nesse ano, a fenformina foi a primeira a ser aprovada nos Estados Unidos e na Europa, enquanto que a metformina e a buformina foram aprovadas apenas na Europa (Defronzo, Fleming, Chen, & Bicsak, 2016). Em 1970, a buformina e a fenformina foram retiradas do mercado devido ao seu risco elevado de acidose láctica, tornando a metformina, a biguanida com melhor perfil de segurança e tolerabilidade e a terapêutica de 1ª linha para o tratamento da DM2, em indivíduos obesos, quando a dieta e atividade física não são suficientes para o controle da glicemia (Foretz, Guigas, Bertrand, Pollak, & Viollet, 2014). A metformina “é o fármaco com melhor demonstração de capacidade de reduzir a mortalidade e morbidade nos doentes com diabetes e excesso de peso ou obesidade” (Pinto et al., 2011, p.332).

A metformina não é exclusivamente, administrada em diabéticos tipo 2 obesos, podendo também ser aplicada em patologias como o síndrome metabólico e síndrome do ovário policístico (Haloob & Zoysa, 2016). A terapêutica com metformina, em termos de controle glicêmico, produz respostas a nível dos órgãos e tecidos: no músculo, o consumo de glucose aumenta; no fígado, reduz a neoglicogénese; e no intestino a absorção da glucose diminui, resultando na diminuição da resistência insulínica nos tecidos periféricos (Magalhães, Ferreira, & Mendes, 2015). Assim sendo, a metformina é considerada um “sensibilizador de insulina”, uma vez que, diminui a resistência insulínica, sem risco de hipoglicemia, uma vez que promove a diminuição da insulina em jejum (Viollet et al., 2012).

As vantagens deste fármaco consistem no controle da glicemia, prevenção de doenças cardiovasculares, melhoria do perfil lipídico e controle do peso (Bray, Edelstein, Grandall, Aroda, & Franks, 2012). Existem três principais limitações desta terapêutica que podem resultar na descontinuação do tratamento: os efeitos adversos gastrointestinais, como diarreia, náusea, anorexia, desconforto abdominal; a deficiência da vitamina B12, uma vez que, a metformina altera o potencial da membrana e bloqueia os canais de cálcio, essenciais para a ligação do complexo do fator intrínseco B12 aos recetores da superfície celular do íleo; e a acidose láctica, visto

que a inibição da cadeia respiratória mitocondrial no fígado e músculo, tem como resultado o aumento do lactato no plasma (Marín-Peñalver, Martín-Timón, Sevillano-Collantes, & Cañizo-Gómez, 2016; Hannibal et al., 2016; Defronzo et al., 2016). A metformina existe há mais de 50 anos, e portanto, a necessidade de evolução, proporcionou a investigação de novas terapêuticas com menores efeitos adversos e contraindicações, surgindo novas abordagens terapêuticas, com diferentes mecanismos de ação.

Os recentes fármacos para o tratamento da DM2 em doentes obesos, surgiram com o intuito de minimizar os inconvenientes da terapêutica de 1ª linha, incluem os moduladores de incretina: inibidores dipeptidil-peptidase – 4 (DPP-4) e os análogos *glucagon-like-1* (GLP-1) e os inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2 (SGLT2).

Os inibidores da DPP-4 evitam a degradação das hormonas incretinas, gastrointestinais, diminuindo a ação da DPP-4, aumentando a biodisponibilidade das hormonas *glucagon-like-1* (GLP-1) e polipéptido insulínico dependente da glucose (GIP) (Gong, Rajagopalan, & Zhong, 2015). As hormonas incretinas têm um papel essencial na regulação da secreção de insulina, foram desenvolvidos outros fármacos, denominados de análogos GLP-1, que em vez de inibirem a DPP-4, mimetizam a GLP-1, potenciando a sua ação (Prasad-Reddy & Isaacs, 2015).

Os inibidores SGLT2, por sua vez, visam o aumento da secreção de insulina, dado que ao invés de atuarem a nível das células beta pancreáticas, fazem-no ao nível dos túbulos glomerulares renais, impedindo a reabsorção da glucose, promovendo a sua excreção.

2. Desenvolvimento

A presente monografia de mestrado, consiste numa revisão de literatura, com o objetivo de desenvolver o tema: “novas abordagens no tratamento da diabetes e obesidade”, através de artigos consultados desde 2010, até ao presente ano, 2016, na plataforma *b-on, medline/pubmed*. A pesquisa centrou-se em artigos publicados, direcionados à diabetes tipo 2, obesidade e novas terapêuticas, recorrendo às seguintes palavras-chave: hormonas incretinas, glucagon-like-1 (GLP-1); dipeptidil peptidase-4 (DPP-4); inibidores do co-transportador de sódio e potássio (SGLT2).

2.1. Novas abordagens terapêuticas no tratamento da diabetes e obesidade

A diabetes *mellitus* tipo 2 é uma patologia derivada de um desequilíbrio dos processos homeostáticos em que ocorre produção de insulina. Contudo a capacidade da insulina atuar está comprometida devido à resistência por parte dos tecidos periféricos, pelo que ocorrem alterações no metabolismo tanto a nível dos hidratos de carbono como das proteínas e lípidos (Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2015; Clancy J, 2011)

A resistência insulínica não é única e exclusivamente uma característica da DM2, estando também relacionada com a obesidade, outra patologia da era moderna. Ambas estão correlacionadas, uma vez que a obesidade pode despoletar a DM2. “A proporção de indivíduos com obesidade e diabetes tipo 2 tem aumentado rapidamente em todo o mundo” (Jeon & Park, 2014, p. 410), estimando-se que cerca de 80% dos doentes com DM2 apresenta excesso de peso (Jeon & Park, 2014).

O aumento do tecido adiposo não só promove a segregação de péptidos, adipocitocinas (adiponectina, leptina, e resistina), que alteram o metabolismo da glucose e secreção de insulina, como também aumentam as moléculas pró-inflamatórias, promovendo assim a resistência insulínica. Em diabéticos obesos, a lipogénese está aumentada, promovendo a síntese de ácidos gordos livres no plasma, tendo como consequência maior biodisponibilidade e absorção por parte das células. Os ácidos gordos livres sofrem oxidação no músculo e a secreção de insulina diminui, tendo como consequência o aumento da glucose hepática (Goswami, Shinkazh, & Davis, 2014).

A metformina é o fármaco de 1ª linha para o tratamento da DM2 em doentes obesos, porém, a metformina não foi a linha final na investigação de novas abordagens terapêuticas para o tratamento da DM2 em indivíduos obesos. Outros fármacos, como os moduladores de incretina e os inibidores do co-transportador de sódio e glicose 2 (SGLT2), foram desenvolvidos no sentido de constituírem uma alternativa à terapêutica antidiabética com metformina, que não apresenta, como contraindicação a acidose láctica, os efeitos adversos gastrointestinais, e a deficiência da vitamina B12 (Marín-Peñalver et al., 2016).

Os inibidores DPP-4 e os análogos GLP-1 são moduladores de incretina que promovem a ação das hormonas incretinas e assumem o papel de terapêutica oral de 2ª ou 3ª linha para o tratamento da DM2 (Gong et al., 2015).

As incretinas são hormonas gastrointestinais que afetam não só o intestino mas também outros órgãos como o sistema nervoso central e o sistema cardiovascular. A sua descoberta foi em 1930 e 30 anos mais tarde, através de estudos realizados em extratos da mucosa intestinal, concluiu-se que a função endócrina do pâncreas é influenciada pelas hormonas gastrointestinais (Godinho et al., 2015). As hormonas incretinas são conduzidas às células beta do pâncreas, onde ocorre interação com os recetores da membrana, aumentando transcrição e biossíntese de insulina, promovendo a proliferação das células e suprimindo a apoptose. Quanto às células alfa a secreção de glucagona é inibida de acordo com os níveis de glicose no sangue (Gong et al., 2015; Barber, Begbie, & Levy, 2010). O efeito incretina percebeu-se através da observação de uma maior produção de insulina após ingestão oral de alimentos do que após a administração intravenosa de glicose, provando a ligação que existe entre o intestino delgado e o pâncreas (Godinho et al., 2015).

Segundo De Mello, Prá, Cardoso, De Bona Schraiber, e Rezin (2015) as respostas fisiológicas ocorrem após a ingestão de alimentos, pois é a partir desse momento que ocorrem sinais a nível neuronal e endócrino para o início da digestão, absorção e assimilação de nutrientes. Uma hormona incretina é um péptido cuja libertação é estimulada pela ingestão oral de alimentos e quanto maior a ingestão de glicose, maior a concentração fisiológica das hormonas, permitindo uma adequada

secreção de insulina (Godinho et al., 2015). As hormonas incretinas denominam-se de *glucagon-like-1* (GLP-1) e peptídeo insulínico dependente da glucose (GIP).

O GLP-1 e GIP são insulínicos muito importantes e apresentando algumas diferenças. O GIP é sintetizado nas células K no duodeno, o GLP-1 nas células L com maior intensidade no colón, ambos se ligam à proteína G acoplada ao recetor correspondente (Opinto, Natalicchio, & Marchetti, 2013). Em relação ao GIP, os recetores apresentam maior expressão nas células beta pancreáticas em comparação ao tecido adiposo e sistema nervoso central (SNC). O GIP não é uma incretina de interesse para o tratamento da diabetes e obesidade, visto que induz a lipogénese, não afeta o esvaziamento gástrico e promove a secreção de glucagina. Quanto aos recetores GLP-1, estes expressam-se maioritariamente no pâncreas (células α e β), no coração, pulmões e também no sistema nervoso central (SNC) (De Mello et al., 2015). A hormona incretina GLP-1 não só regula a glicemia e salvaguarda a função das células beta, como promove o controlo do peso corporal e diminui a prevalência de comorbilidades associadas à diabetes.

As hormonas incretinas têm a capacidade de controlar a saciedade e a ingestão de alimentos, ou seja, a produção de hormonas reguladoras permitem um controlo da sensação de fome e do esvaziamento gástrico, permitindo um controlo do peso corporal (Hayes, Mietlicki-Baase, Kanoski, & De Jonghe, 2014). De acordo com Godinho et al. (2015), existem diversas hormonas envolvidas na digestão dos alimentos. A gastrina é produzida no estômago, e é responsável pela contração da vesícula biliar, sensação de saciedade e pela secreção ácida, pancreática e gástrica. A colecistoquinina é produzida no duodeno. A secreção desta hormona aumenta após as refeições e retarda o esvaziamento gástrico. A grelina e o péptido YY estão envolvidos na regulação da ingestão de alimentos. A grelina, produzida no estômago, é conhecida como a “hormona da fome”, uma vez que a sua secreção aumenta em jejum, estimulando o apetite e o péptido YY, produzido no reto e duodeno, é o responsável pela ação contrária, ou seja, reprime o apetite.

Os recetores GLP-1 e GIP estão presentes no estômago, no entanto apenas os recetores GLP-1 têm influência a nível do esvaziamento gástrico. A estimulação dos

recetores GLP-1, no esfíncter pilórico, retarda o esvaziamento gástrico e diminui a secreção gástrica (Godinho et al., 2015). Os análogos GLP-1 apresentam maior expressão a nível da desaceleração do esvaziamento gástrico do que os inibidores DPP-4, permitindo uma diminuição de peso corporal mais acentuada, enquanto que os inibidores DPP-4 apenas mantêm o peso corporal (Marathe, Rayner, Jones, & Horowitz, 2011). O único inconveniente deste processo de atraso do esvaziamento gástrico consiste na diminuição da absorção de alguns nutrientes ou outros fármacos (Kothare et al., 2012).

