



UNIVERSIDADE DO ALGARVE
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
Departamento de Química e Farmácia

Diabetes *Mellitus* do tipo 2: Influência da Farmacogenómica na terapêutica oral

Liliana Sofia Rodrigues Pereira

nº 32920

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2011



UNIVERSIDADE DO ALGARVE
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
Departamento de Química e Farmácia

Diabetes *Mellitus* do tipo 2: Influência da Farmacogenómica na terapêutica oral

Liliana Sofia Rodrigues Pereira

nº 32920

Monografia orientada pela Professora Doutora Vera Ribeiro

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2011

Agradecimentos

Em primeiro lugar, queria agradecer à Professora Doutora Vera Ribeiro, pela sua orientação ao longo da realização deste trabalho e pelo empenho demonstrado na resolução dos vários problemas que surgiram enquanto directora de curso.

Queria também agradecer a todos os professores que contribuíram para a minha formação no curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade do Algarve, especialmente à Professora Isabel Ramalinho e à Professora Ana Grenha pelo apoio, ajuda e constante incentivo na formação e auto-estima dos alunos.

Aos meus pais por tudo o que fizeram para que possa estar onde hoje estou e à minha irmã por todo o apoio e carinho ao longo destes anos.

Aos meus amigos e colegas, especialmente à Ana Lúcia, Adão e Ivone, por me terem ajudado a ultrapassar “dias mais cinzentos” e por estarem presentes ao longo destes anos académicos.

Finalmente ao Pedro, pelo apoio constante, por estar sempre presente e por tornar-me numa pessoa mais feliz.

Abreviaturas

- ABC -ATP-binding cassette
ACC – Acetil-CoA Carboxilase
ADN- Ácido Desoxirribonucleico
AGJ - Anomalia da Glicemia em Jejum
AMPK - *AMP-activated protein Kinase*
DM- Diabetes Mellitus
DM1 - Diabetes Mellitus Tipo 1
DM2 - Diabetes Mellitus Tipo 2
FDA - Food and Drugs Administration
GIP - *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*
GLP-1 - *Glucagon-like peptide 1*
GLUT – *Glicose transporter*
HbA_{1c} – Hemoglobina Glicada
HNF1 α - *Hepatocyte Nuclear Factor-1 α*
hOAT - *Human Organic Anion Transporter*
HTA - Hipertensão Arterial
IMC- Índice de Massa Corporal
IR – Insuficiência Renal
IRS - *Insulin Receptor Substrate*
K_{ATP} - Canais de Potássio Dependentes de ATP
Kir6.2 - *Inward-rectifier potassium ion channel*
MATE - *human Multidrug And Toxin Extrusion*
MODY - *Maturity Onset Diabetes in Youth*
OMS - Organização Mundial de Saúde
OATP - *Organic Anion Transporting Polypeptide*
OCT - *Organic Cation Transporters*
OR – *Odds Ratio*
PMAT - *Plasma Membrane monoAmine Transporter*
PPAR - *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*
PTGO - Prova de Tolerância à Glicose Oral

RT-PCR - Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction

RXR – *Retinoid X Receptor*

SGLT - *Sodium-dependent GLucose Transporters*

SNP - Single Nucleotide Polymorphism

SUR – *Sulfonylurea Receptors*

TCF7L2 - *Transcription factor 7-like 2*

TDG - Tolerância Diminuída à Glicose

TNF - Factor de Necrose Tumoral

TZD - Tiazolidinedionas

UKPDS- U.K. Prospective Diabetes Study

Índice

Abreviaturas	4
Figuras.....	8
Tabelas	8
1. Resumo/Abstract	9
2. História	10
3. Introdução	11
4. Etiologia da diabetes.....	15
4.1. Tipos de diabetes.....	17
Diabetes Mellitus tipo 1	17
Diabetes Mellitus tipo 2.....	17
Outros tipos específicos de diabetes.....	18
Diabetes Mellitus Gestacional	19
4.2. Hiperglicemia Intermédia	19
4.3. Hemoglobina Glicada.....	20
4.4. Sintomas	21
5. O Pâncreas	21
5.1. A insulina.....	22
5.2. Glucagina.....	23
5.3. Regulação dos níveis de glicemia	24
6. Terapêutica da diabetes	24
6.1. Terapêutica não farmacológica.....	25
6.2. Terapêutica Farmacológica.....	26
6.2.1. Insulina.....	26
6.2.2. Sulfonilureias.....	27
6.2.2.1. Mecanismo de acção	28
6.2.2.2. Farmacocinética	29
6.2.2.3. Efeitos secundários	29
6.2.3. Meglitinidas ou Glinidas.....	30
6.2.3.1. Mecanismo de acção	31
6.2.3.2. Farmacocinética	31
6.2.3.3. Efeitos secundários	32
6.2.4. Biguanidas.....	32
6.2.4.1. Mecanismo de acção	33

6.2.4.2. Farmacocinética	34
6.2.4.3. Efeitos secundários	34
6.2.5. Inibidores da α -glicosidade intestinal	35
6.2.5.1. Mecanismo de acção	35
6.2.5.2. Farmacocinética	36
6.2.5.3. Efeitos secundários	36
6.2.6. Tiazolidinedionas ou Glitazonas	37
6.2.6.1. Mecanismo de acção	37
6.2.6.3. Efeitos secundários	39
6.2.7. Inibidores da dipeptidil-peptidase ou Gliptinas.....	39
6.2.7.1 Mecanismo de acção	40
6.2.7.2. Farmacocinética	41
6.2.7.3. Efeitos secundários	41
6.2.8. Novos Fármacos no tratamento da DM2	42
6.2.8.1. Miméticos da incretina	42
6.2.8.2. Agonistas da amilina.....	43
6.2.8.3. Inibidores da reabsorção renal de glicose.....	43
6.2.8.4. Agonistas dos receptores PPAR α/γ	44
7. Farmacogenómica e a terapêutica anti-diabética oral	44
7.1. Polimorfismos nos transportadores de influxo	45
7.2. Variações nos alvos terapêuticos	50
7.3. Variações nos enzimas que metabolizam os fármacos.....	54
7.4. Variações nos transportadores de efluxo.....	56
7.5. Variação em factores de transcrição	58
8. Conclusão.....	59
9. Referências bibliográficas.....	60

Figuras

Figura 1 - Número estimado de adultos com diabetes por faixa etária e por ano no Mundo.....	11
Figura 2 - Projeções sobre o número de pessoas com diabetes (20-79 anos) para o ano 2010 e 2030 – Fonte Atlas IDF, 2009 [10]	12
Figura 3 - Prevalência Estimada de diabetes a nível mundial (20-79 anos) – 2010, Fonte Atlas IDF [10].....	13
Figura 4 - Comparação do número de pessoas com diabetes nos países desenvolvidos e em desenvolvimento por faixa etária e por ano.....	13
Figura 5 - Prevalência total da diabetes diagnosticada e não diagnosticada em Portugal – 2010.....	14
Figura 6 - Prevalência regional da diabetes em Portugal – 2009	15
Figura 7 - Órgãos afectados com mais frequência pela Diabetes.....	21
Figura 8 - Constituição da Insulina e da Pró-insulina.....	22
Figura 9 - Via de interacção da insulina com o receptor no músculo-esquelético	23
Figura 10 - Regulação do nível de glicemia pela insulina e pela glucagona	24
Figura 11 - Mecanismo de acção das sulfonilureias.....	28
Figura 12 - Mecanismo de actuação da metformina nas células	33
Figura 13 - Efeito da deleção do OCT1 nos hepatócitos dos ratinhos	46
Figura 14 - Área sob a curva da glicose para indivíduos com OCT de referência e para a variante; Curva de concentração plasmática da glicose vs tempo após tratamento com metformina	47
Figura 15 - Caracterização funcional de variantes do OCT1	48
Figura 16 - Concentração plasmática da nateglinida em indivíduos com diferentes genótipos SLCO1B1; AUC da nateglinida para os diferentes genótipos SLCO1B1	49
Figura 17 – Relação entre a incidência de Diabetes Mellitus e genótipo PPARG P12A; Interacção do IMC com polimorfismo P12A	53
Figura 18 - Concentração plasmática da glicazida vs Tempo para os diferentes genótipos CYP2C19.....	54
Figura 19 - Concentração plasmática da metformina em ratinhos MATE1 (+/+) e MATE1 (-/-) em função do tempo.....	57
Figura 20 - Excreção urinária da metformina em ratinhos MATE1 (+/+) e MATE1 (-/-)	57

Tabelas

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico de Hiperglicemia Intermédia [12].....	20
Tabela 2 - Correlação entre os níveis de hemoglobina glicada e os níveis médios de glicemia dos últimos 2 a 3 meses [16]	20
Tabela 3 - Associação do polimorfismo Ser1369Ala com a percentagem diminuída de glicose e de HbA1C após 8 semanas de tratamento com glicazida.....	50
Tabela 4 - Características clínicas e bioquímicas do estudo da população de acordo com os genótipos Kir6.2.....	52
Tabela 5 - Parâmetros farmacocinéticos da glicazida MR para os diferentes genótipos CYP2C19 após várias doses de 30 mg.....	55
Tabela 6 - Frequências genotípicas de resposta ao tratamento.....	58

1. Resumo/Abstract

Resumo

A Diabetes *Mellitus* do tipo 2 (DM2) é uma doença crónica cada vez mais frequente na nossa sociedade. A sua prevalência aumenta com a obesidade e com uma alimentação desequilibrada, atingindo ambos os sexos e cada vez afecta idades mais jovens. [2]

Esta doença representa um grupo de distúrbios metabólicos que se caracteriza essencialmente por um excesso de açúcar no sangue (hiperglicemia crónica), provocado por uma deficiência na produção/utilização da insulina. [2; 5; 11]

Na maioria das vezes, o tratamento desta doença passa pela terapêutica não farmacológica (cuidados com a alimentação e exercício físico) aliada à terapêutica farmacológica, na qual constam: sulfonilureias, meglitinidas, biguanidas, inibidores da α -glicosidade intestinal, tiazolidinedionas e inibidores da dipeptidil-peptidase. A resposta a estes fármacos tem-se demonstrado variada, pelo que prever a resposta do fármaco num determinado paciente é uma mais-valia para melhorar a capacidade de oferecer ao doente o tratamento mais eficaz e seguro. [2; 4; 5]

Até ao momento, são poucos os estudos que relacionam a farmacogenómica com a resposta à terapêutica anti-diabética. No entanto a investigação nesta área tem-se mostrado promissora, pelo nesta monografia irão ser analisados esses estudos e averiguar o modo como esses resultados genéticos poderão contribuir para um aumento da terapia personalizada. [5]

Palavras-chave: diabetes *mellitus* tipo 2; farmacogenómica; antidiabéticos orais; polimorfismos; transportadores

Abstract

Diabetes mellitus type 2 (DM2) is a chronic disease ever more common in our society. Its prevalence increases with obesity and an unbalanced diet, affecting both sexes and affects ever younger ages. [2]

This disease represents a group of metabolic disorders characterized primarily by an excess of blood sugar (hyperglycemia chronic) caused by a deficiency in the production/use of insulin. [2; 5; 11]

In most cases, this disease can be treated with non-pharmacological therapy (nutritional care and physical activity) combined with pharmacological therapy, which consists of: Sulfonylureas, meglitinides, biguanides, α -glucosidase inhibitors, thiazolidinediones and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. The response to these drugs has been shown to be highly variable; therefore the ability to predict drug response is a useful tool to improve the ability to provide to the patient the most effective and safe treatment. [2, 4; 5]

To date, few studies have analysed the relationship between pharmacogenomic variability and anti-diabetic therapy. However, research in this area has shown promise and in this monograph these studies will be analysed in the light of how these genetic results may contribute to an improvement in personalized therapy. [5]

Keywords: Diabetes Mellitus type 2; pharmacogenomics; oral antidiabetics; polymorphisms; transporters

2. História

Os primeiros relatos desta doença remontam ao séc. XV antes de Cristo e constam no papiro de Ebers, descoberto no Egipto, onde são descritos sintomas que parecem corresponder à diabetes, porém sem possuir nome concreto. Mais tarde, por volta do séc. V a.c., o indiano Susruta foi o primeiro a diferenciar dois tipos de diabetes: o primeiro tipo era diagnosticado em pessoas jovens e altamente fatal, enquanto o segundo era típico de adultos obesos. Detectou também, que a urina dos doentes atraía formigas e abelhas.

Foi no séc. II depois de Cristo, que o médico grego Aretaeus designou esta doença de “diabetes”, que significa sifão pois descreveu que os doentes passavam muita água (poliúria) como um sifão. Ainda neste séc., Galeno atribui a raridade do fenómeno da poliúria à incapacidade de retecção de água pelos rins.

Mais tarde, no séc. XVII, Thomas Willis descreveu pormenorizadamente a sintomatologia desta doença e denominou-a de diabetes *mellitus* que em latim significa “mel”, devido ao facto de a urina ter um sabor doce.

Em 1775, o britânico Matthew Dobson detectou uma substância “açucarada” (cristalizada após evaporação da urina), a qual foi posteriormente analisada e identificada como sendo glicose pelo químico francês, Michel Eugène Chevreul.

Em 1869, foram descobertos os ilhéus do pâncreas, as quais devem o seu nome, ao seu descobridor Paul Langerhans. Posteriormente, em 1889 Joseph Von Mehring e Oskar Minkowski notaram que um cão adquiriu diabetes após o pâncreas ter sido removido. Após este achado na história da diabetes, todas as atenções se centraram no estudo mais detalhado do pâncreas e a sua relação com esta doença e é em 1910, que Sharpey-Shafer sugere que uma substância química produzida pelo pâncreas faltava no organismo das pessoas com diabetes e propõe que tal substância seja chamada de insulina. Este momento foi crucial para surgir um outro marco importante na história da diabetes: a descoberta do tratamento com insulina. Tal aconteceu passado 10 anos, em 1920, quando um cirurgião ortopedista chamado Frederick Banting, sob a supervisão de John Macleod e auxiliado pelo estudante Charles Best, de 22 anos começa a realizar experiências com cães, extraíndo insulina do pâncreas de um cão normal e injectando-a noutro cão, ao qual tinha sido tirado o pâncreas, portanto diabético, confirmando assim que a insulina controlava o açúcar no sangue. Em poucos meses, consegue isolar extractos de insulina, bem como produzi-los em massa. A partir daqui os pacientes podiam levar uma vida normal seguindo um tratamento universal e adequado.

A descoberta e a manipulação da insulina concedeu a Banting e Macleod o prémio Nobel da Medicina em 1923. No mesmo ano, é concedida a primeira licença para fabricar insulina ao laboratório Eli Lilly and Company. [2; 3]

3. Introdução

A diabetes *melittus* (DM) é uma doença crónica que actualmente já é considerada uma epidemia global, que mata cerca de 3,8 milhões de pessoas por ano. [10] Em 1995

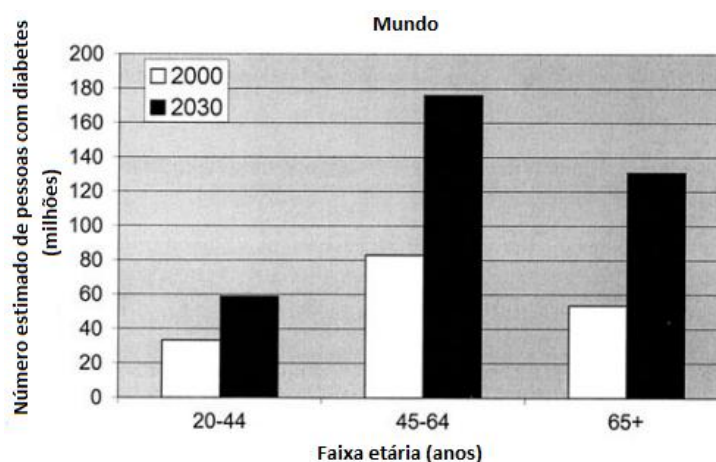


Figura 1 - Número estimado de adultos com diabetes por faixa etária e por ano no Mundo.

Adaptado de Wild, S. et al, 2004 [9]

estimava-se que existissem 135 milhões de pessoas com DM no mundo, crescendo esse número para 173 milhões em 2002 e em 2030, estima-se que existirão cerca de 300 milhões de pessoas. [9]

No entanto a distribuição global desta doença não é, nem será uniforme. Na Europa, a prevalência de Diabetes deverá aumentar 20% até 2030 e mais de 94% no Médio Oriente e Norte de África.

