

Hernâni José Amado de Almeida

# Novos fármacos e novos alvos moleculares da terapêutica da Diabetes Mellitus Tipo 2

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Alexandrina Maria Ferreira Santos Pinto Mendes e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



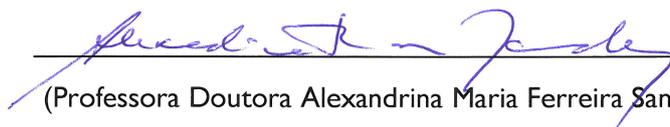
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra  
Monografia

Eu, Hernâni José Amado de Almeida, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009027433, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular. Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de Julho de 2014.

**A Tutora,**

  
\_\_\_\_\_  
(Professora Doutora Alexandrina Maria Ferreira Santos Pinto Mendes)

**O Aluno,**

  
\_\_\_\_\_  
(Hernâni José Amado de Almeida)

## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer toda a disponibilidade e ajuda demonstrada pela Professora Doutora Alexandrina Maria Ferreira Santos Pinto Mendes, pois sem elas este trabalho não teria sido possível.

Não poderia deixar de agradecer todo o apoio demonstrado pela minha família, pois sem eles nada teria sido possível. Não podia deixar de fazer uma referência especial aos meus amigos, pois sem eles estes cinco anos em Coimbra não teriam sido os mesmos cinco anos fantásticos que tive oportunidade de viver.

## Índice

1.	Abreviaturas.....	2
2.	Resumo .....	3
3.	Introdução.....	4
4.	Patogénese .....	5
5.	Critérios de Diagnóstico.....	6
6.	Terapêutica Farmacológica Actual.....	6
7.	Novos Alvos Moleculares e Novos Fármacos .....	7
	a) Agonistas do <i>Glucagon-Like Peptide 1</i> (GLP-1).....	7
	b) Amilina.....	9
	c) Receptores Activados por Proliferadores dos Peroxissomas (PPARs).....	9
	d) Inibidores do Co-transportador de Sódio e Glicose 2 (SGLT 2) .....	10
	e) Inibidores da 11 $\beta$ Hidroxiesteróide Desidrogenase tipo I (11 $\beta$ -HSDI) .....	13
	f) Agonistas do receptor GPR119.....	14
	g) Agonistas do receptor GPR40.....	15
	h) Inibidores da Interleucina-1 $\beta$ .....	16
	i) Proteína Tirosina Fostase IB (PTP IB) .....	18
	j) Inibidores da Glicogénio Fosforilase (GF) .....	19
	k) Activadores da Glicogénio Cinase (GC).....	19
	l) Inibidores da Diacilglicerol aciltransferase I (DGATI).....	20
8.	Conclusão.....	21
9.	Referências Bibliográficas.....	22

## I. Abreviaturas

ADO	Antidiabéticos Orais
DGATI	Diacilglicerol aciltransferase I
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2
DPP-4	Dipeptidil-peptidase 4
GC	Glicogénio Cinase
GF	Glicogénio Fosforilase
GLP-I	<i>Glucagon-Like Peptide I</i>
GLP-IR	Receptor <i>Glucagon-Like Peptide I</i>
HbA1c	Hemoglobina glicosilada A1c
IL-1 $\beta$	Interleucina-1 $\beta$
OEA	Oleoletanolamina
PPARs	Receptores Activados por Proliferadores dos Peroxissomas
PTPBIB	Proteína Tirosina Fostase IB
SGLT 2	Inibidores do Co-transportador de Sódio e Glicose 2
SNS	Serviço Nacional de Saúde
TAG	Triacilglicerol
11 $\beta$ -HSDI	Inibidores da 11 $\beta$ Hidroxiesteróide Desidrogenase tipo I

## 2. Resumo

A prevalência e a incidência da Diabetes *Mellitus* Tipo 2 (DM2) estão a aumentar, de forma alarmante, a nível mundial, sendo neste momento considerada um dos mais problemáticos e importantes problemas de saúde mundial. A DM2 é uma doença metabólica de etiologia multifactorial, com consequências nefastas a nível pessoal, social e económico devido às inúmeras complicações associadas à doença. A dificuldade do controlo metabólico dos doentes, bem como a elevada despesa relacionada com a terapêutica da DM2 justificam a necessidade de pesquisar novos alvos terapêuticos e de desenvolver novos fármacos, que permitam melhorar o controlo da glicémia e da hiperinsulinémia, que possam aumentar a adesão à terapêutica e diminuir as complicações relacionadas com a doença.

**Palavras-chave:** Amilina, DGATI, DM2, GC, GF, GLP-1, GPR40, GPR119, IL-1 $\beta$ , PPARs, PTPB, SGLT-2, 11 $\beta$ -HSD1.

## Abstract

The worldwide prevalence and incidence of Type 2 Diabetes *Mellitus* (DM2) are alarmingly increasing. DM2 is currently considered one of the most problematic and important global health issues. The DM2 is a metabolic and multifactorial disease, with devastating personal, social and economic impact due to complications associated with the disease. The difficulty of the metabolic control of patients and the high expenses related to the treatment justify the need to search new therapeutic molecular targets and the development of new drugs, which can improve glycemia and hyperinsulinemia control, which may increase the compliance to therapy and reduce complications linked to the disease.

**Key-Words:** Amylin, DGATI, DM2, GC, GF, GLP-1, GPR40, GPR119, IL-1 $\beta$ , PPARs, PTPB, SGLT-2, 11 $\beta$ -HSD1.

### 3. Introdução

A DM2 é considerada um dos principais flagelos do século XXI em termos de saúde pública, devido ao aumento da sua prevalência e incidência na população mundial (devido às mudanças sociais e culturais, à crescente urbanização, à mudança dos hábitos alimentares, ao sedentarismo e à prática de estilos de vida não saudáveis), à elevada mortalidade e morbidade associadas à patologia, aos elevados custos associados e às nefastas consequências individuais e sociais que atingem o diabético.

A prevalência da Diabetes em Portugal aumentou 1.3% do ano de 2009 para 2012, situando-se agora nos 12.9%, sendo que se estima que 5.6% ainda não estão diagnosticados. Quanto à incidência por 100000 habitantes, no ano de 2000 verificavam-se 377.4 novos casos, enquanto que em 2012 registaram-se 500.9. O número de óbitos relacionados com a Diabetes também aumentou desde o início do milénio, situando-se nos 3133 óbitos em comparação com os 4536 registados em 2012. Quanto ao custo monetário da doença, está avaliado entre 1250 e 1500 milhões de euros anuais, o que corresponde a 0.8/0.9% do PIB português. Em 2012, estavam registados 703764 diabéticos na rede de cuidados de saúde primários do Serviço Nacional de Saúde (SNS). Quanto à prescrição de fármacos antidiabéticos orais (ADO) e de insulinas, aumentou em 24% no intervalo de 2000 até 2012, devido a diversos factores como o aumento da prevalência, aumento das pessoas diagnosticadas e alterações da terapêutica utilizada para controlar a glicémia. <sup>[27]</sup>

As elevadas glicémias que o diabético apresenta são consideradas a principal causa do aparecimento de complicações, como retinopatia, neuropatia, nefropatia, doença coronária, doença cerebral, doença arterial dos membros inferiores e hipertensão arterial. Deste modo, é vital existir um controlo metabólico adequado dos níveis de glicémia, estando já estabelecido que o grau de controlo da glicémia está directamente relacionado com o risco de aparecimento das complicações, que pode ser obtido em primeira instância recorrendo a medidas não farmacológicas, como uma alimentação saudável e a prática de exercício físico e, em segunda instância, recorrendo à terapêutica medicamentosa. <sup>[1]</sup>

Apesar das terapêuticas farmacológicas actuais terem um impacto positivo no controlo da DM2, por vezes é difícil atingir um controlo apropriado da glicémia do diabético ao longo do tempo, sendo por isso necessário continuar a investigar novos fármacos e novos alvos moleculares da diabetes que possibilitem um controlo mais eficaz dos parâmetros

metabólicos do diabético e que, se possível, possam também ter um impacto positivo nas comorbilidades que estão associadas com a presença da DM2 (hipertensão arterial, alterações do perfil lipídico, peso corporal aumentado).