Uma terapêutica que iniba a proteína DPP-4 ou potencie a ação das hormonas incretinas permite que, após a deteção de nutrientes no trato gastrointestinal (TGI), o GLP-1 seja libertado no intestino e atinja a circulação sanguínea alcançando diversos órgãos como o pâncreas, cérebro e estômago, como ilustra a Figura 1. No pâncreas ocorre ligação aos recetores GLP-1 e promoção da interação com os recetores da membrana, aumentando transcrição e biossíntese de insulina, promovendo a proliferação das células e suprimindo a apoptose. Quanto às células alfa, a secreção de glucagina é inibida, de acordo com os níveis de glucose no sangue (Gong et al., 2015; Barber, Begbie, & Levy, 2010). No cérebro o GLP-1 estimula os neurónios que sinalizam a saciedade afetando a função dos centros de regulação do apetite, tendo como resultado a diminuição da ingestão de alimentos. No estômago o GLP-1 atua a dois níveis: inibe a atividade neuronal do hipotálamo induzida pela grelina e afeta a motilidade gastrointestinal, diminuindo o esvaziamento gástrico, promovendo também a sensação de saciedade (Holst, 2013).

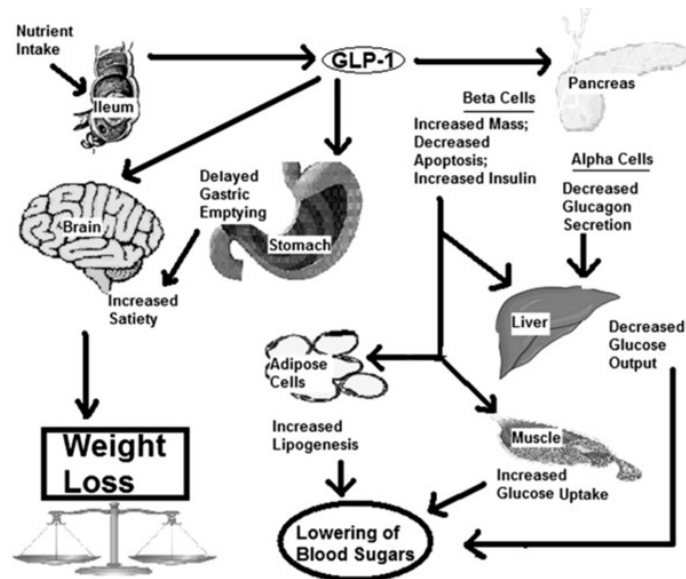


Figura 1: Efeito do GLP-1 nos diferentes sistemas do organismo. Adaptado de Bradley, Kulstad, & Schoeller (2010).

Os moduladores de incretina apresentam algumas vantagens a nível gastrointestinal. Estudos revelam que as terapêuticas baseadas em hormonas incretinas apresentam efeitos benéficos em doenças gastrointestinais, como por exemplo a esteatose hepática e osíndrome do cólon irritável (Smits et al., 2015). Com estas terapêuticas existem alguns efeitos adversos inclusive a nível gastrointestinal.

Segundo Filippatos, Panagiotopoulou, & Elisaf (2014) os análogos GLP-1 apresentam como principais efeitos adversos náuseas e diarreia, reações no local de injeção, cefaleias e nasofaringite. O autor refere ainda que de acordo com a *Food and Drug Administration* (FDA) as terapêuticas que mimetizam as incretinas apresentam maior risco de desenvolver neoplasia pancreática ou pancreatite aguda do que as outras terapêuticas antidiabéticas. Relativamente aos inibidores DPP-4, de acordo com um estudo realizado por Bolen et al. (2016), não provocam efeitos adversos gastrointestinais tão acentuados, comparando com a metformina.

Os inibidores DPP-4 estudados ou em investigação são a sitagliptina, saxagliptina, vildagliptina, alogliptina, linagliptina, anagliptina, tenegliptina, gemigliptina e dutogliptina, que têm como objetivo suprimir a ação da DPP-4. A DPP-4 é uma glicoproteína transmembranar tipo II, com 110 kDa, que em relação à sua estrutura, está

subdividida em quatro partes, estando elas representadas na Figura 2: a região catalítica, região rica em cisteína, região altamente glicosilada e domínio citoplasmático.

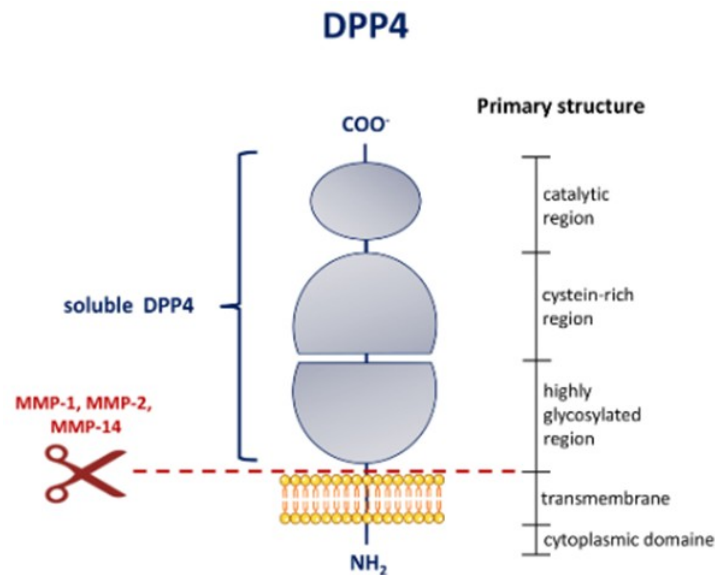


Figura 2: Estrutura proteína DPP4. Adaptado de Röhrborn, Wronkowitz, & Eckel (2015)

A DPP-4 localiza-se no cromossoma 2q24, a sua região promotora é caracterizada pela diferenciação a nível dos seus fatores de transcrição. Esta proteína é expressa em vários tipos de células como por exemplo os fibroblastos, leucócitos e células epiteliais. Verificou-se através da análise genética da dipeptidil-peptidase 4 que na presença de polimorfismos desta proteína, o risco de enfarte do miocárdio aumenta e ocorre progressão da aterosclerose (Röhrborn, Wronkowitz, & Eckel, 2015).

No ser humano a DPP4 está maioritariamente presente no epitélio do intestino delgado, nas células tubulares proximais e glomerulares, nas células endoteliais dos vasos sanguíneos e ainda nos hepatócitos e leucócitos ativos. A nível dos órgãos sólidos a glicoproteína está presente no rim, pâncreas, próstata, baço e pulmão (Gong et al., 2015).

A DPP-4 tem uma proteína de ligação, a adenosina desaminase (ADA), que converte a adenosina em iosina. A adenosina é responsável pela absorção da glucose por parte dos tecidos, como o tecido adiposo, linfóide entre outros. Em diabéticos obesos aumenta a ADA de modo a diminuir a captação de glucose promovida pela adenosina, resultando na resistência à insulina. De modo a contrariar a resistência insulínica é necessário uma

terapêutica que suprime a atividade da ADA através da inibição da DPP4 (Khemka et al., 2013). Os inibidores DPP-4 contrariam o efeito da glicoproteína DPP-4 e inibem 70-90 % a ação da DPP4, evitando a degradação das hormonas incretinas, aumentando a biodisponibilidade das hormonas. Promovem o restabelecimento da função das células beta e suprimem a produção de glucagonina, permitindo o aumento da secreção de insulina, possibilitando um equilíbrio entre esta hormona e a glucose e obtendo valores favoráveis no modelo de avaliação da homeostase (Gong et al., 2015; De Mello et al., 2015).

Os inibidores DPP-4 apresentam inúmeras vantagens: baixo risco de hipoglicemia, possibilitam a manutenção do peso corporal, e a longo prazo, não perdem eficácia (Brunton, 2014). A Figura 3 representa os efeitos dos inibidores DPP-4 no organismo, revelando que estes fármacos apresentam uma ação protetora em relação às doenças cardiovasculares, como por exemplo hipertensão, aneurisma da aorta, cardiomiopatia, aterosclerose e doença vascular periférica e ainda podem prevenir situações de fibrose, quer cardíaca, renal ou hepática (Shi, Koya, & Kanasaki, 2016). Segundo Papagianni & Tziomalos (2015) os inibidores DPP-4 melhoram a função ventricular esquerda, concluindo que esta terapêutica poderá ser uma opção de tratamento para doentes com DM2 e doença cardíaca coronária.

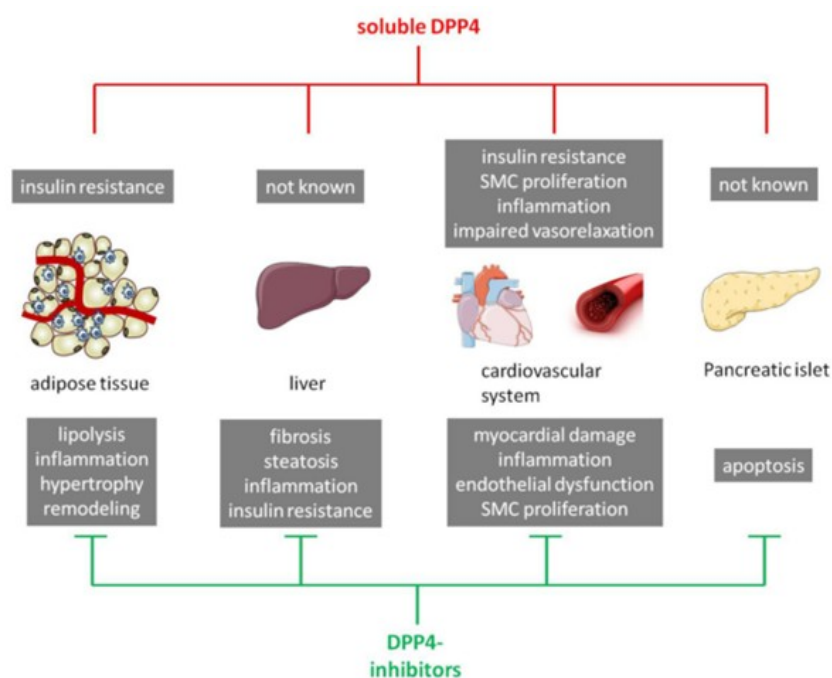


Figura 3: Efeitos no organismo da proteína DPP-4 e dos seus inibidores. Adaptado de Röhrborn et al., (2015).

Estudos revelam ainda que os inibidores DPP-4 melhoram a função vascular (Duvnjak & Blaslov, 2016). Ishii et al. (2014) realizaram um estudo no qual pretendiam analisar o poder angiogénico da vildagliptina. Verificaram que esta molécula tinha a capacidade de revascularização em condições isquémicas através de um mecanismo dependente da síntese de óxido nítrico endotelial. A adiponectina desempenha um papel muito importante neste processo pois favorece a função vascular, tal como ilustra a Figura 4, o GLP-1 ao proporcionar o aumento desta proteína permite a revascularização. Este estudo confirma que a vildagliptina pode ser benéfica para os diabéticos que desenvolvem complicações microvasculares. Nishio, Abe, & Ito (2015) referem ainda que a adiponectina diminui os valores de colesterol e triglicéridos prevenindo doenças ateroscleróticas e microangiopatia diabética.