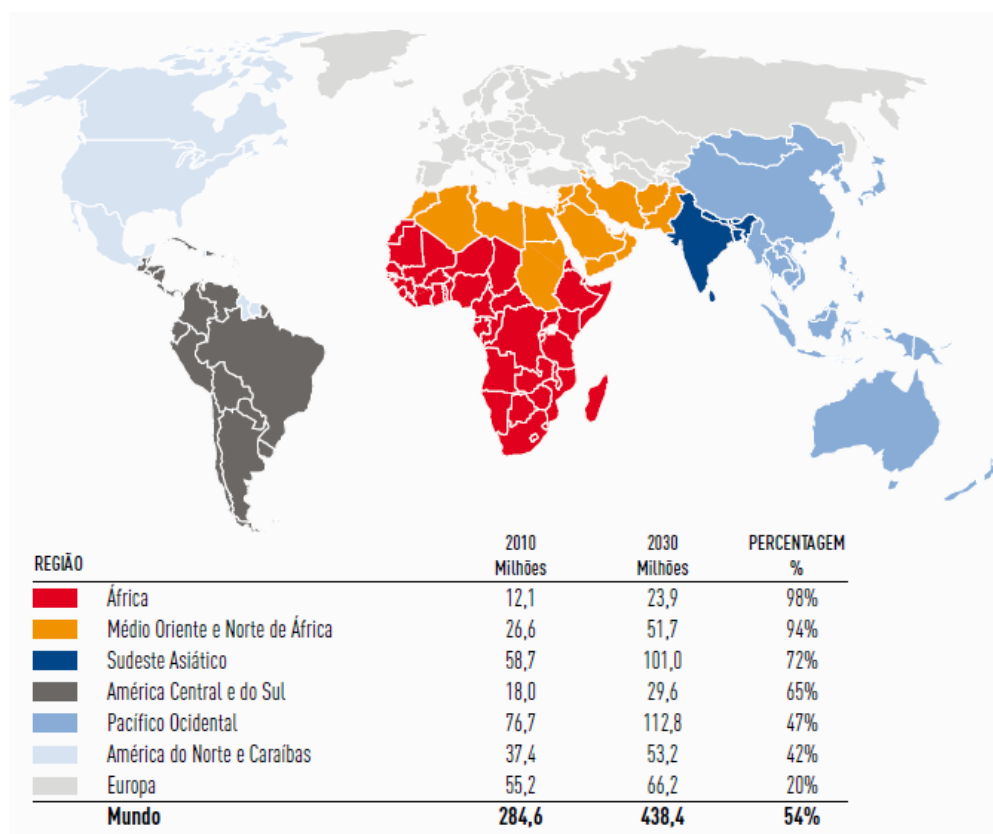


Figura 2-Projeções sobre o número de pessoas com diabetes (20-79 anos) para o ano 2010 e 2030 – Fonte Atlas IDF, 2009 [10]

Actualmente, a Índia é a região do Mundo com mais pessoas diabéticas – 50,7 milhões, seguida pela China com 43,1 milhões. [10]

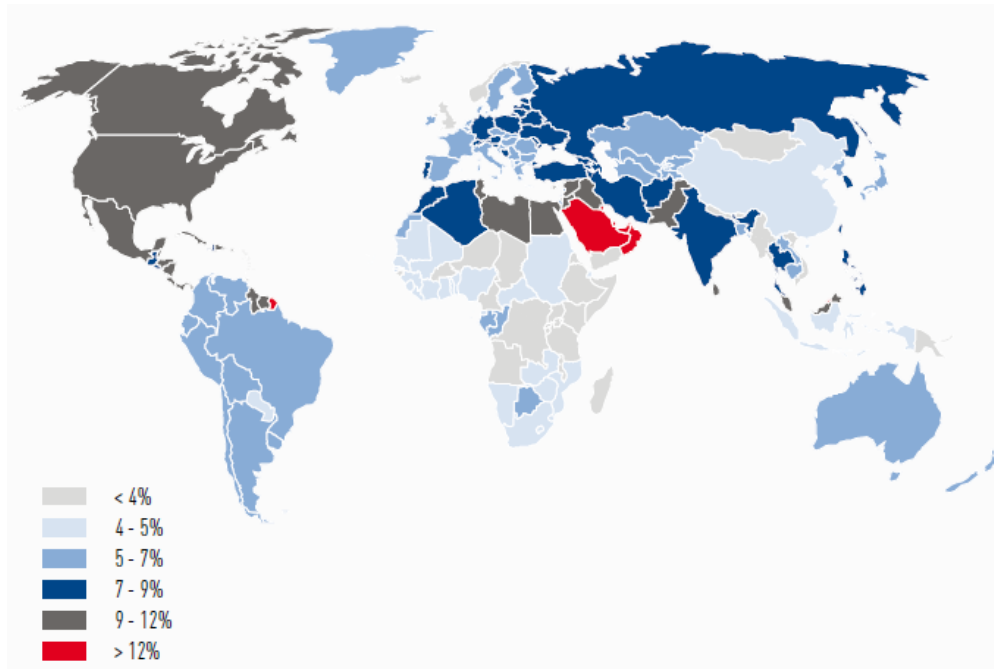


Figura 3- Prevalência Estimada de diabetes a nível mundial (20-79 anos) – 2010, Fonte Atlas IDF [10]

Cerca de 80% das pessoas com diabetes vive em países sub-desenvolvidos e a maioria situa-se na faixa etária entre 45-64 anos. Em contraste, nos países desenvolvidos a maioria das pessoas com DM possuem mais de 65 anos (fig.4). [8;9] Para o ano 2030, prevê-se o aumento da incidência da diabetes que resultará, em parte, da crescente inatividade física e consequente aumento da obesidade, bem como da maior sobrevida do paciente com DM. [9]

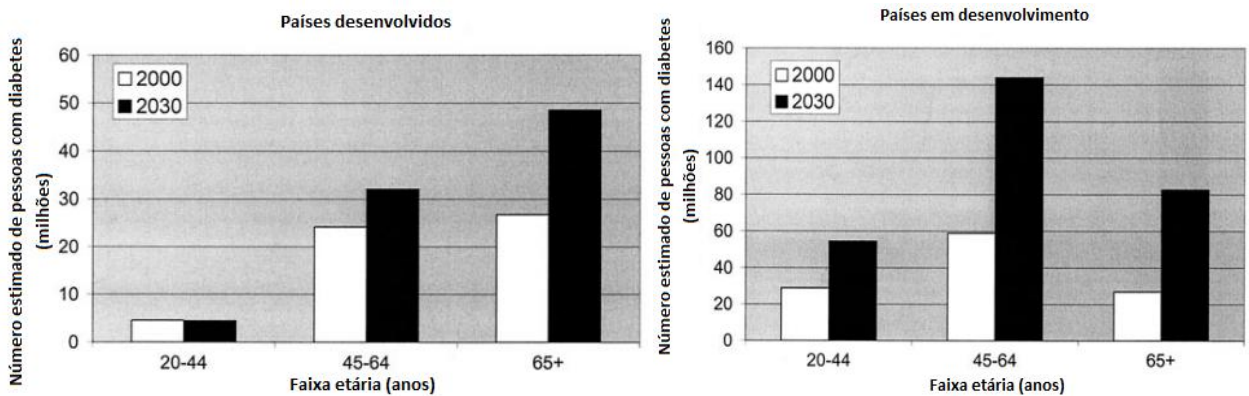


Figura 4 - Comparação do número de pessoas com diabetes nos países desenvolvidos e em desenvolvimento por faixa etária e por ano

Adaptado de Wild, S. et al, 2004 [9]

Relativamente ao nosso país, foi somente no ano de 2009 que foi realizado o primeiro estudo da prevalência da diabetes em Portugal e, os dados apontam para que 11,7% da população com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos, possuam

diabetes e em que 45% estão entre os 20 e os 59 anos. [11] Estes valores são dos mais elevados da Europa, sendo próximos aos da Alemanha, Áustria e Suíça. [10]

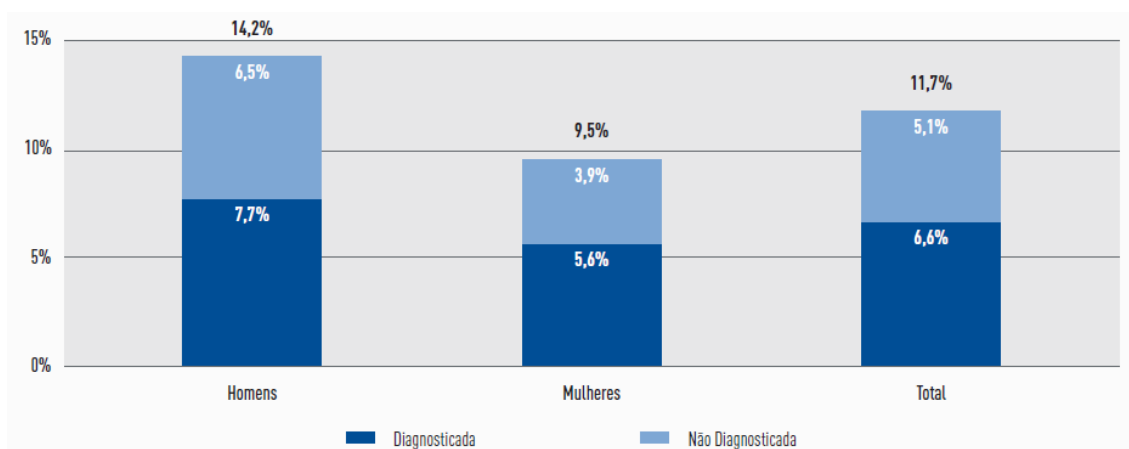


Figura 5- Prevalência total da diabetes diagnosticada e não diagnosticada em Portugal – 2010

Adaptado de Gardete, L. et al; 2010 [11]

A partir destes dados (fig. 5), verificou-se que os 11,7% de população diabética se encontravam desigualmente distribuídos entre os dois géneros, assumindo o valor de 14,2% para o género masculino e de 9,5% para o género feminino. Esta diferença de valores entre os géneros não se encontra em concordância com os valores globais mundiais, os quais mostram um equilíbrio, mas com uma ligeira predominância do género feminino. [11]

Em 2009, foi realizado por *Gardete, L. et al* o primeiro estudo sobre a prevalência da diabetes nas diversas regiões [11] e constatou-se que a região Autónoma dos Açores apresentava os valores mais elevados do país (14,3%), seguida pela região do Grande Porto com 13,9%, sendo a zona Centro a que apresentava os valores mais baixos (10,7%). (fig. 6)

Apesar de haver diferenças entre as diferentes regiões, os autores referem que estas não são estatisticamente significativas uma vez que a população em amostra nas regiões é pequena.

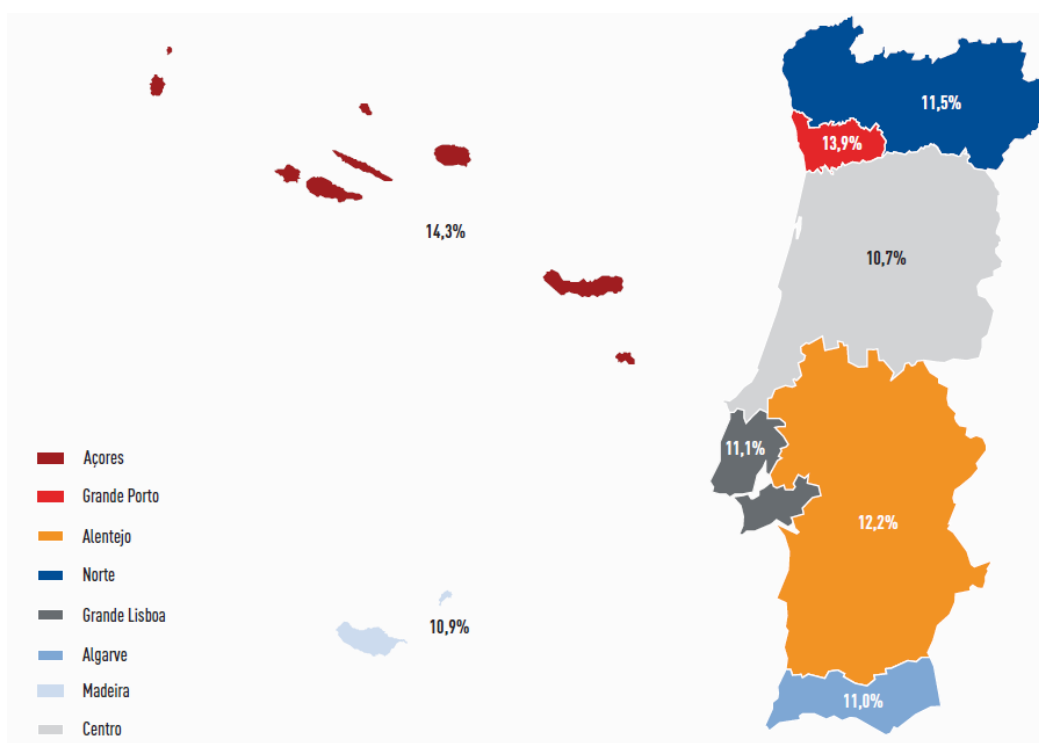


Figura 6- Prevalência regional da diabetes em Portugal – 2009

Adaptado de Gardete, L. et al; 2010 [11]

Segundo a OMS (Organização Mundial Saúde), todos os anos, cerca de 5% das mortes globais são causadas pela diabetes. [8] No entanto, considera-se que este número é subestimado, uma vez que a DM não é muitas vezes mencionada como causa de morte, sendo esta atribuída às complicações que a doença acarreta, nomeadamente problemas cardiovasculares e cerebrovasculares.

A diabetes é hoje considerada uma doença evolutiva e lesiva da qualidade e da esperança de vida. As complicações crónicas que origina atingem todos os órgãos e sistemas, sendo considerada a principal causa de cegueira e insuficiência renal nos países desenvolvidos e um dos motivos por um grande número de amputações dos membros inferiores. [12]

4. Etiologia da diabetes

A DM não é uma única doença mas um conjunto heterogéneo de distúrbios metabólicos cujo resultado é a hiperglicemia crónica. Este aumento de glicose no

sangue é resultante de deficiências na secreção ou acção da insulina ou da combinação destes dois factores.

O diagnóstico clínico da diabetes é, na maioria das vezes, sugerido pela presença frequente dos sintomas característicos como: aumento da sede (polidipsia) e do volume urinário (poliúria), infecções recorrentes, perda de peso inexplicável e, em casos graves, sonolência e coma. Este diagnóstico é então confirmado através da prova de tolerância à glicose oral (PTGO) na qual se procede à determinação da glicemia em jejum e 2 horas após a ingestão de 75g de glicose.

Segundo a OMS e a IDF (Federação Internacional de Diabetes) considera-se que uma pessoa é diabética quando os valores de glicemia plasmática em jejum são iguais ou superiores a 126 mg/dl (7,0 mmol/L) ou quando a glicemia plasmática atinge valores iguais ou superiores a 200 mg/dl (11,1 mmol/L) duas horas após a ingestão de glicose. [12]

A classificação actual da diabetes baseia-se na sua etiologia e não no tipo de tratamento, de modo que os termos “diabetes insulino-dependente” e “diabetes não insulino-dependente”, habitualmente associados à DM 1 (Diabetes *Mellitus* do tipo 1) e DM 2 (Diabetes *Mellitus* do tipo 2), devem ser suprimidos. [12] Assim sendo a OMS e a Associação Americana de Diabetes (ADA) recomendam 4 classificações diferentes:

- DM 1
- DM 2
- Outros tipos específicos de DM
- DM Gestacional

Ainda são reconhecidas 2 categorias que são referidas como pré-diabetes ou Hiperglicemia Intermédia que são: Tolerância Diminuída à Glicose (TDG) e a Anomalia da Glicemia em Jejum (AGJ), as quais não preenchem os critérios para os indivíduos serem considerados diabéticos, mas possuem valores de glicemia mais elevados que o normal. Estas condições não são entidades clínicas, mas sim factores de risco para o desenvolvimento de diabetes e de doenças cardiovasculares.

4.1. Tipos de diabetes

Diabetes Mellitus tipo 1

A DM1 é uma doença auto-imune resultante da destruição das células β do pâncreas levando a uma produção fraca ou nula de insulina. No entanto, há também evidências de não ser um processo imune, sendo referida uma forma idiopática da DM1. [13] Pode afectar pessoas de qualquer idade, mas atinge frequentemente crianças ou adolescentes, sendo que nas crianças a taxa de destruição das células beta é, em geral, muito mais rápida. As pessoas afectadas com este tipo de doença necessitam diariamente de injeções de insulina para normalizar os seus níveis de glicemia.

Este tipo de diabetes é menos frequente que a DM2 (menos de 10% dos casos), mas a sua incidência está a aumentar, provavelmente devido a factores de risco ambientais que despoletam fenómenos de auto-imunidades ou aceleram a degradação das células β já em destruição. O aparecimento da DM1 é normalmente repentino e dramático e apresenta sintomas como: perda de peso súbita, sede anormal e secura da boca, micção frequente, falta de energia e fome constante. Outro sinal característico nos doentes com este tipo de diabetes é a presença de um hálito característico a acetona, devido à presença de cetoacidose pela utilização de fontes de energia alternativas como a lipólise.

Diabetes Mellitus tipo 2

Este tipo de diabetes corresponde a aproximadamente 90-95% dos casos totais e caracteriza-se pela resistência das células à insulina e pela incapacidade de secreção compensatória de insulina pelas células β . É uma doença heterogénea resultante de defeitos genéticos, ambientais e metabólicos. A maioria dos doentes com esta forma de DM apresenta excesso de peso, uma vez que a obesidade leva à resistência da insulina, concluindo-se assim que a obesidade é um factor de risco para a diabetes. Ao contrário dos doentes com DM1, neste tipo de diabetes as pessoas não são dependentes de insulina exógena e não são propensas a cetose, no entanto podem, eventualmente, necessitar de administrar insulina para o controlo da hiperglicemia, no caso da terapia com antidiabéticos orais ser insuficiente. Na DM2 os doentes possuem risco aumentado de sofrerem complicações micro e macrovasculares.

A DM2 pode ser assintomática durante muitos anos, sendo o diagnóstico efectuado, na maioria das vezes, após os 40 anos e/ou através de complicações associadas à diabetes. Por outro lado, a DM2 também pode surgir em pessoas jovens, sendo neste caso designada MODY (*Maturity Onset Diabetes in Youth*), ou seja, Diabetes Mellitus tipo 2 de início precoce. Os indivíduos com MODY devem ser, no entanto, diferenciados de DM2 no jovem. No MODY observa-se história familiar proeminente de DM, envolvendo três ou mais gerações consecutivas, o que é compatível com um padrão autossómico dominante de transmissão hereditária. Estima-se que as variantes MODY correspondam a 1% a 5% de todas as formas de DM nos países industrializados. [16]

As elevadas taxas de obesidade na infância e na adolescência explicam, em grande parte, o avanço da DM2 em populações mais jovens. Tal facto está relacionado ao sedentarismo crescente e a mudança nos hábitos alimentares, frequentemente com dietas hipercalóricas e hipergordurosas.

Outros tipos específicos de diabetes

Existem diversas causas que levam a outros tipos de específicos de diabetes. Pertencem a esta classificação, formas menos comuns de DM cujos defeitos ou processos causadores podem ser identificados. Muito poderia ser debatido sobre eles, mas como o tema desta monografia não se foca nestes tipos, fica aqui apenas registada a sua existência e a listagem de alguns desses tipos específicos.

- Defeitos genéticos da célula β
- Defeitos genéticos da acção da insulina
- Doenças do pâncreas endócrino
- Endocrinopatias
- Induzida por drogas ou químicos
- Infecções
- Formas pouco comuns de diabetes imuno-mediada
- Outras síndromas genéticas às vezes associadas à diabetes [12;13]

Diabetes Mellitus Gestacional

Este tipo de diabetes é definido como qualquer tipo de intolerância à glicose com início ou diagnóstico durante a gravidez e ocorre em 1-3% de todas as gestações, sendo muito mais frequente em mulheres obesas. [14]

Assim como na DM 2, a diabetes *mellitus* gestacional está associada tanto à resistência à insulina como à diminuição da produção desta pelas células beta e os sintomas são similares. Na maioria dos casos, há reversão para a tolerância normal após a gravidez. No entanto, existe o risco de 17%-63% de desenvolvimento de DM 2 dentro de 5-16 anos após o parto. [15]

Uma diabetes mal controlada pode pôr em perigo o feto e a mãe e actualmente sabe-se que o risco de anomalias congénitas é duas vezes mais elevado nos filhos de mulheres que têm diabetes. [14] Assim, para controlo desta doença, a mulher que tem diabetes durante a gravidez tem que receber injeções de insulina em vez de tomar hipoglicemiantes orais, já que estes podem ser tóxicos para o feto.

4.2. Hiperglicemia Intermédia

É um estado intermédio da glicose em que os valores no sangue são elevados demais para serem considerados normais, não sendo, no entanto, suficientemente altos para ser considerado o estado de diabetes.