## 4. Patogénese

A DM2 é uma doença multifactorial em que vários factores contribuem para a hiperglicemia característica da doença. Alguns dos factores que contribuem para a patogénese da DM2 são: diminuição da captação de glicose pelo músculo esquelético devido à resistência à acção da insulina, bem como a diminuição da produção de glicogénio; ao nível do tecido adiposo, o aumento da secreção de ácidos gordos livres e a secreção diminuída de adiponectina são também prejudiciais, sendo que a obesidade e o sedentarismo levam a uma acumulação excessiva de lípidos e a uma defeituosa oxidação dos ácidos gordos livres pelo músculo; a desregulação da acção da insulina no fígado e o aumento da secreção hepática de glicose têm também impacto no aparecimento e progressão da doença; a nível pancreático, a insulino-resistência pode levar à secreção excessiva de insulina e consequentemente à disfunção das células  $\beta$  (aumento da apoptose devido à lipoglucotoxicidade); a reduzida resposta e sensibilidade do sistema nervoso central à hiperglicemia crónica; a predisposição genética parece também ser um factor importante na patogénese da doença. Assim de uma maneira geral, pode-se resumir que as principais causas de aparecimento da DM2 recaem sobre uma secreção retardada, inapropriada ou insuficiente de insulina, insulino-resistência, isto é a resistência periférica à acção da insulina por parte dos principais tecidos alvo da insulina (fígado, tecido adiposo e músculo esquelético) e, por fim, a obesidade, sedentarismo e a predisposição genética. [2]

Actualmente consideram-se oito alvos principais para o tratamento da DM2. São eles a insulino-resistência ao nível do músculo esquelético, do fígado e do cérebro, a disfunção das células  $\beta$ , a lipólise acelerada, a resistência/deficiência ao nível da actuação das incretinas, o aumento da produção de glucagon e a reabsorção aumentada de glucose. Assim, os tratamentos disponíveis para a diabetes devem actuar o mais amplamente possível nestes alvos terapêuticos, podendo ser usados em associação para minimizar as complicações associadas à doença, e tentando prevenir simultaneamente alterações no perfil lipídico, pressão arterial e peso corporal, não tendo apenas atenção aos níveis de glicemia do diabético. Outro aspecto fundamental no controlo futuro da doença é a prevenção ou o

abrandamento da progressão da disfunção das células  $\beta$ , algo que a terapêutica actual ainda não permite e que é extremamente importante.<sup>[28]</sup>

## 5. Critérios de Diagnóstico

Segundo a norma nº2/2001, de 14 de Janeiro de 2011, da Direcção Geral de Saúde, os critérios de diagnóstico são: a) glicémia em jejum  $\geq 126$  mg/dl; b) sintomas clássicos de descompensação associados a glicémias ocasionais  $\geq 200$  mg/dl; c) glicemia  $\geq 200$  mg/dl às 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral, com 75 g de glicose; d) Hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c)  $\geq 6,5$  %.<sup>[27]</sup>

## 6. Terapêutica Farmacológica Actual

O tratamento da DM2I actualmente centra-se em quatro estratégias essenciais, sendo elas: a) aumentar a secreção endógena de insulina, podendo-se optar pelas sulfonilureias, meglitinidas ou inibidores da Dipeptidil-peptidase 4 (DPP-4); b) aumentar a sensibilidade dos tecidos alvos à acção da insulina utilizando-se as biguanidas ou as glitazonas; c) reduzir a taxa de absorção de glicose ao nível do tracto gastrointestinal (TGI), recorrendo aos inibidores da  $\alpha$ -glucosidase; d) diminuir a produção hepática de glicose, optando, neste caso, pelas biguanidas, glitazonas ou inibidores da DPP-4.<sup>[1]</sup>

A terapêutica da DM2 inicia-se recorrendo a medidas não farmacológicas, como a prática de exercício físico e uma alimentação equilibrada, o que pode prevenir o aparecimento da doença ou a sua evolução durante anos. No entanto, quando a glicémia já não é eficazmente controlada através destas medidas é necessário recorrer aos ADO quer em monoterapia ou em associação de dois ou três ADO, adicionando-se a insulina quando estes já não são eficazes no tratamento ou então em casos específicos em que é recomendado utilizar o ADO com a insulina, como: no agravamento do controlo da glicémia; quando há tendência para uma descompensação metabólica; durante processos cirúrgicos e no pré e pós-operatórios; quando há presença de lesões isquémicas dos membros inferiores, nomeadamente nas úlceras isquémicas, visto que a insulina pode ser benéfica na cicatrização; quando existe falência dos ADO, habitualmente as sulfonilureias, podendo-se recorrer a uma terapêutica mista.

## 7. Novos Alvos Moleculares e Novos Fármacos

### a) Agonistas do *Glucagon-Like Peptide I* (GLP-I)

As células enteroendócrinas, denominadas por células L, presentes no íleon e no cólon, secretam uma hormona incretina, em resposta ao estímulo gerado pelos nutrientes provenientes de uma refeição (estimulação directa) e a estímulos endócrinos e neuronais (estimulação indirecta), denominada *Glucagon-Like Peptide I* (GLP-I). Esta hormona designa-se incretina por ter propriedades insulino-secretoras. [3]

O efeito do GLP-I é proeminente em indivíduos saudáveis, contudo está bastante comprometido em indivíduos diabéticos, daí o seu potencial terapêutico. [3]

O GLP-I actua ligando-se a um receptor acoplado à proteína G de classe II, denominado por GLP-IR, activando assim a sua cascata de sinalização, que é dependente da concentração plasmática de glicose durante a hiperglicemia, isto é, a acção insulino-secretora do GLP-I termina quando as concentrações de glicose voltam aos valores normais. Deste modo, a hipoglicémia não é tão frequente nos doentes tratados com agonistas do GLP-I, como a registada em diabéticos que recorram às sulfonilureias pois estas estimulam a produção de insulina através de um mecanismo independente da concentração plasmática de glicose. [3]

O GLP-IR é largamente expresso nos ilhéus pancreáticos, onde o GLP-I estimula a secreção de insulina, a neogénese e a proliferação das células  $\beta$ , melhorando a sua função e inibe a apoptose, aumentando a massa pancreática. Além disso, o receptor está também expresso no tracto gastrointestinal (TGI), permitindo reduzir a velocidade de esvaziamento gástrico, no cérebro, participa na regulação do apetite, no coração, melhora a performance cardíaca, tendo também efeitos protectores, no fígado, onde inibe a produção hepática de glicose, e, por fim, no tecido adiposo e no músculo esquelético, onde melhora a captação de glicose de forma dependente da concentração de insulina. Contudo, o abrandamento do esvaziamento gástrico, a supressão do apetite e o aumento da performance cardíaca não são apenas mediados pela acção resultante da estimulação do GPL-IR, sendo também da responsabilidade de dois metabolitos do GLP-I, a amida GLP-I 9-36 e a amida GLP-I 28-36, que activam um mecanismo não convencional, contudo este mecanismo ainda não é totalmente conhecido. Ainda não é conhecido se os análogos do GLP-IR utilizados na terapêutica têm a capacidade de exercer os efeitos mediados por este mecanismo não

convencional, o que transforma estes metabolitos em potenciais alvos de investigação, pois permitem actuar a nível do controlo do peso do diabético, que muitas vezes é obeso, bem como ao nível cardíaco, ajudando na prevenção das complicações resultantes da diabetes. Outro facto que favorece a utilização dos agonistas do GLP-I é que apesar da sua acção estar bastante diminuída nos diabéticos, a quantidade dos seus receptores mantem-se inalterada. [3]. [4]