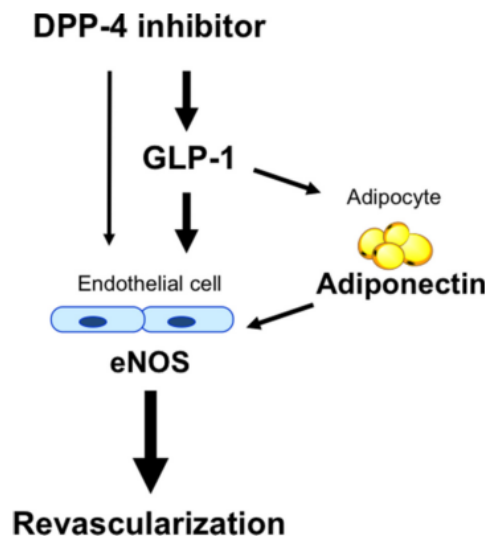


Figura 4: Processo de revascularização potenciado pelos inibidores DPP-4. Adaptado de Ishii et al. (2014)

Para além disso, estes fármacos suprimem o processo inflamatório, que se encontra aumentado, devido à expressão pronunciada da DPP-4 em células inflamatórias incluindo as células T e monócitos. A ativação destas células pode ser bloqueada pela inibição enzimática da DPP-4, permitindo a redução da produção das citocinas (IL-2, IL-10, IL-12 e INF- γ), impedindo o processo inflamatório característico da DM2, resultando numa redução do stress oxidativo, a função endotelial recupera e reduz a albuminúria (Gong et al., 2015; Papagianni & Tziomalos, 2015).

É comum em doenças como a diabetes ocorrer um processo designado de “Reação de Maillard”, que consiste na glicosilação das proteínas, DNA e lípidos presentes nas moléculas de açúcar. Os produtos desta reação são sujeitos a posterior transformação, irreversível, originando um grupo complexo, denominado produtos de glicação avançada (AGEs). Os AGEs distribuem-se pelos tecidos e lipoproteínas podendo realizar ligações cruzadas com as proteínas e alterar a sua função. A acumulação de AGEs por parte dos tecidos está associada ao envelhecimento fisiológico e à progressão da hiperglicemia, bem como ao stress oxidativo, podendo culminar em reações trombogénicas e inflamatórias, resultando em complicações vasculares nos diabéticos. Portanto um fármaco que iniba a glicosilação evita a hiperglicemia e as suas complicações (Jung, Kim, Kim, Kim, & Cho, 2015; Ishibashi, Matsui, Maeda, Higashimoto, & Yamagishi, 2013).

Num estudo Jung et al., (2015) analisaram e compararam o inibidor DPP-4, gemigliptina, com a aminoguanidina, um composto de hidrazina nucleofílico inibidor dos AGEs, com fim de verificar a capacidade de inibição da gemigliptina. Concluíram que a gemigliptina consegue inibir de forma mais eficaz, devido à eliminação de metilglioxal, a formação de AGEs do que a aminoguanidina. Por conseguinte, a gemigliptina revelou capacidade de inibir os AGEs, evitando assim complicações como a retinopatia, nefropatia e neuropatia.

Estudos revelam que a resistência insulínica afeta o sistema nervoso central, devido à deficiente sinalização de insulina no cérebro. Bedse, Di Domenico, Serviddio, & Cassano (2015) sugerem que doenças neuro degenerativas podem ter como base alterações do metabolismo da insulina no cérebro. Neste sentido, segundo Lin & Huang (2016) foram desenvolvidos estudos que mencionam a capacidade neuroprotetora putativa da linagliptina, resultante do aumento da libertação de insulina e do restabelecimento do seu metabolismo. O mesmo estudo refere ainda que a linagliptina ao preservar a função mitocondrial e impedir a acumulação das espécies reativas de oxigénio (ROS) reduz o stress oxidativo e recupera a sinalização neuronal de insulina. Kornelius et al. (2015) referem ainda que os inibidores DPP-4 poderão ser um possível aliado na terapêutica da doença de alzheimer.

Alguns antidiabéticos orais, como as tiazolidinedionas, provocam diminuição da densidade óssea. A metformina a este nível não influencia a massa óssea, os inibidores DPP-4 têm uma ação diferenciadora neste aspeto, não provocam perda de massa óssea e promovem ainda um efeito protetor, derivado do fato de as hormonas incretinas estarem relacionadas com a regulação metabolismo ósseo. O GIP incentiva a diferenciação dos osteoblastos e o aumento do colagénio. O GLP-1 aumenta os osteoclastos, possibilitando o aumento da reabsorção óssea (Mannucci & Dicembrini, 2015).

Relativamente aos análogos GLP-1, são exemplos deste grupo de fármacos: o liraglutido, exenatido, albiglutido e dulaglutido, que diferem da hormona nativa GLP-1 apenas através da substituição de aminoácidos (Scott, 2014). Estes análogos, tal como os inibidores DPP-4, diminuem o risco cardiovascular. Segundo Htike et al. (2016) o liraglutido apresentou resultados positivos aquando um estudo realizado para testar a segurança dos fármacos a nível cardiovascular. A nível cardíaco os diabéticos tipo 2 apresentaram melhorias com esta terapêutica, diminuindo a taxa de mortalidade. De acordo com Saponaro et al., (2016) a função diastólica ao fim de seis meses restabelece-se, aumenta a produção de óxido nítrico que, por sua vez aumenta o relaxamento muscular, diminuindo a pós-carga.

O liraglutido é o análogo GLP-1 com maior influência a nível da redução do peso corporal. No ensaio clínico *DURATION-6* a eficácia do exenatido foi comparada com a do liraglutido. Os resultados obtidos revelaram que o exenatido, administrado uma vez por semana, não apresentou menor eficácia em relação ao liraglutido já em termos de peso corporal, o liraglutido apresentou resultados mais positivos (Doggrell, 2013). Segundo McCormack (2014), o liraglutido reduz mais eficazmente os ácidos gordos e triglicéridos do que o exenatido (duas vezes por dia).

A FDA aprovou seis fármacos para o tratamento da obesidade: orlistat, fentermina/topiramato, lorcaserin, do naltrexona/bupropiona e recentemente liraglutido na dose de 3 mg (Chen, 2016). MacDaniels & Schwartz (2016) realizaram um estudo no qual analisaram o efeito do fármaco em relação ao peso corporal durante 56 semanas, num grupo experimental. Compararam o Liraglutido, 3mg, em relação aos fármacos indicados para a obesidade, de acordo com o NNT (*número necessário a tratar*), valor

estatístico que calcula o grau de benefício: quanto menor este valor maior o benefício. Os resultados obtidos no referido estudo estão representados na Figura 5:

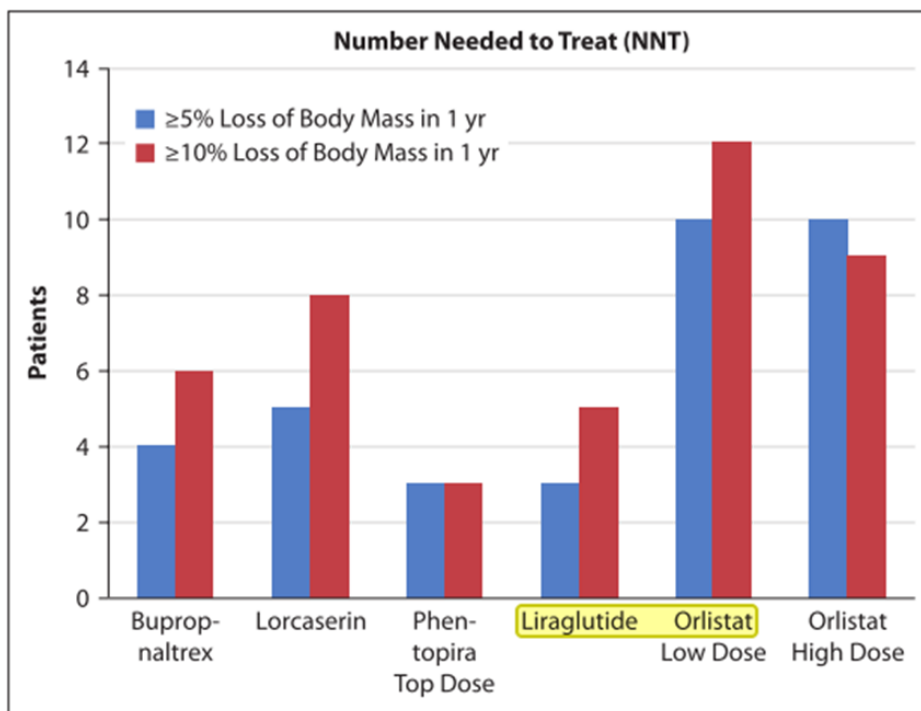


Figura 5: Comparação dos fármacos aprovados para o tratamento da obesidade e o liraglutido, quanto ao NNT. Adaptado de MacDaniels & Schwartz (2016).

Os dados obtidos no gráfico revelaram que o liraglutido apresenta um valor de NNT menor em relação aos outros fármacos, sendo que o Orlistat apresenta o NNT maior, ou seja o liraglutido apresenta maior eficácia, em relação à diminuição do peso corporal, do que o orlistat (MacDaniels & Schwartz, 2016).

A metformina altera a motilidade intestinal, a flora intestinal e bloqueia os canais de cálcio na membrana, necessário para a ligação do complexo do fator intrínseco B12 aos recetores da superfície celular do íleo, resultando na deficiência da absorção da vitamina b12. Esta cianocobalamina, é essencial para o funcionamento do sistema nervoso, e para a formação dos eritrócitos. Quando esta vitamina se encontra diminuída, produz sintomas neurológicos, como parestesia, sensação de vibração. Estes sintomas são idênticos aos da neuropatia diabética podendo ser confundidos e ocorrer um erro no diagnóstico (Kang et al., 2014). Os análogos GLP-1, ao diminuírem a motilidade intestinal, permitem que os nutrientes, como a vitamina B12, permaneçam mais tempo

em contacto com o local de absorção e sejam absorvidos adequadamente (Prasad-Reddy & Isaacs, 2015).

Em suma, a diabetes é a principal causa de desenvolvimento da doença renal crónica (DRC) que pode afetar negativamente a farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos (Davies, Chatterjee, & Khunti, 2016). Contudo, a terapêutica de 1ª linha, metformina, como ilustra a Figura 6, aumenta o lactato plasmático tornando-se contraindicada em doentes com insuficiência renal crónica, pelo fato de aumentar o risco de acidose láctica. Ao inibir a respiração mitocondrial, a metformina promove o aumento do ácido láctico (Cheng et al., 2014).

A acidose láctica caracteriza-se por uma diminuição do pH sanguíneo e aumento dos níveis de lactato. A metformina tem como objetivo de diminuir a glucose hepática, no entanto, a eliminação do ácido láctico por oxidação diminui, acumulando-se e originando acidose láctica (Defronzo et al., 2016). A acidose láctica é uma limitação e a maior preocupação associada à terapêutica com metformina. Tanto doentes com alteração da função renal, insuficiência hepática ou hipoxia ou mesmo sem fatores de risco podem desenvolver acidose láctica (Cucchiari et al., 2016; Omar, Ellen, & Sorisky, 2016).