As pessoas com hiperglicemia intermédia podem ter AGJ ou TDG, ou ambas em simultâneo. Estas condições são actualmente reconhecidas como factores de risco cardiovascular e risco aumentado para o desenvolvimento de diabetes.

A TDG representa uma regulação anormal da glicose no estado pós-prandial que é diagnosticada pela PTGO (anteriormente descrita).

Por outro lado, a AGJ representa valores anormais de glicose em jejum, não sendo estes suficientemente elevados para diagnóstico de diabetes.

Os critérios para a identificação destas condições de risco são os seguintes:

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico de Hiperglicemia Intermédia – Fonte: Pinto, A. et al [12]

	Anomalia da Glicemia em Jejum (AGJ)	Tolerância Diminuída à Glicose (TDG)
Glicemia em Jejum	≥110 mg/dl e < 126 mg/dl	≥110 mg/dl e < 126 mg/dl
Glicemia 2h após ingestão de glicose	—————	≥ 140 mg/dl e < 200 mg/dl

4.3. Hemoglobina Glicada

A hemoglobina glicada refere-se ao produto de um conjunto de reacções entre a hemoglobina normal num adulto, a hemoglobina A (HbA), e alguns açúcares. Na avaliação do controlo da DM, a fracção A_{1c} é a mais importante e a mais estudada. A hemoglobina glicada (HbA_{1c}) forma-se de um modo irreversível e a sua concentração sanguínea depende tanto da semi-vida do glóbulo vermelho (120 dias) como da concentração de glicose sanguínea. A taxa da sua formação é directamente proporcional à concentração de glicose sanguínea.

Bioquimicamente, a hemoglobina glicada reflecte a glicemia média de um indivíduo durante os dois a três meses anteriores à data de realização do teste. A determinação deste parâmetro bioquímico tem grande utilidade na avaliação do controlo glicémico e da eficácia do tratamento vigente.

Recomenda-se que em adultos com DM, a hemoglobina glicada deve ser inferior a 7%. A tabela 2 ilustra a correlação entre o nível de HbA_{1c} e os níveis médios de glicemia nos dois a três meses anteriores ao teste.

Tabela 2- Correlação entre os níveis de hemoglobina glicada e os níveis médios de glicemia dos últimos 2 a 3 meses [16]

Nível de hemoglobina glicada (%)	Glicemia média correspondente (mg/dl)	Nível de hemoglobina glicada (%)	Glicemia média correspondente (mg/dl)
5	100	9	240
6	135	10	275
7	170	11	310
8	205	12	345

4.4. Sintomas

O aumento da glicemia resulta num aumento da osmolaridade, que leva ao conseqüente aumento da diurese, de modo a eliminar a glicose em excesso. Explica-se assim a poliúria nos doentes com diabetes. Por outro lado, a glicemia associada ao aumento de produção de urina conduzem à hiperosmolaridade do sangue e desidratação celular. O uso reduzido de nutrientes e a desidratação celular provocam letargia, fadiga e períodos de irritabilidade, assim como fome constante e difícil de saciar (polifagia).

À medida que a doença se desenvolve, os níveis elevados de glicemia lesam os vasos sanguíneos, os nervos e outras estruturas internas. Há também a tendência ao aumento de substâncias lipídicas no sangue e, conseqüentemente, há formação de placas arterioscleróticas nos vasos sanguíneos, que fazem diminuir o afluxo sanguíneo a certas partes do corpo, levando por vezes à hipertensão arterial. Assim, podem ocorrer alterações fisiológicas no coração, cérebro, pernas, rins, olhos, nervos e pele (fig. 7) ocorrendo frequentemente tromboembolismos e perda de sensibilidade à dor ou a alterações térmicas acompanhado da diminuição na cicatrização das lesões.

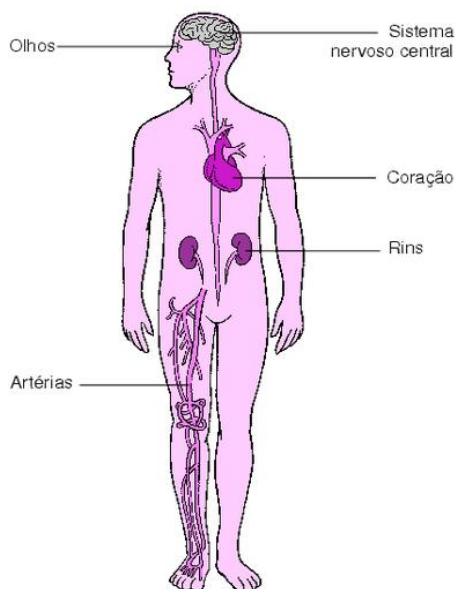


Figura 7- Órgãos afetados com mais frequência pela Diabetes.
Fonte – Manual Merck [14]

Os níveis elevados de glicose no sangue originam também infecções recorrentes.

Um outro sintoma da presença de diabetes é a perda de peso repentina, que deriva do facto dos músculos não conseguirem absorver a glicose, e por isso, tentam utilizar os lípidos como fonte de energia, ao mesmo tempo que degradam as suas próprias proteínas. [20]

5. O Pâncreas

A insulina é a hormona responsável pela diminuição da glicose em circulação, já que favorece a sua entrada nas células e, conseqüentemente, a sua metabolização. É

sintetizada pelas células beta do pâncreas – uma glândula em forma de folha (com 15 a 25 cm), situada atrás e ligeiramente abaixo do estômago. É frequentemente distinguido em 3 zonas: a cabeça (a porção mais vasta, situada sobre o lado direito), o corpo (a zona intermédia, local onde atravessa o canal pancreático principal) e a cauda (zona mais fina situada sobre o lado esquerdo, por onde se inicia o canal pancreático).

É composto por uma porção exócrina, formada por ácinos, que produzem o suco pancreático e por uma porção endócrina formada pelos ilhéus de Langerhans. Cada ilhéu é composto por células alfa (α) (20%) que segregam glucagonina, células beta (β) (75%) que segregam insulina e por células delta (δ) (5%) que segregam somatostatina. [17]

5.1. A insulina

A insulina é constituída por duas cadeias polipeptídicas ligadas entre si (Figura 8). É segregada sob a forma de uma pró hormona (pró-insulina) que é constituída por uma cadeia terminal carboxilo (cadeia A), uma cadeia terminal amina (cadeia B) e um peptídeo de ligação (Peptídeo C).

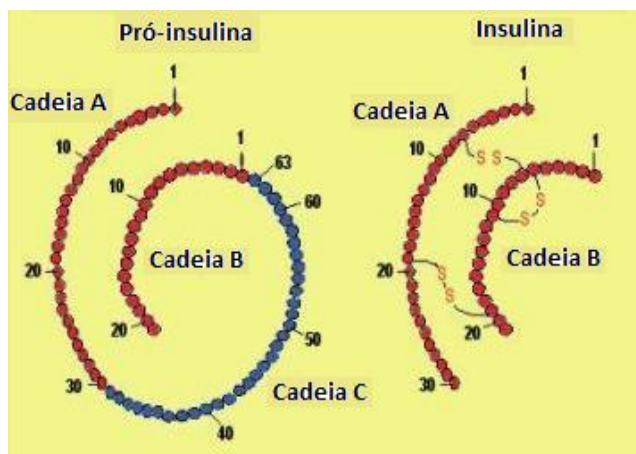


Figura 8- Constituição da Insulina e da Pró-insulina. Adaptado de Pittas, A.M.D [18]

A pró-insulina sofre clivagem, por acção de endopeptidases, a nível do retículo endoplasmático, libertando-se o peptídeo C e formando-se a insulina na sua forma madura, que posteriormente é armazenada em grânulos secretores no aparelho de Golgi. [12] Assim, quando as células β são estimuladas, há libertação da insulina por exocitose que se difunde na corrente sanguínea.

Primordialmente, a insulina é segregada em resposta aos elevados níveis de glicose. No entanto, a sua secreção também pode ser desencadeada por alguns estímulos a nível neuronal, ou pelo aumento da concentração de alguns nutrientes como aminoácidos e ácidos gordos.

Como foi referido anteriormente, a insulina facilita a entrada de glicose no músculo, tecido adiposo e vários outros tecidos. Aumenta também a capacidade dos tecidos alvo captarem e utilizarem os aminoácidos para serem degradados e utilizados como fonte de energia, para serem convertidos em proteínas ou para a síntese de glicose. Quando a glicose não é utilizada imediatamente como fonte de energia, a insulina estimula a armazenagem de glicose sob a forma de glicogénio no fígado, músculo-esquelético e outros tecidos e faz com que a glicose seja convertida em gordura no tecido adiposo.

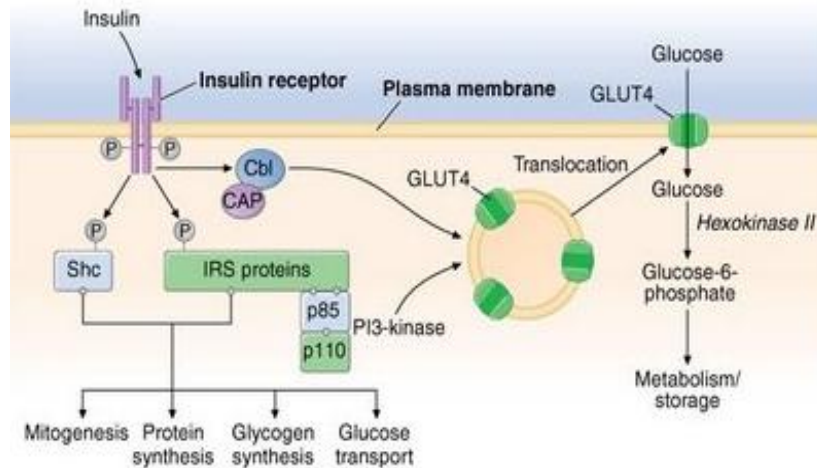


Figura 9-Via de interação da insulina com o receptor no músculo-esquelético

A insulina estimula a actividade da tirosina quinase do receptor da insulina, activa as proteínas insulín receptor substrate 2 (IRS-2) e aumenta a captação de glicose intracelular via GLUT-4. Fonte: Medina et al [31]

O receptor da insulina é uma proteína

transmembranar com actividade tirosina-cinase, formado por duas subunidades glicoproteicas, α e β . A ligação de insulina ao seu receptor vai originar uma cascata de respostas intracelulares, conduzindo, nomeadamente, à translocação de permeases de glicose (GLUT) para a membrana e à activação de vias anabólicas e inibição de vias catabólicas.

5.2. Glucagina

A acção da glucagina no fígado é oposta à da insulina: promove o aumento de glicose no sangue. A sua produção é estimulada quando o organismo necessita de energia extra ou quando os níveis de glicemia estão baixos. A glucagina estimula a conversão de glicogénio em glicose e activa a neoglicogénese hepática, mecanismo pelo qual substratos, que não a glicose, tais como aminoácidos, se podem converter em glicose.

5.3. Regulação dos níveis de glicemia

Quando os níveis de glicemia se encontram elevados, o pâncreas liberta insulina

que estimula a captação de glicose pelas células e a formação de glicogénio no fígado. A insulina também induz a transformação de glicose em triglicéridos nos adipócitos. Em resultado, os níveis de glicemia diminuem. Quando a actividade das células consome glicose e outros nutrientes, a concentração destas substâncias no plasma diminui e a secreção de insulina cessa. Por outro lado, quando os níveis de glicose se encontram baixos, o pâncreas liberta glucagona, a qual estimula a degradação do glicogénio e a sua conversão em glicose, fazendo com que os seus níveis se elevem

em circulação (fig. 10). No tecido adiposo, os triglicéridos são fraccionados e os ácidos gordos são libertados na corrente sanguínea. Os ácidos gordos são convertidos pelo fígado em corpos cetónicos que posteriormente são usados pelos tecidos como fonte de energia.

Os níveis de glicemia podem aumentar drasticamente quando é segregada pouca insulina ou quando os receptores de insulina não respondem à sua presença, levando ao consequente aparecimento de DM.

6. Terapêutica da diabetes

Todos os tratamentos para uma determinada doença têm como principal objectivo a melhoria da qualidade de vida do doente, independentemente da terapia se

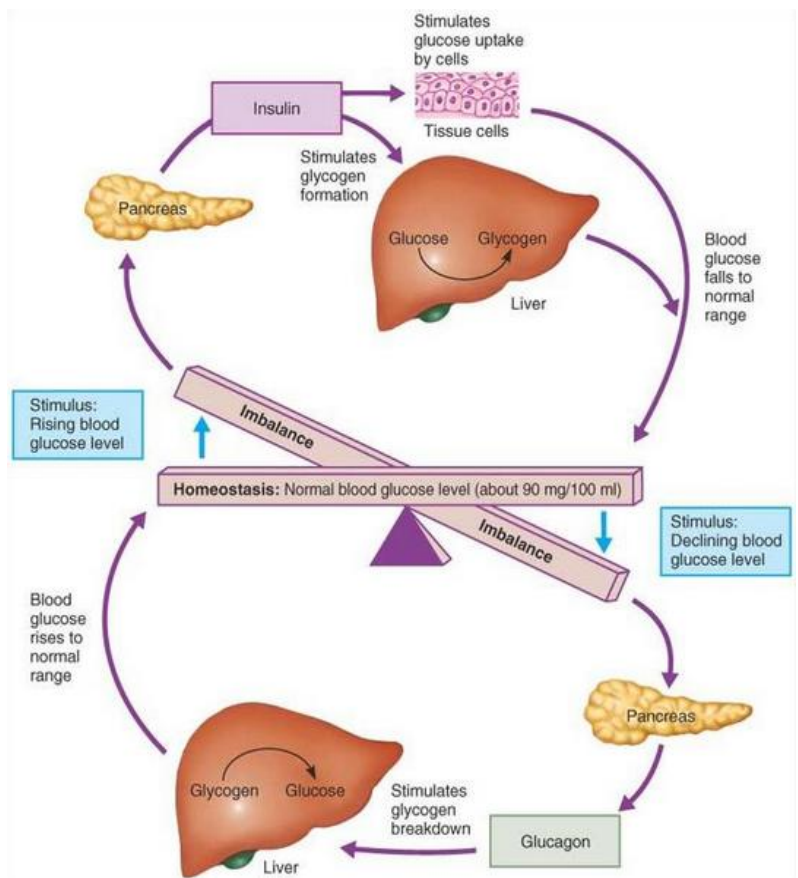


Figura 10- Regulação do nível de glicemia pela insulina e pela glucagona
Fonte: Marieb & Hoehn [19]

basear na administração de fármacos ou em métodos não farmacológicos. No caso da diabetes, não é exceção. A terapêutica anti-diabética tem como objetivos: alívio dos sintomas; prevenção de complicações e redução da morbidade e mortalidade.

6.1. Terapêutica não farmacológica

Neste tipo de tratamento, a dieta equilibrada e a prática de exercício físico moderado, são os pilares essenciais tanto para controlar os níveis de glicemia como na prevenção do desenvolvimento de diabetes.

O controlo estrito da alimentação (a nível glicídico e lipídico) e da tensão arterial, dentro dos parâmetros considerados normais, fará com que os doentes possam levar um estilo de vida livre de complicações semelhante ao da população diabética. Assim, será necessária uma redução do consumo de gorduras, açúcares e sal e um ligeiro aumento no consumo de fibras.

Os principais objectivos neste tipo de tratamento são a redução do excesso de peso, de modo a melhorar a sensibilidade à insulina, e a diminuição das complicações cardiovasculares (dislipidémias, HTA (hipertensão arterial)). No estudo prospectivo UKPDS¹ (United Kingdom Prospective Diabetes Study) verificou-se que cerca de 25% dos diabéticos conseguiram manter um bom controlo apenas com dieta e exercício (HbA1c <7%). [21]

A alteração do estilo de vida pela adopção de medidas alimentares e de exercício físico que conduzam à normalização progressiva de peso é fundamental no tratamento da diabetes tipo 2 e deve ser mantida em todo o percurso terapêutico. [22]

Para além das medidas anteriormente referidas, a cessação tabágica e a diminuição do consumo do álcool são também essenciais no tratamento da diabetes.

¹ Neste estudo participaram 5102 pessoas diagnosticadas com diabetes tipo 2, as quais (entre outros estudos) foram tratadas somente com dieta e observadas durante 3 meses. Ao final destes 3 meses, os pesquisadores observavam como estava o nível de açúcar no sangue dos pacientes.

6.2. Terapêutica Farmacológica

Na generalidade dos casos, a par da terapêutica não farmacológica, é imprescindível recorrer ao uso de fármacos hipoglicemiantes para controlo dos níveis da glicemia.

No caso de DM 1, os indivíduos necessitam de insulina para sobreviver, já que o seu pâncreas produz uma quantidade mínima ou nula de insulina.

Por outro lado, em doentes com DM 2 é necessário recorrer a anti-diabéticos orais os quais vão estimular a produção de insulina ou melhorar a resposta das células à insulina. Neste caso, a selecção terapêutica deve basear-se nas características clínicas da pessoa com diabetes, tendo em conta a acção e o perfil de risco de cada fármaco. [21]

Normalmente, inicia-se o tratamento com um único fármaco (monoterapia), no entanto, se não se conseguir o controlo da glicemia, haverá necessidade de recorrer à associação com outra classe de fármacos. A estratégia geral da terapia em associação é, simultaneamente, “atacar” em várias frentes da patogénese, de modo a obter um melhor controlo glicémico. [5]

Neste tipo de diabetes, por vezes também é necessário recorrer ao uso de insulina quando existirem complicações, intervenções cirúrgicas, gravidez, ou já não for possível controlar a glicemia por meio de hipoglicemiantes orais.

6.2.1. Insulina

A insulina pode ser obtida a partir do pâncreas do porco e purificada por cristalização ou produzindo industrialmente insulina humana, através de manipulação genética por tecnologia do ADN recombinante a partir da *Escherichia coli*. [4]

O tratamento com insulina é feito através de injeção na gordura por baixo da pele (subcutânea). Pode ser injectada na região abdominal, coxas, braços e nádegas. Ainda não foi possível produzir uma forma de insulina que possa ser tomada por via oral, visto que ela é inactivada no estômago. A insulina pode também ser administrada por via IV ou por perfusão contínua, usando-se uma bomba de perfusão, com insulina solúvel, no entanto, esta técnica tem tido pouca divulgação por exigirem uma

monitorização rigorosa da glicemia e um aconselhamento médico relativamente frequente.