Deste modo, além dos benefícios insulino-secretóres, o GLP-I ainda apresenta um baixo potencial de indução de hipoglicémia e não está associado a aumento do peso, que são alguns dos factores que levam à não adesão à terapêutica. Contudo, a acção do GLP-I é limitada pela actividade da dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4) que rapidamente cliva o GLP-I, de modo que a sua semivida é de apenas dois minutos. Assim, apenas vinte e cinco por cento do GLP-I atinge a circulação portal, sendo depois metabolizado pelo fígado e, por fim, apenas dez a quinze por cento atinge a circulação sistémica. [4]

Assim, o extenso e rápido metabolismo do GLP-I levou à necessidade de se produzirem agonistas do GLP-I resistentes à acção da DPP-4. Deste modo, surgiram o exenatida e a liraglutida, ambos análogos do GLP-I. A exenatida apresenta cinquenta e três por cento de homologia com o GLP-I, um tempo de semivida de 2.4 horas e tem a mesma afinidade para o receptor que o GLP-I endógeno. A liraglutida apresenta uma homologia de noventa e sete por cento, diferindo apenas na substituição de um aminoácido que é ligado a um ácido gordo livre, o que aumenta a ligação à albumina plasmática e assim a semivida do fármaco para 13 horas. Contudo, ambos os fármacos são administrados subcutaneamente, o que pode diminuir a adesão à terapêutica. Assim, estão a ser desenvolvidas estratégias para o desenvolvimento de formas farmacêuticas para administração oral, utilizando estratégias relacionadas com nanopartículas ou a associação com substâncias que aumentem a permeabilidade das membranas à molécula e que neutralizem a acidez gástrica. Ambos os fármacos originam melhorias dos níveis de hemoglobina glicosilada (HbA1c) entre 0.5 e 1 %, além de apresentarem uma melhoria no peso corporal. Contudo, ambos apresentam uma alta taxa de indução de náuseas e vômitos, embora estes efeitos sejam atenuados com a progressão da terapêutica tornando-se menos intensos. A exenatida pode ser administrada duas vezes ao dia, ou na forma de libertação prolongada uma vez por semana. Nesta forma, parece apresentar menos complicações gastrointestinais e apresentar um melhor controlo da glicemia. Quanto à liraglutida, pode ser administrada em dose diária única. [1]. [4]. [5]

## **b) Amilina**

A amilina é uma hormona co-secretada com a insulina, pelas células  $\beta$  dos Ilhéus de Langerhans, em resposta a uma refeição. A amilina está envolvida na regulação da concentração dos níveis plasmáticos de glicose ao inibir a libertação de glucagon, ao promover a saciedade pela inibição das enzimas digestivas e ao abrandar o esvaziamento gástrico. Nos diabéticos tipo 2 muito avançados, os níveis de amilina estão muito reduzidos, contudo não é só este o seu interesse na DM2, pois a acumulação amilóide nas células  $\beta$  leva à sua disfunção e à perda de massa pancreática, tornando-se assim num alvo chave na terapêutica da diabetes, pois para além de se poder actuar ao nível da estimulação da acção da amilina, também se pode actuar na inibição da toxicidade induzida pelas acumulações amilóides. As acumulações amilóides podem ser provocadas por vários factores, como mutações, processamento errado da pro-hormona (pro-amilina), produção excessiva e altas concentrações que podem estar associadas à insulino-resistência, o que promove a formação e deposição de fibras amilóides que vão levar à apoptose das células  $\beta$ . [1], [6]

Actualmente, um análogo da amilina, denominado pramlintida, está aprovada nos EUA para uso concomitante com a insulina, antes das refeições, de forma a diminuir a glicemia pós-prandial, aumentando o tempo de esvaziamento gástrico e reduzindo a secreção de glucagon dependente da concentração plasmática de glucose. Estudos demonstram uma pequena redução nos níveis de hemoglobina glicosilada (0.5 a 0.7%) e uma redução ligeira do peso corporal, apesar do tratamento concomitante com a insulina. A pramlintida é administrada subcutaneamente, permitindo um controlo da glicemia superior ao atingido apenas com a utilização da insulina. A administração da pramlintida é preferível à administração de amilina humana, pois esta não apresenta risco de formação de acumulações amilóides, o que não coloca em causa a função pancreática. A pramlintida deriva da amilina humana ao conter substitutos de prolina nas mesmas regiões que a amilina de rato apresenta. [1], [6]

## **c) Receptores Activados por Proliferadores dos Peroxissomas (PPARs)**

Os PPARs são factores de transcrição pertencentes à família de receptores nucleares que estão envolvidos na regulação do metabolismo da glicose, lípidos e lipoproteínas, na sensibilidade à insulina, na regulação da pressão arterial e em processos inflamatórios. Os PPAR- $\alpha$  e  $\gamma$  parecem ser os receptores mais importantes na regulação da DM 2. [7]

Actualmente, já existem fármacos que actuam individualmente em cada um destes receptores. A activação do receptor PPAR- $\alpha$  tem um efeito benéfico ao nível do metabolismo dos lípidos, ao actuar na regulação enzimática da síntese e do metabolismo dos ácidos gordos livres e do metabolismo do colesterol, sendo que os agonistas do PPAR- $\alpha$  pertencem à classe dos antilipidémicos, como é o caso dos fenofibratos, sendo muito usados para reduzir os níveis de triglicéridos. O PPAR- $\gamma$  está presente nos adipócitos, células musculares-esqueléticas, macrófagos e muitas outras células, tendo um efeito directo em patologias como a DM2 e a doença cardiovascular, registando também efeitos sobre algumas alterações metabólicas como a dislipidémia e a arteriosclerose. As glitazonas são uma classe de agonistas destes receptores que aumentam a sensibilidade à glicose, contudo quando usadas em monoterapia, têm vários efeitos adversos, como aumento de peso, anemia e formação de edema. Assim, devido a estes *outcomes* negativos que podem reduzir a adesão à terapêutica, surgiu a necessidade de desenvolver novos agonistas deste tipo de receptor, tentando-se obter uma sinergia entre os efeitos dos dois tipos de receptores num só agonista, combinando os efeitos antilipidémicos dos agonistas alfa com os efeitos antidiabéticos dos agonistas gama. [7]

Deste modo, surgiu o aleglitazar que é um co-agonista desenhado para reduzir a mortalidade e morbidade provocada pelos eventos cardiovasculares em diabéticos e que possui propriedades agonistas gama e alfa, actuando em ambos os níveis. Contudo devido a razões de segurança (fracturas ósseas, insuficiência cardíaca e hemorragia gastrointestinal), a molécula foi abandonada na fase III de desenvolvimento clínico. [1], [31]

