

## **ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Ano letivo 2015/2016

# **Efeitos Cardiovasculares e Renais das Terapêuticas baseadas nas Incretinas**

Sofia Frade dos Santos<sup>1</sup>

Orientação: Prof.<sup>a</sup> Doutora Idalina Maria Almeida Brandão de Melo Beirão<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aluna do 6.º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Endereço eletrónico: sofi.sant24@gmail.com

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS) – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto

<sup>2</sup> Especialista em Nefrologia, Assistente Hospitalar Graduada de Nefrologia no Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António (CHP-HSA), Professora auxiliar convidada no ICBAS.

Afiliação e Endereço: CHP-HSA e ICBAS (Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto)

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora, Professora Doutora Idalina Beirão, pelo profissionalismo, apoio e orientação prestada na elaboração deste trabalho.

Aos meus pais e restante família, pela confiança, força e incentivo permanente.

Aos meus amigos, pela presença compreensiva e encorajadora.

## ÍNDICE

<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....</b>	<b>6</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>8</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>9</b>
<b>1. DIABETES MELLITUS: EPIDEMIOLOGIA E COMPLICAÇÕES .....</b>	<b>10</b>
1.1 Epidemiologia da diabetes: foco na DMT2 .....	10
1.2 Fisiopatologia e atingimento de órgãos-alvo: foco a nível cardiovascular e renal .....	10
<b>2. INCRETINAS.....</b>	<b>16</b>
2.1 Biologia das Incretinas.....	16
2.2 Terapêuticas baseadas nas Incretinas .....	19
<b>3. EFEITOS CARDIOVASCULARES DAS TERAPÊUTICAS BASEADAS NAS INCRETINAS.....</b>	<b>21</b>
3.1 Efeitos em fatores de risco e parâmetros cardiovasculares .....	21
3.1.1 Peso corporal .....	21
3.1.2 Pressão arterial e frequência cardíaca.....	23
3.1.3 Metabolismo lipídico .....	27
3.1.4 Função endotelial e aterosclerose.....	28
3.1.5 Doença cardíaca isquêmica e lesão de isquemia-reperfusão .....	33
3.1.6 Insuficiência cardíaca .....	33
3.2 Segurança cardiovascular .....	34
<b>4. EFEITOS RENAIIS DAS TERAPÊUTICAS BASEADAS NAS INCRETINAS .....</b>	<b>37</b>
4.1 Hemodinâmica renal.....	37
4.2 Inflamação e <i>stress</i> oxidativo .....	38
4.3 Proteinúria.....	40
4.4 Segurança renal.....	42
<b>5. POSIÇÃO DAS TERAPÊUTICAS BASEADAS NAS INCRETINAS NO TRATAMENTO DA DM ...</b>	<b>46</b>
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>49</b>
<b>7. PERSPETIVAS FUTURAS .....</b>	<b>50</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>52</b>
<b>ANEXO .....</b>	<b>62</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Vias implicadas no desenvolvimento de complicações vasculares associadas à diabetes.....	12
<b>Figura 2</b> - Patogénese da doença renal em doentes com diabetes.....	13
<b>Figura 3</b> - Desenvolvimento e progressão da nefropatia diabética. ....	13
<b>Figura 4</b> - Estratificação do prognóstico de DRC, de acordo com valores da TFG e albuminúria .....	15
<b>Figura 5</b> - Esquematização do “efeito incretina” .....	16
<b>Figura 6</b> - Ações pleotrópicas do GLP-1 nos tecidos periféricos. ....	17
<b>Figura 7</b> - Substratos da enzima DPP-4, que podem regular a função cardiovascular de modo direto ou indireto.....	18
<b>Figura 8</b> - Diferentes substratos da enzima DPP-4, além do GLP-1 e GIP, e respetivos efeitos a nível renal. ....	18
<b>Figura 9</b> - Parâmetros que poderão ser modelados pela ação das terapêuticas baseadas nas incretinas, passíveis de um impacto CV positivo.....	21
<b>Figura 10</b> - <i>Forest plot</i> com as diferenças na redução da PAS (entre tratamento com GLP-1RAs e os controlos) nos estudos incluídos na metanálise de Katout et al.....	25
<b>Figura 11</b> - Possíveis mecanismos através dos quais o GLP-1 poderá modelar a pressão arterial.....	26
<b>Figura 12</b> - Complexo efeito da atividade das incretinas nos lípidos pós-prandiais. ...	28
<b>Figura 13</b> - Interação entre fatores de risco cardiovascular e progressão de aterosclerose e lesão renal. ....	29
<b>Figura 14</b> - Vias para melhoria da função endotelial e redução da aterosclerose, por ação do GLP-1 (e terapêuticas em si baseadas) .....	29
<b>Figura 15</b> - <i>Forest plots</i> ilustrativos dos efeitos das terapêuticas baseadas no GLP-1 sobre vários biomarcadores de aterosclerose.....	32
<b>Figura 16</b> - Efeitos potenciais das terapêuticas baseadas nas incretinas nos fatores de risco renais na DMT2. ....	37
<b>Figura 17</b> - Proposta de via de transdução de sinal dependente do recetor do GLP-1(GLP-1R), no rim.....	39
<b>Figura 18</b> - Via de transdução de sinal proposta a nível renal, subjacente à inibição da DPP-4 .....	41
<b>Figura 19</b> - Recomendações acerca da terapêutica antidiabética em doentes com doença renal crónica .....	43
<b>Figura 20</b> - Terapêutica anti-hiperglicémica na diabetes tipo 2: recomendações gerais .....	47