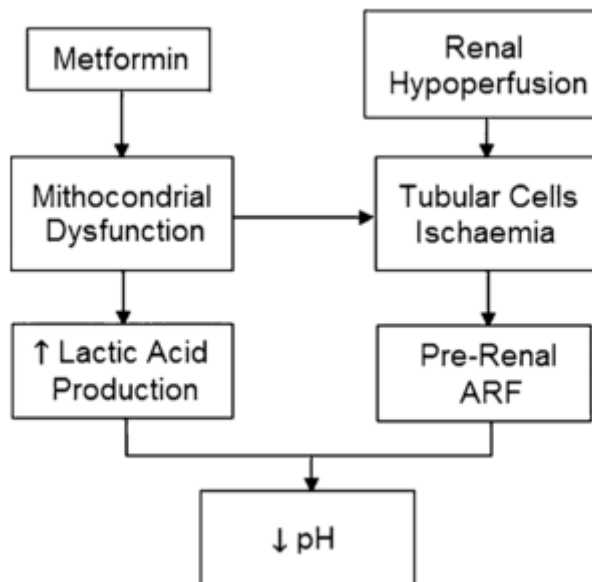


Figura 6: Toxicidade da metformina. Adaptado de Cucchiari et al. (2016).

De acordo com Magalhães et al. (2015, p.184) existe alguma discórdia nos valores de clearance renal adequadas à terapêutica com metformina. De acordo com a “*National Guideline Clearinghouse* recomenda-se que para valores de TFG iguais ou superiores a 45 ml/min/1,73 m² a terapêutica é indicada sem restrições (...). Paralelamente, a norma de orientação clínica da DGS 001/2011 refere que se deve optar pela redução da dose de metformina diária (inferior a 1500 mg/dia) quando a TFG se situa entre 30 e 60 ml/min/1,73 m²”.

Segundo Perl, Cook, Wei, Iqbal, & Hirshberg (2016) a TFG é um parâmetro bastante importante para o sucesso da terapêutica, dado que, se a TFG for reduzida, os metabolitos do fármaco acumulam-se e o risco de hipoglicemia e outros efeitos indesejáveis aumentam. Em relação aos inibidores DPP-4, segundo Doupis (2014), entre os fármacos existem diferentes percentagens de excreção renal, podendo ser administrados em insuficientes renais. Como se pode observar na Figura 7, a linagliptina é o inibidor com menor excreção renal, não sendo necessário ajuste de dose em casos de insuficiência renal, podendo ser uma opção para doentes renais, independentemente do grau de gravidade (Cao, Xiang, & Zhou, 2015; Lalau, Arnouts, Sharif, & De Broe, 2014). No caso da alogliptina, à semelhança dos restantes inibidores DPP-4, os indivíduos com DRC no estadio 2 (Cl= 50-80 mL/min), não necessitam ajuste de dose, já no estadio 3 da doença (Cl= 30-50 mL/min), a dose deve ser reduzida para metade. Em casos mais delicados em que é necessário diálise, o estadio 4-5, a dose tem de ser ajustada para ¼ (Davies, Chatterjee, & Khunti, 2016). Diabéticos a realizar hemodiálise podem recorrer a inibidores DPP-4 como a linagliptina, vildagliptina, sitagliptina e alogliptina, no entanto a saxagliptina só deve ser administrada 4h após a sessão (Singh-Franco, Harrington, & Tellez-Corrales, 2016).

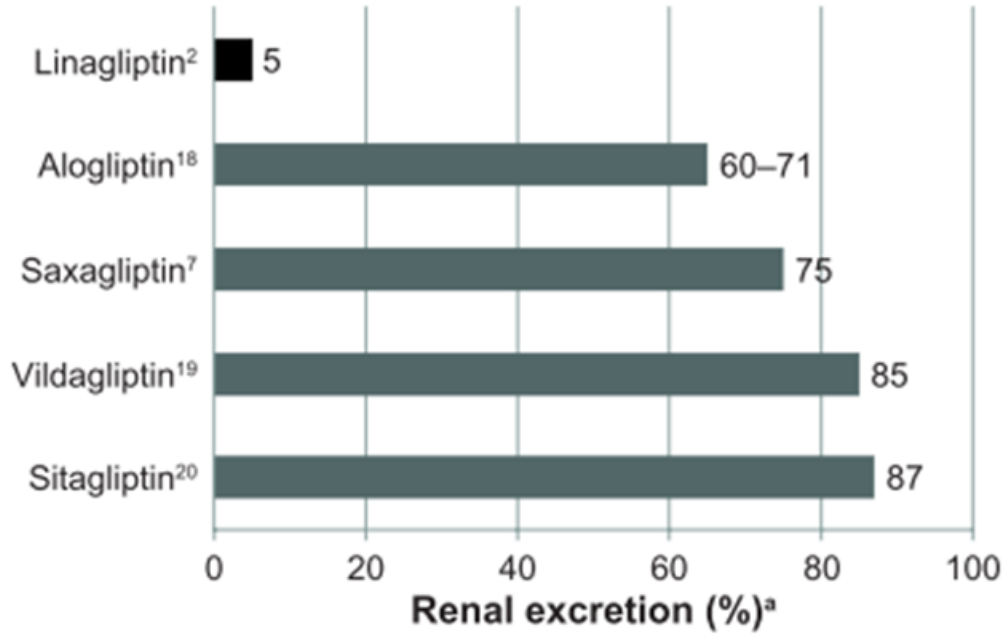


Figura 7: Percentagem da excreção renal dos inibidores da DPP4. Adaptado de Doupis, (2014).

Na Tabela 1 estão representados os diferentes análogos GLP-1 e os vários estágios da doença renal crônica (DRC). Verifica-se que no estadio de doença renal crônica 4-5 todos os análogos GLP-1 são contraindicados, ao passo que no estadio 3b, apenas o exenatido (uma vez por semana), está contraindicado e o exenatido(duas vezes por dia), é necessário ajuste de dose. O liraglutido, dulaglutido e albiglutido são os fármacos melhor tolerados em estadios da doença mais avançados (Davies, Chatterjee, & Khunti, 2016). Num outro estudo realizado por Osonoi et al. (2014) indica a possibilidade de não ser necessário ajuste de dose, no liraglutido, em doentes com doença renal terminal, dado que o referido estudo concluiu que a hemodiálise não compromete a farmacocinética e segurança do liraglutido e os níveis de glucose plasmática mantêm-se inalterados, mesmo que a taxa de filtração glomerular (TFG) esteja diminuída.

Tabela 1: Aplicação de análogos GLP-1 em diferentes estágios de DRC. Adaptado de Davies, Chatterjee, & Khunti (2016).

TFG mL/min/1,73 m ²	60-89 Estadio 2	45-59 Estadio 3a	30-44 Estadio 3b	15-29 Estadio 4	<15 Estadio 5
Análogo GLP-1					
Liraglutido	Não há ajuste de dose	Não há ajuste de dose	Não há ajuste de dose	Contraindicado	Contraindicado
Exenatido (1x semana)	Não há ajuste de dose	Não há ajuste de dose	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado
Exenatido (2x dia)	Não há ajuste de dose	Não há ajuste de dose	Ajuste de dose	Contraindicado	Contraindicado
Dulaglutido	Não há ajuste de dose	Não há ajuste de dose	Não há ajuste de dose	Contraindicado	Contraindicado
Albiglutido	Não há ajuste de dose	Não há ajuste de dose	Não há ajuste de dose	Contraindicado	Contraindicado

Os moduladores de incretina são uma pertinente alternativa à metformina, pelo fato de diminuírem as desvantagens da terapêutica de 1ª linha, e ainda permitirem a diminuição do risco cardiovascular e redução do stress oxidativo. Os moduladores de incretina não são os únicos a serem desenvolvidos como alternativa à metformina, os inibidores co-transportadores de glucose dependentes de sódio (SGLT2) também foram estudados em relação às duas vantagens terapêuticas.

A homeostase da glucose é um processo imprescindível para evitar desequilíbrios como a hipoglicemia ou hiperglicemia. No rim ocorre filtração, nos glomérulos renais, tanto de matéria desnecessária, como de glucose e aminoácidos, sendo que, os nutrientes são captados e reabsorvidos nos túbulos renais para a circulação sanguínea, ou excretados para a urina, de acordo com as necessidades (Kimura, 2016). Em situação normal a glucose é reabsorvida no túbulo proximal renal (cerca de 180 g/dia), portanto não é eliminada pela urina. Quando existe excesso de glucose na circulação requer uma maior capacidade de filtração dos glomérulos renais, que podem não responder à

necessidade, originando glicosúria (Nauck, 2014). Assim sendo, foi necessário desenvolver uma terapêutica que atuasse a nível da reabsorção da glucose no rim, de forma a controlar os níveis de glicemia. Os inibidores SGLT2 são uma opção recente para o tratamento da DM2, com um mecanismo de ação distinto dos fármacos referidos anteriormente.

Inerente ao processo de reabsorção está o transporte da glucose do plasma para as células, contra o gradiente de concentração, por transporte ativo. Este processo é efetuado pelas proteínas transportadoras da glucose (GLUT) e pelos co-transportadores de glucose dependentes de sódio (SGLTs). A Figura 8 representa o rim e ilustra dois tipos de SGLT: os SGLT1, responsáveis por 10 % do processo de absorção da glucose, que atuam em órgãos como o coração, pulmão, músculo-esquelético, fígado, trato gastrointestinal, e no túbulo proximal do rim no segmento S3. E os SGLT2, que atuam no segmento S1 do túbulo proximal e são responsáveis por 90% da absorção da glucose (Rochester & Akiyode, 2014).

Segundo Nagata et al. (2013), quanto maior for a seletividade do inibidor SGLT2, evitando alguns efeitos adversos resultantes da inibição de outros SGLT, como por exemplo, os efeitos a nível do TGI e hipoglicemia resultantes da inibição do SGLT1, maior é a segurança e tolerabilidade do fármaco.

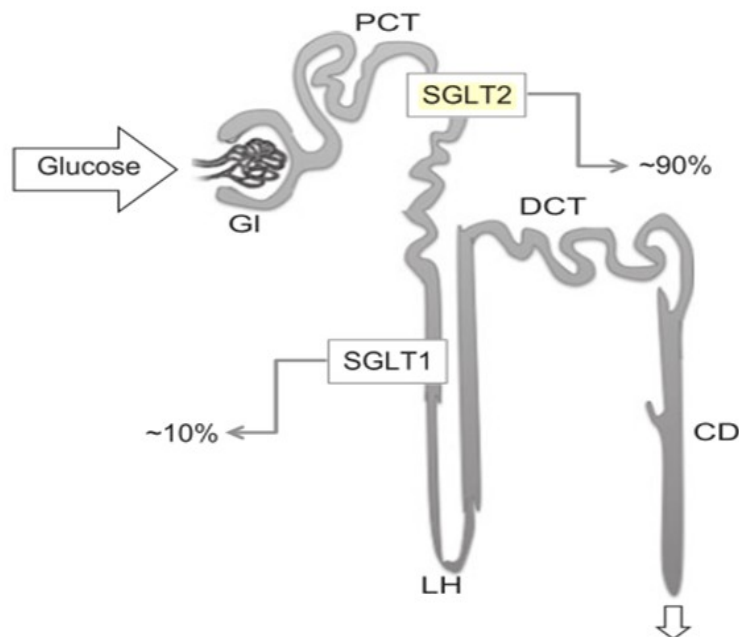


Figura 8: SGLT1 e SGLT2. Adaptado de Cangoz et al., (2013).