#### **d) Inibidores do Co-transportador de Sódio e Glicose 2 (SGLT 2)**

Actualmente, reconhece-se que o papel do rim no controlo da glicémia é de extrema importância, pois este órgão desempenha um papel fundamental na neoglicogénese e na reabsorção da glicose. O rim, em indivíduos saudáveis, filtra no Glomérulo de *Malpighi*, cerca de cento e oitenta gramas de glicose. Deste modo, devido à polaridade da molécula de glicose são necessários transportadores para realizar o transporte desde o lúmen dos túbulos renais até à corrente sanguínea. Neste processo, estão envolvidas duas famílias de transportadores, os transportadores de glicose (GLUT, transportador passivo de glicose) e os transportadores de sódio e glicose (SGLT) que são co-transportadores secundários activos. Dentro desta última família de transportadores, existem dois tipos, o tipo I que apresenta baixa capacidade, mas alta afinidade, e estão localizados no final do tubo

contornado proximal e no intestino delgado e os do tipo 2, que têm alta capacidade, mas reduzida afinidade, sendo responsáveis por cerca de noventa por cento da reabsorção da glicose, localizando-se nas regiões iniciais do tubo contornado proximal. Contudo, como ambas as famílias de transportadores são proteínas, quando a capacidade máxima de 350 mg de glicose/minuto é excedida, esta começa a ser excretada na urina. A reabsorção de glicose está aumentada no diabético, existindo uma sobreexpressão dos transportadores SGLT2 e GLUT2, devido à hiperglicemia crónica e à reduzida glicosúria, o que resulta numa captação de glicose três vezes superior à que se regista num indivíduo saudável. <sup>[8]. [9]</sup>

O conceito de inibir a reabsorção da glicose a nível renal surgiu a partir do conhecimento de doenças hereditárias onde a reabsorção renal estava comprometida, resultando na excreção de grandes quantidades de glicose na urina. Uma destas doenças, denominada por glicosúria renal familiar, resulta de mutações no SGLT2. Os indivíduos portadores desta patologia não apresentam manifestações clínicas significativas, sendo na maioria assintomáticos, e não apresentam alterações dos níveis plasmáticos de glicose, do volume intravascular, nem da função renal ou urinária. Além disso, não está associado a esta doença um aumento da incidência de diabetes, problemas renais ou de infeções urinárias. <sup>[8]. [9]</sup>

Historicamente, a glicosúria representava um mau controlo dos níveis de glicemia, contudo devido à inibição dos SGLT2, a inibição da reabsorção de glicose quando os seus níveis plasmáticos estão aumentados, permite transferir a glicose que ia voltar à circulação sanguínea para a urina, o que diminui os níveis plasmáticos de glicose, pois esta passa a ser eliminada na urina. Há, assim, redução da glicotoxicidade, característica da hiperglicemia crónica, no endotélio renal e em outros órgãos, o que permite melhorar algumas das complicações microvasculares originadas pela DM2. Assim, a glicosúria originada pela inibição dos SGLT2 passa a ser um benefício, ao contrário da glicosúria registada em diabéticos que apenas mostrava a descompensação no controlo metabólico da glicémia. Deste modo, a inibição dos SGLT2 surge-nos como uma nova abordagem no tratamento da DM2 que ainda não tinha sido abordada e que actua através de um mecanismo independente da insulina. <sup>[8]. [9]</sup>

O primeiro inibidor dos SGLT conhecido foi a florizina, contudo este inibidor apresentava severos problemas a nível gastrointestinal, devido à falta de especificidade para a inibição dos SGLT2, tendo uma acção notória a nível dos SGLT1, que também se localizam

no intestino delgado, tendo a função de promover a absorção intestinal de glicose. Assim, os inibidores dos SGLT2 foram desenvolvidos a partir da florizina, de modo a aumentar a especificidade para os SGLT2 e a biodisponibilidade oral que era reduzida devido à extensa metabolização pela  $\beta$ -glucosidase. Assim, surgiram a dapagliflozina, a canagliflozina, a empagliflozina, a ipragliflozina, o BI 44847 e o LX 4211. <sup>[8], [9]</sup>

A dapagliflozina é um inibidor selectivo dos SGLT2, sendo no momento o composto desta classe de inibidores o mais bem estudado. Pode ser administrado oralmente, em toma única, proporcionando uma glicosúria que é dependente da concentração plasmática, entre as 18 e 62 g diários de glicose. Apresenta uma semivida de 17 horas e pode ser administrada em doses de 5 ou 10 mg. A toma de dapagliflozina está associada a um decréscimo da HbA1c entre 0.5 e 0.9 % e à diminuição dos níveis plasmáticos de glicose pós-prandial e em jejum entre 15.8 e 30.6 mg/dL. Além disso, a administração do fármaco origina também uma redução do peso corporal, com diminuição do tecido adiposo visceral e subcutâneo e uma diminuição do perímetro abdominal. Em relação aos efeitos adversos, os mais comuns foram o aumento da incidência de hipoglicémia e o aumento de infecções do tracto genitourinário. Contudo, foram reportados alguns casos de cancro da bexiga e cancro da mama durante os estudos da dapagliflozina que levantam alguns problemas de segurança. <sup>[9]</sup>

A canagliflozina está em fase III de desenvolvimento. Pode ser administrada oralmente, em toma única, nas doses de 100 e 300 mg, devendo a terapêutica iniciar-se com a dose de 100 mg. A canagliflozina apresenta uma semivida de 13 horas e a ligação às proteínas plasmáticas é muito intensa, na ordem dos 99%, principalmente à albumina. A toma do fármaco diminui os valores da HbA1c em 0.73%, na dose de 100 mg, e em 0.92%, na dose de 300 mg. Além disso, aparenta ter efeitos benéficos na diminuição do peso. Outro aspecto positivo prende-se com o facto de apresentar uma incidência de indução de hipoglicemia muito reduzida, devendo este facto estar relacionado com o limiar renal da reabsorção de glicose, visto que a canagliflozina reduz o mesmo até aos 80 mg/dl, que é um pouco superior ao limiar renal de glicose em que se começa a registar a hipoglicémia (70 mg/dl). <sup>[9], [10]</sup>

A ipragliflozina também se encontra em fase III de desenvolvimento. Pode ser administrada oralmente em toma única, em doses de 50 e 100 mg e apresenta uma semivida de 12 horas. Os valores HbA1c melhoraram entre 0.61 e 0.84%, sendo que os valores plasmáticos de glicose em jejum melhoraram entre os 48.6 e 70.2 mg/dL. A ipragliflozina apresentou também melhorias em relação à redução do peso corporal. O nível diário de

glicosúria é de 90 g. Além disso, a ipraglifozina parece não aumentar as infecções do tracto genital, nem induzir hipoglicémia, contudo continuam a existir casos de infecções urinárias. [9]. [11]

A empaglifozina está em fase III de desenvolvimento. Pode ser administrada oralmente, em toma única diária, nas doses de 25 e 50 mg. O BI 44847 está em fase II de desenvolvimento. [9]

Em relação ao LX 4211, este inibidor difere dos outros já mencionados pois não é selectivo para os SGLT2, tendo também actividade de inibição dos SGLT1. Contudo, a inibição dos SGLT1 é apenas parcial, não provocando assim as complicações gastrointestinais provocadas pela florizina. Assim, apresenta a vantagem de diminuir a absorção de glicose no intestino, o que permite melhorar os valores plasmáticos de glicose pós-prandial. Também estimula a secreção de GLP-I, em adição aos efeitos resultantes da inibição da reabsorção renal de glicose provocada pela inibição dos SGLT2. O LX 4211 pode ser administrado oralmente, nas doses de 150 e 300 mg. A melhoria dos valores plasmáticos de glicose em jejum foi na ordem dos 30 a 40 md/dL. Em relação aos efeitos adversos, não foram reportadas infecções ao nível do tracto genitourinário, nem episódios de hipoglicémia. [12]

Por fim, todos os inibidores dos SGLT2 parecem apresentar melhorias da pressão arterial nos diabéticos, possivelmente devido ao aumento da excreção de sódio na urina. [9]

Os inibidores dos SGLT2 podem ser usados em monoterapia, contudo como não interferem com o metabolismo da glicose pode-se optar pela associação com as glitazonas, inibidores da DPP-4 ou análogos do GLP-I. [1]