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>Gráficos 1 e 2</b> - Efeitos do tratamento com GLP-1RAs na pressão arterial sistólica.....	24
---	----

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Caracterização dos cinco estádios da nefropatia diabética (tendo como modelo a DMT1). .....	14
<b>Tabela 2</b> - Algumas características das terapêuticas baseadas nas incretinas (agonistas do GLP-1R e inibidores da DPP-4).....	19
<b>Tabela 3</b> - Resultados de ensaios clínicos randomizados, de fase III, com exenatide LAR – programa DURATION.....	22
<b>Tabela 4</b> - Resultados de ensaios clínicos randomizados, de fase III, com liraglutide – programa LEAD .....	22
<b>Tabela 5</b> - Estudos com agentes baseados nas incretinas para avaliação clínica dos efeitos na função endotelial.....	30
<b>Tabela 6</b> - Características e resultados de ensaios clínicos prospetivos, multicêntricos aleatorizados, duplamente cegos, controlados por placebo, com inibidores da DPP-4, focados na avaliação de <i>outcomes</i> cardiovasculares a longo prazo, em doentes com risco elevado/muito elevado de eventos CV .....	35
<b>Tabela 7</b> - Efeitos renoprotetores de GLP-1RAs e iDPP-4 na nefropatia diabética, de acordo com estudos em modelos animais.....	38
<b>Tabela 8</b> - Utilização das terapêuticas baseadas nas incretinas na DRC. ....	44
<b>Tabela 9</b> - Ensaios clínicos randomizados com terapêuticas baseadas nas incretinas, atualmente em curso, para avaliação de <i>outcomes</i> CV e renais, de forma prospetiva e a longo prazo, em doentes com DMT2.....	50