Em Portugal só é comercializada insulina humana, produzida por engenharia genética, sendo as reacções alérgicas muito raras dada a sua grande pureza. [2] Actualmente são comercializadas quatro tipos formulações de insulinas e dividem-se consoante: o início de acção (tempo que a insulina demora a alcançar a corrente sanguínea e começa a diminuir a glicemia); o pico máximo (período de tempo após a injeção no qual a insulina tem potência máxima) e duração da acção (tempo que a insulina actua no organismo). De acordo com estas características dispomos de:

- Insulina de acção ultra-rápida: Tem o início de acção 5 minutos após a sua injeção, o seu pico máximo é após 1 hora e a duração de efeito varia entre 2 a 4 horas.
- Insulina de acção rápida ou curta: Tem o início de acção em cerca de 30 minutos, a actividade máxima entre 3 a 5 horas, terminando o seu efeito 6 a 8 horas após a administração.
- Insulina de acção intermédia: Tem o início de acção entre 1 a 2 horas, o seu efeito máximo é após 4 a 12 horas e a duração da acção prolonga-se 16 a 35 horas.
- Insulina de acção lenta ou prolongada: Atinge a corrente sanguínea entre 6 a 10 horas após a administração e geralmente é eficaz durante as 24 horas seguintes. [4;23]

Os efeitos adversos da insulina podem ser metabólicos (levar à ocorrência de hipoglicemia e aumento de peso), imunológicos (reacção alérgica) e locais (lipodistrofias no local da injeção, pelo que se deve variar o local de administração).

6.2.2. Sulfonilureias

Esta classe de fármacos foi descoberta em 1942 por um médico francês, Marcel Janbon, enquanto estudava os antibióticos sulfanamidas, quando descobriu que as sulfonilureias provocavam hipoglicémia nos animais. Após diversos estudos neste

campo, a carbutamida (1-butil-3-sulfonilureia) foi a primeira sulfonilureia clinicamente útil e foi por muitos anos a única classe de fármacos orais disponível para o tratamento da diabetes. [24] Posteriormente este composto deixou de utilizar-se devido aos seus efeitos sobre a medula óssea, mas contribuiu para o desenvolvimento desta classe de fármacos.

Exercem a sua função hipoglicemiante por promover a secreção da insulina, pelo que *a priori* tem que haver o mínimo de função pancreática por parte do doente. São também conhecidos como secretagogos de insulina de acção lenta.

6.2.2.1. Mecanismo de acção

Existem três tipos de receptores SUR (*Sulfonylurea Receptors*) reconhecidos até ao momento: SUR 1 – Situado a nível pancreático; SUR 2A – Receptores situados a nível cardíaco, os quais fornecem protecção do miocárdio e SUR 2B – Receptores localizados no músculo liso que desempenha funções na tonicidade vascular. [24]

As sulfonilureias ligam-se ao SUR 1 presentes nos canais de potássio dependentes de ATP (K_{ATP}) e inibem-nos, impedindo a saída de potássio das células beta. O conseqüente acúmulo de potássio leva à despolarização da membrana e provoca a entrada de cálcio para as células. O aumento do cálcio a nível intracelular, provoca deslocação dos grânulos de insulina e peptídeo C para a circulação. [24; 25]

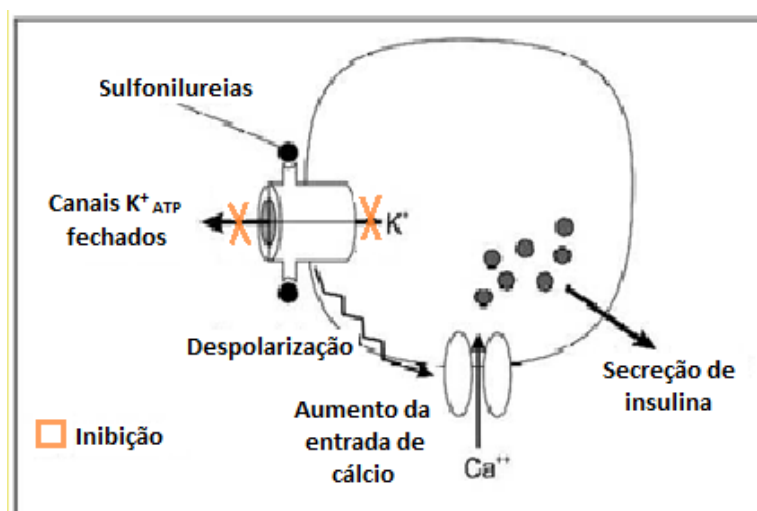


Figura 11- Mecanismo de acção das sulfonilureias
Adaptado de Contreras, F. et al; 2002 [24]

6.2.2.2. Farmacocinética

As sulfonilureias possuem diferentes farmacocinéticas. A escolha do fármaco a utilizar depende da propensão que o doente tem para desenvolver hipoglicemias, pois se o fármaco possuir uma acção longa, pode haver indução de hipoglicemia.

As sulfonilureias de primeira geração, como a acetohexamida, tolazamida e tolbutamida, possuem tempos de meia-vida curtos (4 a 7 horas) levando a que seja necessário tomar doses diárias divididas. Por outro lado, a clorpropamida possui uma meia-vida mais longa (24 a 48 horas). Esta geração de sulfonilureias encontra-se em desuso, uma vez que não possuem selectividade nos receptores SUR, podendo-se ligar aos três tipos.

As sulfonilureias de segunda geração já possuem selectividade e são aproximadamente 100 vezes mais potentes que as sulfonilureias anteriores. Embora os seus tempos de semi-vida sejam curtos (1,5 a 5 horas), os seus efeitos hipoglicemiantes manifestam-se por 12 a 24 horas, sendo, por isso, apenas necessária uma toma diária. Esta discrepância entre o tempo de meia-vida e a duração dos efeitos ainda não se encontra esclarecida. [25] Neste subgrupo encontram-se a glibenclamida, a glipizida, gliburida e a glicazida.

A glimepirida pertence à terceira geração e distingue-se das anteriores por bastar uma única diária e por, aparentemente, provocar menos hipoglicemias. [2]

São fármacos metabolizados pelo fígado, maioritariamente pelo CYP2C9 e em menor extensão pelo CYP2C19 e são eliminados por via renal. Com excepção da glipizida, todas podem dar origem a metabolitos activos, pelo que esta deverá ser a sulfonilureia de eleição em doentes com IR. [4]

6.2.2.3. Efeitos secundários

As hipoglicemias são o maior risco na utilização destes fármacos, sendo mais frequente com as sulfonilureias de acção prolongada como a glibenclamida e a clorpropamida. Este efeito adverso pode ser minimizado se o tratamento for iniciado com a mínima dose eficaz e aumentando-a progressivamente em função da resposta. Para além disso, há diversos factores a ter em conta de modo a minimizar a ocorrência

de hipoglicemias. Entre eles destacam-se a ingestão de álcool que para além de ser um inibidor competitivo das sulfonilureias, também bloqueia a gluconeogénese (formação de glicose a partir de compostos não glicídicos). Se houver diminuição da função renal ou hepática, há aumento da semi-vida da sulfonilureia e conseqüentemente pode originar baixas de glicose não desejadas. Também o esforço físico intenso, a diminuição da ingestão de alimentos, bem como a toma de fármacos que desloquem as sulfonilureias das proteínas plasmáticas (salicilatos; fibratos; anticoagulantes e sulfonamidas) podem aumentar a acção hipoglicemiante.

Também o aumento de peso provocado pelo aumento da secreção de insulina que as sulfonilureias potenciam, pode ser um aspecto a ter em conta, principalmente nos doentes que são obesos.

A falta de selectividade nos receptores SUR pode levar a interacções com o coração e com os vasos sanguíneos, havendo alguns estudos que associam o uso de sulfonilureias com o aumento da mortalidade por doenças cardiovasculares. No entanto, há estudos contraditórios, pelo que este efeito secundário ainda não se encontra comprovado. [21; 24; 25]

6.2.3. Meglitinidas ou Glinidas

Estes fármacos também são conhecidos como secretagogos de insulina de acção rápida. É uma classe farmacológica nova, na qual existem actualmente dois fármacos: nateglinida e repaglinida. Porém, em Portugal, dispomos apenas da nateglinida. Ambas possuem tempos de meia-vida curtos, mas são quimicamente distintos. A acção da nateglinida é rapidamente reversível, tornando-se propícia para baixar a glicose pós-prandial. A repaglinida possui uma reversão mais lenta, levando a uma maior redução da glicemia em jejum. [26]

A nateglinida é um aminoácido derivado da fenilalanina e foi descoberta com base no conhecimento de que os aminoácidos estimulam a secreção de insulina. Por outro lado, a repaglinida é um ácido benzóico sintetizado a partir da parte não sulfonilureia da gliburida. [26]

As glinidas são particularmente úteis em pacientes com hiperglicemia pós-prandial, alergia às sulfonilureias ou insuficiência renal.

A eficácia dos secretogogos é, no entanto, efémera pois induzem gradualmente a falência da célula beta e a sua consequente ineficácia. [27]

6.2.3.1. Mecanismo de acção

Tanto a nateglinida como a repaglinida são conhecidas por se ligarem ao receptor SUR 1, num local distinto das sulfonilureias, e inibirem a actividade do canal K_{ATP} , embora a nateglinida o faça com menor afinidade do que a repaglinida, levando a que o tempo para fechar os canais K_{ATP} , bem como para abri-los, seja mais rápido com a nateglinida.

Apesar de se ligarem ao mesmo receptor, estes dois fármacos ligam-se em locais diferentes, sendo que a nateglinida interage com o local S1237 e a repaglinida se liga num local diferente, não havendo, contudo certezas de qual seja. [26]

Em monoterapia reduzem a glicemia pós-prandial e a HbA_{1c} , mas não existem estudos disponíveis sobre os seus efeitos a longo prazo, nas complicações e desfechos clínicos associados à diabetes. No entanto, normalmente são usadas em associação a outros hipoglicemiantes orais, devido à sua rápida acção pós-prandial. Portanto, não representam medicações de primeira linha no tratamento da diabetes tipo 2.

6.2.3.2. Farmacocinética

Ambos os fármacos são rapidamente absorvidos e atingem picos máximos em uma hora. A nateglinida possui uma semi-vida de 90 minutos, enquanto que a repaglinida são 60 minutos. Quando tomado antes das refeições, a absorção da nateglinida é acelerada pela ingestão de alimentos.

Em circulação, encontram-se 98% ligadas às proteínas plasmáticas.

A repaglinida é totalmente metabolizada pelo CYP3A4 em metabolitos que não contribuem para o efeito hipoglicemiante e são na sua maioria excretados nas fezes. Deste modo, fármacos que induzam o CYP3A4 podem levar ao aumento do metabolismo da repaglinida.

Em contrapartida, a nateglinida é predominantemente (84%) metabolizada via CYP2C9 (70%) e via CYP3A4 (30%) em metabolitos inactivos, que são excretados principalmente por via urinária. [26]

O início de acção da nateglinida é cerca de três vezes mais rápido que o da repaglinida.

6.2.3.3. Efeitos secundários

Como estes fármacos se encontram em circulação ligados a proteínas plasmáticas e são metabolizados por CYPs que estão implicados na metabolização da maioria dos fármacos, há um grande risco de interacção com outros fármacos vulgarmente usados na prática clínica. Assim, pode haver potenciação da acção secretagoga e levar à ocorrência de uma hipoglicemia, agravando o controlo metabólico. O álcool e os salicilatos, são exemplos de substâncias que podem potenciar o efeito hipoglicémico. [21]

Assim como acontece nas sulfonilureias, com a utilização das glinidas pode ocorrer aumento de peso no doente, por haver estimulação da produção de insulina.

6.2.4. Biguanidas

Segundo *Bailey et al*, já no início da época medieval, se utilizavam derivados da guanidina, precursora das biguanidas, no tratamento da DM 2, no entanto produzia uma elevada toxicidade gastrointestinal. [26]

Com a introdução das sulfonilureias na década de 50, o interesse nos hipoglicémiantes orais foi renovado e começaram-se a desenvolver estudos em torno das biguanidas (buformina, fenformina e metformina). Persistiu apenas a metformina, depois de décadas de experiências e de avaliação de perfil de segurança, por se comprovar que com a utilização das outras duas, havia um risco aumentado de acidose láctica. [21; 26; 27]

A experiência de longos anos comprovou a capacidade da metformina de reduzir o excesso de produção hepática de glicose (acção inibidora sobre a gluconeogénese e

glicogenólise hepática), reduzir a absorção da glicose intestinal e a insulinoresistência periférica. Estas experiências vieram a ser completadas pelos resultados favoráveis obtidos no UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study* - anteriormente referido), onde, para um mesmo controlo glicémico, obteve-se, no subgrupo dos obesos, redução significativa da mortalidade por diabetes e enfarte do miocárdio. [26; 27]

Para além dos efeitos supramencionados, a metformina melhora o perfil lipídico reduzindo os triglicéridos, os ácidos gordos livres e o colesterol LDL, aumentando ligeiramente o HDL. A ocorrência de hipoglicemias com este fármaco é praticamente nula.

A metformina é, desde 1959, usada no tratamento da DM 2 e é actualmente o antidiabético oral com maior prescrição. [25]

6.2.4.1. Mecanismo de acção

A forma como a metformina actua nos tecidos ainda não se encontra totalmente esclarecida, mas estudos reportam que activa o enzima AMPK (*AMP-activated protein kinase*) hepático e muscular,

provocando a inibição da Acetil Co-enzima A

Carboxilase (ACC) e promovendo a consequente oxidação dos ácidos gordos. Por outro lado, a activação da AMPK provoca um aumento de translocação de transportadores GLUT 4 para a membrana das células. [27; 28]

Segundo *Silva et al 2010* [27], a metformina exerce uma inibição concomitante do factor de transcrição SREBP-1 (responsável pela regulação dos genes que codificam

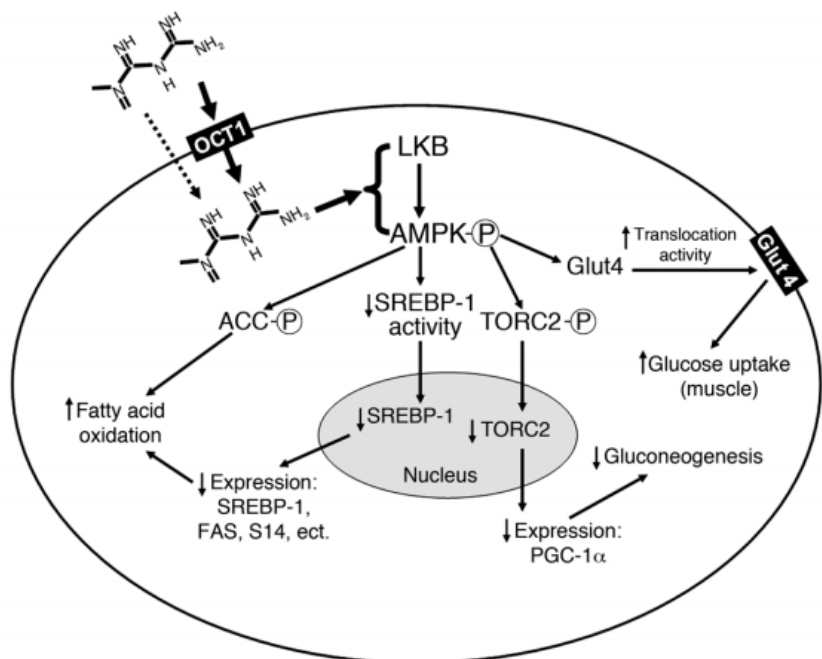


Figura 12 - Mecanismo de actuação da metformina nas células
Adaptado de Shu et al [37]

enzimas responsáveis pela biosíntese de esteróides) o que permite ainda reduzir a expressão de enzimas lipogénicas, a síntese de triglicéridos e esteatose hepática. Exerce também uma acção sensibilizadora dos transportadores intracelulares de insulina. [27]

Por outro lado, a metformina também ajuda a diminuir a velocidade de absorção de glicose no intestino.

Estes mecanismos resultam num controlo glicémico capaz de reduzir valores da HbA_{1c} entre 1,0-2,0% do valor pré-tratamento, promovendo a estabilização/perda de peso e a melhoria do perfil lipídico. [21]

6.2.4.2. Farmacocinética

A metformina é uma biguanida hidrofílica estável, o que faz com que a difusão passiva através das membranas seja baixa. A absorção no intestino é feita principalmente por transportadores designados PMAT (*Plasma membrane monoamine transporter*). A metformina é também substrato de diversos OCTs (*Organic Cation Transporters*) que transportam a metformina para a circulação e para o interior do fígado. [30] É eliminada por via renal, de forma inalterada, ao fim de 12h, pelo que a insuficiência renal se torna uma contra-indicação. Atinge uma concentração plasmática máxima 1-2 horas depois de uma dose oral.

Este fármaco não se liga a proteínas plasmáticas e os alimentos retardam levemente a sua absorção.

A metformina atravessa a placenta, pelo que não é recomendado o seu uso durante a gravidez.

6.2.4.3. Efeitos secundários

A possibilidade de ocorrência de acidose láctica é um efeito limitante particularmente quando associado a situações que a induzem e potenciam, razão pela qual o seu uso está contra-indicado em indivíduos com insuficiência renal, insuficiência hepática ou cardíaca, quadros infecciosos graves e abuso de bebidas alcoólicas. No entanto, com a metformina, este efeito secundário é considerado raro (3,3 por 100000 pessoas/ano). [25; 29]

Cerca de 7 % dos doentes apresentam diminuição da vitamina B12 e ácido fólico.

Associado à utilização deste fármaco, em 20-30% dos pacientes foram descritos transtornos gastrointestinais tais como: náuseas, vômitos, diarreia e anorexia. Está descrito também sensação de sabor metálico. Para minimizar estes efeitos, recomenda-se que se inicie o tratamento com doses baixas e se aumente gradualmente a dose, de modo a que o organismo se habitue à presença do fármaco.

6.2.5. Inibidores da α -glicosidade intestinal

Os inibidores da α -glicosidase estão disponíveis desde 1990, sendo a acarbose o seu único representante em Portugal. A acarbose é um pseudoglicossacarídeo obtido por métodos biotecnológicos a partir de fungos, conhecidos como actinomicetes.

A acarbose é um inibidor competitivo e reversível das α -glicosidases intestinais, o que conseqüentemente atrasa a absorção dos hidratos de carbono, reduzindo, desta forma, a elevação da glicemia pós-prandial e atenuando as concentrações de insulina.

A eficácia da acarbose em monoterapia nos doentes com DM2 tem sido consistentemente demonstrada no controlo da glicemia a longo (HbA_{1c}) quer a curto prazo. [25]

Uma vez que o mecanismo de acção da acarbose não é sistémico, esta possui um óptimo perfil de segurança.

Pode ser usada em monoterapia mas o uso da acarbose está preconizado para terapêutica combinada, para indivíduos diabéticos com valores elevados de glicemia pós-prandial, potenciando o efeito de outros fármacos. [27]

6.2.5.1. Mecanismo de acção

Após uma refeição, a α -amilase do intestino delgado hidrolisa polissacáridos complexos em oligossacarídeos, que são decompostos em açúcares simples pelas α -glicosidases. Ora a acarbose bloqueia competitivamente a α -glicosidases, dificultando a

clivagem dos oligossacáridos em monossacáridos, forma sob a qual são absorvidos a partir do lúmen intestinal. Desta forma, atrasa e reduz a absorção de monossacarídeos para a corrente sanguínea diminuindo os níveis de glicemia pós-prandial.

