

## Índice

Resumo.....	2
Abstract .....	4
Palavras-chave.....	5
Lista de Abreviaturas .....	6
Introdução.....	7
Materiais e Métodos .....	9
Inibidores dos SGLT2 .....	10
Conceito e Mecanismo de Ação .....	10
Características gerais dos fármacos .....	13
Estudos Clínicos de Eficácia .....	16
Tolerabilidade e segurança na prática clínica.....	23
Papel atual dos inibidores dos SGLT2 no tratamento das pessoas com diabetes tipo 2.....	28
Agonistas GPR .....	30
GPR40 .....	31
GPR119 .....	31
Moduladores da Glucocinase .....	32
A Glucocinase.....	32
GK na DM2 .....	33
Ativadores da GK .....	34
Antagonistas do Glucagon .....	36
Conclusões .....	39
Referências Bibliográficas .....	40

## Resumo

Os inibidores dos co-transportadores de sódio e glicose do tipo 2 (SGLT2, *sodium glucose co-transporter 2*) constituem um novo grupo de fármacos disponível para o tratamento da diabetes tipo 2. Os SGLT2 são os principais transportadores envolvidos na reabsorção renal de glicose no tubo contornado proximal; a sua inibição origina glicosúria, resultando na diminuição dos níveis plasmáticos de glicose de uma forma independente da ação da insulina. Atualmente esta classe é constituída por três fármacos já aprovados – dapagliflozina, canagliflozina e empagliflozina.

Os três fármacos demonstraram eficácia terapêutica, quer em monoterapia, quer em associação com as outras principais classes de fármacos utilizados no tratamento da hiperglicemia (metformina, inibidores da DPP-4, sulfonilureias, glitazonas e insulina), com reduções médias do valor de HbA1c de 0,6-0,8% (valores ajustados para placebo). Esta classe está também associada a perda de peso (1,8 Kg em média) e a uma redução da tensão arterial sistólica (4-5 mm Hg), efeitos favoráveis na maioria das pessoas com diabetes tipo 2. De uma forma geral são bem tolerados, sendo os principais efeitos secundários o aumento ligeiro das infeções genito-urinárias (menos de 10% dos doentes tratados) e os sintomas relacionados com depleção de volume em doentes suscetíveis. A sua utilização não aumenta significativamente o risco de hipoglicemia, exceto se associados a sulfonilureias ou insulina.

Neste artigo revê-se o mecanismo de ação, os dados que comprovam a eficácia, os potenciais efeitos benéficos extra-glicémicos, a tolerabilidade e os efeitos secundários mais frequentes desta classe. Discute-se ainda qual o papel atual destes fármacos no tratamento de pessoas com diabetes tipo 2.

Os agonistas dos recetores de ácidos gordos GPR40 e GPR119, presentes nas células  $\beta$  pancreáticas e noutros órgãos, promovem o aumento da libertação da insulina, com efeitos benéficos na glicemia, sendo que alguns compostos já chegaram a ensaios clínicos de fase 2. Os ativadores da glucocinase (enzima da via glicolítica) promovem libertação de glicose pelas células  $\beta$  e demonstraram ser capazes de diminuir os níveis plasmáticos de glicose em ensaios clínicos de fase 1 e 2. As preocupações relativas ao risco de hipoglicemia, duração do efeito terapêutico e dislipidemia estão a tentar ser colmatadas através de várias estratégias como a aposta em ativadores da glucocinase parciais. Os antagonistas do glucagon apresentam potencial para no futuro serem úteis no tratamento da DM2, visto que estudos em ratos Knock-out para o recetor do glucagon demonstraram efeitos benéficos não só na normalização da glicemia como na melhoria dos níveis de triglicédeos e redução da massa adiposa. Este último grupo tem sido bastante desenvolvido, tanto através da exploração de moléculas com dupla ação (agonismo do recetor do GLP-1 e antagonismo do recetor do glucagon), como pela identificação de moléculas com propriedades farmacocinéticas superiores, obtidas através da peguilação das moléculas e da utilização de núcleos tiazólicos.

## **Abstract**

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors are a new pharmacological class available for the treatment of type 2 diabetes. SGLT2 are the main transporters in the glucose reabsorption in the renal proximal convoluted tubule; its inhibition originates glycosuria resulting in decreased plasma levels of glucose independently of insulin action. Currently this class consists of three drugs already approved – dapagliflozin, canagliflozin and empagliflozin.

The three drugs showed clinical efficacy either in monotherapy or in combination with the other main classes of drugs used in the treatment of hyperglycemia (metformin, DPP-4 inhibitors, sulfonylureas, glitazones, and insulin) with mean decreases in HbA1c value of 0.7-0.8% (placebo-adjusted values). This class is also associated with weight loss (1.8 kg on average) and a reduction in systolic blood pressure (4-5 mm Hg), favorable effects on most people with diabetes type 2. In general they are well tolerated, the main side effects being the slight increase genitourinary infections (less than 10% of the treated patients) and symptoms related to volume depletion in susceptible patients. Its use does not significantly increase the risk of hypoglycemia, unless they are associated with sulphonylureas or insulin.

This article reviews the mechanism of action, the evidence of proven glycemic efficacy, potential extra-glycemic beneficial effects, tolerability and the most common side effects of this class. We also discuss the present role of these drugs in the treatment of people with type 2 diabetes.

GPR119 and GPR40 agonists, fatty acid receptors in the pancreatic  $\beta$  cells and other organs, increased insulin release with beneficial effects on glucose, and some compounds have reached phase 2 clinical trials. Glucokinase activators (glycolytic pathway enzyme) promote release of glucose from  $\beta$  cells and decreased the plasma levels of glucose in phase 1 and 2 clinical trials. The concerns related to the risk of hypoglycemia, duration of effect and dyslipidemia are being addressed through various strategies such as partial GK activators. Glucagon antagonists have the potential to be useful in the future in the treatment of type 2 diabetes, since studies of knock-out mice for the glucagon receptor have shown beneficial effects not only in normalization of blood glucose but also in the improvement of triglycerides (TG) and reducing the fat mass. This group has been well studied both by the holding of molecules with dual action (agonism of GLP-1 receptor and glucagon receptor antagonism) as the identification of molecules with superior pharmacokinetic properties obtained through the pegylation of molecules and the use of thiazole cores.

### **Palavras-chave**

Inibidores SGLT-2, dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina, diabetes *mellitus* 2, agonistas GPR, moduladores glucocinase, antagonistas glucagon.

## Lista de Abreviaturas

SGLT – *Sodium glucose co-transporter*

DPP-4 – *Dipeptidyl peptidase-4*

HbA1c – Hemoglobina glicada A1c

GPR – *G protein-coupled receptor*

GK – *Glucokinase*

DM2 - Diabetes *mellitus* tipo 2

TG - Triglicerídeos

GLP-1 - *Glucagon-like peptide*

RCM - Resumo de características do medicamento

EMA - *European Medicine Agency*

FDA - *Food and Drug Administration*

UGT - Uridina difosfato glicuronosil transferase

TFG - Taxa de filtração glomerular

CYP - Citocromo P450

DEXA - *Dual Energy X-ray absorptiometry*

GIP - *Gastric inhibitory polypeptide*

GKRP - *Glucokinase regulatory protein*

GKA - *Glucokinase activators*

hGluR - *Human glucagon receptor*

hGIPR - *Human glucose-dependent insulintropic peptide receptor*

## **Introdução**

A diabetes *mellitus* tipo 2 é uma doença com uma fisiopatologia complexa, em que os genes e o ambiente contribuem para haver uma falência das células  $\beta$ , originando um défice de produção de insulina. À disfunção das células  $\beta$ , indispensável para a manifestação da doença, juntam-se vários outros mecanismos como a insulinoresistência, a disfunção das células  $\alpha$  e as alterações do eixo entero-insular, entre outros.

Esta doença atinge 12,7% da população portuguesa,<sup>1</sup> atingindo 371 milhões de pessoas em todo o mundo, com previsão de chegar aos 438 milhões em 2030.<sup>2</sup>

Apesar da existência de uma vasta lista de fármacos para o tratamento da diabetes, a metformina permanece como fármaco de primeira linha, fruto dos benefícios cardiovasculares demonstrados.<sup>3</sup> Sendo uma doença progressiva, a diabetes requer geralmente a associação à metformina de outros fármacos, incluindo a insulina, em estratégias terapêuticas que poderão ser mais ou menos complexas.<sup>4</sup> Ainda assim, as diferentes associações de fármacos podem falhar em conseguir um controlo glicémico adequado ao longo do tempo, em parte devido à disfunção progressiva das células  $\beta$ .

Os fármacos atualmente utilizados apresentam diferentes efeitos adversos característicos que podem por eles próprios dificultar o controlo da doença. Um destes é o aumento de peso –

sendo que grande parte dos diabéticos tipo 2 são obesos ou apresentam excesso de peso – que potencia a resistência à insulina e, como consequência, a perturbação do controlo glicémico.

Tanto a falha dos fármacos em atingir um controlo glicémico otimizado duradouro como os seus efeitos adversos levam à necessidade do desenvolvimento de novos agentes para tratar a hiperglicemia.

Os inibidores dos co-transportadores de sódio e glicose do tipo 2 (SGLT2, *sodium glucose co-transporter 2*) constituem um novo grupo de fármacos disponíveis para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2. Os SGLT2 são os transportadores maioritariamente envolvidos na reabsorção renal de glicose e a sua inibição origina glicosúria, resultando na diminuição dos níveis plasmáticos de glicose de uma forma independente da ação da insulina.

Este artigo de revisão visa a apresentação deste novo grupo de fármacos, com foco no seu mecanismo de ação, na farmacocinética e farmacodinâmica, a sua eficácia glicémica e os efeitos adversos. Serão também referidas de uma forma mais resumida outras classes com mecanismos de ação inovador, como os agonistas de recetores de ácidos gordos acoplados à proteína G (GPR, *G-protein-coupled receptors*), os moduladores da glucocinase e os antagonistas do glucagon, com ênfase no mecanismo de ação, vantagens e efeitos adversos potenciais.