### **e) Inibidores da 11 $\beta$ Hidroxiesteróide Desidrogenase tipo I (11 $\beta$ -HSDI)**

O cortisol é um glucocorticóide cujos níveis elevados, de forma crónica, estão associados ao síndrome metabólico, obesidade e DM2. Os níveis elevados de cortisol aumentam os níveis plasmáticos de glicose, através do aumento da produção hepática de glicose (neoglicogénese) e da inibição da captação de glicose pelo músculo e tecido adiposo. O cortisol, tal como outros glucocorticóides, exerce as suas funções através da activação de receptores nucleares (família dos receptores de esteróides). Contudo, a actividade glucocorticóide pode ser regulada ao nível do pré-receptor, no fígado, no tecido adiposo e no sistema nervoso central, através da acção de uma enzima dependente do NADPH,

denominada 11 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase do tipo I (11 $\beta$ -HSDI). Esta enzima localiza-se no retículo endoplasmático e sua função principal é converter a cortisona em cortisol através de uma reacção de redução. A sobreexpressão da 11 $\beta$ -HSDI tem uma forte correlação com a indução do síndrome metabólico e de desordens metabólicas como a DM2 ao provocar insulino-resistência. Deste modo, os inibidores selectivos da 11 $\beta$ -HSDI, podem representar um papel importante no tratamento da DM2 e na prevenção do aparecimento do síndrome metabólico. Os inibidores da 11 $\beta$ -HSDI demonstram ter efeitos benéficos na homeostase da glicose, bem como no aumento da sensibilidade à insulina. <sup>[13]</sup>

Um dos inibidores da 11 $\beta$ -HSDI que está em desenvolvimento é o INCBI3739, que está actualmente na fase III de desenvolvimento clínico. Este inibidor parece ter efeitos positivos no controlo metabólico da glicose, ao diminuir os valores de HbA1c utilizando uma dose de 100 mg que resultou numa diminuição de 0.47% e uma dose de 200 mg que resultou num decréscimo de 0.56%. Também as concentrações plasmáticas de glicose em jejum apresentam melhorias com a sua toma, contudo apenas a dose de 200 mg parece ter efeitos positivos neste índice ao reduzi-lo em 24.1 mg/dL. O INCBI3739 parece também ter efeitos benéficos sobre o peso corporal. Este candidato não apresenta um perfil de reacções adversas preocupante, não estando documentados casos de indução de hipoglicémia. Assim, podemos ver que a redução dos níveis endógenos de cortisol, através da inibição da 11 $\beta$ -HSDI, apresenta efeitos benéficos ao nível da redução da hiperglicémia. <sup>[14], [33]</sup>

## **f) Agonistas do receptor GPR119**

O GPR119 é um receptor da classe de receptores acoplados à proteína G. Estes receptores estão expressos nas células enteroendócrinas, mais propriamente nas células L produtoras do GLP-1, e nas células  $\beta$  pancreáticas. O GPR119 está então envolvido na secreção de insulina e de GLP-1, de modo que os seus agonistas têm funções insulino-trópicas e incretino-trópicas. Actualmente, os compostos que melhorem a actividade das incretinas têm bastante potencial terapêutico, pois as alternativas que permitem melhorar a actividade das incretinas apresentam algumas desvantagens. De facto, os análogos do GLP-1 são administrados subcutaneamente, o que pode ser um motivo de descontinuação da terapêutica e a acção dos inibidores da DPP-4 está dependente do GLP-1 endógeno. Assim, moléculas que possam ser administradas oralmente, como os agonistas dos GPR119, apresentam bastante interesse terapêutico. <sup>[15]</sup>

Os agonistas do GPR119 aumentam a acumulação de AMP cíclico, pela activação da adenilato ciclase, o que aumenta a estimulação da secreção de insulina pela glicose, bem como a libertação de GLP-I. Assim, estes agonistas permitem melhorar os níveis circulantes de insulina ao estimularem directamente a secreção de insulina e indirectamente por promoverem a secreção de incretinas. Além disso, o GPR119 parece ter efeitos benéficos na perda de peso ao reduzir a ingestão de alimentos, devido à interacção com o receptor PPAR- $\alpha$ . Esta interacção é provocada pela ligação da oleoetanolamina (OEA), que é um ligando endógeno do receptor PPAR- $\alpha$ , ao receptor GPR119. Assim, a OEA tornou-se um potencial ligando do receptor GPR119, o que poderá direccionar a selecção de candidatos a agonistas deste receptor, pois esta interacção apresenta um benefício bastante interessante. O GPR119 permite também aumentar a captação de ácidos gordos pelos adipócitos e pelos enterócitos, ao aumentar a expressão da translocase dos ácidos gordos. <sup>[15], [16], [29]</sup>

Actualmente os agonistas dos GPR119 que estão em desenvolvimento encontram-se na fase II, sendo eles o PSN-821, o GSK-1292263, o SAR-260093 e o MBX-2982. <sup>[29]</sup>

### **g) Agonistas do receptor GPR40**

O GPR40 pertence à família dos receptores acoplados à proteína G. Estes receptores apresentam uma elevada expressão nas células  $\beta$  do pâncreas, em menor dimensão noutros locais, como as células enteroendócrinas, nas células  $\alpha$  do pâncreas, monócitos, osteoclastos, no íleon, em certas regiões do cérebro e em células cancerígenas mamárias. <sup>[16]</sup>

Este receptor parece ter como ligandos fisiológicos ácidos gordos de cadeia média e longa. Os ácidos gordos têm um papel importante na secreção de insulina, visto que são capazes de potenciar a secreção de insulina estimulada pela glicose e também são necessários para manter a secreção de insulina dentro dos valores normais, pois está demonstrado que a redução dos níveis de ácidos gordos, resultante da inibição da lipólise, reduz significativamente a secreção de insulina estimulada pela glicose e, em contraste, o posterior aumento dos níveis de ácidos gordos aumentou a libertação de insulina. Contudo, a exposição crónica a elevados níveis de ácidos gordos apresenta consequências nefastas para as células  $\beta$  pancreáticas, ao diminuir a sua função, através do aumento da apoptose e da desdiferenciação celular das células  $\beta$ . <sup>[17], [34]</sup>

Deste modo, pensa-se que os receptores GPR40 estão envolvidos na potenciação da secreção de insulina estimulada pela glicose resultante da exposição a ácidos gordos,

tornando-os assim um alvo terapêutico da DM2. Contudo, existe alguma controvérsia em relação ao papel que o GPR40 desempenha no efeito nefasto na função pancreática, provocado pela exposição crónica a elevados níveis de ácidos gordos. Inicialmente, ponderou-se que o agonismo crónico poderia resultar em prejuízo da secreção de insulina, devido à activação excessiva ou devido à sobreexpressão do receptor, todavia estas hipóteses foram abandonadas após estudos em humanos, verificando-se o interesse no agonismo dos receptores GPR40. <sup>[16], [17]</sup>

A *downregulation* do GPR40 permitiu determinar que existe uma redução da potenciação da secreção de insulina estimulada pela glicose provocada pelos ácidos gordos, o que contraria a hipótese que o efeito insulínico provocado pelos ácidos gordos é apenas resultado do seu metabolismo intracelular. Isto levou à ponderação de que ambos os mecanismos, isto é, a activação do GPR40 por ácidos gordos e o seu metabolismo intracelular, são necessários e independentes, pois em animais *knock-out* para o GPR40 a indução de secreção de insulina estimulada pela glicose provocada pelos ácidos gordos parece diminuir em apenas 50%, sugerindo o envolvimento de outros mecanismos. <sup>[16]</sup>