Os inibidores da SGLT2 impossibilitam o processo de reabsorção da glucose no túbulo proximal, promovendo a excreção da glucose, originando glicosúria. Por conseguinte os níveis de glicemia plasmática normalizam, independentemente da secreção de insulina (Sakai, Pharmacy, Kaku, & Seino, 2016). O aumento da glucose na urina tem o inconveniente de promover um ambiente favorável ao desenvolvimento de bactérias e fungos, podendo desencadear infecções a nível do trato genito-urinário, tais como a vulvovaginite, balanite, candidíase, e prostatite (Cangoz et al., 2013).

Como resposta à glicosúria podem ocorrer processos compensatórios como o aumento da secreção de glucagonina e a hiperfagia para tentar restabelecer os valores de glicemia. A hiperfagia pode ser prevenida através de inibidores de apetite, para que a perda de peso e controlo da glicemia se tornem mais significativos (Devenny et al., 2012).

A dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina, ipragliflozina, tofogliflozina, luseogliflozina, são exemplos de inibidores SGLT2. A terapêutica com SGLT2 apresenta inúmeras vantagens para além da diminuição da glicemia. É um tratamento glucose- dependente, portanto, não causa hipoglicemia; devido ao seu poder osmótico, diurético e capacidade de diminuição de tecido adiposo visceral, promove a redução do peso corporal, pressão arterial sistólica e diastólica e risco cardiovascular (White & Mcadam-marx, 2016; Devenny et al., 2012). Segundo Kimura (2016), os inibidores SGLT2 diminuem a glucose plasmática, que por si só, diminui o desenvolvimento de patologias cardiovasculares, porém, aliado a esse efeito, surge o poder diurético, que permite uma redução da incidência de insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral e pressão arterial. Estes fármacos têm uma ação diurética, pois ativam o sistema renina- angiotensina. Por esse motivo é necessário alguma prudência aquando a toma concomitante de inibidores SGLT2 e diuréticos da ansa, uma vez que, pode ocorrer hipotensão e hipovolémia.

Num estudo realizado por Sakai et al. (2016), a terapêutica com luseogliflozina diminuiu o peso corporal, inicialmente, através da perda de líquidos, devido ao efeito diurético do fármaco, e posteriormente pela perda de massa gorda. Com a diminuição destes parâmetros, a pressão arterial torna-se mais favorável; os parâmetros lipídicos

como os triglicéridos e a leptina reduzem, ao passo que a adiponectina e HDL aumentam; o ácido úrico diminui, pois em indivíduos obesos há um maior risco deste parâmetro estar aumentado, produzindo complicações microvasculares e lesão renal. A resistência vascular, a frequência cardíaca e a nível renal, a redução da albuminúria e de ácido úrico, são outras vantagens desta terapêutica (Zinman et al., 2015). Ainda, relativamente, ao inibidor SGLT2, luseogliflozina, a expressão dos genes responsáveis pela promoção da apoptose e inibição da apoptose é alterada, diminuindo a expressão da *caspase-3* e aumentando a do *bcl-2*, respetivamente. A inibição da expressão dos genes promove a inibição da apoptose das células beta, aumentando a sua proliferação e promovendo um efeito protetor contra a toxicidade da glucose (Okauchi et al., 2016).

Um outro estudo, realizado por Komiya, Tsuchiya, Shiba, & Miyachi (2016), revela ainda que, independentemente da diminuição do peso, a ipragliflozina também melhora a disfunção hepática e a esteatose hepática. A esteatose hepática ocorre devido a um desequilíbrio da oxidação de ácidos gordos e síntese de triglicéridos que leva a uma acumulação de gordura no fígado.

Na terapêutica antidiabética é também importante diminuir o desenvolvimento das suas complicações como retinopatia, nefropatia e neuropatia. Um estudo realizado por Takakura, Toyoshi, Hayashizaki, & Takasu (2016) em ratos diabéticos, tratados com ipragliflozina, não revelaram casos de retinopatia e cataratas, concluindo que os inibidores SGLT2 evitam o desenvolvimento destas patologias. Como resultado do aumento do stress oxidativo e glicosilação, inerente à DM2, a perfusão nervosa torna-se mais lenta, e conseqüentemente, a velocidade de condução motora diminui. O inibidor SGLT2 ao evitar alterações metabólicas dos nervos periféricos, permite que a velocidade de condução motora normalize, evitando a progressão para neuropatia. Em relação à nefropatia, este fármaco não causou lesões nos glomérulos renais, e promoveu a diminuição dos valores de excreção de ureia e creatinina.

A nefropatia diabética é a principal causa de insuficiência renal em fase terminal, devido não só a fatores metabólicos como no stress oxidativo, formação de polióis renais, AGEs, como também a fatores hemodinâmicos para aumentar a pressão sistêmica nos glomérulos, como ilustra a Figura 9. De modo a evitar a progressão da nefropatia e melhorar a função renal os inibidores SGLT2 diminuem a excreção de

creatinina e albumina na urina, resultando na diminuição da hiperfiltração glomerular (Nagata et al., 2013).

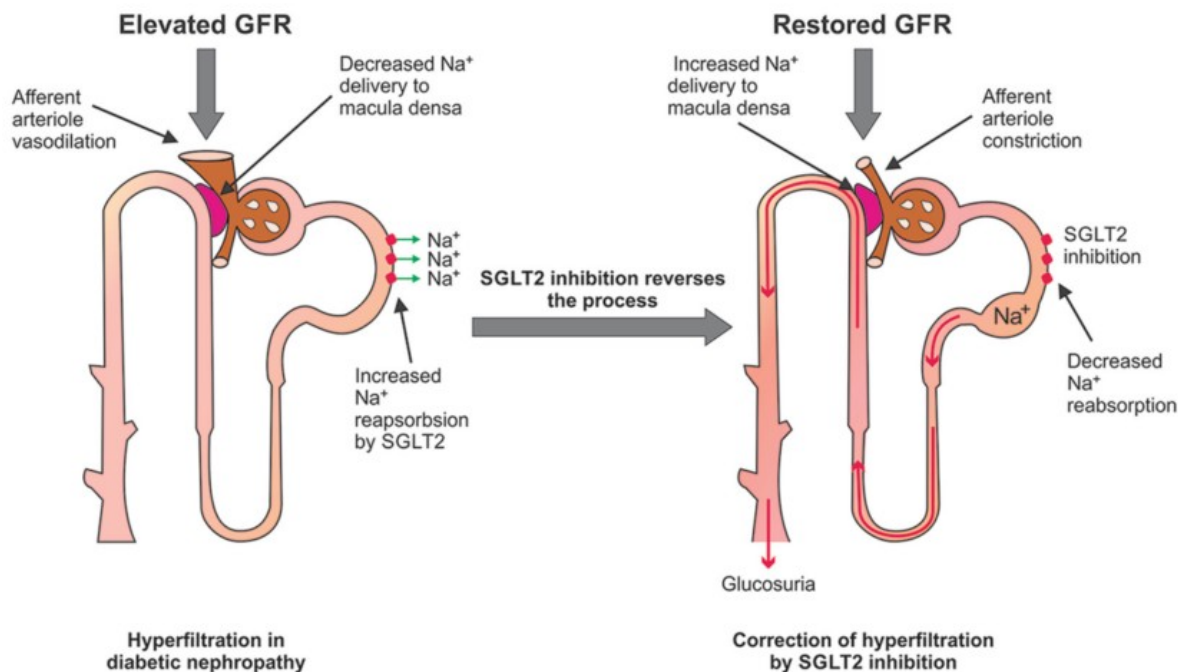


Figura 9: Hiperfiltração, em situação de nefropatia diabética e a correção por parte dos inibidores SGLT2. Adaptado de Kalra, Singh, & Nagrale (2016).

A taxa de filtração glomerular, influencia a função dos inibidores SGLT2. Visto que indivíduos com DRC apresentam menor TFG, a inibição da reabsorção da glucose fica comprometida. Em doentes com insuficiência renal crónica avançada (estadio 3) a excreção de glucose através da urina diminui para metade, podendo influenciar o controlo glicémico. Portanto, como na DRC, a capacidade do rim efetuar a filtração adequadamente é inferior, não é recomendada em doentes com DRC severa (Kohan, Fioretto, Tang, & List, 2014).

Tabela 2: Inibidores SGLT2 em diferentes estádios de doença renal crônica. Adaptado de Kalra, Singh, & Nagrale (2016).

TFG mL/min/1,73 m ²	60-89 Estadio 2	45-59 Estadio 3a	30-44 Estadio 3b	15-29 Estadio 4	<15 Estadio 5
Análogo GLP-1					
Canagliflozina	Não há ajuste de dose	Ajuste de dose	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado
Dapagliflozina	Não há ajuste de dose	Não há ajuste de dose	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado
Empagliflozina	Não há ajuste de dose	Não há ajuste de dose	Não há ajuste de dose	Contraindicado	Contraindicado

Analisando a Tabela 2, Kalra, Singh, & Nagrale (2016) concluíram que os inibidores SGLT2 são bem tolerados por doentes renais crônicos. Em situações de DRC moderada a canagliflozina é a menos tolerada, necessitando de ajuste de dose quando a TFG é entre 45-59 mL/min/1,73 m². A dapagliflozina é segura até ao estadio 3a, enquanto que a empagliflozina, apenas em DRC grave é que se considera contraindicada. Assim sendo, considera-se que os inibidores SGLT2 são seguros em situações de insuficiência renal, desde que não seja grave, nesse caso, a terapêutica deverá ser monitorizada.

Os inibidores SGLT2, como já foi referido, diminuem a reabsorção da glucose que por sua vez, resulta na diminuição da secreção de insulina e consequente aumento dos ácidos gordos livres no plasma. Por conseguinte, como ilustra a Figura 10, os ácidos gordos livres são sujeitos a β -oxidação, no fígado, produzindo corpos cetónicos. Adicionalmente, o fato de os níveis de insulina diminuírem, promove o aumento da glucagina, como método compensatório, promovendo o aumento da expressão da *carnitine palmitoyl-transferase-I* (CPT-I), enzima que promove o transporte dos ácidos gordos para a mitocôndria e consequentemente a β -oxidação. Os inibidores SGLT2 induzem a hiperprodução de corpos cetónicos e consequente cetoacidose (Ogawa & Sakaguchi, 2016).