## **Materiais e Métodos**

Na elaboração deste trabalho foram selecionados artigos científicos originais e artigos de revisão, com base numa pesquisa realizada maioritariamente através da base de dados PubMed/Medline, publicados nos últimos 10 anos. Foram também utilizados resumos de características de medicamentos (RCM), obtidos através do acesso *online* ao sítio da Agência Europeia do Medicamento (*EMA, European Medicine Agency*) e trabalhos apresentados e publicados em congressos internacionais. As palavras-chave utilizadas nas pesquisas foram “SGLT2 inhibitors”, “SGLT2 diabetes 2”, “glucocinase activators”, “free fatty acid receptors diabetes” e “glucagon antagonists”.

Este artigo adquiriu informações de um total 52 artigos relativos aos inibidores dos SGLT2, incluindo cinco artigos de revisão. Para as três tabelas apresentadas, conforme explicado nas mesmas, os dados estatísticos apresentados referem-se às médias das percentagens obtidas com as diferentes doses de cada fármaco, com valores ajustados para o placebo.

Relativamente aos restantes grupos farmacológicos abordados, o processo de pesquisa foi semelhante, com menor quantidade de artigos estudados - sete para os agonistas GPR, dez para os moduladores da glucocinase e quatro para os antagonistas do glucagon.

Foram também referidas publicações relativas a dados epidemiológicos e mecanismos fisiopatológicos da diabetes *mellitus* tipo 2.

No final, foram utilizadas 89 referências bibliográficas. A referenciação foi organizada de acordo com as normas da revista *Acta Médica Portuguesa*.

## **Inibidores dos SGLT2**

### **Conceito e Mecanismo de Ação**

O rim participa na regulação da homeostasia glicémica essencialmente através de três mecanismos: a neoglicogénese, utilização de glicose para o seu próprio metabolismo e reabsorção de glicose do filtrado glomerular.<sup>5</sup>

Relativamente aos dois primeiros, sabe-se que a neoglicogénese renal é responsável por cerca de 20-25% da glicose libertada em circulação em jejum – sendo a restante de proveniência hepática – e que, no jejum, o rim utiliza cerca de 10% de toda a glicose utilizada no organismo. Salienta-se que, ao contrário da neoglicogénese hepática, a neoglicogénese renal não é regulada pelas concentrações séricas de insulina.

Neste artigo vamos focar-nos principalmente no terceiro mecanismo, ou seja, na reabsorção de glicose do filtrado glomerular, a qual está na base do mecanismo de ação dos fármacos visados.

O processo de reabsorção de glicose a partir do filtrado glomerular está dependente da ação de co-transportadores de sódio e glicose (SGLT), moléculas que constituem uma família constituída por seis subtipos de transportadores. Os SGLTs são proteínas com 14 domínios transmembranares. Dentro desta família, os mais importantes são os SGLT1 e SGLT2.

Os SGLT-1 são transportadores de alta afinidade e baixa capacidade, responsáveis maioritariamente pela absorção de glicose no intestino delgado. Existem ainda no rim, mais concretamente no segmento S3 do tubo contornado proximal, sendo responsáveis por cerca de 10-20% da reabsorção renal de glicose. Já os SGLT-2 são transportadores de baixa afinidade e

alta capacidade, existentes na parte inicial do tubo contornado proximal e que são responsáveis por 80-90% da absorção renal de glicose.

Ambos os transportadores se encontram na membrana apical das células, tanto no intestino, como no rim, e adquirem a sua força motriz de uma bomba Na-K-ATPase existente na membrana basolateral. Os SGLTs aproveitam o gradiente de sódio criado pela Na-K-ATPase para transportar também a glicose para dentro da célula, correspondendo a um processo de transporte ativo secundário. Uma vez dentro das células, a glicose, devido ao seu aumento de concentração, é transportada para o interstício por difusão facilitada através dos transportadores GLUT, seguindo posteriormente para a circulação sanguínea.

À medida que a glicemia aumenta, aumenta a glicose filtrada no rim, com correspondente aumento da sua reabsorção até um limite em que a capacidade de reabsorção não consegue acompanhar a quantidade filtrada. Nesse momento é atingido o limiar de reabsorção renal da glicose, o qual em indivíduos saudáveis corresponde a valores de glicemia de aproximadamente 180-200 mg/dL, passando a ocorrer glicosúria com valores de glicemia acima destes valores.

Nas pessoas com diabetes tipo 2 há um aumento da expressão dos transportadores SGLT1 no tubo digestivo, aumentando a capacidade de absorção de glicose, em comparação com indivíduos não diabéticos.<sup>6</sup> Além disso, está provada também a existência de um aumento da expressão e da ativação dos SGLT2 nos diabéticos tipo 2 com doença prolongada e hiperglicemia mantida.<sup>7</sup> O aumento da expressão dos SGLT2 vai levar a um aumento do limiar de reabsorção renal de glicose, ocorrendo glicosúria não nos níveis de glicemia que produziriam glicosúria em pessoas não diabéticas, mas sim em níveis mais elevados.

Os fármacos a explorar nesta seção têm como mecanismo de ação a inibição dos transportadores SGLT2. A consequência lógica esperada é a diminuição dos níveis plasmáticos de glicose, sendo que existem outros efeitos resultantes potencialmente benéficos para os doentes que serão abordados posteriormente.

Relativamente à inibição dos SGLT1, permanece patente a dúvida sobre o efeito benéfico da sua inibição. Sob o ponto de vista renal, sendo verdade que a sua inibição concomitante permitirá um aumento da glicosúria e um maior decréscimo dos valores da glicemia, a manutenção da sua ação poderá prevenir a hipoglicemia. Para além disso, a inibição dos SGLT1 a nível intestinal é responsável por efeitos secundários importantes como diarreia crónica, fruto da inibição da absorção de monossacarídeos e da sua posterior fermentação.

Devido ao inovador mecanismo de ação pelo qual atuam, que é independente da função das células  $\beta$  e da resistência dos tecidos à insulina, os inibidores dos SGLT2 abrem uma perspetiva de utilização em qualquer fase da história natural da doença, desde que se verifique um processo de filtração glomerular adequado.<sup>8</sup>

Apesar dos transportadores SGLT2 serem responsáveis por 80-90% da reabsorção renal de glicose, verifica-se que os inibidores apenas conseguem inibir a reabsorção de 30-50% da glicose filtrada (apesar da boa eficácia clínica mais à frente detalhada). Várias hipóteses foram colocadas para a incapacidade dos fármacos inibirem os 90% da glicose reabsorvida, como por exemplo a possibilidade dos inibidores SGLT2 serem incapazes de interagir com a totalidade dos transportadores SGLT2 devido à sua localização anatómica.<sup>9</sup> Um aprofundar dos conhecimentos nesta área poderá abrir caminho à inibição de maiores percentagens de glicose reabsorvida.

A dapagliflozina, a canagliglozina e a empagliflozina são os inibidores mais estudados e já aprovados pelas autoridades na Europa e nos Estados Unidos da América (EMA – *European Medicines Agency* e FDA – *Food and Drug Administration*, respetivamente). A ipragliflozina apenas está aprovada no Japão; existem ainda vários outros compostos como a luseogliflozina ou a sotagliflozina, os quais se encontram numa fase mais preliminar do seu desenvolvimento.

### **Características gerais dos fármacos**

Apesar da semelhança estrutural entre os diferentes inibidores, em termos de farmacocinética e farmacodinâmica apresentam algumas características diferentes. No entanto, o conjunto destas permite que tenham uma posologia e uma eficácia clínica semelhante. Todos são administrados por via oral. Nenhum destes fármacos apresenta estudos referentes à sua utilização em mulheres grávidas ou a amamentar, pelo que não são recomendados nesses grupos. Recomenda-se a avaliação do perfil lipídico, função renal e tensão arterial com o uso destes fármacos.

### Dapagliflozina

A dapagliflozina é o inibidor dos SGLT2 mais estudado. A dose recomendada é 10 mg por dia, via oral, sendo que não é influenciada pela ingestão de alimentos. A dapagliflozina é metabolizada fundamentalmente pela enzima UGT1A9 (uridina difosfato glicuronosil transferase), sendo o metabolismo pelo sistema citocromo P450 mínimo.<sup>10</sup> A excreção é maioritariamente urinária (75%), sendo a restante realizada através das fezes.

Tendo em conta que a eficácia glicémica depende da função glomerular renal, na insuficiência renal esta eficácia diminui, pelo que a dapagliflozina não é recomendada em pacientes com diabetes tipo 2 e insuficiência renal moderada a severa, doença renal terminal ou pacientes em diálise. A dapagliflozina não é recomendada em pacientes que tomem diuréticos da ansa ou tenham algum grau de desidratação, devido à potenciação possível da depleção de volume.<sup>10</sup>

Quanto à insuficiência hepática, apesar do limitado conhecimento, preconiza-se uma dose inicial de 5mg em pacientes com insuficiência hepática severa, aumentado a dose caso seja bem tolerada. A dapagliflozina não é recomendada em pacientes com mais de 75 anos devido à falta de estudos neste grupo.

### Canagliflozina

A dose recomendada de canagliflozina é de 100 mg uma vez por dia por via oral antes do pequeno-almoço,<sup>11</sup> sendo que poderá ser aumentada para 300 mg por dia. A canagliflozina é metabolizada pelas enzimas UGT1A9 e UGT2B4;<sup>12</sup> dois terços da eliminação é realizada através das fezes, sendo a restante realizada por via urinária.

Atualmente a canagliflozina não está recomendada para taxas de filtração glomerular (TFG) inferiores a 45 ml/min. Para TFG entre 46 e 59 ml/min, a dose diária recomendada é de 100 mg.<sup>11</sup>

A canagliflozina pode ser utilizada sem reajuste de doses na insuficiência hepática ligeira e moderada. Por falta de estudos, não está indicada em pacientes com insuficiência hepática severa.

Devido à maior incidência de efeitos adversos relacionados com depleção de volume como hipotensão e síncope, uma dose diária máxima de 100 mg é recomendada em pacientes com mais de 65 anos.

### Empaglifozina

A dose recomendada de empaglifozina é de 10 mg uma vez por dia, podendo ser aumentada para 25 mg por dia. A metabolização é também realizada por enzimas do grupo UGT (1A3, 1A8, 1A9 e 2B7) pelo que, tal como nos dois fármacos referidos anteriormente, não existe potencial para interação com fármacos metabolizados por enzimas da família CYP 450. As vias de eliminação são a urinária (50%) e a intestinal (50%).<sup>13</sup>

A utilização de empaglifozina deverá ser evitada em doentes com TFG menor que 45mL/min. Não é necessário realizar ajuste de dose em caso de insuficiência hepática.