O desenvolvimento de agonistas do GPR40 originou o fasiglifam que chegou à fase III de desenvolvimento clínico. Contudo, foi abandonado por razões de segurança a nível hepático. Todavia, este fármaco provocou um aumento dos níveis de insulina, reduziu os níveis plasmáticos de glicose e melhorou a tolerância à glicose, embora apresentasse uma elevada indução de hipoglicémia e também estivesse associado a aumento do peso. Deste modo, ainda não existem resultados muito relevantes em relação aos agonistas do GPR40. <sup>[30]</sup>

## **h) Inibidores da Interleucina-1 $\beta$**

A expressão aumentada de mediadores pró-inflamatórios, citocinas, o aumento da infiltração de macrófagos e a deposição de acumulações amilóides são as principais causas da perda progressiva de células  $\beta$ . Similarmente, a infiltração de células imunitárias e a libertação de citocinas resultam em efeitos negativos no transplante de células dos ilhéus. A glicolipotoxicidade provocada pelas elevadas concentrações plasmáticas de glicose e de ácidos gordos livres, induzida pela secreção inadequada de insulina pelas células  $\beta$ , ou pela diminuição da captação de glicose pelos tecidos periféricos, leva à activação de vários mediadores pró-inflamatórios. Assim que estes mediadores são activados, eles não vão apenas danificar as células pancreáticas, como também vão diminuir o potencial de secreção de insulina pelas células  $\beta$  restantes. Além disso, estes mediadores podem também iniciar

processos inflamatórios nos tecidos periféricos, prejudicando a captação de glicose, o que pode conduzir a insulino-resistência. Assim que esta se desenvolve, os níveis plasmáticos de glicose e de ácidos gordos livres sobem de forma alarmante e ao entrarem na célula  $\beta$  podem induzir a produção da Interleucina- $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) e de outras citocinas e quimiocinas dependentes da IL- $1\beta$ .<sup>[18]</sup>

A IL- $1\beta$  desempenha um papel decisivo na progressão da DM2, ao regular vários processos inflamatórios, em vários tecidos. Apesar da hiperglicemia crónica, da insulino-resistência e da dislipidémia poderem potenciar a produção IL- $1\beta$ , esta é considerada uma das maiores responsáveis pela secreção deficitária de insulina, apoptose das células  $\beta$  e insulino-resistência dos tecidos periféricos, o que sugere que os mediadores inflamatórios podem estar envolvidos na patogénese da doença. Deste modo, a terapêutica anti-inflamatória pode ajudar a prevenir a evolução da doença.<sup>[18]</sup>

O IL-IRA é um antagonista endógeno do receptor da IL- $1\beta$  que se liga, competitivamente, ao seu receptor, resultando na protecção das células  $\beta$  em relação à apoptose e à glicolipotoxicidade. Além disso, não bloqueia unicamente a síntese de IL- $1\beta$ , mas também bloqueia a síntese das citocinas e quimiocinas dependentes daquela citocina. Embora este antagonista esteja aprovado para o tratamento da DM 2, a sua curta semivida, entre 6 a 8 horas, apresenta-se como o maior problema para o seu uso em terapêutica, pois põe em causa a eficácia do tratamento ao provocar um ajustamento das doses bastante complexo, bem como múltiplas tomas, factores que podem influenciar a adesão à terapêutica.<sup>[18]</sup>

A anakinra é uma molécula recombinante do antagonista endógeno da IL- $1\beta$ . Está neste momento aprovado para o tratamento da artrite reumatóide, mas já foram realizados estudos, em que administrado subcutaneamente, numa dose de 200 mg, provoca uma redução de 0.46% dos níveis de HbA1c, bem como na estimulação da secreção da pro-insulina, diminuição do ratio pro-insulina/insulina e diminuição dos níveis de glicose em jejum, contribuindo assim para a melhoria da função das células  $\beta$ .<sup>[19]</sup>

O canakinumab é um anticorpo humano monoclonal que está em fase III de desenvolvimento e que bloqueia a interacção da IL- $1\beta$  com o seu receptor.<sup>[20], [33]</sup>

### **i) Proteína Tirosina Fostase IB (PTP IB)**

A Proteína Tirosina Fostase IB (PTP IB) pertence a uma família de enzimas que controla diversos mecanismos relacionados com a transdução de sinal e que desempenha funções muito importantes na regulação de diversos processos celulares, como crescimento, diferenciação, metabolismo e apoptose celular, respostas do sistema imune e o desenvolvimento ósseo. Irregularidades na actividade das PTP levam a uma remoção errónea dos resíduos de fósforo da tirosina, o que pode estar relacionado com a patogénese de diversos problemas como cancro, obesidade, doenças inflamatórias e neurodegenerativas e diabetes. <sup>[21], [22]</sup>

A PTP IB é uma enzima intracelular que está implicada na regulação da sinalização da insulina e da leptina. A PTP IB desfosforila resíduos específicos de tirosina do receptor da insulina e dos substratos do mesmo. O receptor de insulina sofre autofosforilação de diversos resíduos de tirosina da subunidade beta, quando ocorre a ligação à insulina. Na forma fosforilada, o receptor activa o substrato I do receptor da insulina, o que vai despoletar a transdução de sinal e activar outros factores, como a cinase do fosfatidilinositol 3 e a proteína cinase B. A fosforilação da proteína cinase B estimula a translocação do GLUT-4 para a membrana plasmática, aumentando assim o influxo de glicose para as células do músculo esquelético, o que permite controlar a glicémia. A expressão aumentada da PTP IB no músculo diminui o tempo durante o qual as proteínas se encontram fosforiladas, ou seja, diminui o tempo durante as quais estão activas, o que resulta em insulino-resistência, pois o influxo de glicose para as células do músculo esquelético é menor <sup>[21], [22]</sup>

Testes realizados em murganhos que apresentavam deficiência na PTP IB permitiram concluir que estes apresentavam maior sensibilidade à acção da insulina, controlavam melhor os níveis de glicémia e que apresentavam resistência a uma dieta planeada com o objectivo de induzir obesidade. Outro teste realizado em murganhos diabéticos que foram tratados com oligonucleótidos *antisense* para a PTP IB permitiu verificar que existe uma redução dos níveis da enzima, o que permitiu normalizar mais facilmente os níveis de glicose plasmáticos, além de melhorar a sensibilidade à acção da insulina. Além destes factos, a enzima apresenta uma actividade aumentada em doentes que apresentem insulino-resistência e em doentes obesos. Deste modo, os inibidores da PTP IB parecem ter um interessante potencial terapêutico no combate à DM2 e à obesidade. <sup>[21]</sup>

Assim, os inibidores da PTP IB começaram a ser desenvolvidos na última década para o tratamento da DM2. A maioria dos candidatos apresenta uma potência excelente, em estudos *in vitro*, contudo apresentam uma baixa permeabilidade celular e uma má biodisponibilidade, o que tem inviabilizado o desenvolvimento de fármacos efectivos. <sup>[21]</sup>

A trodusquemina é um dos inibidores da PTP IB em desenvolvimento e está na fase I de desenvolvimento clínico. Durante os estudos pré-clínicos, realizados em murganhos foi administrado por via intraperitoneal e apresentou uma redução dos níveis plasmáticos de insulina e de leptina, tendo assim efeitos positivos na redução do peso, no aumento da sensibilidade à insulina e na redução dos níveis de glicose plasmáticos. <sup>[23], [33]</sup>