Devido ao seu mecanismo de acção competitivo, a acarbose deve ser tomada no início de cada refeição.

O efeito da acarbose é predominantemente entérico e na metade superior do intestino delgado, portanto pode haver alguma digestão de hidratos de carbono na parte inferior e no cólon, pelo que não induz aparecimento de hipoglicemias. [31]

6.2.5.2. Farmacocinética

Possui uma biodisponibilidade relativamente baixa (~2%). Uma vez que a acarbose actua localmente no trato gastrointestinal, esta baixa biodisponibilidade sistémica é ideal.

A acarbose possui um tempo de meia-vida de 2,8h e é metabolizada exclusivamente no interior do trato gastrointestinal, principalmente por bactérias intestinais e pelas enzimas digestivas. A fracção de acarbose que é absorvida intacta é quase totalmente excretada por via urinária.

6.2.5.3. Efeitos secundários

O atraso na digestão dos oligossacarídeos no intestino delgado aumenta o conteúdo de glúcidos no cólon, promovendo a fermentação bacteriana, resultando num aumento da produção de gases levando a flatulência, desconforto abdominal, meteorismo, dores e eventualmente diarreia.

A sua utilização está contra-indicada na presença de doença inflamatória intestinal, cólon irritável, doenças obstrutivas do intestino, assim como na insuficiência renal.

6.2.6. Tiazolidinedionas ou Glitazonas

Segundo *Taylor et al* [26], as tiazolidinedionas (TZD) foram descobertas por cientistas de Takeda (China), aquando da pesquisa de compostos antidislipídicos como os fibratos. Identificaram um composto da família das TZD, que mostrou potente acção hipolipemiante e que reduzia significativamente a glicemia em ratinhos diabéticos obesos. Em 1982, o primeiro fármaco desta classe a demonstrar benefícios foi a ciglitazona, tendo conseguido melhoria da hiperglicemia em modelos roedores com insulino-resistência. Porém, pelos seus efeitos tóxicos, não foi utilizada em humanos. [25; 26]

A primeira TZD a ser comercializada para o tratamento da DM2 foi a troglitazona em 1997, tendo sido retirada em 2000 devido a casos de hepatotoxicidade. As únicas TZDs que se encontravam comercializadas eram a rosiglitazona e a pioglitazona, mas recentemente, (Setembro de 2010) a EMA – Agência Europeia para o Medicamento - decidiu retirar do mercado a rosiglitazona com base em estudos que relacionavam o seu uso com o aumento do risco de doença isquémica cardíaca.

Esta classe de fármacos possui em comum um anel diona, que confere a sua actividade anti-hiperglicémica dependente da presença de insulina.

São conhecidas como “sensibilizadores externos”, por reduzirem os níveis de glicemia potenciando a sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina. [25; 27]

6.2.6.1. Mecanismo de acção

Estes fármacos funcionam como ligandos sintéticos dos receptores nucleares PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ). Após a activação destes receptores, é induzida uma mudança conformacional no receptor, a qual permite a ligação com o receptor do ácido retinóico (RXR) e recrutamento de um ou mais co-activadores. A interacção deste complexo heterodimérico com regiões específicas no DNA irá induzir a transcrição de genes relacionados com o metabolismo lipídico, glicídico e com a diferenciação celular (estímulo da diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos). Destes efeitos resultam o catabolismo dos triglicéridos séricos e a redução da quantidade de ácidos gordos livres, factos que promovem indirectamente a utilização de glicose pelas células.

A melhoria da insulino-resistência está relacionada com interferências das TZDs no tecido adiposo: diminui os ácidos gordos livres, aumenta o colesterol HDL entre 10 a 20% e reduz os níveis de triglicéridos plasmáticos. O estado inflamatório com elevação das citocinas como o TNF α (Factor de Necrose Tumoral α) está também associado à insulino-resistência. No entanto, as glitazonas também reduzem a secreção de TNF α e aumentam a concentração sérica de adiponectina, uma hormona secretada no tecido adiposo e que aumenta em circulação, com a perda de peso corporal e que influencia a captação de glicose, catabolismo lipídico, sensibilidade à insulina e protecção contra disfunção endotelial.

A insulino-resistência está ainda associada a um estado de hipercoagulabilidade que se caracteriza pelo aumento do fibrinogénio sérico e da produção do inibidor do plasmogénio tipo 1 (PAI-1) pelo tecido adiposo e células endoteliais. O tratamento com TZDs permite, igualmente, reduzir os níveis de PAI-1. [25; 26; 27; 31]

Para além da sua acção hipoglicemiante e estabilizadora do perfil lipídico, as tiazolidinedionas interferem em muitos outros processos metabólicos promovendo redução da excreção urinária de albumina e dos valores de tensão arterial.

6.2.6.2. Farmacocinética

As TZD são rapidamente absorvidas (ligeiramente atrasadas pela ingestão de alimentos) e o processo de metabolização ocorre predominantemente no fígado. A pioglitazona é metabolizada pelo CYP3A4 e CYP2C8 e a rosiglitazona pelo CYP2C8 maioritariamente. Os seus metabolitos são excretados pela bÍlis.

Possuem uma grande biodisponibilidade (~99%) e atingem uma concentração máxima plasmática uma hora após a administração do fármaco.

A semi-vida de eliminação das tiazolidinedionas é cerca de 3-4 horas.

Esta classe de medicamentos pode ser usada em monoterapia ou em terapia combinada com outros anti-diabéticos orais como a metformina e/ou sulfonilureias.

6.2.6.3. Efeitos secundários

Os efeitos adversos mais comuns associados as TZDs são o aumento de peso e a retenção de líquidos, com edema periférico e um risco duas vezes maior de insuficiência congestiva. O ganho de peso relaciona-se com o aumento da gordura corporal (adiposidade subcutânea) e com a retenção de líquidos. O edema surge por expansão do volume plasmático.

A propensão destes fármacos em promover a diminuição da excreção renal de sódio e água, com consequente sobrecarga hídrica e tendência para formação de edemas periféricos, são factores que potenciam o risco de uma descompensação cardíaca em indivíduos susceptíveis.

Pode haver redução da hemoglobina e do hematócrito no início do tratamento com estes fármacos e tal facto deve-se ao efeito de hemodiluição por aumento do volume plasmático.

Foram também relatados casos de hepatotoxicidade pelo que se aconselha monitorização das transaminases hepáticas. Tal facto, aliado ao elevado custo destes fármacos, faz com que não surjam na primeira linha de tratamento da DM2. [21; 25; 27]

6.2.7. Inibidores da dipeptidil-peptidase ou Gliptinas

Em indivíduos saudáveis, a administração oral de glicose produz um aumento da secreção de insulina que é superior ao obtido com a administração endovenosa de igual quantidade de glicose. Esta diferença denomina-se “efeito incretina” e deve-se, especialmente, à libertação pelo tracto gastrointestinal de hormonas capazes de potenciar a secreção da insulina de uma forma dependente da glicose. Este efeito incretina encontra-se diminuído nas pessoas com DM2.

Foram identificadas duas hormonas produzidas no tubo digestivo, as quais são responsáveis pela maior parte do efeito incretina: GIP (*Glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) e GLP-1 (*Glucagon-like peptide 1*), sendo esta última a que tem sido mais estudada e considerada o melhor alvo terapêutico. O GLP-1, hormona incretina que parece ter maior potencial terapêutico, inibe a libertação pós-prandial de glucagina e estimula a secreção de insulina de forma dependente de glicose. A nível celular, o GLP-1 estimula o crescimento e sobrevivência da célula β , reduzindo a

apoptose. Estimula também a síntese de glicogénio no fígado, músculos e tecido adiposo, reduz o fluxo de ácidos gordos livres e tem acções benéficas a nível do metabolismo ósseo e da função cardíaca, entre outras.

Apesar das acções benéficas supramencionadas, as hormonas incretinas possuem uma semi-vida relativamente curta (cerca de 2 minutos), sendo degradadas por uma protease – a DDP-4 (dipeptidil-peptidase-4). Deste modo, foram desenvolvidos os inibidores da DDP-4, com vista a prolongar o tempo de acção das hormonas incretinas. [25; 27; 31; 32]

6.2.7.1 Mecanismo de acção

As DDP-4 são moléculas que pertencem a uma família de proteínas presentes nas membranas celulares e que se expressam em muitos tecidos, nomeadamente nas células do sistema imunitário.

Os inibidores da DDP-4 são moléculas de pequena dimensão que potenciam a duração de acção e os efeitos das incretinas endógenas, para além de outros efeitos anteriormente referidos. Trata-se de fármacos relativamente recentes, pelo que a sua segurança a longo prazo ainda não está estabelecida.

A sitagliptina é um inibidor altamente selectivo da DDP-4 que foi aprovado pela FDA em 2006. Pode ser usado em monoterapia ou em combinação com metformina ou com glitazona.

A vildagliptina é outro inibidor da DPP-4 que prolonga a actividade do GLP-1 endógeno. Está aprovada para o tratamento da DM tipo 2 em monoterapia e em combinação com metformina, sulfonilureias e/ou glitazonas. Estudos demonstram que é eficaz quando usada em monoterapia, com reduções da HA1c de 0,5% a 0,9%. [31; 32]

Em 2009 foi aprovado o mais recente fármaco desta classe, a saxagliptina. O facto de constituir uma promissora classe de antidiabéticos fez com que muitas empresas investissem no seu desenvolvimento, assim não será de estranhar que num futuro próximo sejam aprovados novos fármacos desta classe. [31; 32; 33]

6.2.7.2. Farmacocinética

A sitagliptina é rapidamente absorvida, tendo o pico de concentração máxima entre 1 a 4 horas após a sua administração. A biodisponibilidade absoluta da sitagliptina é de aproximadamente 87 % e possui uma semi-vida de aproximadamente 12 horas. É principalmente eliminada sob forma inalterada na urina, sendo que o metabolismo é uma via de menor importância. Cerca de 79 % da sitagliptina é excretada sob forma inalterada na urina. Os estudos *in vitro* indicaram que a principal enzima responsável pelo limitado metabolismo da sitagliptina foi o CYP3A4, com contribuição do CYP2C8.

A sitagliptina é um substrato do transportador de aniões orgânicos humano 3 (hOAT-3), o qual pode estar envolvido na eliminação renal da sitagliptina.

A vildagliptina é rapidamente absorvida, com um pico de concentração máxima 1,75 horas após administração oral, e possui uma biodisponibilidade oral de 85%. Em circulação pode ligar-se às proteínas plasmáticas, mas essa ligação é baixa (9,3%). O seu tempo de meia-vida é 2,8 horas e eliminada principalmente por via urinária, após metabolização. Segundo *He et al 2009* [33], a DPP-4 contribui parcialmente para a hidrólise da vildagliptina conforme demonstrado num estudo *in vivo* usando ratos com a DPP-4 deficiente. [33]

Por outro lado, a saxagliptina é metabolizada pelo CYP3A4/5 e origina um metabolito também ele inibidor da DPP-4, possuindo metade da potência da saxagliptina. O pico de concentração máxima é 2h para a saxagliptina e 4 horas para o seu metabolito, após administração. A saxagliptina é eliminada por ambas as vias: renal e hepática; a meia-vida plasmática para saxagliptina e seu metabolito activo será de 2,5 e 3,1 horas, respectivamente.

6.2.7.3. Efeitos secundários

Esta terapêutica está teoricamente isenta de efeitos secundários. No entanto, já foram relatados alguns transtornos gastrointestinais, como náuseas e vômitos, sendo no entanto sintomas pouco frequentes.

6.2.8. Novos Fármacos no tratamento da DM2

A terapêutica da diabetes tem conhecido um progresso notável com surgimento de novas classes de fármacos e aposta em novos alvos terapêuticos. As limitações das terapêuticas convencionais, o aumento da prevalência, juntamente com a exigência do controlo metabólico e redução dos factores de risco e efeitos secundários, têm constituído um estímulo à investigação nesta área.

A grande maioria das novas apostas terapêuticas dirige-se para a DM2, uma patologia que se, infelizmente, se encontra em crescimento e onde industrias farmacêuticas prevêem um investimento rentável.

6.2.8.1. Miméticos da incretina

Ainda com base no efeito incretina, foram desenvolvidos miméticos da incretina, que envolve os agonistas ou análogos do GLP-1. Apesar de haver diversos fármacos em desenvolvimento, o único disponível é a **exanatida**, aprovado pela FDA em 2005, como terapêutica da DM2 em doentes que estejam a fazer metformina e/ou sulfonilureia. É análogo sintético da exendina-4, um peptídeo que se liga e activa o receptor da GLP-1. O GLP-1 aumenta a função das células β em doentes com DM2.

A terapêutica com exanatida implica duas administrações subcutâneas diárias e tende a provocar efeitos gastrointestinais em 30 a 45 % dos pacientes (náuseas, vômitos, diarreia), os quais poderão ser, em parte, responsáveis pela redução ponderal de 2 a 3 kg em seis meses. Estes efeitos, no entanto, tendem a atenuar-se com a progressiva utilização do fármaco.

A **liraglutida** é outra molécula deste grupo, em fase muito adiantada de estudos. Trata-se em análogo do GLP-1, parcialmente resistente à DPP-4, e possui em estrutura que lhe facilita a sua ligação à albumina. Possui uma semi-vida de 10-12 horas, o que permite uma única administração diária.

Em estudos *in vitro* e em ratos, exhibe efeitos benéficos nas células β , semelhantes aos observados com o GLP-1 nativo.

De referir também a **taspoglutida**, um análogo do GLP-1, em que os aminoácidos nas posições 8 e 35 foram substituídos por ácido aminoisobutírico, de forma a evitar a degradação pela DPP-4 e proteases, surgindo numa formulação com base de zinco, o que poderá permitir a administração semanal. [25; 27; 31; 32]

6.2.8.2. Agonistas da amilina

A amilina é uma hormona produzida pelas células β co-segregada com a insulina, em resposta às refeições. Assim como a insulina, a amilina também se encontra ausente nos diabéticos tipo 1. A acção destas duas hormonas é complementar, cabendo à amilina a função de modular a velocidade de influxo de glicose para o interior da célula no período pós-prandial; inibir a secreção pós-prandial de glucagina, aumenta a saciedade e reduz a ingestão de alimentos.

O **pramlintide** é um análogo sintético da amilina, produzindo os mesmos efeitos fisiológicos e de forma equipotente, mas ao contrário da hormona endógena não tem propensão para agregação em partículas insolúveis. Têm um efeito anti-hiperglicémico e não hipoglicemiante, reduzindo os valores de glicemia pós-prandial para intervalos fisiológicos. Foi aprovado pela FDA em 2005, e é administrado por via subcutânea antes das refeições, em associação à terapêutica com insulina regular ou com análogos de acção rápida.

Os efeitos adversos mais comuns são a nível do trato gastrointestinal, com 30% dos pacientes a referirem náuseas e diarreia que tendem a reduzir-se ao longo do tratamento. [25; 27; 31]

6.2.8.3. Inibidores da reabsorção renal de glicose

Recentemente, as atenções também se têm focado em utilizar a glicosúria como forma de redução glicémica, uma ideia vinda já do séc. XIX, no qual utilizavam **florizina** (obtida da casca das macieiras). Este composto funciona como inibidor do transporte de glicose a nível renal e intestinal, sendo inibidor competitivo dos SGLT-1 e 2 (*Sodium-dependent GLucose Transporters*), principais responsáveis pela reabsorção renal da glicose. O SGLT-1 também é encontrado no intestino e outros tecidos, enquanto que o SGLT-2, expressa-se exclusivamente no túbulo proximal do nefrónio. No entanto, a florizina apresenta importantes limitações, como provocar malabsorção de glicose e galactose e ter como metabolito a floretina, que inibe o GLUT-1 e consequentemente interfere com a captação da glicose em diversos tecidos.

Assim, a investigação tem evoluído no sentido de se obterem compostos mais selectivos para o SGLT-2, como é o caso da **sergliflozina**, **remogliflozina** e da **dapagliflozina**.

Este tipo de moléculas poderá ter a vantagem de promover a redução de glicose sem aumento de peso e sem ocorrer hipoglicemias. O aumento da eliminação de sódio semelhante ao obtido com as tiazidas (diurético) será também uma vantagem, visto que contribui para uma eventual redução da tensão arterial.

6.2.8.4. Agonistas dos receptores PPAR α/γ

A acção concomitante nos receptores α e γ , permite actuar a nível lipídico e glicémico, considerando-se uma aposta promissora no tratamento da diabetes. Esta acção simultânea nos receptores origina uma redução da resistência à insulina, optimização do perfil lipídico e redução do peso corporal, característica não presente nas glitazonas.

Os primeiros estudos realizados com estes fármacos documentaram diminuição do valor da HbA_{1c} entre 1,05-1,23%, bem como um decréscimo nos triglicéridos, do colesterol LDL e aumento no colesterol HDL. O **Muraglitazar**, um agonista dos receptores α e γ , completou a 3^a fase de ensaios clínicos, revelando uma boa tolerância. No entanto, foram publicados estudos que associam este fármaco a um aumento na incidência de eventos cardiovasculares, tendo sido interrompido o seu desenvolvimento em 2006. [35]

7. Farmacogenómica e a terapêutica anti-diabética oral

É um facto aceite actualmente, que a eficácia de determinados fármacos varia de indivíduo para indivíduo, dependendo, em parte, da variação dos genes que codificam as proteínas alvos ou enzimas metabolizadoras. Normalmente, durante a prescrição de um fármaco, não se costuma ter em conta as diferenças inter-individuais relacionadas com factores genéticos e que podem interferir tanto na eficácia como na toxicidade dos fármacos.

Estima-se que somente um terço dos indivíduos obtém benefícios terapêuticos a partir de medicamentos prescritos, enquanto em dois terços, o medicamento não actua como esperado ou é pouco tolerado. Nesta variação inter-individual de resposta à

terapêutica, podem contribuir diferentes factores como a idade, o sexo, interacções com fármacos ou alimentos, e factores genéticos. [5; 6; 35]

Assim surge a farmacogenómica, que é definida como o estudo da expressão de genes relevantes na susceptibilidade a doenças, bem como na resposta a fármacos a nível celular, tecidual, individual ou populacional. [35]

Nos últimos anos, tem havido um crescente interesse na descoberta de explicações genéticas para os mecanismos etiológicos pelo qual a DM2 se desenvolve e quais os mecanismos para que exista variabilidade na resposta à terapia padrão.