Na tabela 1 apresentamos um resumo das características farmacocinéticas das diferentes moléculas inibidoras dos SGLT2 atualmente aprovadas.

**Tabela 1** - Farmacocinética dos Inibidores SGLT2 já aprovados. Tabela adaptada de Tahrani *et al* (2013).<sup>13</sup>

<b>Molécula</b>	<b>Dose</b>	<b>C<sub>max</sub></b>	<b>T<sub>max</sub></b>	<b>T<sub>1/2</sub></b>
Dapagliflozina	10 mg	160ng/ml	15-20h	13h
Canagliflozina	100-300 mg	1-2,7ug/ml	1.5-1.9h	10.6-13.1h
Empagliflozina	10-25 mg	259-687nmol/ml	1.5h	13.2h

C<sub>max</sub> – Concentração máxima em circulação; T<sub>max</sub> – tempo para atingir a concentração máxima em circulação; T<sub>1/2</sub> – semivida terminal.

### **Estudos Clínicos de Eficácia**

Várias revisões sistemáticas e meta-análises comprovaram a eficácia desta classe de fármacos na redução da glicemia média refletida nos valores de HbA1c, na glicemia do jejum e pós-prandial.<sup>14</sup> De entre estas, a publicação que incluiu um maior número de ensaios clínicos (58) reportou uma redução média de HbA1c ajustada ao placebo de 0,8%.<sup>15</sup> Quando utilizados em associação com outras classes farmacológicas, os inibidores dos SGLT2 reduziram a HbA1c num valor médio ajustado ao placebo de 0,6%.<sup>15</sup> Salienta-se que a eficácia dos inibidores dos SGLT2 foi semelhante qualquer que fosse a associação avaliada (com metformina, sulfonilureia, glitazona, inibidor da DPP-4 ou insulina) ou mesmo em terapêutica tripla incluindo dois agentes das classes anteriormente mencionadas. Esta eficácia idêntica em diversos cenários terapêuticos justifica-se pelo mecanismo de ação único e independente dos mecanismos de ação dos outros fármacos utilizados no tratamento das pessoas com diabetes tipo 2. Em consonância com o verificado noutras classes farmacológicas, doentes que apresentavam valores de HbA1c mais elevados à entrada dos ensaios obtiveram maior redução dos valores de HbA1c.<sup>16</sup>

Na tabela 2 são apresentados dados de eficácia clínica em termos de HbA1c para as 3 moléculas em diferentes estudos.

**Tabela 2** – Resumo da eficácia terapêutica da dapagliflozina, canagliflozina e empagliflozina.

	Comparação	Estudo	Número de pacientes	Moléculas	Média da diferença alcançada na HbA1c *
Dapagliflozina	Monoterapia vs Placebo	List <i>et al</i> (2009)	389	DAP vs PBO	-0,56 %
		Ferrannini <i>et al</i> (2010)	485	DAP vs PBO	-0,52%
	Monoterapia vs Metformina	Henry <i>et al</i> (2012)	422	DAP vs MET	-0,05%
	Em associação com outros fármacos vs Placebo	Strojek <i>et al</i> (2011)	597	DAP+GLIM vs PBO	-0,55%
		Rosenstock <i>et al</i> (2012)	420	DAP+PIO vs PBO	-0,54%
		Wilding <i>et al</i> (2013)	808	DAP+INS vs PBO	-0,37%
Canagliflozina	Monoterapia vs Placebo	Stenlof <i>et al</i> (2013)	584	CAN vs PBO	-1,04%
		Inagaki <i>et al</i> (2013)	383	CAN vs PBO	-0,71%
	Associação com metformina vs Glimepirida	Cefalu <i>et al</i> (2013)	1450	CAN+MET vs GLIM+MET	-0,07
	Associação com Metformina vs Placebo/Sitagliptina	Lavalle González <i>et al</i> (2013)	1020	CAN+MET vs PBO+MET	-0,70%
		CAN+MET vs SIT+MET			-0,08%
	Associação com metformina e sulfonilureia vs Sitagliptina	Scherthaner <i>et al</i> (2013)	755	CAN+MET+SU vs SIT+MET+SU	-0,37%
	Associação com Metformina e Pioglitazona vs Placebo	Forst <i>et al</i> (2014)	342	CAN+MET+PIO vs PBO+MET+PIO	-0,70%
Associação com Insulina vs Placebo	Neal <i>et al</i> (2014)	2072	CAN+INS vs PBO+INS	-0,66%	

<b>Empagliflozina</b>	Monoterapia vs Sitagliptina	Roden <i>et al</i> (2013)	899	EMP vs PBO	-0,8%
				EMP vs SIT	-0,07%
	Associação com a metformina	Rosenstock <i>et al</i> (2013)	495	MET+EMP vs PBO	-0,68%
	Associação a metformina e sulfonilureia	Haring <i>et al</i> (2013)	666	MET+SU+EM P vs PBO	-0,62%
	Associação com Insulina	Rosenstock-b <i>et al</i> (2013)	494	EMP+INS vs PBO	-0,54%

DAP: Dapagliflozina; PBO: Placebo; MET: Metformina; GLIM: Glimpirida; PIO: Pioglitazona; INS: Insulina; CAN: Canagliflozina; SIT: Sitagliptina; SU: Sulfonilureias; EMP: Empagliflozina  
 \*Diferenças na percentagem de HbA1c corrigidas para o placebo/fármaco comparador para cada dose.

**Dapagliflozina** – List *et al* (2009)<sup>19</sup>: DAP 2,5mg: -0,53%; DAP 5mg: -0,54%; DAP 10 mg: -0,67%; DAP 20mg: -0,37%; DAP 50mg: -0,72%; Ferrannini *et al* (2010)<sup>20</sup>: DAP 2,5mg: -0,35%; DAP 5mg: -0,54%; DAP 10 mg: -0,66%; Henry *et al* (2012)<sup>22</sup>: DAP 5mg: +0,21%; DAP 10mg: -0,1%; Strojek *et al* (2011)<sup>24</sup>: DAP 2,5mg: -0,45%; DAP 5mg: -0,50%; DAP 10 mg: -0,69%; Rosenstock (2012)<sup>25</sup>: DAP 5mg: -0,41%; DAP 10mg: -0,67%; Wilding *et al* (2013)<sup>67</sup>: DAP 5mg: -0,39%; DAP 10mg: -0,35%.

**Canagliflozina** – Stenlof *et al* (2013)<sup>30</sup>: CAN 100mg: -0,91%; CAN 300mg: -1,16%; Inagaki (2013)<sup>17</sup>: CAN 100mg: -0,69%; CAN 200mg: -0,68%; CAN 300mg: -0,77%; Cefalu (2013)<sup>31</sup>: CAN 100mg: -0,01% CAN 300mg: -0,12%; Lavallo González *et al* (2013)<sup>34</sup>: CAN vs PBO 100mg: -0,62%; CAN 300mg: -0,77%; CAN 100 mg vs SIT 100mg: -0,0%; CAN 300 mg vs SIT 100mg: -0,15%; Scherthaner *et al* (2013)<sup>32</sup>: CAN 300mg: -1,03% SIT 100mg: -0,66%; Forst *et al* (2014)<sup>33</sup>: CAN 100mg: -0,63% CAN 300mg: -0,77%; Neal *et al* (2014)<sup>35</sup>: CAN 100mg: -0,58%; CAN 300mg: -0,73%

**Empagliflozina** – Roden *et al* (2013)<sup>37</sup>: EMP 10 mg: -0,74%; EMP 25mg: -0,85%; SIT 100mg: -0,73%; Rosenstock *et al* (2013)<sup>38</sup>: EMP 10 mg: -0,70%; EMP 25mg: -0,69%; EMP 50mg: -0,63%; Haring *et al* (2013)<sup>39</sup>: EMP 10 mg: -0,64%; EMP 25mg: -0,59%; Rosenstock-b *et al* (2013)<sup>40</sup>: EMP 10mg: -0,46%; EMP 25mg: -0,62%

### Dapagliflozina

Vários estudos demonstraram que a dapagliflozina diminui a HbA1c e a glicemia em jejum e pós-prandial em diabéticos tipo 2, tanto em monoterapia como em associação com outros antidiabéticos orais ou insulina.<sup>13</sup>

Em monoterapia, dois estudos com 12 semanas de duração demonstraram uma redução significativa da HbA1c relativamente ao placebo de 0,70%<sup>18</sup> e 0,56%<sup>19</sup>. Outros estudos de 24 semanas de duração mostraram também a redução deste parâmetro em 0,52%<sup>20</sup> e 0,80%.<sup>21</sup> Um ensaio duplamente cego demonstrou que a dapagliflozina na dose de 10mg era tão eficaz como a metformina na redução da HbA1c (dapagliflozina: 1,45%; metformina: 1,4%).<sup>22</sup>

A dapagliflozina foi estudada em associação com a metformina<sup>23</sup>, glimepirida<sup>24</sup>, pioglitazona<sup>25</sup>, sitagliptina<sup>26</sup> e insulina<sup>27</sup>. Na associação com metformina, a dapagliflozina 10mg diminuiu a HbA1c em 0,54% em comparação com o placebo num estudo de fase 3.<sup>28</sup> Em associação com a glimepirida, pioglitazona, sitagliptina e insulina, a dapagliflozina 10mg reduziu a HbA1c entre 0,5% e 0,7% relativamente ao placebo.<sup>5</sup>

### Canagliflozina

Tal como a dapagliflozina, também a canagliflozina possui estudos que demonstram a diminuição da HbA1c, da glicemia em jejum e pós-prandial com a sua administração. A canagliflozina, além de uma potente ação de inibição dos SGLT2, apresenta também uma fraca ação de inibição dos SGLT1<sup>29</sup>, pelo que o efeito significativo na diminuição da glicose pós-prandial poderá ser explicado pela ação concomitante da inibição dos SGLT1 que reduz a absorção intestinal de glicose.