### **j) Inibidores da Glicogénio Fosforilase (GF)**

A glicogénio fosforilase catalisa a metabolização do glicogénio em glicose 1 fosfato, no fígado e noutros tecidos com necessidades metabólicas elevadas, como o cérebro e os músculos esqueléticos. A GF existe em duas formas interconvertíveis, a e b, sendo que a forma a é mais activa (forma fosforilada) e a forma b é menos activa (forma desfosforilada). A cinase da glicogénio fosforilase converte a isoforma GFb em GFa através de uma reacção de fosforilação. A expressão da GF é mais extensa no fígado, onde regula a libertação de glicose a partir das reservas de glicogénio hepático, no músculo onde providencia energia para a contracção muscular a partir da produção de ATP derivado da oxidação de glicose e no cérebro onde funciona com um abastecimento de emergência durante períodos de hipóxia ou de hipoglicémia severa. A metabolização do glicogénio está associada a respostas a períodos de jejum que provocam aumento da produção hepática de glicose. Assim, a inibição da GF permite aumentar a formação de glicogénio no músculo-esquelético e a captação hepática de glicose. Deste modo, ao inibir a produção hepática de glicose e ao estimular a sua captação, os inibidores da GF tornam-se candidatos promissores à terapêutica da DM2, pois permitem reduzir os valores da glicémia. <sup>[24]</sup>

O GSK 1362885 é um inibidor da GF que está em estudos clínicos, na fase I de desenvolvimento clínico, contudo ainda não são conhecidos resultados. <sup>[33]</sup>

### **k) Activadores da Glicogénio Cinase (GC)**

A glicogénio cinase é uma enzima chave no metabolismo da glicose, principalmente ao nível do pâncreas e dos hepatócitos. A GC funciona como um sensor de glicose. Ao nível do pâncreas estimula a secreção de insulina estimulada pela glicose e ao nível do fígado intervém

em processos da gliconeogénese, na glicólise, na síntese de glicogénio, na oxidação da glicose, na lipogénese e na produção de ácido úrico e ureia, ou seja, tem um papel chave na regulação do metabolismo hepático da glicose. Assim, os activadores da GC tornaram-se um candidato promissor na terapêutica da DM2, pois actua em dois mecanismos que estão debilitados no diabético, isto é na regulação do metabolismo hepático da glicose e na secreção de insulina estimulada pela glicose. [25]

Os ensaios pré-clínicos e clínicos demonstraram efeitos positivos na diminuição dos níveis plasmáticos de glicose, contudo os activadores da GC apresentam alguns problemas de segurança. Alguns efeitos adversos como a indução de hipoglicémia, dislipidémia e problemas hepáticos são preocupantes e já provocaram a descontinuação dos ensaios clínicos de alguns candidatos. [25]

Actualmente, alguns candidatos estão em desenvolvimento clínico, como a molécula AZD1656, que está actualmente na fase II de desenvolvimento. [33]

## **I) Inibidores da Diacilglicerol aciltransferase I (DGATI)**

A DGATI é uma das três enzimas que catalisa o passo final da biossíntese dos triacilgliceróis (TAG), que converte o diacilglicerol e o acil coenzima A em triacilglicerol. A Diacilglicerol aciltransferase I (DGATI) apresenta uma maior expressão no intestino delgado e no tecido adiposo, estando também presente em órgãos como o fígado, pâncreas, coração e músculo esquelético. No intestino delgado, a DGATI presente nos enterócitos é importante para reunir os TAG provenientes dos ácidos gordos livres derivados da alimentação. O conteúdo de gordura proveniente da alimentação é clivado, no lúmen do intestino, pela acção de lipases, em monoacilglicerol e ácidos gordos livres, sendo que estes são transportados até aos enterócitos, onde vão ser esterificados em TAG, que posteriormente vão ser libertados, no período pós-prandial, na circulação maioritariamente incorporados nos quilomicrons e minoritariamente nas lipoproteínas VLDL. Assim, a inibição da DGATI prejudica a formação dos TAG e o seu transporte nos quilomicrons, diminuindo assim os valores pós-prandiais de TAG na circulação. [26]

Estudos em murganhos que apresentavam deficiência na DGATI demonstraram que estes apresentavam uma maior sensibilidade à acção da insulina e menores índices de obesidade. Além disso, parecem ter um efeito na redução do apetite, possivelmente devido à acção ao nível do GLP-I. Outro factor favorável é o aumento da utilização de glicose ao nível do

coração e do músculo esquelético, o que reduz os níveis plasmáticos de glicose. Assim, os inibidores da DGATI apresentam interesse na terapêutica da DM2, principalmente em doentes obesos. <sup>[26]</sup>

Actualmente, o inibidor da DGATI que está mais avançado no desenvolvimento clínico é o pradigastat, estando na fase III de ensaios clínicos. Contudo, está a ser desenvolvido com o intuito de ser utilizado no tratamento do síndrome de quilomicronemia familiar, uma dislipidemia. <sup>[32], [33]</sup>

## 8. Conclusão

A DM2 é uma doença multifactorial e que apresenta muitas comorbilidades associadas. Deste modo alguns dos alvos moleculares discutidos anteriormente estão a ser desenvolvidos para o tratamento de outras patologias, contudo todos eles apresentam estudos pré-clínicos e/ou clínicos que corroboram a melhoria de parâmetros importantes no controlo da DM2.

Apesar de ainda ser necessário desenvolver melhores alternativas do que as que existem actualmente para cada um dos alvos moleculares, estes alvos podem ser o futuro da terapêutica da DM2, pois apresentam diversos mecanismos de acção que não são utilizados pelos fármacos actuais e que podem melhorar a qualidade de vida do diabético e por conseguinte a sua saúde.

## 9. Referências Bibliográficas

1. Sena, C.M., Bento, C.F., Pereira, P., e Seica, R., *Diabetes mellitus: new challenges and innovative therapies*. EPMA Journal , 1 (2010) 138-63.
2. Lin, Y. e Sun, Z., *Current views on type 2 diabetes*. J Endocrinol, 204 (2010) 1-11.
3. Leech, C.A., Dzhura, I., Chepurny, O.G., Kang, G., Schwede, F., Genieser, H.G., e Holz, G.G., *Molecular physiology of glucagon-like peptide-1 insulin secretagogue action in pancreatic beta cells*. Prog Biophys Mol Biol, 107 (2011) 236-47.
4. Araujo, F., Fonte, P., Santos, H.A., e Sarmiento, B., *Oral delivery of glucagon-like peptide-1 and analogs: alternatives for diabetes control?* J Diabetes Sci Technol, 6 (2012) 1486-97.
5. Painter, N.A., Morello, C.M., Singh, R.F., e McBane, S.E., *An evidence-based and practical approach to using Bydureon in patients with type 2 diabetes*. J Am Board Fam Med, 26 (2013) 203-10.
6. Abedini, A. e Schmidt, A.M., *Mechanisms of islet amyloidosis toxicity in type 2 diabetes*. FEBS Lett, 587 (2013) 1119-27.
7. Liu, L., Ma, Y., Wang, R.L., Xu, W.R., Wang, S.Q., e Chou, K.C., *Find novel dual-agonist drugs for treating type 2 diabetes by means of cheminformatics*. Drug Des Devel Ther, 7 (2013) 279-88.
8. Rosenwasser, R.F., Sultan, S., Sutton, D., Choksi, R., e Epstein, B.J., *SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes*. Diabetes Metab Syndr Obes, 6 (2013) 453-67.
9. Kim, Y. e Babu, A.R., *Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes*. Diabetes Metab Syndr Obes, 5 (2012) 313-27.
10. Dietrich, E., Powell, J., e Taylor, J.R., *Canagliflozin: a novel treatment option for type 2 diabetes*. Drug Des Devel Ther, 7 (2013) 1399-408.
11. Wilding, J.P., Ferrannini, E., Fonseca, V.A., Wilpshaar, W., Dhanjal, P., e Houzer, A., *Efficacy and safety of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a dose-finding study*. Diabetes Obes Metab, 15 (2013) 403-9.
12. Zambrowicz, B., Freiman, J., Brown, P.M., Frazier, K.S., Turnage, A., Bronner, J., Ruff, D., Shadoan, M., Banks, P., Mseeh, F., Rawlins, D.B., Goodwin, N.C., Mabon, R., Harrison, B.A., Wilson, A., Sands, A., e Powell, D.R., *LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, improved glycemic control in patients with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled trial*. Clin Pharmacol Ther, 92 (2012) 158-69.