Segundo Vella, A.^[36], nenhuma das variantes envolvidas na patogénese da diabetes parece afectar o metabolismo ou o transporte dos fármacos até ao local de acção. Deste modo, a investigação sobre quais serão os genes envolvidos e qual a respectiva variação genética poderão fornecer respostas e consequentemente, soluções para reduzir a morbilidade e mortalidade e melhorar a qualidade de vida dos doentes com DM2. [5; 36]

Seguem-se algumas evidências obtidas em diversos estudos, as quais, poderão permitir compreender os mistérios por detrás da falta de eficácia terapêutica que, por vezes, é observada na prática clínica.

7.1. Polimorfismos nos transportadores de influxo

Até há pouco tempo, os estudos de farmacocinética têm-se centrado, principalmente, nas enzimas metabolizadoras. No entanto, torna-se cada vez mais claro que os transportadores de membrana também são determinantes importantes da farmacocinética dos fármacos.

Está descrito que a metformina é um substrato dos OCTs (*organic cation transporter*), incluindo OCT1 e OCT2, transportadores de influxo expressos maioritariamente no fígado e rim, respectivamente.

Em vários estudos foram relatados numerosos polimorfismos no OCT1, que reduzem o transporte de metformina para o interior das células. *Shu et al*, referem que os polimorfismos de OCT1 são comuns em humanos, sendo que, por exemplo, a frequência do alelo OCT1-420del é 19% e 5% em caucasianos e afro-americanos respectivamente e a frequência de OCT1-R61C em caucasianos é 7,2%. Assim, a

captação celular de metformina e conseqüentemente, a eficácia do tratamento poderá depender deste transportador. [37] De modo a perceber o papel do OCT1 no tratamento com metformina, *Shu et al*, usaram um ratinho OCT1 *knock-out* (*OCT1*^{-/-}). Como era esperado a entrada para os hepatócitos dos ratinhos foi significativamente menor (3,4 vezes; $P < 0.0001$) nas células *OCT1*^{-/-}, quando comparado com as células com o alelo OCT1 funcional (*OCT1*^{+/-} e *OCT1*^{+/+}) (fig. 13A). Por outro lado, verificaram também que a fosforilação de AMPK e da ACC pela metformina era substancialmente reduzida nos hepatócitos *OCT1*^{-/-} (fig. 13B). Apurando o papel do OCT1 na farmacocinética da metformina, *Shu et al*, observaram, após a administração de 15 mg/kg por via oral, que as concentrações plasmáticas de metformina eram similares no ratinho *OCT*^{-/-} e no ratinho wild-type. [37] Contudo, a sua acumulação hepática era significativamente maior no ratinho wild-type (4,2 vezes; $P < 0,001$; 1 hora após a administração da dose) (fig. 13C)

Ainda no mesmo estudo, pôde-se concluir que a metformina suprimiu a produção de glicose pela estimulação da glucagina, nos hepatócitos wild-type de ratinho (30 % de supressão, $P < 0,001$), porém não suprimiu nos hepatócitos *OCT*^{-/-} (fig. 13D).

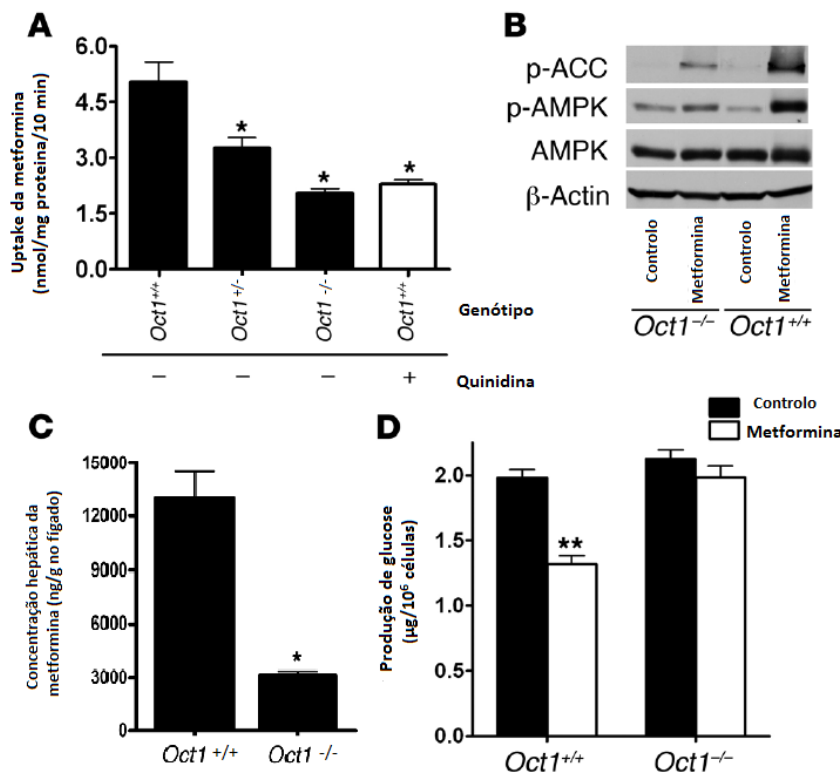


Figura 13- Efeito da deleção do OCT1 nos hepatócitos dos ratinhos

(A) O transporte de metformina reduziu substancialmente nos hepatócitos de ratinho com OCT knockout (*OCT1*^{-/-}). Com a adição de quinidina (um conhecido inibidor do OCT) ao alelo OCT normal (*OCT1*^{+/+}) obtiveram-se resultados similares aos do genótipo knockout. (B) No ratinho *OCT1*^{-/-} obteve-se uma menor fosforilação do AMPK e da ACC por ação da metformina. (C) Acumulação de metformina foi muito superior nos ratinhos wild type do que nos knockout. * $P < 0.001$ versus *OCT1*. (D) A metformina suprimiu a produção de glicose (gluconeogénese) no hepatócitos com OCT funcional (*OCT1*^{+/+}). Adaptado de Shu et al. [37]

De modo a aprofundar os estudos celulares, *Shu et al*, ainda realizaram um estudo clínico em voluntários saudáveis com diferentes genótipos OCT1, onde se focaram principalmente em quatro variantes OCT1: R61C, G410S, 420del, e G465R, os quais reduzem a função deste transportador.

Observaram similares níveis de glicose plasmática e áreas sob a curva (AUC)

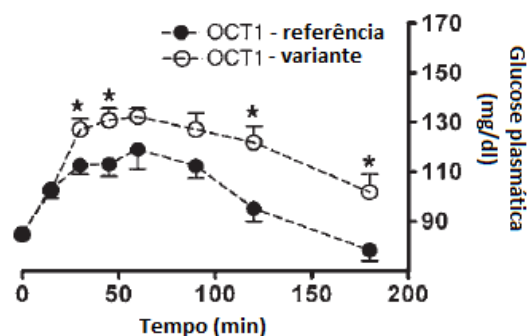
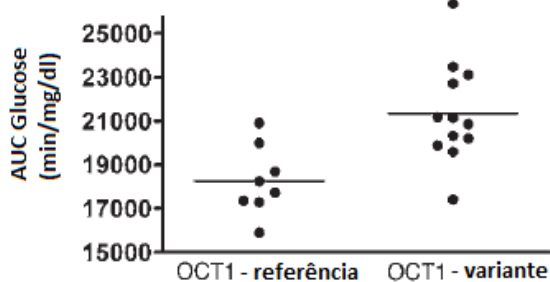


Figura 14 - Área sob a curva da glicose para indivíduos com OCT de referência e para a variante; Curva de concentração plasmática da glicose vs tempo após tratamento com metformina Adaptado de Shu et al [37]

após a realização da PTGO em voluntários portadores de alelos OCT1 de referência e em portadores de polimorfismos com redução da função do OCT1 (AUC: $18,200 \pm 1,600$ versus $21,300 \pm 2,290$ min/mg/dl; $P = 0.004$, fig. 14). Por outro

lado, após o tratamento com metformina, os voluntários portadores de polimorfismos demonstravam níveis significativamente mais altos de glicose plasmática, para os pontos de amostragem durante os 180 minutos da PTGO, do que os indivíduos que possuíam os alelos de referência OCT1.

Após análise destes resultados, verifica-se que os polimorfismos no transportador OCT1 modulam a resposta

celular e clínica à metformina, podendo-se constatar assim, o importante papel que estes transportadores possuem para a eficácia do tratamento com este fármaco.

Num outro estudo desenvolvido por *Wang et al*, observou-se que o OCT1 mediava o principal efeito adverso da metformina, a acidose láctica no fígado de ratinho. [38] Compararam o aumento da concentração de lactato no sangue em ratinhos wild-type e OCT1 (-/-), quando a metformina era administrada por perfusão constante (150 mg/h/kg). Essa concentração era 2,5 vezes superior em ratinhos wild-type do que nos variantes, mas essa concentração não era estatisticamente significativa. Posteriormente, e após sacrifício dos ratinhos, verificaram a concentração de metformina no fígado e musculo esquelético. Em contraste à significativa redução da concentração do fármaco no fígado do ratinho OCT1-/-, no músculo a concentração era

similar em ambos os ratinhos. Esta diferença, também observada por *Shu et al*, sugere que o transporte para o interior das células do músculo-esquelético poderá envolver um outro transportador. [38]

Os polimorfismos conhecidos no transportador

OCT1 estão geralmente associados a uma diminuição da função destes transportadores.

Todavia, *Shu et al* [39], descobriram um polimorfismo (OCT1-S14F) o qual exibiu um aumento de transporte de substratos (Fig.15) e associou-se a uma maior probabilidade de aparecimento de acidose láctica após a toma de metformina. No entanto, *Choi et al* [40], relataram que com a utilização da metformina como substrato, o transporte para os hepatócitos seria menor. Tal diferença, dependeria então, do substrato analisado.

Como anteriormente referido, o OCT2 é um transportador da metformina da corrente sanguínea para os rins, onde é excretada. Esta proteína é codificada pelo gene *SLC22A2*. Em vários estudos foi reportada a existência de três SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*): T199I, T201M e A270S no gene *SLC22A2*, os quais conseqüentemente reduzem o transporte de metformina, aumentando a sua concentração no plasma e diminuindo a sua clearance renal, quando comparado com o genótipo de referência. [40] No entanto, *Choi et al* [40], referem que será necessário proceder à realização de mais estudos em populações diabéticas e com uma maior amostragem, para se poder avaliar o impacto clínico de polimorfismos genéticos no gene *SLC22A2* sobre o efeito terapêutico e reacções adversas no tratamento com metformina.

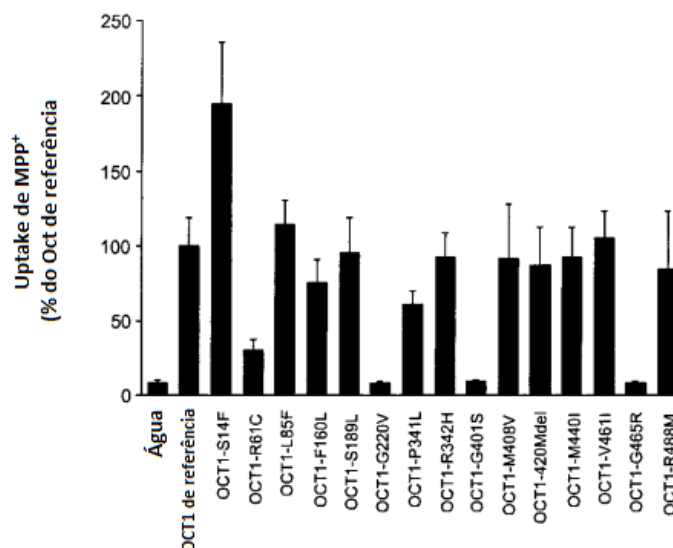
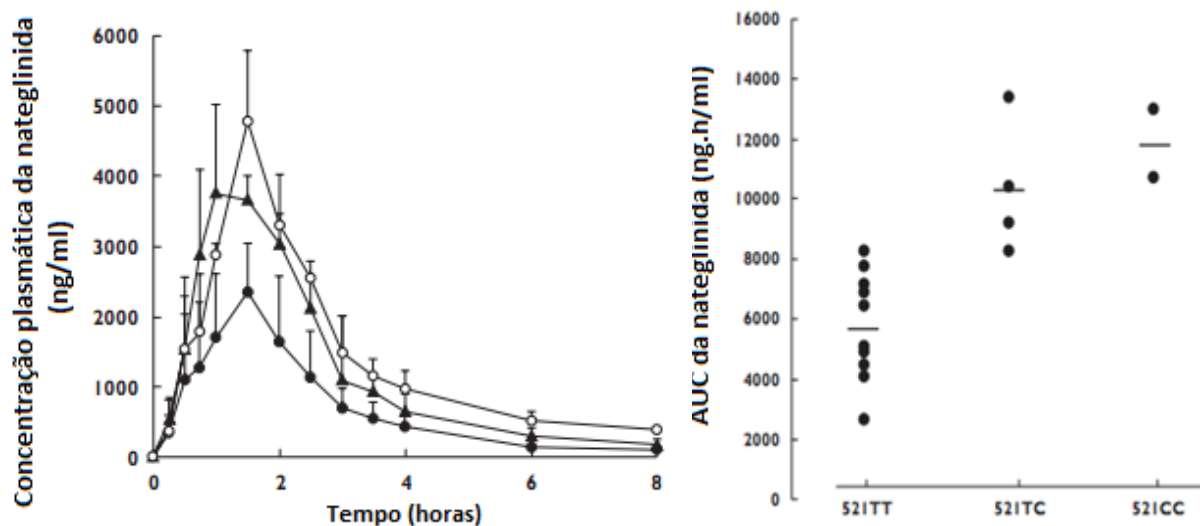


Figura 15- Caracterização funcional de variantes do OCT1

MPP⁺ é um conhecido substrato da proteína OCT1. Adaptado de *Shu et al*. [39]

Polimorfismos no gene *SLCO1B1* também poderão estar relacionados com alterações na resposta terapêutica. Este gene codifica o transportador OATP (*Organic anion transporting polypeptide*), que transporta, entre outros fármacos, as glinidas para o interior do fígado. Está relatado por *Zhang et al* [47], que polimorfismos genéticos no gene *SLCO1B1* causam uma diminuição da actividade transportadora, tanto *in vitro*



como *in vivo*. O SNP 521T>C (Val174Ala) possui uma elevada frequência entre a população Chinesa (cerca de 14%), o que levou *Zhang et al* a estudarem o impacto deste polimorfismo na terapêutica com nateglinida. Os resultados mostraram que os indivíduos heterozigotas (521 TC) e os homozigotas para o polimorfismo (521 CC) possuíam elevados níveis significativos (83% e 76%, respectivamente) de nateglinida no plasma, quando comparado com o genótipo de referência (521 TT). O tempo de meia vida da nateglinida foi 78% mais longa nos indivíduos com o genótipo CC do que com o genótipo TT ($p=0,036$). Por fim, a AUC deste fármaco nos portadores do alelo C (521 TC e 521 CC) foi significativamente mais elevada (82% e 108%) do que nos homozigotas de referência (fig.16). Concludentemente, estes resultados sugerem que o polimorfismo 521T>C poderá possuir um significativo impacto na variabilidade inter-individual na resposta terapêutica à nateglinida, sendo necessários mais estudos para conferir o mesmo.

7.2. Variações nos alvos terapêuticos

Uma outra causa para a ocorrência de alterações não esperadas durante a terapêutica antidiabética é a presença de polimorfismos nos alvos terapêuticos. Um caso bem estudado é a influência de mutações no receptor SUR1 no tratamento com sulfonilureias. O canal K_{ATP} é formado por quatro subunidades SUR1 e quatro Kir6.2 (*Inward-rectifier potassium ion channel*) que é um retificador interno de íons potássio que forma o poro do canal. O receptor SUR1 é codificado pelo gene *ABCC8* (*ATP-binding cassette*, subfamília C, membro 8) e o Kir6.2 pelo gene *KCNJ11*. Foi relatado que um polimorfismo no exão 33 do gene *ABCC8*, nomeadamente, Ser1369Ala (T>G), se encontra associado a diferentes respostas às sulfonilureias, encontrando-se descrito o genótipo Ala/Ala está relacionado com diminuição da secreção de insulina. [42]

Zhang *et al* [42], avaliaram os efeitos do polimorfismo Ser1369Ala na resposta à glicazida (40 mg, 2x/dia, durante 8 semanas) em 115 pacientes com DM2. Constataram que ocorreu uma maior diminuição na HbA_{1c} nos portadores do alelo Ala (-1,6%),

Tabela 3-Associação do polimorfismo Ser1369Ala com a percentagem diminuída de glicose e de HbA1C após 8 semanas de tratamento com glicazida

Amostra composta por coorte 1 e 2. **FPG**- Glucose plasmática em jejum; **2-h plasma glucose**- Glucose medida 2 horas após a PTGO; **A1C**- HbA_{1c} (%). Feng *et al* [43]

Outcome phenotype	Genotype	n	Baseline	Day 57	Decrease (%)	Regression, β (Se)*	P
FPG (mmol/l)	Ser/Ser	363	11.1 \pm 2.9	7.9 \pm 2.4	26.1 \pm 20.2	—	—
	Ser/Ala	562	11.0 \pm 2.9	7.6 \pm 2.0	27.9 \pm 18.9	2.8 (1.6)	0.076
	Ala/Ala	224	11.5 \pm 3.3	7.6 \pm 2.5	31.6 \pm 19.8	7.7 (1.9)	<0.001
2-h plasma glucose (mmol/l)	Ser/Ser	269	18.9 \pm 4.7	15.2 \pm 5.9	22.3 \pm 22.8	—	—
	Ser/Ala	404	18.4 \pm 4.7	14.0 \pm 4.1	23.3 \pm 23.4	10.8 (3.3)	0.001
	Ala/Ala	157	18.8 \pm 4.4	13.9 \pm 4.4	27.6 \pm 20.3	11.9 (4.1)	0.003
A1C (%)	Ser/Ser	151	8.4 \pm 1.9	7.0 \pm 1.5	14.2 \pm 17.6	—	—
	Ser/Ala	251	8.3 \pm 2.0	6.8 \pm 1.2	15.8 \pm 15.3	1.9 (1.4)	0.195
	Ala/Ala	106	8.7 \pm 2.0	7.0 \pm 1.4	17.4 \pm 13.5	3.5 (1.8)	0.060

quando comparado com os homocigotas Ser/Ser (-0,76%; p=0,044). Os autores colocaram então a hipótese de que o alelo Ala, conferia hipersensibilidade ao tratamento com sulfonilureias, resultando numa eficaz redução nos níveis de HbA_{1c}. Também Feng *et al* [43], estudaram o efeito deste polimorfismo e comprovaram a sua influência nesta terapêutica. Acompanharam 1268 indivíduos, durante 8 semanas, em dois coortes em hospitais com diferente localização geográfica, em que administravam 40 mg de glicazida, duas vezes por dia.