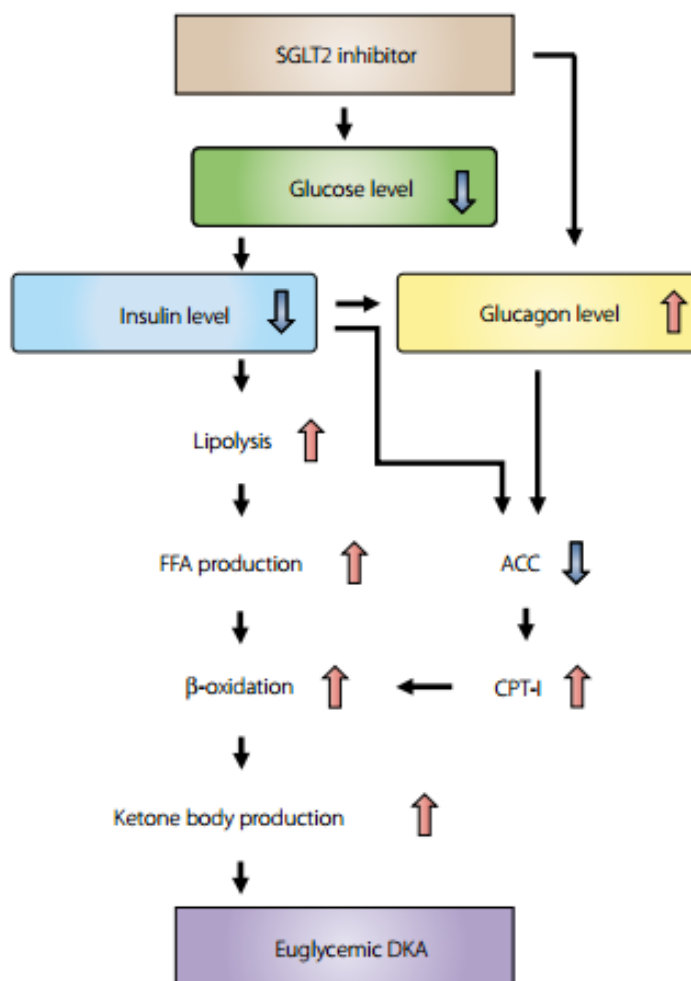


Figura 10: Processo pelo qual ocorre cetoacidose resultante da administração de inibidores SGLT2. Adaptado de Ogawa & Sakaguchi (2016)

Um outro efeito secundário que também poderá estar associado aos inibidores SGLT2, consiste na perda de massa óssea com maior ou menor intensidade. Estes fármacos aumentam a reabsorção de fosfato, aumentando a sua quantidade em circulação, provocando diminuição da massa óssea (Taylor, Blau, & Rother, 2015). O aumento da micção, o aumento do hematócrito, desidratação, cefaleia, nasofaringite e diarreia, são outros efeitos adversos possíveis, no entanto, são considerados transitórios.

Os inibidores DPP-4 e análogos GLP-1 apresentam efeitos a nível do organismo muito semelhantes pois ambos atuam estimulando a ação das hormonas incretinas, porém existem diferenças entre estes grupos de fármacos em termos de eficácia. Brunton (2014) realizou um estudo no qual comparou, em relação à eficácia, o exenatido e liraglutido com a sitagliptina. Verificou que os análogos GLP-1, em relação aos inibidores DPP-4, obtiveram uma maior redução da glucose pós prandial em 24h;

um atraso no esvaziamento gástrico mais considerável, repercutindo-se numa menor ingestão de calorias e consequente diminuição de peso corporal mais significativo. O risco de hipoglicemia é mínimo em ambas as terapêuticas, porém, no caso do exenatido, os efeitos adversos gastrointestinais foram mais frequentes.

Um outro estudo realizado por White & Mcadam-marx (2016) comparou os análogos GLP-1 com os inibidores SGLT2, de forma a determinar quais as diferenças em termos de eficácia da redução da glicemia, diminuição do peso corporal, pressão arterial, risco cardiovascular e de hipoglicemia e ainda, em relação aos efeitos adversos. Os resultados obtidos no estudo estão representados na Tabela 3:

Tabela 3: Comparação dos análogos GLP-1 e inibidores SGLT2 relativamente à HbA1c, peso corporal, risco de hipoglicemia, efeitos adversos e risco cardiovascular. Adaptado de White & Mcadam-marx (2016).

Parâmetros	Análogos dos recetores GLP-1	Inibidores SGLT2
Redução da hemoglobina glicada (HbA1c)	0.7-1.7	0.32-1.17
Risco de hipoglicemia	Baixo	Baixo
Diminuição de peso corporal	2-5 kg	1.5-3 kg
Pressão arterial sistólica	2-5 mmHg	3-5 mmHg
Risco cardiovascular	Prevenção	Redução da taxa de mortalidade
Efeitos adversos	Desconforto intestinal, pancreatite, neoplasia pancreática e da tiróide	Infeções genito-urinárias, cetoacidose diabética, fraturas ósseas

A HbA1c é um indicador de glicemia, se o valor for superior a 7% significa que existe hiperglicemia. De acordo com os resultados obtidos os análogos GLP-1 diminuem a HbA1c e peso corporal mais significativamente do que os inibidores SGLT2. O risco de hipoglicemia é baixo em ambos os fármacos, contudo, em termos de pressão arterial - devido ao poder diurético- os inibidores SGLT2 reduzem a pressão arterial de forma mais significativa do que os análogos GLP-1. Em relação ao risco

cardiovascular, o efeito dos análogos GLP-1, é maioritariamente preventivo, enquanto que os inibidores SGLT2, não apresentam um benefício claro em relação à prevenção, mas sim, na redução da mortalidade aquando uma doença cardiovascular.

A Figura 11 posiciona, de acordo com a Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AACE) a metformina, os inibidores DPP-4, os análogos GLP-1 e os inibidores SGLT2, por ordem de preferência, para os diferentes regimes terapêuticos. Determina-se que em monoterapia e em terapia dupla, a metformina é a terapêutica de 1ª linha, contudo, se esta terapêutica não obtiver a eficácia desejada, ou não for tolerada pelo doente, a segunda opção de tratamento é preferencialmente os análogos GLP-1, seguindo-se os inibidores DPP-4 e inibidores SGLT2. Em situações em que o regime terapêutico é triplo, a associação com inibidores SGLT2 é preferível, do que com inibidores DPP-4 (Brunton, 2014).

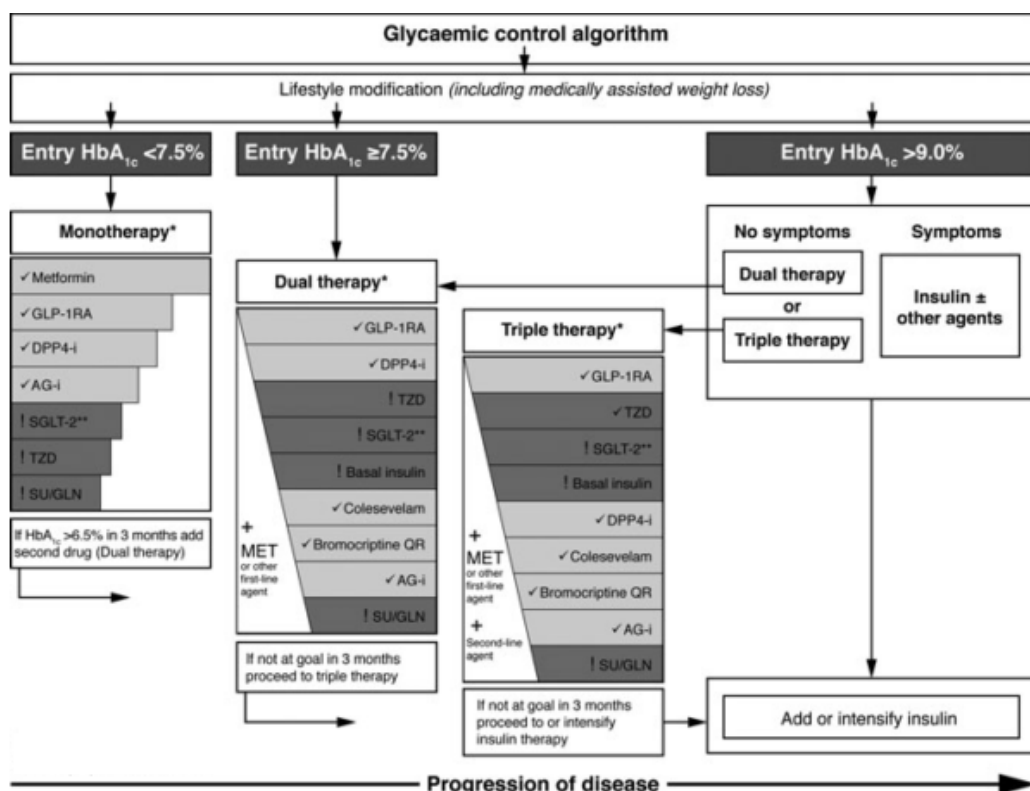


Figura 11: Algoritmo de controlo glicémico, de acordo com a Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos. Adaptado de Brunton (2014).

3. Conclusão

A metformina é o fármaco de 1ª linha para o tratamento da diabetes em indivíduos obesos e o primeiro antidiabético que, para além do controlo da glicemia, promove a perda de peso, diminui a pressão arterial e melhora o perfil lipídico. No entanto, esta terapêutica apresenta alguns inconvenientes o aumento do risco de acidose láctica, que por sua vez poderá ser despoletada pela diminuição da TFG; efeitos gastrointestinais severos, e deficiência da absorção da vitamina B12.

Nos últimos anos, novas terapêuticas com diferentes mecanismos de ação surgiram com o intuito minimizar os efeitos adversos e contraindicações. Os análogos GLP-1, inibidores DPP-4 e inibidores SGLT2 são exemplos de fármacos, relativamente recentes, que têm como objetivo melhorar a qualidade de vida dos diabéticos tipo 2, permitindo um controlo glicémico e impedindo o desenvolvimento de co morbilidades (obesidade, hipertensão, dislipidemia e doenças cardiovasculares) sem afetar a função renal. Na tabela 4, é uma tabela conclusiva, que permite compilar todos os efeitos terapêuticas destas novas abordagens terapêuticas, tanto a nível da diabetes, obesidade, como em relação aos outros parâmetros.

Tabela 4: Tabela conclusiva:efeitos a nível da glicemia, peso corporal e outros parâmetros dos análogos GLP-1, inibidores DPP-4 e inibidores SGLT2.

Antidiabéticos	Efeitos a nível da diabetes	Efeitos a nível da obesidade	Efeitos em outros parâmetros
Metformina	-Reduz neoglicogénese -Supressão da resistência insulínica -Diminui HbA1c	-Reduz peso corporal	-Diminui pressão arterial -Previne doenças cardiovasculares
Análogos GLP-1	- Controlo glicemia - Diminui HbA1c - Aumento da secreção de insulina e inibição da produção de glucagina -Raros episódios de hipoglicemia	-Esvaziamento gástrico lento -Promoção da sensação de saciedade -Diminuição do peso corporal	-Melhora perfil lipídico -Diminui a pressão arterial -Diminui os biomarcadores de risco cardiovasculares

<p>Inibidores DPP-4</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Melhora a função das células beta - Controlo glicemia -Diminuição HbA1c -Raros episódios de hipoglicemia 	<ul style="list-style-type: none"> - Efeito neutro 	<ul style="list-style-type: none"> - Inibem o processo inflamatório - Melhoram perfil lipídico -Previnem lesão vascular -Diminuição da pressão arterial
<p>Inibidores SGLT2</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Impedem a reabsorção da glucose nos glomérulos -Controlo da glicemia, independente da secreção de insulina -Episódios raros de hipoglicemia 	<ul style="list-style-type: none"> -Diminui o peso corporal devido ao poder osmótico 	<ul style="list-style-type: none"> -Diminui a pressão arterial -Diminui os triglicéridos e LDL -Melhora resistência vascular -Reduz albuminúria e ácido úrico -Diminui frequência cardíaca

Os moduladores de incretina, do qual fazem parte dos inibidores DPP-4 e análogos GLP-1, são uma alternativa pertinente à terapêutica de 1ª linha, pois são igualmente eficazes, em termos de controlo glicémico e têm a particularidade de diminuir o peso corporal através do atraso do esvaziamento gástrico, proporcionando uma sensação de saciedade, diminuindo assim a ingestão de alimentos.