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- 8-OH-dG - *8-hydroxy-2'-deoxyguanosine*  
ADA - *American Diabetes Association*  
AGE - *advanced glycosylated end products* (produtos finais da glicosilação avançada)  
AINEs – anti-inflamatórios não-esteróides  
AMP - *adenosine monophosphate*  
ARA- antagonista dos recetores da angiotensina II  
ATDO - antidiabéticos orais  
BID - administrado duas vezes por dia  
bpm - batimentos por minuto  
cAMP - *cyclic adenosine monophosphate*  
CI - intervalo de confiança  
CV - cardiovascular  
DAC - doença arterial coronária  
DCV- doença cardiovascular  
DM - diabetes mellitus  
DMT1 - diabetes mellitus tipo 1  
DMT2 - diabetes mellitus tipo 2  
DPP-4 - dipeptidil-peptidase-4  
DRC - doença renal crónica  
DRCT - doença renal crónica terminal  
EAM - enfarte agudo do miocárdio  
ELIXA - *Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome*  
eNOS - *endothelial nitric oxide synthase*  
FDA - *Food and Drug Administration*  
FEVE - fração de ejeção ventricular esquerda  
FFA - *free fatty acids*  
FRCV - fatores de risco  
FRCV - fatores de risco cardiovascular  
GIP - *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*  
GLP-1 - *glucagon-like peptide 1*  
GLP-1R - recetor do *glucagon-like peptide 1*  
GLP-1RAs - agonistas do recetor do *glucagon-like peptide 1*  
HbA1c - hemoglobina glicada  
HDL-C - colesterol das HDL (*High Density Lipoprotein*)  
HMGB1 - *high mobility group protein B1*  
HTA - hipertensão arterial  
IC - insuficiência cardíaca  
ICC - insuficiência cardíaca congestiva  
ICP - intervenção coronária percutânea  
IDF - *International Diabetes Federation*

iDPP-4 - inibidores da dipeptidil-peptidase-4  
IECA - inibidor da enzima de conversão da angiotensina  
IL-6 - interleucina-6  
IMC - índice de massa corporal  
IMT - *intima-media thickness* (espessura da íntima-média)  
IRA - insuficiência renal aguda  
IV - intravenoso  
LAR - *long-acting release*  
LDL-C - colesterol das LDL (*Low Density Lipoprotein*)  
MACE- *major adverse cardiac events*  
NF-κB - fator nuclear-κB  
NKF- *National Kidney Foundation*  
NO – óxido nítrico  
PA - pressão arterial  
PAD - pressão arterial diastólica  
PAI-1 - *plasminogen activator inhibitor-1*  
PAS - pressão arterial sistólica  
PCR - proteína C reativa  
PKC - proteína cinase-C  
RAGE - recetor de AGE (produtos finais da glicosilação avançada)  
SAVOR-TIMI 53 - *Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR)–Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 53*  
SDF-1α - *stromal cell-derived factor-1α*  
SNC - sistema nervoso central  
SRAA - sistema renina-angiotensina-aldosterona  
TFG - taxa de filtração glomerular  
TFGe - taxa de filtração glomerular estimada  
TNF-α - *tumor necrosis factor-alpha*  
UACR - *urine albumin to-creatinine ratio* (razão albumina/creatinina)  
UAE - *urinary albumin excretion* (excreção de albumina na urina)  
VE – ventrículo esquerdo  
VLDL - *very-low-density lipoprotein*  
vs – *versus*

## RESUMO

*Introdução:* A diabetes mellitus é um importante problema de saúde a nível mundial, associando-se a complicações vasculares com forte impacto nos indivíduos e sociedade. As terapêuticas baseadas nas incretinas foram introduzidas nos últimos anos no tratamento da diabetes tipo 2.

*Objetivos:* Este trabalho visa rever as dimensões epidemiológica e fisiopatológica da diabetes tipo 2 e respetivas complicações; explorar a fisiologia e os efeitos pleiotrópicos das incretinas; analisar os efeitos e potenciais benefícios cardiovasculares e renais das incretinas e considerações relativas à sua aplicação clínica.

*Desenvolvimento:* A morbimortalidade nos doentes diabéticos é maioritariamente atribuída a doença cardiovascular e a nefropatia diabética é a principal causa de doença renal crónica terminal. A incidência crescente de diabetes, sobretudo do tipo 2, impulsionou a investigação de novas terapêuticas passíveis de prevenir ou mitigar as complicações associadas à doença. As terapêuticas potenciadoras da ação das incretinas, incluindo os agonistas do recetor do *glucagon-like peptide-1* e os inibidores da dipeptidil peptidase-4, emergem como promissoras neste âmbito. Para além do controlo glicémico, estes agentes têm efeitos pleiotrópicos noutros órgãos. Recentemente, estudos pré-clínicos e alguns em contexto clínico têm revelado os potenciais benefícios cardiovasculares e renais destas terapêuticas, incluindo redução da pressão arterial, do apetite e peso corporal, otimização do perfil lipídico e da função endotelial, proteção face a aterosclerose e lesão de isquemia-reperusão, efeitos anti-inflamatórios e antiproteinúricos e atenuação das cascatas envolvidas na patogénese da nefropatia diabética.