Em ambos os coortes, os pacientes com os genótipos Ser/Ala e Ala/Ala diminuíram em 2,8% e 7,7%, respectivamente, os níveis de glicose plasmática em jejum (Tabela 3). A diminuição nos níveis de glicose após a PTGO também foi detectada nos portadores do polimorfismo, sendo de 10,8% para o genótipo Ser/Ala e 11,9% para o Ala/Ala, quando comparados com o genótipo wild-type (Ser/Ser).

Zhang et al ^[42], referem que embora o polimorfismo Ser1369Ala seja missense (codificação de um aminoácido diferente do normal), a sua influência na função do SUR1 ainda permanece incerta devido ao escasso tempo deste estudo e a vários estudos discrepantes. *Florez et al* ^[44], relataram que os portadores Ala/Ala possuem uma secreção de insulina significativamente mais baixa quando comparado com portadores do genótipo Ser/Ser, em indivíduos com fraca tolerância à glicose. No entanto noutros estudos, incluindo o de *Zhang et al*, não foi encontrada nenhuma associação entre o genótipo Ser1369Ala variante e a secreção de insulina em indivíduos não diabéticos. Apesar destas discrepâncias, *Zhang et al*, referem que esta variação genética pode ser significativamente determinante na resposta a hipoglicémicos orais.

Uma mutação que provoque um ganho de função nos genes ABCC8 e KCNJ11 foi associada ao desenvolvimento de diabetes mellitus neonatal, pois provoca um estado de abertura do canal K_{ATP} e conseqüentemente promove uma hiper-polarização da membrana e uma deficiente libertação de insulina. Por outro lado, também já foram referidas mutações nestes mesmos genes, que provocam perda de função e conseqüentemente promovem o encerramento do canal K_{ATP} que leva a uma hipersecreção de insulina, ao qual está associada com a hiperinsulinémia e hipoglicémia na infância. [42]

Relativamente ao gene KCNJ11, o polimorfismo mais estudado tem sido o Glu23Lys (E23K) que se encontra descrito como um alelo de risco para o aparecimento de DM2. Vários estudos demonstraram *in vitro* que a variante alélica K23 se encontrava associada com a hiperactividade do canal K_{ATP} , ou seja, diminuição da actividade inibitória sobre o canal e noutros estudos, a variante alélica é associada com a diminuição da secreção de insulina em humanos. [42] *Sesti et al* ^[45], investigaram se a variante E23K se associava com o aumento do risco de falha terapêutica secundária com sulfonilureias em pacientes com DM2. Foram estudados 525 caucasianos com DM2 que era tratados com 15 mg/dia de glibenclamida. Desses pacientes 202 (38%) eram E23E

homozigotas, 270 (51,4%) eram heterozigotas (E23K) e 10,1% eram K23K homozigotas, estando as frequências alélicas em equilíbrio Hardy-Weinberg.

Verificaram que os portadores do alelo K possuíam os níveis de glicose plasmática em jejum elevados ($p=0,0001$) e que a frequência do alelo K23 era 66,8%

Tabela 4- Características clínicas e bioquímicas do estudo da população de acordo com os genótipos Kir6.2
Sesti et al [45]

	Patients without secondary failure				P^a	P^b (E/E vs. E/K + K/K)	Patients with secondary failure				P^a	P^b (E/E vs. E/K + K/K)
	All	E/E	E/K	K/K			All	E/E	E/K	K/K		
n (M/F)	160/157	70/63	74/80	16/14	0.70	0.51	108/100	39/30	58/58	11/12	0.63	0.35
Age, yr	61 ± 11	63 ± 11	60 ± 10	60 ± 12	0.08	0.03	64 ± 9 ^f	65 ± 8	64 ± 10	63 ± 9	0.46	0.27
Age at diagnosis, yr	53 ± 11	55 ± 11	52 ± 11	52 ± 12	0.09	0.03	47 ± 10 ^d	48 ± 10	47 ± 10	47 ± 12	0.82	0.53
Duration of diabetes, yr	8 ± 8	8 ± 8	8 ± 8	8 ± 7	0.89	0.75	17 ± 8 ^d	18 ± 8	17 ± 8	15 ± 7	0.21	0.41
Duration of therapy with oral agents before failure, yr							12 ± 7	14 ± 7	11 ± 6	10 ± 9	0.26	0.11
BMI, kg/m ²	30.0 ± 5.4	29.6 ± 5.0	30.3 ± 5.8	30.4 ± 5.4	0.47	0.22	29.8 ± 5.4	29.7 ± 5.0	29.9 ± 5.7	29.8 ± 5.0	0.97	0.85
Fasting glucose, mg/dl	150 ± 55	138 ± 51	155 ± 52	171 ± 60	0.002	0.0001	199 ± 82 ^d	208 ± 77	199 ± 88	177 ± 61	0.31	0.29
Hemoglobin A1c, %	7.5 ± 1.5	7.3 ± 1.4	7.7 ± 1.5	7.8 ± 1.4	0.04	0.01	8.4 ± 2.0 ^f	8.6 ± 1.7	8.3 ± 2.3	8.2 ± 1.7	0.76	0.47
Total cholesterol, mg/dl	204 ± 45	205 ± 46	201 ± 40	215 ± 57	0.29	0.76	202 ± 42	216 ± 37	195 ± 40	197 ± 58	0.004	0.001
HDL cholesterol, mg/dl	46 ± 15	48 ± 18	45 ± 11	48 ± 15	0.50	0.37	44 ± 14	46 ± 18	43 ± 11	44 ± 14	0.69	0.41
Triglycerides, mg/dl	164 ± 108	160 ± 108	163 ± 110	183 ± 101	0.59	0.59	156 ± 82	166 ± 85	154 ± 83	143 ± 67	0.38	0.19

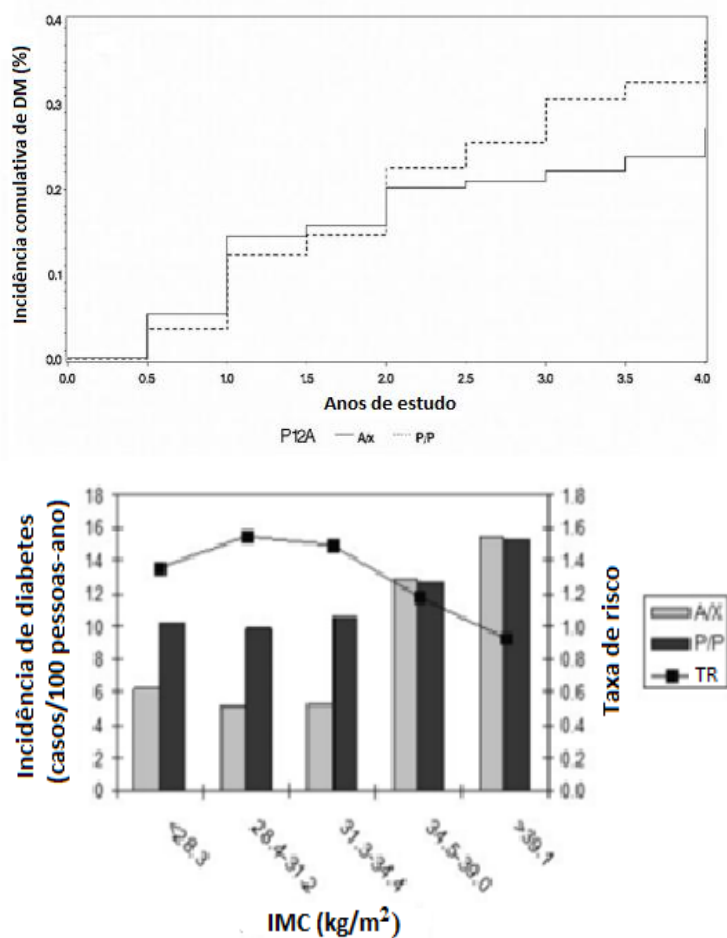
nos pacientes com falha no tratamento comparado com 58% que não possuíam falham (tabela 4). Os autores salientam então, que o risco relativo de falha terapêutica secundária com sulfonilureias nos portadores do alelo K é de 1,45 quando comparado com os E23E homozigotas.

Este estudo suporta a ideia de que a variante E23K poderá influenciar a resposta às sulfonilureias. No entanto, *Sesti et al*, referem, uma vez mais, que existem estudos (UKPDS) em que a relação da variante com a falha terapêutica não é significativa, o que os autores justificam com a existência de divergências entre os estudos disponíveis, tais como: o tempo de duração da terapia oral antes da análise, o tipo de sulfonilureia e as características clínicas dos pacientes.

É de salientar também, que existem estudos em que se demonstra uma forte ligação do polimorfismo E23K com o Ser1369Ala, ou seja, a maioria dos portadores de uma mutação também transportam a outra. [42; 46]

Uma outra mutação frequente na população (12% a 15%) é a substituição de uma prolina por uma alanina no codão 12 (P12A) do gene PPPAR-G, a qual, apesar de alguma discordância e contradições, é associada a um aumento do risco de desenvolver DM2. Sendo também esta proteína parte do alvo terapêutico das TZDs, a variante P12A poderá afectar também a resposta ao tratamento. [6; 41] Para confirmar os efeitos do polimorfismo P12A, *Florez et al* ^[41], analisaram 585 pessoas incluídas no programa de prevenção da diabetes que tomavam diariamente 400 mg de troglitazona. Verificaram

uma protecção modesta contra a DM2, conferida pela alanina (fig.17), mas não



detectaram qualquer efeito significativo do genótipo PPARγ P12A em resposta à troglitazona. Por outro, ao relacionarem o risco de diabetes aliado à presença do polimorfismo P12A com o índice de massa corporal (IMC) dos indivíduos, notaram uma interação significativa da presença da variante com o IMC, onde o efeito protector da variante alanina para a propensão da diabetes, parecia desaparecer a IMC superiores a 34,5 kg/m² (fig.17).

Figura 17 – Relação entre a incidência de Diabetes Mellitus e genótipo PPARγ P12A; Interação do IMC com polimorfismo P12A

Linha contínua: A/x; Linha tracejada: P/P; TR: (P/P vs. A/X); Adaptado de Florez et al [41]

Ainda relacionado com o polimorfismo P12A, Aquilante, C. [6], desenvolveu

um estudo em que relaciona o papel desta variante com o edema induzido pelas TZDs, sendo o único estudo até a data que faz esta associação. Os dados deste estudo mostram que 4,4 vezes menos risco de edema em participantes portadores do genótipo P12P, quando comparados com os portadores do alelo Ala12. [6]

O IRS-1 (Insulin Receptor Substrate) é uma proteína importante na transdução de sinal que medeia os efeitos metabólicos da insulina. Um comum polimorfismo Gly972Arg, no gene *IRS-1* está associado com o aumento do risco de DM2. Está também relatado, que possuir o alelo Arg está relacionado com a diminuição da secreção da insulina, estimulada pela glicose, e à diminuição da resposta da insulina às sulfonilureias. [42] Sesti et al [55], investigaram se o polimorfismo Gly972Arg no gene *IRS-1*, se associava com o aumento do risco de falhar do tratamento com sulfonilureias nos doentes com DM2 (n=477). Verificaram que os portadores do alelo Arg972

possuíam 2,1 vezes mais risco de falha terapêutica do que indivíduos wild-type ($p=0.016$). Este estudo permitiu suportar a ideia de que polimorfismos no gene *IRS-1* podem influenciar a variabilidade na resposta às sulfonilureias, representando assim um exemplo de farmacogenética na DM2.

7.3. Variações nos enzimas que metabolizam os fármacos

Estes serão, talvez, os casos mais conhecidos de influência da farmacogenômica no sucesso/insucesso da terapêutica medicamentosa. Um caso bem estabelecido é a existência de polimorfismos no citocromo P450 2C9, enzima que metaboliza primariamente as sulfonilureias. Muitos polimorfismos foram identificados, mas os

mais estudados são o Arg144Cys (ou CYP2C9*2) e o Ile359Leu (ou CYP2C9*3), os quais tem, respectivamente, frequências de 11% e 7% em caucasianos. [5] O CYP2C9*1 é considerado o alelo de referência, ou seja, o alelo que é mais comum entre a população (alelo Wild-type). A maioria dos estudos relata que os indivíduos portadores de pelo menos um alelo *2 ou *3,

exibem uma actividade CYP2C9 reduzida, enquanto que os portadores dos genótipos *2/*3 ou *3/*3, mostram uma reduzida metabolização de fármacos com uma exigência de doses menores, comparado com indivíduos que possuem o genótipo de referência. *Kirchheiner et al*, investigaram estas três formas alélicas (CYP2C9*3/*2/*1) e compararam com o metabolismo hepático do genótipo Wild-type. Os portadores do genótipo CYP2C9*3/*3 revelaram baixas clearances da tolbutamina, glibemclamida e glipizida (16%, 50% e 20%, respectivamente) em comparação com o CYP2C9*1/*1; em contrapartida, a sua concentração no plasma destes fármacos aumentava nos indivíduos com genótipos variantes. [6; 42].

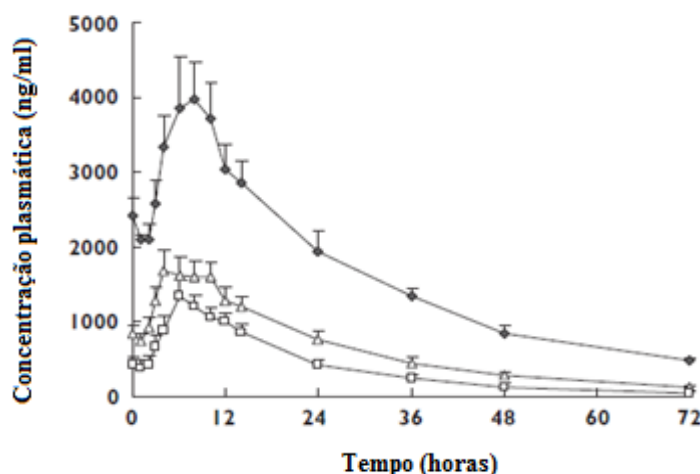


Figura 18- Concentração plasmática da glicazida vs Tempo para os diferentes genótipos CYP2C19

CYP2C19*1 homozigotas (n = 5) (□); CYP2C19*1 heterozigotas (n = 9) (Δ); CYP2C19 metabolizadores lentos (n = 3) (◆); após várias doses de 30 mg de glicazida MR

Adaptado de Zhang et al [48]

Também *Zhang et al* [48] estudaram a influência destes polimorfismos, na população chinesa, e o seu impacto na farmacocinética da glicazida de libertação prolongada. Verificaram que apenas os indivíduos heterozigotas variantes CYP2C9*1/*13 possuíam uma AUC mais elevada e um tempo de semi-vida mais longa, mas no entanto estes resultados não eram considerados significativos, o que os autores justificam pelo provável tamanho reduzido da amostragem (n=24). Neste mesmo estudo, *Zhang et al*, procederam também à análise da influência dos polimorfismos no CYP2C19 na metabolização da glicazida de acção prolongada (MR) (este CYP, como referido anteriormente, participa em menor extensão na metabolização das sulfonilureias). Dividiram a amostragem em dois grupos, sendo que no primeiro administraram 30 mg de glicazida MR e recolheram amostras passado 72h. No segundo grupo, receberam 30 mg de glicazida MR uma vez por dia durante 6 dias, sendo as amostras recolhidas após a administração da última dose. No caso deste CYP, consideram-se metabolizadores lentos, os indivíduos portadores de dois alelos variantes: CYP2C19*2/*2, *2/*3 ou *3/*3. Assim, em contraste com os resultados obtidos para o CYP2C9, em ambos os grupos, a AUC da glicazida mostrou ser significativamente maior nos CYP2C19 metabolizadores lentos, sendo 3,4 vezes superior do que nos indivíduos CYP2C19*1/*1, porém este aumento foi mais acentuado no segundo grupo (fig.18). O tempo de meia-vida também foi significativamente mais longo (24,6 h vs 13,5 h) nos metabolizadores lentos (tabela 5).

Os polimorfismos neste CYP (CYP2C19) também já foram associados à indução de toxicidade por TZDs. Um estudo retrospectivo na população japonesa analisou o papel do CYP2C19 ou dos polimorfismos na hepatotoxicidade induzida pela troglitazona. As análises revelaram uma maior percentagem de hepatotoxicidade em indivíduos com CYP2C19 metabolizadores lentos. [6]

Shon et al [49], realizaram um estudo onde é perceptível a importância do CYP2C9 na metabolização dos fármacos e onde se denota o papel secundário do

Tabela 5- Parâmetros farmacocinéticos da glicazida MR para os diferentes genótipos CYP2C19 após várias doses de 30 mg

(**P <0.01, comparado com homozigotas CYP2C19*1)

Adaptado de Zhang et al [48]

Parameters	CYP2C19*1 homozygotes (n = 5)	CYP2C19*1 heterozygotes (n = 9)	CYP2C19 poor metabolizers (n = 3)
AUC ₀₋₂₄ (µg ml ⁻¹ h ⁻¹)	20.4 (13.4, 27.4)	28.9 (20.4, 37.3)	69.1 (37.8, 100.4)**
AUC ₀₋₇₂ (µg ml ⁻¹ h ⁻¹)	28.9 (16.3, 41.5)	44.5 (30.7, 58.3)	118.0 (76.5, 159.5)**
AUC _{0-∞} (µg ml ⁻¹ h ⁻¹)	29.9 (16.1, 43.7)	47.5 (33.0, 61.9)	135.1 (100.0, 170.1)**
C _{max} (µg ml ⁻¹)	1.51 (0.93, 2.08)	1.89 (1.26, 2.52)	4.32 (2.15, 6.49)**
t _{max} (h)	8.00 (3.35, 12.6)	6.67 (4.24, 9.10)	8.00 (3.03, 13.0)
t _{1/2} (h)	13.5 (9.23, 17.7)	18.3 (16.8, 19.8)	24.6 (12.6, 36.7)**

CYP2C19. Neste estudo, analisaram a clorpropamida e o seu metabolito primário (2-hidroxiclорpropamida) de modo a perceber a influências dos polimorfismos neste fármaco. Verificaram que indivíduos portadores do CYP2C9*1/*3 exibiam clearance não renal significativamente menor (*1/*3 vs *1/*1: 1.8 ± 0.2 vs 2.4 ± 0.1 ml h⁻¹.kg⁻¹, P <0.05) e elevados ratios metabólicos (clorpropamida/2-OH-clorpropamide na urina: *1/*3 vs *1/*1: 1.01 ± 0.19 vs 0.56 ± 0.08 , P <0.05) do que os indivíduos wild-type. [49]

Kirchheiner et al ^[50], analisaram a influência de variantes do CYP2C8 na farmacocinética da rosiglitazona em 31 indivíduos. Verificaram que o tempo de meia vida do fármaco diminuía nos indivíduos portadores de polimorfismos (4.3, 3.5, e 2.9 horas em portadores CYP2C8*1/*1, *1/*3, e *3/*3, respectivamente). Também a clearance do metabolito (desmetilrosiglitazona) era maior nos portadores do alelo CYP2C8*3, com valores de 2,47; 2,22 e 1,96 L/h (CYP2C8*3/*3, *1/*3, e *1/*1, respectivamente, p=0,03). Analisando este estudo, parece haver uma maior capacidade metabólica nos indivíduos com polimorfismo do que nos wild-type. Estes resultados podem indicar então, que em portadores de alelos CYP2C8*3 poderá haver uma ineficácia do tratamento com rosiglitazona, visto que haverá uma metabolização mais rápida do fármaco. [6; 50]

7.4. Variações nos transportadores de efluxo

Os genes SLC47A1 e SLC47A2 codificam os transportadores de efluxo MATE1 (*human multidrug and toxin extrusion*) e MATE2-K (*human multidrug and toxin extrusion–kidney*), respectivamente. A proteína MATE1 está localizada na membrana biliar dos hepatócitos e no epitélio renal, ao passo que a MATE2-K apenas se expressa no epitélio renal. [1] Ambas estão envolvidas na eliminação de xenobióticos e resíduos metabólicos na bÍlis (MATE1) e na urina (MATE1 e MATE2-K).