Os inibidores DPP-4 são fármacos que impedem a ação da enzima DPP-4 inibindo a degradação das hormonas incretinas. Estes fármacos apresentam diversas vantagens em relação às terapêuticas tradicionais. Em relação à metformina estes fármacos têm a vantagem de poder ser administrados em doentes com insuficiência renal moderada a severa. Para além disso, se a terapêutica de 1ª linha, por algum motivo, for contraindicada, os inibidores DPP-4 podem ser uma alternativa igualmente eficaz, tanto em termos de controlo glicémico como de perfil lipídico, impedindo ainda a lesão vascular e processo inflamatório.

Relativamente aos análogos GLP-1, estes mimetizam as hormonas incretinas, têm a capacidade promover a proliferação das células beta e inibir a secreção de glucagina. O controlo glicémico é igualmente eficaz, comparando com outras terapêuticas já existentes, a pressão arterial, os biomarcadores de risco cardiovascular e o perfil lipídico apresentam melhorias significativas. Os análogos GLP-1 podem ser administrados em doentes com DCR desde que não seja num estado avançado ou terminal. Porém, em termos de efeitos adversos, estes fármacos podem despoletar pancreatite aguda, carcinoma da tiroide e perturbações gastrointestinais.

Foi desenvolvido e estudado ainda outro grupo de fármacos com mecanismo de ação distinto. Os inibidores SGLT2 atuam a nível do rim, nos glomérulos renais, de modo a inibirem a reabsorção da glucose, reduzindo assim a glicemia. Como consequência, a glucose é excretada pela urina, o que aumenta a probabilidade de infeções a nível do trato urinário ou genital. É um processo independente da secreção de insulina mas igualmente eficaz, não causa hipoglicemia, no entanto, como tem um elevado poder osmótico, poderá causar hipotensão, principalmente se forem administrados com diuréticos.

O poder osmótico proporciona o aumento da diurese, diminui a retenção de líquidos, levando a uma diminuição do peso corporal. Porém, não é apenas a nível do peso corporal e glicemia que os inibidores SGLT2 atuam, proporcionam também, o restabelecimento da pressão arterial, da resistência vascular, colesterol e frequência cardíaca e a redução da albuminúria e acido úrico é significativa. Existem alguns efeitos indesejáveis destes fármacos, como a perda de massa óssea e o risco de desenvolver cetoacidose metabólica, em contrapartida, se existir monitorização nestas situações não é necessário extinguir a terapêutica.

As novas abordagens terapêuticas promoveram um ponto de viragem na terapêutica antidiabética em indivíduos obesos, pois permitem a administração em doentes com função renal diminuída. Em insuficientes renais, os referidos fármacos, podem ser administrados, desde que, com a devida monitorização, e se a condição do doente permitir a segurança e tolerabilidade.

Concluindo, podemos afirmar que, a necessidade de desenvolver novas abordagens terapêuticas que atuem para além do controlo da glicemia, sem serem limitadas pelos efeitos adversos da metformina, foi correspondida, uma vez que nos dias de hoje já existem fármacos com uma ampla ação. Ou seja, não só atuam com o objetivo de baixar os níveis de glicemia mas também reduzem o peso corporal, pressão arterial, o risco de desenvolver doenças cardiovasculares, colesterol, triglicéridos, ácido úrico entre outros, permitindo assim levar o tratamento farmacológico a vários tipos de doentes diabéticos.

4. Bibliografia

- Barber, T. M., Begbie, H., & Levy, J. (2010). The incretin pathway as a new therapeutic target for obesity. *Maturitas*, 67, 197-202. <http://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.06.018>
- Bedse, G., Di Domenico, F., Serviddio, G., & Cassano, T. (2015). Aberrant insulin signaling in Alzheimer's disease: Current knowledge. *Frontiers in Neuroscience*, 9(204), 1-13. <http://doi.org/10.3389/fnins.2015.00204>
- Bolen, S., Tseng, E., Hutfless, S., Segal, J. B., Suarez-Cuervo, C., Berger, Z., Wilson, L. M., Chu, Y., Iyoha, E., & Maruthur, N. M. (2016). Diabetes medications for adults with type 2 diabetes: An update focused on monotherapy and add-on therapy to metformin. *Comparative Effectiveness Review*, 173, 1-19.
- Bradley, D. P., Kulstad, R., & Schoeller, D. A. (2010). Exenatide and weight loss. *Nutrition*, 26(3), 243-249. <http://doi.org/10.1016/j.nut.2009.07.008>
- Bray, G., Edelstein, S., Grandall, J., Aroda, V., & Franks, P. (2012). Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the diabetes prevention program outcomes study. *Diabetes Care*, 35(09), 731-737. <http://doi.org/10.2337/dc11-1299>.
- Brunton, S. (2014). GLP-1 receptor agonists vs. DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes: Is one approach more successful or preferable than the other? *International Journal of Clinical Practice*, 68(5), 557-567. <http://doi.org/10.1111/ijcp.12361>
- Cangoz, S., Chang, Y. Y., Chempakaseril, S. J., Guduru, R. C., Huynh, L. M., John, J. S., Joseph, M. E., Judge, R., Kimmey, R., Kudratov, K., Lee, P. J., Madhani, I. C. Shim, P. J., Singh, S., Ruchalski, C., & Raffa, R. B. (2013). The kidney as a new target for antidiabetic drugs: SGLT2 inhibitors. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. <http://doi.org/10.1111/jcpt.12077>

- Cao, C. Q., Xiang, Y. F., & Zhou, Z. G. (2015). The clinical application of linagliptin in Asians. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, *11*, 1409–1419. <http://doi.org/10.2147/TCRM.S64402>
- Chen, Y. (2016). Regulation of food intake and the development of anti-obesity drugs. *Drug Discoveries & Therapeutics*, *10*(2), 62–73. <http://doi.org/10.5582/ddt.2016.01014>
- Cheng, D., Fei, Y., Liu, Y., Li, J., Chen, Y., Wang, X., & Wang, N. (2014). Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes mellitus patients with moderate to severe renal impairment: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, *9*(10). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0111543>
- Cucchiari, D., Podestà, M. A., Merizzoli, E., Calvetta, A., Morengi, E., Angelini, C., Ponticelli, C., & Badalamenti, S. (2016). Dose-related effects of metformin on acid-base balance and renal function in patients with diabetes who develop acute renal failure: a cross-sectional study. *Acta Diabetologica*, *53*, 551–558. <http://doi.org/10.1007/s00592-016-0836-2>
- Davies, M., Chatterjee, S., & Khunti, K. (2016). The treatment of type 2 diabetes in the presence of renal impairment: what we should know about newer therapies. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, *8*, 61-81. <http://doi.org/10.2147/CPAA.S82008>
- De Mello, A. H., Prá, M., Cardoso, L. C., De Bona Schraiber, R., & Rezin, G. T. (2015). Incretin-based therapies for obesity treatment. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *64*, 967-981. <http://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.05.012>
- Defronzo, R., Fleming, G. A., Chen, K., & Bicsak, T. A. (2016). Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *65*(2), 20–29. <http://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.014>
- Devenny, J. J., Godonis, H. E., Harvey, S. J., Rooney, S., Cullen, M. J., & Pelleymounter, M. A. (2012). Weight loss induced by chronic dapagliflozin

treatment is attenuated by compensatory hyperphagia in diet-induced obese (DIO) rats.

Obesity (Silver Spring, Md.), 20(8), 1645–52. <http://doi.org/10.1038/oby.2012.59>

Doggrell, S. A. (2013). Exenatide extended-release; clinical trials, patient preference, and economic considerations. *Patient Preference and Adherence*, 7, 35–45. <http://doi.org/10.2147/PPA.S30627>

Doupis, J. (2014). Linagliptin: From bench to bedside. *Drug Design, Development and Therapy*, 8, 431–446. <http://doi.org/10.2147/DDDT.S59523>

Duvnjak, L., & Blaslov, K. (2016). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors improve arterial stiffness, blood pressure, lipid profile and inflammation parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 8, 26-33. <http://doi.org/10.1186/s13098-016-0144-6>

Filippatos, T. D., Panagiotopoulou, T. V, & Elisaf, M. S. (2014). Adverse effects of glp-1 receptor agonists. *The Review of Diabetic Studies : RDS*, 11(3-4), 202–230. <http://doi.org/10.1900/RDS.2014.11.202>

Foretz, M., Guigas, B., Bertrand, L., Pollak, M., & Viollet, B. (2014). Metformin: From mechanisms of action to therapies. *Cell Metabolism*, 20(6), 953–966. <http://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.09.018>

Godinho, R., Mega, C., Teixeira-de-Lemos, E., Carvalho, E., Teixeira, F., Fernandes, R., & Reis, F. (2015). The place of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapeutics: A “me too” or “the special one” antidiabetic class? *Journal of Diabetes Research*, 2015, 1-28. <http://doi.org/10.1155/2015/806979>

Gong, Q., Rajagopalan, S., & Zhong, J. (2015). Dpp4 inhibition as a therapeutic strategy in cardiometabolic disease: Incretin-dependent and -independent function. *International Journal of Cardiology*, 197, 170-179. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.06.076>

Goswami, G., Shinkazh, N., & Davis, N. (2014). Optimal pharmacologic treatment

- strategies in obesity and type 2 diabetes. *Journal of Clinical Medicine*, 3, 595–613.
<http://doi.org/10.3390/jcm3020595>
- Haloob, I., & Zoysa, J. R. de. (2016). Metformin associated lactic acidosis in Auckland City Hospital 2005 to 2009. *World Journal of Nephrology*, 5(4), 367-371.
<http://doi.org/10.5527/wjn.v5.i4.367>
- Hannibal, L., Lysne, V., Bjørke-Monsen, A.-L., Behringer, S., Grünert, S. C., Spiekerkoetter, U., Jacobsen, D., & W. Blom, H. J. (2016). Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin b12 deficiency. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 3, 27. <http://doi.org/10.3389/fmolb.2016.00027>
- Hayes, M. R., Mietlicki-Baase, E. G., Kanoski, S. E., & De Jonghe, B. C. (2014). Incretins and amylin: Neuroendocrine communication between the gut, pancreas, and brain in control of food intake and blood glucose. *Annu. Rev. Nutr*, 34, 237–60. <http://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071812-161201>
- Holst, J. (2013). Incretin hormones and the satiation signal. *International Journal of Obesity*, 37(10), 1161–1168. <http://doi.org/10.1038/ijo.2012.208>
- Htike, Z. Z., Yates, T., Brady, E. M., Webb, D., Gray, L. J., Swarbrick, D., McCann, G.P., Khunti, K., & Davies, M. J. (2016). Rationale and design of the randomised controlled trial to assess the impact of liraglutide on cardiac function and structure in young adults with type 2 diabetes (the LYDIA study). *Cardiovascular Diabetology*, 15(1), 102. <http://doi.org/10.1186/s12933-016-0421-6>
- Ishibashi, Y., Matsui, T., Maeda, S., Higashimoto, Y., & Yamagishi, S. (2013). Advanced glycation end products evoke endothelial cell damage by stimulating soluble dipeptidyl peptidase-4 production and its interaction with mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor. *Cardiovascular Diabetology*, 12, 125-134. <http://doi.org/10.1186/1475-2840-12-125>
- Ishii, M., Shibata, R., Kondo, K., Kambara, T., Shimizu, Y., Tanigawa, T., Bando, Y. K., Nishimura, M., Ouchi, N., & Murohara, T. (2014). Vildagliptin stimulates