13. Du, H., Liu, L., Wang, Y., Nakagawa, Y., Lyzlov, A., Lutfy, K., Friedman, T.C., Peng, X., e Liu, Y., *Specific reduction of G6PT may contribute to downregulation of hepatic I I beta-HSDI in diabetic mice.* J Mol Endocrinol, 50 (2013) 167-78.
14. Rosenstock, J., Banarer, S., Fonseca, V.A., Inzucchi, S.E., Sun, W., Yao, W., Hollis, G., Flores, R., Levy, R., Williams, W.V., Seckl, J.R., e Huber, R., *The I I-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I inhibitor INCB13739 improves hyperglycemia in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin monotherapy.* Diabetes Care, 33 (2010) 1516-22.
15. Zhang, M., Feng, Y., Wang, J., Zhao, J., Li, T., He, M., Yang, D., Nosjean, O., Boutin, J., Renard, P., e Wang, M.W., *High-throughput screening for GPR119 modulators identifies a novel compound with anti-diabetic efficacy in db/db mice.* PLoS One, 8 (2013) e63861.
16. Kebede, M.A., Alquier, T., Latour, M.G., e Poitout, V., *Lipid receptors and islet function: therapeutic implications?* Diabetes Obes Metab, 11 Suppl 4 (2009) 10-20.
17. Burant, C.F., *Activation of GPR40 as a therapeutic target for the treatment of type 2 diabetes.* Diabetes Care, 36 Suppl 2 (2013) S175-9.
18. Akash, M.S., Rehman, K., Sun, H., e Chen, S., *Sustained delivery of IL-1Ra from PF127-gel reduces hyperglycemia in diabetic GK-rats.* PLoS One, 8 (2013) e55925.
19. Palmer, R., Nyman, E., Penney, M., Marley, A., Cedersund, G., e Agoram, B., *Effects of IL-1 beta-Blocking Therapies in Type 2 Diabetes Mellitus: A Quantitative Systems Pharmacology Modeling Approach to Explore Underlying Mechanisms.* CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 3 (2014) e118.
20. Howard, C., Noe, A., Skerjanec, A., Holzhauser, B., Wernsing, M., Ligueros-Saylan, M., e Thuren, T., *Safety and tolerability of canakinumab, an IL-1 beta inhibitor, in type 2 diabetes mellitus patients: a pooled analysis of three randomised double-blind studies.* Cardiovasc Diabetol, 13 (2014) 94.
21. Liu, Z., Chai, Q., Li, Y.Y., Shen, Q., Ma, L.P., Zhang, L.N., Wang, X., Sheng, L., Li, J.Y., Li, J., e Shen, J.K., *Discovery of novel PTP1B inhibitors with antihyperglycemic activity.* Acta Pharmacol Sin, 31 (2010) 1005-12.
22. Maeda, A., Kai, K., Ishii, M., Ishii, T., e Akagawa, M., *Safranal, a novel protein tyrosine phosphatase 1B inhibitor, activates insulin signaling in C2C12 myotubes and improves glucose tolerance in diabetic KK-A(y) mice.* Mol Nutr Food Res, 58 (2014) 1177-89.

23. Lantz, K.A., Hart, S.G., Planey, S.L., Roitman, M.F., Ruiz-White, I.A., Wolfe, H.R., e McLane, M.P., *Inhibition of PTP1B by trodusquemine (MSI-1436) causes fat-specific weight loss in diet-induced obese mice*. Obesity (Silver Spring), 18 (2010) 1516-23.
24. Nagy, L., Docsa, T., Szanto, M., Brunyanszki, A., Hegedus, C., Marton, J., Konya, B., Virag, L., Somsak, L., Gergely, P., e Bai, P., *Glycogen phosphorylase inhibitor N-(3,5-dimethyl-Benzoyl)-N'-(beta-D-glucopyranosyl)urea improves glucose tolerance under normoglycemic and diabetic conditions and rearranges hepatic metabolism*. PLoS One, 8 (2013) e69420.
25. Rochester, C.D. e Akiyode, O., *Novel and emerging diabetes mellitus drug therapies for the type 2 diabetes patient*. World J Diabetes, 5 (2014) 305-15.
26. Denison, H., Nilsson, C., Kujacic, M., Lofgren, L., Karlsson, C., Knutsson, M., e Eriksson, J.W., *Proof of mechanism for the DGAT1 inhibitor AZD7687: results from a first-time-in-human single-dose study*. Diabetes Obes Metab, 15 (2013) 136-43.
27. Gardete Correia, L., Boavida, J.M., Fragoso de Almeida, J.P., Massano Cardoso, S., Dores, J., Sequeira Duarte, J., Duarte, R., Ferreira, H., Medina, J.L., Nunes, J.S., Pereira, M., e Raposo, J., *Diabetes: Factos e Números 2013: Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes*. Sociedade Portuguesa de Diabetologia, Lisboa, 2013, [última consulta em 12 de Junho de 2014], disponível em: [http://spd.pt/images/prova\\_final\\_od2013.pdf](http://spd.pt/images/prova_final_od2013.pdf)
28. DeFronzo, Ralph A., *From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus*. Diabetes, 58 (2009) 773-795.
29. Xiaoyun Zhu, Wenglong Huang and Hai Qian (2013). *GPR119 Agonists: A Novel Strategy for Type 2 Diabetes Treatment*, Diabetes Mellitus - Insights and Perspectives, Prof. Oluwafemi Oguntibeju (Ed.), ISBN: 978-953-51-0939-6, InTech, DOI: 10.5772/48444. Disponível em: <http://www.intechopen.com/books/diabetes-mellitus-insights-and-perspectives/gpr119-agonists-a-novel-strategy-for-type-2-diabetes-treatment>
30. Laboratório Produtor, Takeda, Fasiglifam, [última consulta em 16 de Junho de 2014], disponível em: [http://www.takeda.com/news/2013/20131227\\_6117.html](http://www.takeda.com/news/2013/20131227_6117.html)
31. All Trials of Diabetes drug aleglitazar are abandoned, [última consulta em 16 de Julho de 2014], disponível em : <http://www.medscape.com/viewarticle/807585>

32. Laboratório Produtor, Novartis, Pradigastat, [última consulta em 28 de Junho de 2014], disponível em: [http://www.novartis.com/downloads/newsroom/corporate-fact-sheet/2a\\_Pharmaceuticals\\_EN.pdf](http://www.novartis.com/downloads/newsroom/corporate-fact-sheet/2a_Pharmaceuticals_EN.pdf)
33. Clinical Trials, [última consulta em 28 de Junho de 2014], disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
34. Briscoe CP, Tadayyon M, Andrews JL, Benson WG, Chambers JK, Eilert MM, Ellis C, Elshourbagy NA, Goetz AS, Minnick DT, Murdock PR, Sauls HR, Shabon U, Spinage LD, Strum JC, Szekeres PG, Tan KB, Way JM, Ignar DM, Wilson S, Muir AI. 2003. The Orphan G Protein-coupled Receptor GPR40 Is Activated by Medium and Long Chain Fatty Acids. *Journal of Biological Chemistry* 278:11303-11311.