Encontra-se bem estabelecido que a metformina é um substrato da MATE1 e MATE2-K. Deste modo é essencial o bom funcionamento destes transportadores, para permitir a excreção da metformina.

Becker et al ^[51] analisaram o efeito de SNPs no gene SLC47A1 na redução da HbA_{1c} pela metformina. De entre vários SNPs encontrados, apenas um (rs2289669 G>A, situado num intrão do gene MATE1) revelava uma significativa redução (30%,

p=0.045) nos níveis de HbA_{1c}, o que era consistente com a diminuição do transporte da metformina. Os autores ressaltam então, que a redução do efluxo da metformina no epitélio renal, devido à função do transportador MATE1 prejudicada, levará a um aumento dos níveis plasmáticos de metformina, e a uma conseqüente diminuição nos níveis de glicose. Da mesma forma, essa diminuição da excreção da metformina, levará à sua acumulação no hepatócito e uma forte inibição da gluconeogênese, o que traduz uma vez mais, na redução da glicemia. [51]

Também Tsuda *et al* [52] realizaram um estudo de forma a compreender melhor o papel do transportador MATE1 *in vivo*. Para tal, confirmaram a presença do mRNA que codifica para esta proteína no fígado e no rim através de RT-PCR (reverse transcription-polymerase chain reaction) e de Western blot analysis e compararam a farmacocinética da metformina em ratinhos wild-type (MATE1^{+/+}) e ratinhos knockout (MATE1^{-/-}). Constataram a inexistência do transportador MATE1 nos ratinhos knockout e verificaram que as concentrações plasmáticas da metformina eram claramente superiores em ratinhos que não possuíam os transportadores de efluxo MATE1 (fig.19). Por outro lado, a excreção urinária do fármaco 60 minutos após a administração intravenosa, foi significativamente menor no ratinho MATE1 (-/-) (33% da dose administrada) em comparação com o ratinho MATE1 (+/+) (79% da dose) (fig.20).

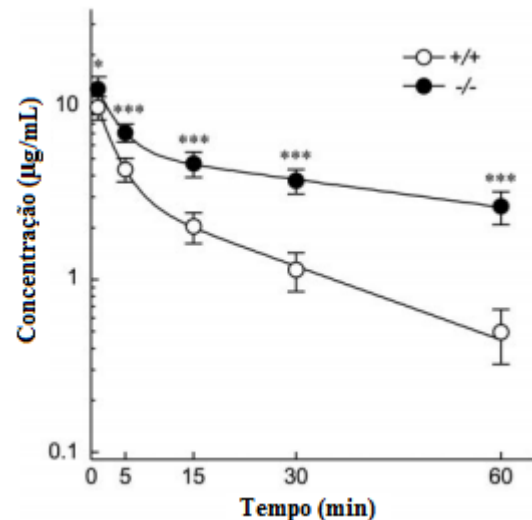


Figura 19- Concentração plasmática da metformina em ratinhos MATE1 (+/+) e MATE1 (-/-) em função do tempo

*, P <0.05; ***, P <0.001; Adaptado de Tsuda *et al*. [52]

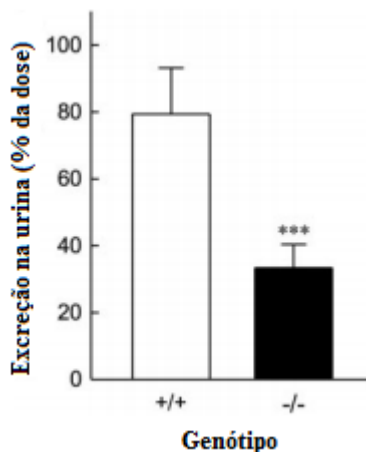


Figura 20- Excreção urinária da metformina em ratinhos MATE1 (+/+) e MATE1 (-/-)

***, P <0.001; Adaptado de Tsuda *et al*. [52]

Também a concentração de metformina no rim e no fígado se verificou ser maior nos ratinhos knockout do que nos ratinhos wild-type, resultados estes que estão em concordância com os anteriores, pois se a eliminação do fármaco para o exterior dos órgãos está comprometida, há então o seu acúmulo nestes últimos.

7.5. Variação em factores de transcrição

O produto do gene TCF7L2 (*transcription factor 7-like 2*) é um factor de transcrição que está envolvido na homeostase da glicose e metabolismo dos lípidos, proliferação e função das células beta pancreáticas e na produção do GLP-1. Tem sido descrito que polimorfismos neste factor de transcrição (rs12255372 G>T e rs7903146 C>T) se encontram associados ao aumento de susceptibilidade de DM2. Este risco está associado com o aumento de cinco vezes na expressão da proteína TLC7L2 nas células pancreáticas em pacientes com DM2, o qual resulta numa diminuição da secreção da insulina nestas células. [1; 6; 53]

A partir destes dados, *Pearson et al* [53], colocaram a hipótese de que os portadores destes alelos de risco possuíssem piores respostas hipoglicemiantes às sulfonilureias, devido à diminuição de células funcionais. Consequentemente estudaram a influência destes polimorfismos em resposta a sulfonilureias e metformina em 1846 indivíduos com DM2. Obtiveram mais falhas na resposta à terapêutica com

Tabela 6- Frequências genotípicas de resposta ao tratamento

Dados (n) encontram-se em %; Adaptado de Pearson et al. [53]

Falha terapêutica	rs1225372				rs7903146			
	GG	GT	TT	P	CC	CT	TT	P
Sulfonilureia								
Não	230 (60)	246 (59)	45 (43)	0.006	232 (60)	236 (58)	43 (47)	0.035
Sim	152 (40)	169 (41)	59 (57)		148 (40)	173 (42)	59 (53)	
Metformina								
Não	225 (52)	213 (51)	42 (46)	0.61	229 (54)	207 (49)	44 (44)	0.12
Sim	209 (48)	207 (49)	49 (54)		193 (46)	217 (51)	55 (56)	

sulfonilureias em indivíduos com genótipo TT do que nos restantes. Para o polimorfismo rs1225372, 57% dos pacientes com genótipo TT não conseguiram atingir uma HbA1c $\leq 7\%$, comparado com 41 e 40% dos indivíduos com genótipo GT e GG respectivamente ($p=0,006$). Para o polimorfismo rs7903146, a percentagem de indivíduos que não conseguiu atingir valores de HbA1c normais foi: 53% dos pacientes com genótipo TT, 42% com genótipo CT e 40% com genótipo wild-type ($p=0.035$) (tabela 6). Pelo cálculo do Odds Ratio (OR), os autores verificaram para o polimorfismo rs12255372 que ser portador do genótipo TT leva a um maior risco de falha do tratamento com sulfonilureia do que com genótipo GG (OR: 1.94, $p=0.005$), enquanto o risco de ser portador do genótipo rs7903146 T/T confere 1,73 vezes superior do que em

indivíduos CC (OR: 1.73, p=0.015). No caso do tratamento com metformina não se obtiveram resultados estatisticamente significativos.

Também *Holstein et al* ^[54], num estudo publicado em 2011, constataram que a variante rs7903146 no gene TCF2L7 influenciava a resposta terapêutica para as sulfonilureias.

8. Conclusão

A farmacogenômica tem proporcionado uma melhor e maior compreensão dos mecanismos biológicos que causam ou contribuem para variabilidade interindividual na resposta à terapêutica com anti-diabéticos orais. [6]

No entanto a contribuição da farmacogenômica nos estudos sobre DM2 está ainda a dar os primeiros passos, quando comparado com o contributo que esta ciência tem dado noutras doenças complexas.

Ao longo deste trabalho, analisaram-se vários estudos, os quais, na maioria das vezes, se focam num leque de fármacos muito restrito e apresentam resultados que divergem dos anteriores. Na maioria, referem também a necessidade de haver mais estudos para se confirmarem os resultados obtidos.

No reduzido número de estudos realizados até ao momento, várias têm sido as variantes que estão potencialmente associadas com as diferentes respostas aos medicamentos anti-diabéticos. Estes resultados preliminares são promissores, os quais justificam investigações mais detalhadas de modo a seleccionar o fármaco ideal para o doente com DM2, levando, tendencialmente, a uma farmacoterapia cada vez mais individualizada.

Deste modo, o auxílio da farmacogenômica na terapêutica anti-diabética, provavelmente, irá permitir um controlo ideal da glicemia, a melhoria da eficácia terapêutica e a redução dos efeitos secundários dos medicamentos em cada paciente, originando, em cada caso, o desenvolvimento de um tratamento personalizado. [5; 6]

9. Referências bibliográficas

- [1] Rovaris, D. et al; *Metformin and type 2 diabetes mellitus: past, present and pharmacogenetics*; Rev HCPA; 2010; 30(4):382-390
- [2] Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal - <http://www.apdp.pt/tratamento.asp>
- [3] The Global Diabetes Community - <http://www.diabetes.co.uk/diabetes-history.html>
- [4] Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. / Ministério da Saúde (Ed.) (2010) - *Prontuário Terapêutico –9*, págs 323-338
- [5] DiStefano, J. K.; Watanabe, R. M.; *Pharmacogenetics of Anti-Diabetes Drugs*; Pharmaceuticals 2010; 3: 2610-2646
- [6] Avery, P.; Mousa, S.S.; Mousa, S. A.; *Pharmacogenomics in type II diabetes mellitus management: Steps toward personalized medicine*; Pharmacogenomics and Personalized Medicine 2009; 2:79–91
- [7] Associação de Jovens Diabéticos de Portugal - <http://www.ajdp.org>
- [8] Organização Mundial de Saúde - <http://www.who.int/diabetes/en/>
- [9] Wild, S. et al; *Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030*; Diabetes Care; 2004; 27(5): 1047-53
- [10] International Diabetes Federation: *Diabetes Atlas 2009*. Brussels, International Diabetes Federation, 2009
- [11] Gardete, L. et al; *One third of the Portuguese population (20-79 years) has diabetes or “pre-diabetes”*; Diabetic Med, 2010, 27(8):879-81.
- [12] Pinto, A. et al; *Fisiopatologia: Fundamentos e Aplicações*; Lidel; 2007
- [13] American Diabetes Association; *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*; Diabetes Care; Volume 32; 2009
- [14] Manual Merck - <http://www.manualmerck.net/?id=272&cn=1996>
- [15] Hanna, F., Peters J.R.; *Screening for gestational diabetes: past, present and future*. Diabet Med. 2002; 19: 351.
- [16] Sociedade Brasileira de Diabetes; *Tratamento e acompanhamento do Diabetes Mellitus*; 2006
- [17] Seeley et al; *Anatomia & Fisiologia*; Lusociência; 2003; 6ª Edição

- [18] Pittas, A.M.D; *Diabetes Mellitus: Diagnosis and Pathophysiology*; Tufts University
- [19] Marieb & Hoehn; *Human Anatomy & Physiology*; Pearson Education Inc.; 2007; 7ª Edição
- [20] Gomez, Joan; *Tudo sobre a diabetes*; Arteplural Edições; 2010
- [21] Gallego, M.R; *Terapêutica oral da Diabetes tipo 2*; Rev Port Clin Geral; 2005; 21:575-84
- [22] Cruz, S. C; *Tratamento não farmacológico da Diabetes tipo 2*; Rev Port Clin Geral; 2005; 21:587-95
- [23] Cunha, R.M; *Produção de Formas Farmacêuticas Contendo Insulina para Administração Pulmonar*; Universidade Fernando Pessoa; Porto; 2009
- [24] Contreras, F. et al; *Sulfonylureas and receptor SUR in the diabetes mellitus type 2 treatment*; AVFT; 2002; Vol.21; nº 2; p.148-155
- [25] Grupo de estudos da Diabetes Mellitus; *Diabetes, uma abordagem global*; Euromédice – edições médicas; 2010
- [26] Taylor, S. et al; *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text*; Lippincott Williams & Wilkin; 2003; 3ª Edição
- [27] Silva, C. et al; *Non insulinic therapy of type 2 Diabetes: the more valuable worth...*; SPMI; 2010; Vol 17, nº 2, p 124-132
- [28] Sousa, H; *Níveis de Actividade Física Diária em Doentes com Diabetes Mellitus Tipo 2, Antes e Após o Diagnóstico*; Tese de Mestrado no Ramo de Ciências do Desporto; Universidade do Porto; 2005
- [29] Romero, J. et al; *Fármacos insulino-sensibilizadores en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2*; Medicina General; 2000; p.350-357
- [30] Graham, G. et al; *Clinical Pharmacokinetics of Metformin*; Clin. Pharmacokinet; 2011; 50 (2): 81-98
- [31] Medina, J. et al; *Diabetomecum*; Permanyer Portugal; 2008
- [32] Rocha, H.; Carvalho, R.; *O Papel das Incretinas no Tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2*; Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; 2009
- [33] He, H. et al; *Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C] Vildagliptin, a Novel Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor, in Humans*; Drug Metabolism and Disposition; 2009; Vol. 37, No. 3; p.536–544

- [34] Nissen, S. et al; *Effect of Muraglitazar on Death and Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*; JAMA-Express; 2005; Vol 294; No 20; p.2581-2586
- [35] Fontana, V. et al; *O conceito de gene está em crise. A farmacogenética e a farmacogenômica também?*; Biotemas; 2006; 19 (3): 87-96
- [36] Vella, A.; *Pharmacogenetics for Type 2 Diabetes: Practical Considerations for Study Design*; J Diabetes Sci Technol; 2009; 3(4):705-709
- [37] Shu, Y. et al; *Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action*; The Journal of Clinical Investigation; 2007; 117(5): 1422–1431
- [38] Wang, DS. et al; *Involvement of Organic Cation Transporter 1 in the Lactic Acidosis Caused by Metformin*; Molecular Pharmacology; 2003; 63(4):844–848
- [39] Shu, Y. et al; *Evolutionary conservation predicts function of variants of the human organic cation transporter, OCT*; PNAS; 2003; vol. 100; no10; 5902–5907
- [40] Choi, MK. et al; *Organic Cation Transporters and their Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Consequences*; Drug Metab. Pharmacokinet; 2008; 23 (4): 243–253
- [41] Florez, J. et al; *Effects of the Type 2 Diabetes-Associated PPARG P12A Polymorphism on Progression to Diabetes and Response to Troglitazone*; The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism; 2007; 92(4):1502–1509
- [42] Alquilante, C.; *Sulfonylurea pharmacogenomics in Type 2 diabetes: the influence of drug target and diabetes risk polymorphisms*; Expert Rev Cardiovasc Ther; 2010; 8(3):359-72.
- [43] Feng, Y. et al; *Ser1369Ala Variant in Sulfonylurea Receptor Gene ABCC8 Is Associated With Antidiabetic Efficacy of Gliclazide in Chinese Type 2 Diabetic Patients*; Diabetes Care; 2008; 31(10):1939–1944
- [44] Florez, J. et al; *Type 2 Diabetes–Associated Missense Polymorphisms KCNJ11 E23K and ABCC8 A1369S Influence Progression to Diabetes and Response to Interventions in the Diabetes Prevention Program*; Diabetes; 2007; 56(2): 531–536
- [45] Sesti G. et al.; *The E23K Variant of KCNJ11 Encoding the Pancreatic-Cell Adenosine 5-Triphosphate-Sensitive Potassium Channel Subunit Kir6.2 Is Associated with an Increased Risk of Secondary Failure to Sulfonylurea in Patients with Type 2*; Diabetes J Clin Endocrinol Metab; 2006, 91(6):2334 –2339
- [46] Hamming, K. et al; *Coexpression of the Type 2 Diabetes Susceptibility Gene Variants KCNJ11 E23K and ABCC8 S1369A Alter the ATP and Sulfonylurea Sensitivities of the ATP-Sensitive K⁺ Channel*; Diabetes; 2009; 58: 2419–2424
- [47] Zang, W. et al; *Effect of SLCO1B1 genetic polymorphism on the pharmacokinetics of nateglinide*; British Journal of Clinical Pharmacology; 2006; 62(5): 67–572

- [48] Zhang, Y. et al; *Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on pharmacokinetics of gliclazide MR in Chinese subjects*; British Journal of Clinical Pharmacology; 2007; 64 (1): 67–74
- [49] Shon, JH. et al; *Chlorpropamide 2-hydroxylation is catalysed by CYP2C9 and CYP2C19 in vitro: chlorpropamide disposition is influenced by CYP2C9, but not by CYP2C19 genetic polymorphism*; British Journal of Clinical Pharmacology; 2005; 59 (5): 552–563
- [50] Kirchheiner, J. et al; *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rosiglitazone in relation to CYP2C8 genotype*; Clin Pharmacol Ther; 2006; 80(6): 657-67
- [51] Becker, M. et al; *Genetic Variation in the Multidrug and Toxin Extrusion 1 Transporter Protein Influences the Glucose-Lowering Effect of Metformin in Patients With Diabetes: A Preliminary Study*; Diabetes; 2009; 58:745–749
- [52] Tsuda, M. et al; *Targeted Disruption of the Multidrug and Toxin Extrusion 1 (Mate1) Gene in Mice Reduces Renal Secretion of Metformin*; Molecular Pharmacology; 2009; 75(6): 1280–1286
- [53] Pearson, E. et al; *Variation in TCF7L2 Influences Therapeutic Response to Sulfonylureas: A GoDARTs Study*; Diabetes; 2007; 56:2178–2182
- [54] Holstein, A. et al; *TCF7L2 and therapeutic response to sulfonylureas in patients with type 2 diabetes*; BMC Medical Genetics; 2011: v.12
- [55] Sesti, G. et al; *The Arg⁹⁷² Variant in Insulin Receptor Substrate-1 Is Associated With an Increased Risk of Secondary Failure to Sulfonylurea in Patients With Type 2 Diabetes*; Diabetes Care; 2004; 27:1394 –1398