- endothelial cell network formation and ischemia-induced revascularization via an endothelial nitric-oxide synthase-dependent mechanism. *Journal of Biological Chemistry*, 289(39), 27235–27245. <http://doi.org/10.1074/jbc.M114.557835>
- Jeon, W. S., & Park, C. Y. (2014). Antiobesity pharmacotherapy for patients with type 2 diabetes: focus on long-term management. *Endocrinology and Metabolism (Seoul, Korea)*, 29(4), 410–417. <http://doi.org/10.3803/EnM.2014.29.4.410>
- Jung, E., Kim, J., Kim, S. H., Kim, S., & Cho, M. H. (2015). Gemigliptin, a novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, exhibits potent anti-glycation properties in vitro and in vivo. *European Journal of Pharmacology*, 744, 98–102. <http://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.10.008>
- Kalra, S., Singh, V., & Nagrale, D. (2016). Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the glomerulus: A review. *Advances in Therapy*, 33(9), 1–17. <http://doi.org/10.1007/s12325-016-0379-5>
- Kang, D., Yun, J. S., Ko, S. H., Lim, T. S., Ahn, Y. B., Park, Y. M., & Ko, S. H. (2014). Higher prevalence of metformin-induced vitamin B12 deficiency in sulfonylurea combination compared with insulin combination in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *PLoS ONE*, 9(10). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0109878>
- Khemka, V. K., Bagchi, D., Ghosh, A., Sen, O., Bir, A., Chakrabarti, S., & Banerjee, A. (2013). Raised serum adenosine deaminase level in nonobese type 2 diabetes mellitus. *The Scientific World Journal*, 2013, 1-5. <http://doi.org/10.1155/2013/404320>
- Kimura, G. (2016). Diuretic action of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and its importance in the management of heart failure. *Circulation Journal*. <http://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0780>
- Kohan, D. E., Fioretto, P., Tang, W., & List, J. F. (2014). Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin

- reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney International*, 85(4), 962–71. <http://doi.org/10.1038/ki.2013.356>
- Komiya, C., Tsuchiya, K., Shiba, K., & Miyachi, Y. (2016). Ipragliflozin improves hepatic steatosis in obese mice and liver dysfunction in type 2 diabetic patients irrespective of body weight reduction. *PLOS ONE*, 1–20. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0151511>
- Kornelius, E., Lin, C. L., Chang, H. H., Li, H. H., Huang, W. N., Yang, Y. S., Lu, Y.L., Peng, C. H., & Huang, C. N. (2015). DPP-4 Inhibitor Linagliptin Attenuates AB-induced Cytotoxicity through Activation of AMPK in Neuronal Cells. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 21(7), 549–557. <http://doi.org/10.1111/cns.12404>
- Kothare, P. A., Seger, M. E., Northrup, J., Mace, K., Mitchell, M. I., & Linnebjerg, H. (2012). Effect of exenatide on the pharmacokinetics of a combination oral contraceptive in healthy women: an open-label, randomised, crossover trial. *BMC Clinical Pharmacology*, 12(1), 8. <http://doi.org/10.1186/1472-6904-12-8>
- Lalau, J.-D., Arnouts, P., Sharif, A., & De Broe, M. E. (2014). Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients. *Kidney International*, 87(10), 308–322. <http://doi.org/10.1038/ki.2014.19>
- Lin, C.-L., & Huang, C.-N. (2016). The neuroprotective effects of the anti-diabetic drug linagliptin against A β -induced neurotoxicity. *Neural Regeneration Research*, 11(2), 236. <http://doi.org/10.4103/1673-5374.177724>
- MacDaniels, J. S., & Schwartz, T. L. (2016). Effectiveness, tolerability and practical application of the newer generation anti-obesity medications. *Drugs in Context*, 5. <http://doi.org/10.7573/dic.212291>
- Magalhães, A. R., Ferreira, A. V., & Mendes, J. E. (2015). Uso da metformina ajustada à função renal – Uma revisão baseada na evidência. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes E Metabolismo*, 10(2), 182–185. <http://doi.org/10.1016/j.rpedm.2015.03.001>

- Mannucci, E., & Dicembrini, I. (2015). Drugs for type 2 diabetes: role in the regulation of bone metabolism. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism: The Official Journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*, 12(2), 130–134. <http://doi.org/10.11138/ccmbm/2015.12.2.130>
- Marathe, C. S., Rayner, C. K., Jones, K. L., & Horowitz, M. (2011). Effects of GLP-1 and incretin-based therapies on gastrointestinal motor function. *Experimental Diabetes Research*, 2011, 1-10. <http://doi.org/10.1155/2011/279530>
- Marín-Peñalver, J. J., Martín-Timón, I., Sevillano-Collantes, C., & Cañizo-Gómez, F. J. del. (2016). Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 7(17), 354. <http://doi.org/10.4239/wjd.v7.i17.354>
- McCormack, P. L. (2014). Exenatide twice daily: A review of its use in the management of patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 74(3), 325–351. <http://doi.org/10.1007/s40265-013-0172-6>
- Nagata, T., Fukuzawa, T., Takeda, M., Fukazawa, M., Mori, T., Nihei, T., ... Kawabe, Y. (2013). Tofogliflozin, a novel sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, improves renal and pancreatic function in db/db mice. *British Journal of Pharmacology*, 170(3), 519–531. <http://doi.org/10.1111/bph.12269>
- Nauck, M. A. (2014). Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Design, Development and Therapy*, 8, 1335–1351. <http://doi.org/10.2147/DDDT.S50773>
- Nishio, S., Abe, M., & Ito, H. (2015). Anagliptin in the treatment of type 2 diabetes: safety, efficacy, and patient acceptability. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 8, 163–71. <http://doi.org/10.2147/DMSO.S54679>
- Ogawa, W., & Sakaguchi, K. (2016). Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: Possible mechanism and contributing factors. *Journal of Diabetes Investigation*, 7(2), 135–138. <http://doi.org/10.1111/jdi.12401>

- Okauchi, S., Shimoda, M., Obata, A., Kimura, T., Hirukawa, H., Kohara, K., Mune, T., Kaku, K., & Kaneto, H. (2016). Protective effects of SGLT2 inhibitor luseogliflozin on pancreatic β -cells in obese type 2 diabetic db/db mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 470(3), 772–782. <http://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.10.109>
- Omar, A., Ellen, R., & Sorisky, A. (2016). Metformin-Associated Lactic Acidosis in a Patient with Normal Renal Function. *Canadian Journal of Diabetes*, 40(4), 280–281. <http://doi.org/10.1016/j.cjcd.2015.12.004>
- Opinto, G., Natalicchio, A., & Marchetti, P. (2013). Physiology of incretins and loss of incretin effect in type 2 diabetes and obesity. *Arch Physiol Biochem*, 119(4), 1744–4160. <http://doi.org/10.3109/13813455.2013.812664>
- Osonoi, T., Saito, M., Tamasawa, A., Ishida, H., Tsujino, D., Nishimura, R., & Utsunomiya, K. (2014). Effect of hemodialysis on plasma glucose profile and plasma level of liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus and end-stage renal disease: A pilot study. *PLoS ONE*, 9(12), 1–12. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0113468>
- Papagianni, M., & Tziomalos, K. (2015). Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Hippokratia*, 19(3), 195–199.
- Perl, S., Cook, W., Wei, C., Iqbal, N., & Hirshberg, B. (2016). Saxagliptin efficacy and safety in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment. *Diabetes Therapy: Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders*, 7(3), 527–535. <http://doi.org/10.1007/s13300-016-0184-9>
- Pinto, D., Heleno, B., Gallego, R., Santos, I., Santiago, L. M., & Maria, V. (2011). Norma terapêutica da diabetes mellitus tipo 2: Metformina uma perspectiva crítica. *Acta Medica Portuguesa*, 24(2), 331–338.
- Prasad-Reddy, L., & Isaacs, D. (2015). A clinical review of GLP-1 receptor agonists:

efficacy and safety in diabetes and beyond. *Drugs in Context*, 4, 1-19.
<http://doi.org/10.7573/dic.212283>

Rochester, C. D., & Akiyode, O. (2014). Novel and emerging diabetes mellitus drug therapies for the type 2 diabetes patient. *World Journal of Diabetes*, 5(3), 305–15.
<http://doi.org/10.4239/wjd.v5.i3.305>

Röhrborn, D., Wronkowitz, N., & Eckel, J. (2015). DPP4 in diabetes. *Frontiers in Immunology*, 6(386), 1-20. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00386>

Sakai, S., Pharmacy, B., Kaku, K., & Seino, Y. (2016). Efficacy and safety of the sgl2 inhibitor luseogliflozin in japanese patients with type 2 diabetes mellitus stratified according to baseline body mass index: Pooled analysis of data from 52-week phase iii trials. *Clinical Therapeutics*, 38(4), 843–862.
<http://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.01.017>

Saponaro, F., Sonaglioni, A., Rossi, A., Montefusco, L., Lombardo, M., Adda, G., & Arosio, M. (2016). Improved diastolic function in type 2 diabetes after a six month liraglutide treatment. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 118, 21–28.
<http://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.04.046>

Scott, L. J. (2014). Liraglutide: A review of its use in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 74, 1769–1784 . <http://doi.org/10.1007/s40265-014-0321-6>

Shi, S., Koya, D., & Kanasaki, K. (2016). Dipeptidyl peptidase-4 and kidney fibrosis in diabetes. *Fibrogenesis & Tissue Repair*, 9, 1. <http://doi.org/10.1186/s13069-016-0038-0>

Singh-Franco, D., Harrington, C., & Tellez-Corrales, E. (2016). An updated systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes with moderate to severe chronic kidney disease. *SAGE Open Medicine*, 4, 1-16. <http://doi.org/10.1177/2050312116659090>

Smits, M. M., Tonneijck, L., Muskiet, M. H. A., Hoekstra, T., Kramer, M. H. H.,

- Pieters, I. C., Cahen, D. L., Diamant, M., & van Raalte, D. H. (2015). Cardiovascular, renal and gastrointestinal effects of incretin-based therapies: an acute and 12-week randomised, double-blind, placebo-controlled, mechanistic intervention trial in type 2 diabetes. *BMJ Open*, *5*, 1-11. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009579>
- Takakura, S., Toyoshi, T., Hayashizaki, Y., & Takasu, T. (2016). Effect of ipragliflozin, an SGLT2 inhibitor, on progression of diabetic microvascular complications in spontaneously diabetic Torii fatty rats. *Life Sci*, *147*, 125–131. <http://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.01.042>
- Taylor, S. I., Blau, J. E., & Rother, K. I. (2015). SGLT2-inhibitors Trigger Downstream Mechanisms That May Exert Adverse Effects Upon Bone. *Lancet Diabetes Endocrinol* *3*(1), 1-6. <http://doi.org/10.1016/bs.mcb.2015.01.016>. Observing
- Viollet, B., Guigas, B., Sanz Garcia, N., Leclerc, J., Foretz, M., & Andreelli, F. (2012). Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical Science*, *122*(6), 253–70. <http://doi.org/10.1042/CS20110386>
- White, K., & Mcadam-marx, C. (2016). SGLT2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists as second-line therapy in type 2 diabetes: Patient selection and perspectives. *Vascular Health and Risk Management*, *12*, 239–249. <http://doi.org/10.2147/VHRM.S83088>
- Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Mattheus, Michaela, D., Devins, T., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U.C., & Inzucchi, S. E. (2015). Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, *373*(22), 2117–2128. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>