Em monoterapia, vários estudos demonstram a diminuição da HbA1c em relação ao placebo de acordo com a dose, por exemplo, um estudo demonstrou a redução da HbA1c em 0,91% na dose de 100 mg por dia e em 1,17% na dose de 300 mg por dia (valores não ajustados para o placebo).<sup>30</sup>

Em associação com a metformina, num estudo de comparação relativamente a associações de metformina-placebo, a canaglifozina-metformina, em associação com a metformina<sup>31</sup> ou em associação tripla com metformina e sulfonilureia<sup>32</sup> demonstraram uma redução média de HbA1c ajustada para placebo idêntica de 0,80%. A canaglifozina foi também estudada em doentes a fazer metformina e pioglitazona, tendo a adição da canaglifozina conduzido a uma redução adicional do valor de HbA1c corrigida para o placebo de 0,63% (100 mg) e 0,77% (300 mg).<sup>33</sup> Em comparação direta com o glimepiride, a canaglifozina na dose de 300 mg/dia demonstrou superioridade estatística na redução de HbA1c (0,12%, IC 95%: 0,22 a 0,02).<sup>31</sup> Em comparação com a sitagliptina em doentes previamente tratados com metformina, a canaglifozina demonstrou uma redução idêntica do valor de HbA1c na dose de 100 mg/dia e uma redução adicional face à sitagliptina de 0,15% na dose de 300 mg/dia.<sup>34</sup> Foi também realizado um estudo que comparou a eficácia da canaglifozina com a sitagliptina em doentes previamente medicados com metformina e doses elevadas de sulfonilureias. Neste contexto, a dose mais elevada de canaglifozina (300 mg) demonstrou ser mais eficaz do que a sitagliptina, com uma diferença média entre grupos no valor de HbA1c de 0,37%.<sup>32</sup> Em associação com insulina, a canaglifozina associou-se a uma redução adicional do valor de HbA1c de 0,58 a 0,72% (100 e 300 mg/dia, respetivamente; valores corrigidos para placebo).<sup>35</sup>

### Empagliflozina

A Empagliflozina, que em estudos pré-clínicos demonstrou ter maior afinidade para o SGLT2 relativamente ao SGLT1 em comparação com a dapagliflozina e a canagliflozina<sup>36</sup>, apresenta estudos de eficácia em monoterapia<sup>37</sup>, em associação com metformina<sup>38</sup>, em associação com metformina e sulfonilureia ou pioglitazona<sup>39</sup> e em associação com insulina<sup>40</sup>.

Em monoterapia, num estudo em comparação com a sitagliptina, a empagliflozina apresentou valores de redução na HbA1c corrigidos para o placebo de 0,74% (10mg) e de 0,85% (25mg), enquanto que a sitagliptina 100mg apresentou uma redução de 0,73%.<sup>37</sup>

Num estudo em associação com a metformina, a adição da empagliflozina melhorou o controlo da HbA1c em 0,7% (10mg), 0,69% (25mg) e 0,63% (50mg), valores corrigidos para o placebo.<sup>38</sup> A empagliflozina foi também estudada em doentes a fazer previamente metformina e uma sulfonilureia, tendo neste contexto promovido uma redução adicional do valor de HbA1c corrigida para o placebo de 0,64% (10 mg/dia) e 0,59% (25 mg/dia).<sup>39</sup> A associação da empagliflozina com a insulina mostrou reduções da HbA1c de 0,46% (10mg) e de 0,62% (25mg), valores corrigidos para o placebo.<sup>40</sup>

### Efeitos no peso corporal

Todos os inibidores dos SGLT2 foram associados a perda de peso em comparação com outros fármacos para o tratamento da hiperglicemia, tendo uma meta-análise mostrado uma diferença média para os comparadores de 1,8 Kg.<sup>15</sup> Esta perda de peso foi consistentemente associada a diminuição do perímetro abdominal, devendo-se fundamentalmente à perda de massa

gorda e não à perda de massa magra ou fluídos, o que foi confirmado por absorptometria radiológica de dupla energia (DEXA, *Dual Energy X-ray absorptiometry*).

A perda de peso parece ser duradoura pelo menos até às 102 semanas, de acordo com um estudo realizado com dapagliflozina.<sup>41</sup> A perda direta de calorías para a urina (200-300 Kcal/dia) na forma de glicose constitui o principal mecanismo inerente a esta diminuição do peso. No entanto, a redução média de peso é menor do que aquela que seria expectável a partir da quantidade de calorías perdida na urina.<sup>28</sup> Para este facto parece contribuir o aumento da ingestão de hidratos de carbono que ocorre nos doentes medicados com inibidores dos SGLT2, o que corrobora achados preliminares em modelos animais.<sup>42</sup>

Estudos demonstraram que a dapagliflozina causa uma maior diminuição de peso (2,6kg de média para 5 mg por dia) quando comparada com a metformina (1,4 kg). Também o uso da dapagliflozina em associação com metformina relativamente ao uso da metformina em monoterapia demonstrou uma maior diminuição de peso (3,3kg e 1,4kg).<sup>22</sup> Estes resultados são sobreponíveis aos obtidos com canagliflozina<sup>30</sup> e empagliflozina<sup>36</sup>.

### Efeitos na tensão arterial

Sendo fármacos com um discreto efeito diurético e natriurético, os inibidores dos SGLT2 associam-se a uma redução da tensão arterial, em particular da tensão arterial sistólica, tendo uma meta-análise de seis estudos revelado uma redução média de 4,5 mm Hg quando comparados com outros agentes utilizados no tratamento da hiperglicemia.<sup>15</sup>

A dapagliflozina 10mg demonstrou uma diminuição significativa da tensão arterial sistólica relativamente ao placebo (4,4 mm Hg vs 2,1mm Hg), assim como uma diminuição

ligeira da tensão arterial diastólica (0,9mm Hg vs 0,5mm Hg).<sup>43</sup> A canagliflozina demonstrou estar associada a uma diminuição significativa da tensão arterial sistólica dependente da dose relativamente ao placebo, a qual se cifra nos 3,3 mm Hg para os 100 mg e 4,5 mm Hg para os 300 mg.<sup>44</sup> A empagliflozina associou-se também a uma redução da tensão arterial de 3,4 mm Hg para a dose de 10 mg e 3,8 mm Hg para a dose de 25 mg.<sup>45</sup>

### **Tolerabilidade e segurança na prática clínica**

De uma forma geral os inibidores dos SGLT2 podem ser considerados bem tolerados. Os principais efeitos secundários são o aumento da frequência de infeções genito-urinárias e os eventos osmóticos relacionados com depleção de volume.

#### Infeções Genito-urinárias

No geral, as infeções do trato genital e, menos frequentemente, do trato urinário são mais frequentes com a administração de inibidores dos SGLT2 do que com a utilização de outros antidiabéticos orais. Uma meta-análise mostrou um aumento de cerca de cinco vezes na frequência de infeções genitais e de 1,4 vezes na frequência de infeções urinárias (ambos estatisticamente significativos) com a utilização de inibidores dos SGLT2 em comparação com outros fármacos para o tratamento da hiperglicemia.<sup>15</sup> As infeções genitais consistiram fundamentalmente em vulvovaginites nas mulheres e balanites nos homens, ambas provocadas por fungos do género *candida*. As infeções urinárias reportadas foram sobretudo cistites.

Estes dados são espectáveis devido ao aumento da excreção urinária de glicose, que potencia a instalação de infeções. Quer as infeções genitais quer as urinárias responderam ao tratamento

padrão e não apresentaram complicações em frequência acrescida.<sup>16</sup> Na maior parte dos casos ocorreu apenas um episódio no decurso dos ensaios e não houve necessidade de suspender o inibidor dos SGLT2.<sup>5</sup>

A frequência das infeções genitais reportada com os diferentes inibidores dos SGLT2 variou entre os 4,1-5,7% com dapagliflozina<sup>46</sup>, 7,5% com canagliflozina<sup>47</sup> e 4% com empagliflozina<sup>48</sup>. Relativamente às infeções urinárias, foram reportadas frequências de 3,6-5,7% com dapagliflozina<sup>49</sup>, 5,1% com canagliflozina<sup>50</sup> e 8-9% com empagliflozina<sup>48</sup>. De uma forma geral a frequência de infeções genito-urinárias foi inferior a 10%, com pequenas variações nos diferentes estudos. Não parece haver uma relação dose-dependência entre os inibidores dos SGLT2 e a frequência destas infeções.

A tabela 3 resume a incidência de infeções genito-urinárias para a dapagliflozina e canagliflozina.

**Tabela 3** – Resumo da frequência das infeções urinárias e genitais em estudos com dapagliflozina ou canagliflozina vs placebo.

<b>Fármaco</b>	<b>Infeções Urinárias</b>	<b>Infeções Genitais</b>
Dapagliflozina*	6,6%	8,3%
Placebo	5,6%	1,9%
Canagliflozina**	5,1%	10,9%
Placebo	4,0%	3,8%

As percentagens apresentadas representam a médias das diferentes doses.

\*Resultados baseados nos estudos Ferrannini *et al* (2010)<sup>20</sup>; Strojek *et al* (2011)<sup>24</sup>; Rosenstock *et al* (2012)<sup>25</sup>; Wilding *et al* (2013)<sup>65</sup>

\*\*Valores de acordo com a revisão de Plosker (2014)<sup>51</sup>

### Efeitos de depleção de volume e renais

O efeito natriurético e a diurese osmótica (estimada em 375 mL com dapagliflozina na dose de 10 mg<sup>10</sup>) constituem a fisiologia por detrás dos episódios de hipotensão ortostática e desidratação por hipovolemia causados pelos inibidores dos SGLT2, os quais são pouco frequentes – 0,6-1,2% com dapagliflozina<sup>52</sup>, 1,2-1,3% com canagliflozina<sup>53</sup> e 1,4-1,5% com empagliflozina<sup>54</sup>.

Como resultado da pequena depleção de volume, ocorre uma ligeira diminuição da taxa de filtração glomerular aquando do início do tratamento, a qual permanece posteriormente estável.<sup>55</sup> Esta evolução parece demonstrar que não ocorre uma deterioração real e progressiva da função renal com esta classe de fármacos.

A idade superior a 75 anos, o uso concomitante de diuréticos da ansa e a insuficiência renal são fatores potenciadores de hipovolemia nos pacientes sob tratamento com inibidores dos SGLT2.<sup>16</sup> Por estes motivos, não está indicada a utilização destes fármacos em associação com diuréticos da ansa ou em doentes com insuficiência renal moderada a severa, recomendando-se ainda precaução na utilização em doentes idosos.

Não foram reportadas alterações relevantes dos iões séricos, nomeadamente do sódio ou do potássio. Sob o ponto de vista prático, dever-se-á recomendar aos doentes que reforcem ligeiramente a sua hidratação oral e estejam atentos a eventuais sintomas de ortostatismo durante a primeira semana de tratamento.

### Hipoglicemia

A incidência de episódios de hipoglicemia foi baixa com os vários inibidores dos SGLT2, exceto aquando da associação destes fármacos com insulina ou sulfonilureias. Uma meta-análise que incluiu dados de estudos realizados com dapagliflozina e canagliflozina mostrou que o risco de hipoglicemia não era significativamente diferente do associado ao placebo (OR=1,28; IC 95% 0,99-1,65%).<sup>15</sup> Para esta baixa frequência de hipoglicemias parecem contribuir não só a inibição incompleta dos SGLT2 por estes fármacos, mas também a atividade dos SGLT1 a nível renal.

### Segurança cardiovascular

Os inibidores dos SGLT2 têm efeitos favoráveis em fatores de risco cardiovasculares como a hiperglicemia, hipertensão arterial ou excesso de peso. No entanto, os efeitos desta classe sobre o perfil lipídico têm suscitado alguma preocupação.<sup>56</sup> Relativamente à dapagliflozina, foi reportada uma elevação do colesterol-LDL (c-LDL) de até 9,5%, assim como uma elevação do colesterol-HDL (c-HDL) em aproximadamente 9,0%; os triglicéridos parecem sofrer uma redução de cerca de 10%.<sup>57</sup> Relativamente à canagliflozina, foi demonstrada uma relação dose-efeito com a elevação do c-LDL, com valores médios de 4,5% para a dose de 100 mg e de 8,0% para a dose de 300 mg, em comparação com o placebo.<sup>58</sup> Em quatro estudos ocorreu também uma elevação significativa do c-HDL com a canagliflozina, não tendo ocorrido alteração significativa dos triglicéridos.<sup>53</sup> Os dados preliminares com a utilização de empagliflozina são semelhantes.<sup>57</sup> Permanece por esclarecer o mecanismo inerente a estas alterações do perfil lipídico, assim como as suas repercussões clínicas.

Os dados relativos a eventos cardiovasculares com a utilização destes fármacos são para já escassos. Uma meta-análise que avaliou os eventos e a mortalidade cardiovascular associados à utilização desta classe não revelou aumento do risco com a sua utilização.<sup>15</sup> Vários estudos<sup>59,60</sup> importantes estão a decorrer para avaliar a segurança cardiovascular destes fármacos na prática clínica.

### Neoplasias

Embora os estudos realizados em modelos animais não tenham mostrado evidência de atividade mutagénica ou carcinogénica com dapagliflozina<sup>10</sup>, os ensaios clínicos realizados com este fármaco evidenciaram um número ligeiramente maior de casos de cancro da bexiga, da mama e da próstata relativamente ao grupo placebo.<sup>52</sup> Uma revisão sistemática de 19 estudos de fase II e fase III com dapagliflozina mostrou uma incidência de neoplasias semelhante nos grupos a fazer o fármaco (1,4%) e nos grupos medicados com placebo (1,3%).<sup>52</sup> A incidência de neoplasias da bexiga, mama e do rim também foram analisadas nos ensaios clínicos com canagliflozina, tendo-se verificado uma baixa incidência de neoplasias nos doentes medicados com este fármaco, a qual foi semelhante à que ocorreu nas pessoas medicadas com placebo ou outros agentes.<sup>53</sup> Uma vez que ocorreu um intervalo de tempo reduzido entre o início da exposição ao fármaco e o diagnóstico da neoplasia, é provável que este ligeiro aumento possa estar relacionado com uma maior acuidade de diagnóstico no ambiente de ensaio clínico.

No entanto, são necessários estudos adicionais com um maior tempo de seguimento para esclarecer este assunto de uma forma definitiva. Para já, a utilização de dapagliflozina em associação com pioglitazona não é recomendada<sup>61</sup>, uma vez que o segundo fármaco está

associado a um ligeiro aumento da incidência de carcinoma da bexiga.<sup>15</sup> Nos Estados Unidos da América também não se recomenda a utilização de dapagliflozina em doentes com carcinoma da bexiga,<sup>61</sup> recomendando-se ainda precaução nos doentes com antecedentes desta neoplasia e sem evidência de doença persistente.

### Efeitos no esqueleto

Não houve diferença estatística nas fraturas ósseas entre o grupo medicado com dapagliflozina e os grupos controlo; no entanto, em pacientes com insuficiência renal moderada, a incidência de fraturas foi mais elevada nos pacientes a fazer dapagliflozina (4-8 fraturas) relativamente ao grupo placebo (0 fraturas).<sup>62</sup>

Quanto à canagliflozina, a diferença na incidência de fraturas relativamente aos grupos controlo não foi estatisticamente significativa.<sup>15</sup>

### **Papel atual dos inibidores dos SGLT2 no tratamento das pessoas com diabetes tipo 2**

Considerando o mecanismo de ação e os dados clínicos existentes, podemos considerar que esta classe farmacológica tem potencial para ser utilizada em todas as fases da história natural da doença, podendo ser associada à metformina, sulfonilureias, inibidores da DPP-4, glitazonas ou insulina. Relativamente à monoterapia, a metformina é considerada como o fármaco de primeiro linha em todas as recomendações terapêuticas atuais<sup>63,64</sup>, fruto dos benefícios macrovasculares demonstrados em comparação com as outras classes farmacológicas.<sup>3</sup> Neste contexto, o papel dos inibidores dos SGLT2 em monoterapia poderá estar reservado aos doentes intolerantes à metformina, uma vez que aqueles que não a poderão utilizar por alteração

da função renal à partida também não terão indicação para ser tratados com inibidores dos SGLT2.

No que diz respeito ao segundo fármaco a associar à metformina, o algoritmo de consenso americano e europeu,<sup>63</sup> reiterado e adaptado a Portugal pela Sociedade Portuguesa de Diabetologia, recomenda a individualização da escolha com base nas características do doente e das diversas classes farmacológicas. Seguindo os itens considerados no referido algoritmo, podemos afirmar que a eficácia desta classe farmacológica é moderada/elevada (conforme a comparação seja realizada com insulina ou agonistas dos recetores do GLP-1 vs outros agentes orais), apresenta baixo risco de hipoglicemia, promove a perda de peso, está associada fundamentalmente a efeitos secundários genito-urinários e depleção de volume e apresenta custos moderados/elevados (conforme a comparação seja realizada com fármacos mais recentes ou mais antigos). No entanto, evidência recente mostrou que em associação com a metformina, os inibidores da DPP-4 em comparação com as sulfonilureias estão associados a uma redução significativa dos eventos cardiovasculares e da mortalidade de 30-50% na prática clínica,<sup>65,66</sup> tratando-se da primeira vez que uma classe farmacológica em segunda linha (associação com a metformina) demonstra benefícios claros sobre outra. Neste contexto e até que exista evidência semelhante com os inibidores dos SGLT2, a utilização dos inibidores dos SGLT2 parece ser particularmente atrativa para a associação tripla (metformina, inibidor da DPP-4 e inibidor dos SGLT2), uma vez que se trata da primeira associação tripla de fármacos orais para o tratamento da diabetes que não se associa a um risco aumentado de hipoglicemia e tem uma ação favorável sobre o peso. Para além disso, o inibidor da DPP-4 poderá ajudar a mitigar o aumento da produção hepática da glicose inerente aos inibidores dos SGLT2.

A associação dos inibidores dos SGLT2 com a insulina é também muito promissora, tendo os estudos de associação mostrado redução nas doses de insulina e ligeira redução de peso.<sup>35,40,67</sup>

Face ao mecanismo de ação independente da insulina, tem sido proposta a utilização desta nova classe nas fases iniciais da doença em pessoas com elevado grau de descompensação. A fundamentação baseia-se no início rápido de ação, com redução célere da glucotoxicidade e recuperação da função da célula  $\beta$ .<sup>68</sup> No entanto, a descompensação da diabetes está associada a um risco aumentado de infeções, pelo que será de esperar maior iatrogenia neste cenário.

## **Agonistas GPR**

Os ilhéus pancreáticos apresentam múltiplos recetores acoplados à proteína G (GPR, *G-protein-coupled receptors*), os quais estão diretamente envolvidos no funcionamento celular endócrino. A modulação destes recetores é já utilizada na prática clínica através de fármacos agonistas dos recetores do GLP-1 ou que aumentem os níveis do GLP-1 endógeno (inibidores da DPP-4); estes fármacos promovem a secreção de insulina pelas células  $\beta$  e inibem a secreção de glucagon pelas células  $\alpha$ . Os GPRs presentes nas células dos ilhéus podem ser específicos para diferentes ácidos gordos ou peptídeos, e funcionam como sensores nutritivos. Moléculas que funcionem como agonistas ou antagonistas destes recetores, de acordo com o processo desencadeado pelos mesmos, são promissoras para o uso na diabetes tipo 2.<sup>69</sup>

As funções de muitos destes recetores são ainda pouco conhecidas, pelo que neste artigo vamos abordar os dois que se apresentam como mais promissores no momento atual, o GPR40 e o GPR119.

## **GPR40**

Estes recetores existem nas células  $\beta$  pancreáticas, células K e L intestinais e no baço. Neles, os ácidos gordos de cadeia longa estimulam a secreção aguda de insulina nas células  $\beta$  pancreáticas, sendo que a estimulação crónica origina toxicidade com diminuição da função das células  $\beta$  e insulinoresistência. Devido a estes dois efeitos antagónicos, é controverso se serão os agonistas ou os antagonistas a ter um efeito útil. Atualmente pensa-se que sejam os agonistas a obter um efeito clínico favorável<sup>70</sup> tendo-se observado que a sobreexpressão destes recetores leva a um aumento da secreção de insulina e melhoria da tolerância à glicose em ratos saudáveis e diabéticos.<sup>71</sup>

Apenas um composto – TAK-875, Fasiglifam – foi avaliado em ensaios clínicos de fase II, tendo-se verificado uma redução do valor de HbA1c de 1,1-1,3%, a qual foi semelhante a uma sulfonilureia utilizada como comparador (glimpiride).<sup>72,73</sup> No entanto, a investigação deste fármaco foi interrompida em 2013 por toxicidade hepática. Uma vez que os hepatócitos não expressam GPR40, a toxicidade parece não se dever à modulação dos recetores mas sim a propriedades específicas do fasiglifam, pelo que vários outros compostos permanecem a ser investigados.

## **GPR119**

Este recetor está presente nas células  $\beta$ -pancreáticas e os seus ligandos (moléculas contendo ácido oleico) induzem a libertação de insulina dependente da concentração de glicose. A oleoiletanolamida (OEA) e a lisofosfatidilcolina (LPC) são os seus ligandos naturais.

A GPR119 também é expressa em células enteroendócrinas, estimulando a produção de GIP e GLP-1 dependente de insulina, sendo que o AR231453, um agonista, aumentou a secreção dessas incretinas, melhorando a tolerância à glicose.<sup>74</sup> Deste modo, a libertação de insulina pode advir quer de uma ação direta, estimulando a libertação de insulina, quer de uma ação indireta, aumentando os níveis de GIP e GLP-1.

Um dos fármacos avaliados em ensaios clínicos, o GSK1292263, demonstrou perda de eficácia aparentemente provocada por taquifilaxia.<sup>75</sup> Foram já avaliados em ensaios clínicos fase I e II outros fármacos (MBX-2982, PSN821 ou AR-7947) nos quais não ocorreu perda de eficácia com a continuação do tratamento. Desta forma, os agonistas GPR119 permanecem como uma classe de fármacos promissores para o tratamento da diabetes.

## **Moduladores da Glucocinase**

### **A Glucocinase**

A glucocinase (GK - *Glucokinase*) é uma enzima do grupo das hexocinases que atua no metabolismo da glicose, fosforilando a glicose em glicose-6-fosfato. As suas principais funções passam por, a nível das células  $\beta$  pancreáticas, servir de sensor de glicose no que diz respeito à produção de insulina e por, a nível hepático, regular a *clearance* de glicose e a síntese de glicogénio.

Esta hexocinase é um monómero que se rearranja estruturalmente para se tornar ativa. Quando inativa apresenta uma conformação aberta e, com a ligação de glucose e ativadores da glucocinase, adquire uma conformação fechada, tornando-se funcional.

A proteína reguladora da glucocinase (GKRP - *glucokinase regulatory protein*) é uma proteína que regula a GK. Quando ligadas, formam um complexo GK/GKRP que torna a GK inativa e presa no núcleo quando os níveis de glicose são baixos.<sup>76</sup> Os elevados níveis de glicose dissociam esse complexo, reativando a GK, deslocando-se esta para o citosol. A GKRP apenas existe nos hepatócitos. Dados recentes apontam para que a interação GKRP-GK possa ser influenciada pelo glucagon.<sup>77</sup>

Como foi dito anteriormente, a GK é o sensor de glicose das células  $\beta$  pancreáticas para a libertação de insulina. Desta forma, altos níveis de glicose estimulam a expressão da GK que estimula a síntese e secreção pancreática de insulina.

Apesar deste facto, 99% da GK do organismo encontra-se no fígado, o que prova a sua importância na resposta glicémica pós-prandial, através da promoção do catabolismo da glicose e da síntese de glicogénio.

A GK existe também noutros locais do organismo, nomeadamente nos neurónios do hipotálamo ventromedial, ajudando a regular a resposta contrarregulatória à hipoglicemia.<sup>78</sup> A importância da GK tem sido explorada em muitos outros sistemas orgânicos, sendo que a descoberta de outras funções importantes desta enzima é perspectivada em estudos futuros.

## **GK na DM2**

Existe discussão acerca da funcionalidade da GK das células  $\beta$  pancreáticas nas pessoas com diabetes tipo 2. Alguns estudos mostram que a GK das células  $\beta$  pancreáticas está funcional nos diabéticos tipo 2, ainda que em níveis diminuídos devido à diminuição da massa das células  $\beta$  com a doença.<sup>79</sup> Por outro lado, outros estudos apontam para que na DM2 haja disfunção da

atividade da GK pancreática, aumentando o nível de glicose que é necessário para que a GK estimule a libertação de insulina, contribuindo isso para a hiperglicemia.<sup>80</sup>

Relativamente à GK hepática, pensa-se que esta possa estar bastante reduzida, visto que a sua expressão é dependente da insulina. Ainda assim, sugere-se que a GK restante responda à ação de ativadores da GK.

A redução da GK hepática pode ter um papel na elevação da produção de glicose pelo fígado e diminuição da captação de glicose e da produção de glicogénio pelo fígado na diabetes tipo 2. Um estudo demonstrou a perda de até 50% da atividade hepática da GK com a progressão da doença.<sup>81</sup>

### **Ativadores da GK**

Devido à ação acima descrita da GK, a ativação terapêutica da GK apresenta-se como uma terapêutica promissora da DM2. Os ativadores da glucocinase (GKA - *glucokinase activators*) são os fármacos em desenvolvimento que aqui nos propomos a apresentar. Estes ativadores aumentam até dez vezes mais a afinidade da GK para com a glicose e aumentam a sua  $V_{max}$  (velocidade máxima) até duas vezes, potenciando a ligação da glicose à GK em detrimento da GKRP, sendo que a ligação dos GKAs e da GKRP às GK é mutualmente exclusiva.

A sua ação final consiste então na potenciação da libertação de insulina em resposta aos níveis elevados de glicose (nas células  $\beta$ ) e no estímulo da glicólise e síntese de glicogénio no fígado, reduzindo conseqüentemente os níveis plasmáticos de glicose.

Várias moléculas têm sido estudadas, tendo mostrado eficácia em diminuir a glicemia em ratos. Muitas delas avançaram para ensaios clínicos de fase 1 e 2, apresentando eficácia na diminuição da glicemia em voluntários saudáveis e diabéticos tipo 2.

No entanto, o avanço clínico tem sido atrasado pela alta incidência de hipoglicemia e limitação na durabilidade da ação.<sup>82</sup> Outras preocupações que se projetam para esta nova classe de fármacos são o risco de esteatose hepática e dislipidemia. Para minimizar o risco de hipoglicemia, tem-se apostado essencialmente em duas estratégias: a utilização de ativadores parciais e ativadores que atuem apenas no fígado.<sup>83</sup> No entanto, essas abordagens podem diminuir a eficácia glicemia dos ativadores. Novos estudos serão necessários para avaliar a limitação do tempo de ação.

A Agmen® apostou numa abordagem inovadora: a utilização de pequenas moléculas disruptoras do complexo GK-GKRP, permitindo a ativação da GK indiretamente, através da sua libertação. Em ratos diabéticos, estas moléculas demonstraram eficácia na redução da glicemia.<sup>84</sup> O facto de não terem baixado a glicemia em ratos não diabéticos sugere que apresentem baixo risco de hipoglicemia.<sup>83</sup>

As expectativas para que esta nova classe venha a ser importante no tratamento da diabetes tipo 2 são muito elevadas, o que é comprovado pelo facto de pelo menos 15 empresas farmacêuticas estarem a apostar no desenvolvimento de GKAs<sup>85</sup>, com mais de 30 patentes submetidas nos últimos três anos e mais de 20 moléculas – até à data – terem chegado aos ensaios clínicos, sendo que apenas cinco continuam em progresso.

## **Antagonistas do Glucagon**

O glucagon é uma hormona composta por 29 aminoácidos, produzida nas células  $\alpha$  pancreáticas, cuja função passa por estimular a disponibilização de glicose a partir do fígado para o organismo através da glicogenólise e da neoglicogénese, inibindo a síntese de glicogénio. Possui ainda alguns efeitos extra-hepáticos, como o efeito inotrópico positivo cardíaco, o aumento da lipólise, efeitos reguladores da taxa de filtração glomerular, e da secreção de insulina, glucagon e somatostatina e atua como fator de saciedade no sistema nervoso central. Esta hormona resulta do processamento do proglucagon e é libertada em resposta aos baixos níveis de glicemia, constituindo uma hormona contrarregulatória da insulina.

Consequentemente é previsível que um antagonista dos recetores hepáticos do glucagon vá originar uma diminuição da glicose libertada pelo fígado, resultando em diminuição dos níveis de glicemia, razão pela qual estas moléculas são promissoras para o tratamento da diabetes tipo 2.

O recetor do glucagon é um recetor associado à proteína G, tal como os recetores da GLP-1 e do GIP, moléculas com as quais apresenta um elevado grau de homologia. Deste modo, e partindo do pressuposto que o GLP-1, de uma maneira geral, promove efeitos opostos aos do glucagon (como veremos adiante), a inibição dos seus recetores não é farmacologicamente desejável do ponto de vista da terapêutica da diabetes. Assim, o desafio que se tem posto a este nível é o desenvolvimento de novas moléculas antagonistas do glucagon que sejam mais seletivas para o seu recetor relativamente aos recetores da GLP-1 e GIP.<sup>86</sup>

Seguindo esta linha de ideias e sabendo que o GLP-1 promove a secreção de insulina pelas células  $\beta$  do pâncreas e que o glucagon, como explicitado anteriormente, promove a libertação de glicose a partir do fígado, tendo ainda em conta que tanto estas duas moléculas

como os seus recetores apresentam um elevado grau de homologia, tirou-se partido destes conhecimentos para a identificação de uma molécula com dupla ação: agonismo do recetor GLP-1 e antagonismo do recetor do glucagon.

O GLP-1 é um modulador da secreção de insulina produzido pelas células L do jejuno e do íleo em resposta ao conteúdo alimentar. Visto não estimular a produção de insulina quando a glicose plasmática não for superior a 5mM, diz-se que regula esta produção de maneira dependente da glicemia, tendo a vantagem de não provocar hipoglicemia, em comparação com outros secretagogos, como as sulfonilureias. Por outro lado, sabe-se que os GLP-1 provocam o atraso no esvaziamento gástrico, retardando a entrada dos nutrientes em circulação, sendo esse aspeto importante na sua ação na glicemia pós-prandial. Nesse seguimento, relativamente às terapêuticas já existentes baseadas em análogos da GLP-1, sabe-se que os efeitos gastrointestinais de náuseas e vômitos<sup>87</sup> são bastante frequentes em parte devido a essa inibição da motilidade intestinal por ação da GLP-1 a nível central.

Após se provar a ação desta molécula com dupla ação *in vitro* e *in vivo* (em animais), procedeu-se à experimentação da peguilação da molécula. O objetivo passava por aumentar a semivida da molécula em consequência da eliminação do local de clivagem pela DPP-4, conferindo proteção em relação à digestão proteásica e à filtração renal. Além de se ter provado que, em ratos, a peguilação conseguiu aumentar o tempo de semi-vida e de atividade da molécula, descobriu-se que uma molécula específica com determinada massa molecular (43KDa) diminuiu os efeitos adversos gastrointestinais. A justificação mais plausível para este facto consiste no facto da peguilação da molécula poder restringir a sua capacidade de difusão pela barreira hemato-encefálica e, assim, ser incapaz de atuar na motilidade intestinal.<sup>88</sup>

No entanto, estudos subsequentes comprovaram que a motilidade intestinal não é lentificada por esta molécula. Uma vez que estudos em ratos demonstram que a capacidade da molécula de dupla ação peguilada baixar a glicemia é pelo menos equivalente, senão superior, aos agonistas da GLP-1, pensa-se que a compensação relativamente a esse mecanismo seja devida ao antagonismo do glucagon.<sup>88</sup>

Resumindo, a molécula de dupla ação peguilhada apresenta vários motivos de interesse tanto a nível da sua farmacocinética como a nível de eficácia glicémica. Quanto à farmacocinética, demonstrou-se que a peguilação aumentou o tempo de atividade in vivo e que a molécula peguilada com determinada massa molecular (43KDa) diminui os efeitos adversos gastrointestinais. Quanto à eficácia glicémica, esta molécula apresenta interesse na diabetes *mellitus* 2 por vários motivos: em primeiro lugar, a ação agonista GLP-1 provoca a libertação de insulina de uma maneira dependente da glicemia, baixando o risco de hipoglicemia e, por outro lado, preservando a função das células  $\beta$ , retardando ou prevenindo a progressão da doença; para além disso, a ação antagonista do glucagon constitui um efeito benéfico adicional na diminuição dos níveis glicémicos. Por estas razões, a molécula peguilada de dupla ação aqui descrita representa uma terapia promissora para o tratamento da DM2.

Em 2009, foi apresentada uma nova classe de antagonistas do glucagon com núcleo tiazólico, que apresenta melhores propriedades farmacocinéticas, como sejam a seletividade de espécies, a semivida plasmática superior e a seletividade do recetor hGluR (*human glucagon receptor*) em vez de hGIPR (*human glucose-dependent insulinotropic peptide receptor*), interferindo menos com a ação insulinogénica favorável do GIP.<sup>89</sup>

## Conclusões

Os inibidores dos SGLT2 constituem uma nova classe farmacológica para o tratamento da hiperglicemia em pessoas com diabetes tipo 2. O seu mecanismo de ação inovador – a redução da reabsorção renal da glicose – é responsável não só pelo principal efeito terapêutico (a redução da glicemia), como ainda pelos efeitos benéficos sobre o peso e a tensão arterial. De uma forma geral são agentes bem tolerados, salientando-se o risco ligeiramente aumentado de infeções genito-urinárias e os eventos associados à depleção de volume. Os dados clínicos existentes permitem equacioná-los para utilização em monoterapia ou em associação com outras classes farmacológicas, incluindo a insulina.

Os agonistas GPR, ativadores da glucocinase e antagonistas do glucagon são classes que, apesar de se encontrarem em fase mais incipiente de desenvolvimento, apresentam grande potencial futuro para o tratamento da diabetes tipo 2, tendo algumas moléculas chegado a ensaios clínicos fase 2. Relativamente a estes grupos, além da perspetiva de eficácia clínica, os objetivos passam por obter moléculas com melhores propriedades farmacocinéticas e menos efeitos adversos.

## Referências Bibliográficas

- 
- <sup>1</sup> First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabetic Medicine* 2010; 27:879-881
- <sup>2</sup> Apresentação Coursera, University of California, San Francisco. *Diabetes: Diagnosis, Treatment and Opportunities. 1 - 3 - Epidemiology and Pathophysiology of Diabetes* (Umesh Masharani)
- <sup>3</sup> Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2008; 359:1577-1589
- <sup>4</sup> Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. *Diabetes Care* 2012; 35:1364-1379
- <sup>5</sup> Hasan FM, Alsahli M, Gerich JE. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2014.02.014>
- <sup>6</sup> Dyer J, Wood IS, Palejwala A, Ellis A, Shirazi-Beechey P. Expression of monosaccharide transporters in intestine of diabetic humans. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2002; 282:G241-G248
- <sup>7</sup> Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose Transporters in Human Renal Proximal Tubular Cells Isolated From The Urine of Patients With Non-Insulin-Dependent Diabetes. *Diabetes* 2005; 54:3427-3434
- <sup>8</sup> Zhang L, Feng Y, List J, Kasichayanula S, Pfister M. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2010; 12:510-516
- <sup>9</sup> Liu J, Lee T, DeFronzo RA. Why Do SGLT2 Inhibitors Inhibit only 30-50% of Renal Glucose Reabsorption in Humans? *Diabetes* 2012; 12:2199-2204
- <sup>10</sup> FORXIGA® Summary of product characteristics. Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG; 2013. Disponível em: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121112124487/anx\\_124487\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121112124487/anx_124487_en.pdf) (acedido em 24 de Novembro de 2014)
- <sup>11</sup> INVOKANA® Summary of product characteristics. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals Inc; 2013. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002649/WC500156456.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf) (acedido em 24 de Novembro de 2014)
- <sup>12</sup> FDA Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee. Canagliflozin as an adjunctive treatment to diet and exercise alone or co-administered with other antihyperglycemic agents to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus. JNJ-28431754 (Canagliflozin). NDA 204042. 10 de Janeiro de 2013

- <sup>13</sup> Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinology* 2013; 1:140-151
- <sup>14</sup> Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *British Medical Journal Open* 2012;2:e001007
- <sup>15</sup> Vasilakow D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes: A systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 2013; 159(4):262-274
- <sup>16</sup> Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Design, Development and Therapy* 2014; 8:1335-1380
- <sup>17</sup> Inagaki N, Kondo K, Yoshinari T, Maruyama N, Susuta Y, Kuki H. Efficacy and safety of canagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-week study. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2013; 12:1136-1145
- <sup>18</sup> Kaku K, Inoue S, Matsuoka O, Kivosue A, Azuma H, Havashi N, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin as a monotherapy for type 2 diabetes mellitus in Japanese patients with inadequate glycaemic control: a phase II multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2013; 5:432-440
- <sup>19</sup> List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-Glucose Cotransport Inhibition With Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:650-657
- <sup>20</sup> Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin Monotherapy in Type 2 Diabetic Patients With Inadequate Glycemic Control by Diet and Exercise. *Diabetes Care* 2010; 33:2217-2224
- <sup>21</sup> Ji L, Ma J, Li H, Mansfield TA, T'joen CL, Iqbal N, et al. Dapagliflozin as a monotherapy in drug-naive asian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, blinded, prospective phase III study. *Clinical Therapeutics* 2013; 36:84-100
- <sup>22</sup> Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, ou both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *International Journal of Clinical Practice* 2012; 5:446-456
- <sup>23</sup> Nauck MA, Del Prato S, Meter JJ, Durán-García S, Rohwedder K, Elze M, et al. Dapagliflozin Versus Glipizide as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Metformin. *Diabetes Care* 2011; 34:2015-2022
- <sup>24</sup> Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2011; 10: 928-938

- 
- <sup>25</sup> Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 2012; 7:1473-1478
- <sup>26</sup> Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, Parikh S. Dapagliflozin Is Effective as Add-on Therapy to Sitagliptin With or Without Metformin: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Diabetes Care* 2013;37:740-750
- <sup>27</sup> Wilding JP, Norwood P, T'joen C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care* 2009;9:1656-1662
- <sup>28</sup> Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List F. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375:2223-2233
- <sup>29</sup> Polidori D, Sha Sue, Mudaliar S, Ciaraldi TP, Ghosh A, Vaccaro N, et al. Canagliflozin Lowers Postprandial Glucose and Insulin by Delaying Intestinal Glucose Absorption in Addition to Increasing Urinary Glucose Excretion. *Diabetes Care* 2013; 36:2154-2161
- <sup>30</sup> Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013,4:372-382
- <sup>31</sup> Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. Efficacy and safety on canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomized, double-blind, phase 3 non inferiority trial. Publicado online: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60683-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60683-2). 12 de Julho de 2013
- <sup>32</sup> Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, et al. Canagliflozin Compared With Sitagliptin for Patients With Type 2 Diabetes Who Do Not Have Adequate Glycemic Control With Metformin Plus Sulfonylureia. *Diabetes Care* 2013; 36: 2508-2515
- <sup>33</sup> Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, Yee J, Vijapurkar U, Meininger G, et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2014; 16(5):467-477
- <sup>34</sup> Lavalle-Gonzalez FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia* 2013; 12:2582-2592
- <sup>35</sup> Neal B, Perkovic V, Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Ways K, et al. Efficacy and Safety of Canagliflozin, an Inhibitor of Sodium Glucose Cotransporter 2, When Used in Conjunction With Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* DOI: 10.2337/dc14-1237 - publicado online em 2 de Dezembro de 2014

- 
- <sup>36</sup> Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, Himmelsbach F, Sauer A, Sharp DE, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterization and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012; 14:83-90
- <sup>37</sup> Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim Gabriel, Woerle HJ, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Diabetes Endocrinology* 2013; 1:208-219
- <sup>38</sup> Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013;12:1154–60.
- <sup>39</sup> Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, et al. Empagliflozin as Add-on to Metformin Plus Sulfonylurea in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36:3396-3404
- <sup>40</sup> Rosenstock J, Jelaska A, Kim G, Broedl U, Woerle H. Empagliflozin as add-on to basal insulin for 78 weeks improves glycemic control with weight loss in insulintreated type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes* 2013;62(Suppl. 1):A285 [Abstract 1102-P].
- <sup>41</sup> Bolinder J, Ljunggren, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjostrom CD. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism* Epub. Agosto de 2011.
- <sup>42</sup> Jurczak MJ, Lee HY, Birkenfeld AL, Jornayvaz FR, Frederick DW, Pongratz RL, et al. SGLT2 Deletion Improves Glucose Homeostasis and Preserves B-Cell Function. *Diabetes Journals* 2011; 60:890-898
- <sup>43</sup> Sjostrom D, Sugg J, Ptaszynska A, et al. Apresentação na Sociedade Europeia de Cardiologia; 2014. Disponível em: <http://spo.escardio.org/eslides/view.aspx?eevid=54&fp=3972> (acedido em 10 de Novembro de 2014)
- <sup>44</sup> Gilbert RE, Weir M, Januszewicz A, Lavallo González FJ, Meininger G. Lower blood pressure (BP) with canagliflozin (CAN) in subjects with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Diabetes* 2013; 62:Abstract 1077
- <sup>45</sup> Hach T, Gerich J, Salsali A, Kim G, Hantel S, Woerle HJ et al. Empagliflozin improves glycemic parameters and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes (T2DM): pooled data from four pivotal phase III trials. *Diabetes* 2013; 62: Abstract 69-LB
- <sup>46</sup> – Johansson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2013; 27:479-484

- 
- <sup>47</sup> Nyirjesy P, Sobel J, Fung A, Gassmann-Meyer C, Ways K, Usiskin K. Genital mycotic infections with canagliflozin (CANA) in subjects with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Diabetes*. 2013;62(Suppl 1): Abstract 1069-P
- <sup>48</sup> Kim G, Gerich JE, Salsali A, et al. Empagliflozin (EMPA) increases genital infections but not urinary tract infections (UTIs) in pooled data from four pivotal phase III trials. *Diabetes*. 2013;62(Suppl 1): Abstract 74-LB.
- <sup>49</sup> Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2013; 27:473-478
- <sup>50</sup> Nicolle LE, Capuano G, Fung A, Usiskin K. Urinary tract infection (UTI) with canagliflozin (CANA) in subjects with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Diabetes*. 2013;62(1):Abstract 1139-P.
- <sup>51</sup> Ploster GL. Canagliflozin: A Review of Its Use in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs* 2014; 74:807-824
- <sup>52</sup> Ptaszynska A, Johnsson KM, Apanovitch A-M, Sugg J, Parikh S, List J. Safety of dapagliflozin in clinical trials for T2DM. *Diabetes*. 2012;61(1):Abstract 1011-P.
- <sup>53</sup> US Food and Drug Administration. FDA Briefing Document. Invokana (Canagliflozin) tablets; 2013. Disponível em <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM334550.pdf> (acedido em 24 de Novembro de 2014)
- <sup>54</sup> Toto RD, Wanner C, Gerich J, et al. No overall increase in volume depletion events with empagliflozin (EMPA) in a pooled analysis of more than 11,000 patients with type 2 diabetes (T2DM). *Journal of the American Society of Nephrology* 2013;24:Abstract SA-PO373
- <sup>55</sup> Ptaszynska A, Chalamandaris AG, Sugg JE, Johnsson KM, Parikh S, List JL. Effect of dapagliflozin on renal function *Diabetes*. 2012;61(1):Abstract 1098-P
- <sup>56</sup> Rodríguez-Gutiérrez R, Gonzalez-Saldivar G. Canagliflozin. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2014;81:87–88.
- <sup>57</sup> Ptaszynska A, Hardy E, Johnsson E, Parikh S, List J. Effects of Dapagliflozin on Cardiovascular Risk Factors. *Postgraduate Medicine* 2013;125:181-189
- <sup>58</sup> Janssen Pharmaceuticals Inc. INVOKANA™ (canagliflozin) tablets. Highlights of Prescribing Information 2013. Disponível em: <http://www.invokanahcp.com/prescribing-information.pdf> (Acedido em 24 de Novembro de 2014)
- <sup>59</sup> Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Stein P, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) – A randomized placebo-controlled trial. *American Heart Journal* 2013; 166(2):217-223

- 
- <sup>60</sup> Zinman B, Inzucchi SE, Lachin J, Wanner C, Ferrari R, Bluhmki E, et al. Design of the Empagliflozin Cardiovascular (CV) Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes (T2D). *Canadian Journal of Diabetes* 2013; 37(4):S29-230
- <sup>61</sup> AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Bristol-Myers Squibb Company. Highlights of prescribing information: FARXIGA (dapagliflozin) tablets; 2014. Disponível em: [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_farxiga.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_farxiga.pdf). (Acedido em 24 de Novembro de 2014)
- <sup>62</sup> European Medicines Agency. Forxiga (Dapagliflozin). EMA Assessment Report; 2012. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002322/WC500136024.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf) (Acedido em 24 de Novembro de 2014)
- <sup>63</sup> Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*. 2012; 35: 1364-1379
- <sup>64</sup> Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2013; 19: 327-336
- <sup>65</sup> Mogensen UM, Andersson C, Fosbol EL, et al. Cardiovascular safety of combination therapies with incretin-based drugs and metformin compared with a combination of metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes mellitus - a retrospective nationwide study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014; 16:1001-1008
- <sup>66</sup> Morgan CL, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, Holden SE, Currie CJ. Combination therapy with metformin plus sulphonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014; 16: 977-983
- <sup>67</sup> Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2013; 3:181-189
- <sup>68</sup> Ferrannini E, Solini A. SGLT 2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nature Reviews Endocrinology* 2012; 8:495-502. Doi:10.1038/nrendo.2011.243 Publicado online em 7 de Fevereiro de 2012;
- <sup>69</sup> Vangaveti V, Shashidhar V, Jarrod G, Baune BT, Kennedy RL. Free fatty acid receptors: emerging targets for treatment of diabetes and its complications. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* 2010; 1:165-175
- <sup>70</sup> Bharate SB, Nemmani KV, Vishwakarma RA. Progress in the discovery and development of small-molecule modulators of G-protein-coupled receptor 40 (GPR40/FFA1/FFAR1): An emerging target for type 2 diabetes. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 2009; 19:237-264

- 
- <sup>71</sup> Nagasumi K, Esaki R, Iwachidow K, Yasuhara Y, Ogi K, Tanaka H, et al. Overexpression of GPR40 in pancreatic  $\beta$ -cells augments glucose-stimulated insulin secretion and improves glucose tolerance in normal and diabetic mice. *Diabetes* 2009; 58:1067-1076
- <sup>72</sup> Burant CF, Viswanathan P, Marcinak J, Cao C, Vakilynejad M, Xie B, et al. TAK-875 versus placebo or glimepiride in type 2 diabetes mellitus: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 379:1403-1411
- <sup>73</sup> Kaku K, Araki T, Yoshinaka R. Randomized, double-blind, dose-ranging study of TAK-875, a novel GPR40 agonist, in Japanese patients with inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36:245-250
- <sup>74</sup> Chu ZL, Jones RM, He H, Carroll C, Gutierrez V, Lucman A, et al. A role for  $\beta$ -cell-expressed G protein-coupled receptor 119 in glycemic control by enhancing glucose-dependent insulin release. *Endocrinology* 2007; 148:2601-2609
- <sup>75</sup> Kang SU. GPR119 agonists: a promising approach for T2DM treatment? A SWOT analysis of GPR119. *Drug Discovery Today* 2013; 18:1309-1315
- <sup>76</sup> Veiga-da-Cunha M, Van Schaftingen E. Identification of fructose-6-phosphate and fructose 1-phosphate-binding residues in the regulatory protein of glucokinase. *The Journal of Biological Chemistry* 2002; 277:8466-8473
- <sup>77</sup> Cullen KS, Al-Oanzi ZH, O'Harte FPM, Agius L, Arden C. Glucagon induces translocation of glucokinase from the cytoplasm to the nucleus of hepatocytes by transfer between 6-phosphofructo 2-kinase/fructose 2,6-bisphosphatase-2 and the glucokinase regulatory protein. *Biochimica et Biophysica Acta* 2014; 1843:1123-1134.
- <sup>78</sup> Dunn-Meynell AA, Routh VH, Kang L, Gaspers L, Levin BE. Glucokinase is the likely mediator of glucosensing in both glucose-excited and glucose-inhibited central neurons. *Diabetes* 2002; 51(7):2056-1065
- <sup>79</sup> Matchinsky FM. Assessing the potential of glucokinase activators in diabetes therapy. *Nature Reviews Drug Discovery* 2009; 8:399-416
- <sup>80</sup> Del Guerra S, Lupi R, Marselli L, Masini M, Bugliani M, Sbrana S, et al. Functional and Molecular Defects of Pancreatic Islets in Human Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2005; 54:727-735
- <sup>81</sup> Caro JF, Triester S, Patel VK, Tapscott EB, Frazier NL, Dohm GL. Liver glucokinase: decreased activity in patients with type II diabetes. *Hormone and Metabolic Research* 1995; 27:19-22
- <sup>82</sup> Matchinsky FM. GKAs for diabetes therapy: why no clinically useful drug after two decades of trying? *Trends in Pharmacological Sciences* 2013; 34:90-99
- <sup>83</sup> Filipinski KJ, Pfefferkorn JA. A patent review of glucokinase activators and disruptors of the glucokinase -glucokinase regulatory protein interaction: 2011-2014. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 2014; 24:875-891

- <sup>84</sup> St Jean DJ, Ashton KS, Bartberger MD, Chen J, Chmait S, Cupples R, et al. Small molecule disruptors of the glucokinase-glucokinase regulatory protein interaction: 2. Leveraging structure-based drug design to identify analogues with improved pharmacokinetic profiles. *Journal of Medicinal Chemistry* 2014; 57:325-338.
- <sup>85</sup> Matschinsky FM, Porte D. Glucokinase activators (GKAs) promise a new pharmacotherapy for diabetics. *F1000 Medicine Reports* 2010; 2:43
- <sup>86</sup> Kodra JT, Jorgensen AS, Andersen Birgitte. Novel Glucagon Receptor Antagonists with Improved Delectivity over the Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor. *Journal of Medicinal Chemistry* 2008; 51: 5387-5396
- <sup>87</sup> DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005 May;28(5):1092-100.
- <sup>88</sup> Claus TH, Pan CQ, Buxton JM, Yang L, Reynolds JC, Barucci N, et al. Dual-acting peptide with prolonged glucagon-like peptide-1 receptor agonist and glucagon antagonist activity for the treatment of type 2 diabetes. *Journal of Endocrinology* 2007; 192:371-380
- <sup>89</sup> Madsen P, Kodra JT, Behrens C, Nishimura E, Jeppesen CB, Pridal L, et al. Human Glucagon Receptor Antagonists with Thiazole Cores. A Novel Series with Superior Pharmacokinetic Properties. *Journal of Medicinal Chemistry* 2009; 52:2989-3000