*Conclusões:* Estudos pré-clínicos e alguns estudos clínicos sugerem efeitos cardio e renoprotetores das incretinas e dos fármacos potenciadores da sua ação, embora os resultados ainda não sejam conclusivos. Ensaio clínicos de maior dimensão com *outcomes* cardiovasculares e renais, alguns já em curso, serão essenciais para esclarecer as repercussões clínicas, a longo prazo, das terapêuticas baseadas nas incretinas e ajudar a definir o seu papel no arsenal terapêutico da diabetes.

**Palavras-chave:** diabetes, incretinas, GLP-1, DPP-4, cardiovascular, nefropatia, insuficiência cardíaca, proteinúria.

## ABSTRACT

*Introduction:* Diabetes mellitus is a major health problem throughout the world, associated with vascular complications which impose a heavy burden on individuals and on society. Incretin-based therapies have been introduced in the past few years for the treatment of type 2 diabetes mellitus.

*Objective:* This paper aims to review the epidemiology and pathophysiology of type 2 diabetes and diabetes-related complications; to explore the physiology of incretins and their pleiotropic effects; to analyse the effects of incretins and their potential cardiovascular and renal benefits and considerations regarding clinical application.

*Development:* Morbimortality in diabetic patients is mostly due to cardiovascular disease and diabetic nephropathy is the leading cause of end-stage renal disease. The increasing incidence of diabetes, mainly type 2 diabetes, encouraged researching on new therapies that could prevent or ameliorate diabetes-related complications. Agents that enhance incretin action, including agonists of glucagon-like peptide-1 receptor and inhibitors of dipeptidyl peptidase-4, are a promising therapeutic approach in this setting. These agents have pleiotropic effects on various organs that go beyond glucose control. Recently, preclinical studies and some studies in the clinical setting have shown potentially beneficial effects of these therapies on the cardiovascular and renal systems. These effects include decrease in blood pressure, appetite and weight, improvement of the lipid profile and endothelial function, protection against atherosclerosis and against ischemia-reperfusion injury, anti-inflammatory and antiproteinuric effects and positive interference with cascades in the pathogenesis of diabetic nephropathy.

*Conclusion:* Preclinical studies and some clinical studies suggest that incretin and incretin-based therapies could provide cardio and renoprotective effects. However, these results are still not conclusive. Larger clinical trials focused on cardiovascular and renal outcomes, some already ongoing, are needed to elucidate the long-term impact of incretin-based therapies and to help establishing their role in the therapeutic armamentarium for diabetes.

**Keywords:** diabetes, incretin, GLP-1, DPP-4, cardiovascular, nephropathy, heart failure, proteinuria.

## 1. DIABETES MELLITUS: EPIDEMIOLOGIA E COMPLICAÇÕES

### 1.1 Epidemiologia da diabetes: foco na DMT2

A prevalência global da diabetes mellitus (DM) tem aumentado dramaticamente nas últimas duas décadas, com profundo impacto nos indivíduos e na sociedade.(1) Considerada como a epidemia *major* deste século(2), a DM será provavelmente uma das principais causas de mortalidade e morbidade no futuro.(1) A DM reduz a esperança de vida em cerca de 5 a 10 anos, sobretudo devido a doença cardiovascular (DCV) prematura. Constitui ainda a principal causa de DRC terminal no mundo, a causa mais comum de cegueira antes dos 65 anos e a principal responsável por amputação não traumática.(3)

A *International Diabetes Federation* (IDF) calcula que a DM afete cerca de 387 milhões de pessoas no mundo (prevalência de 8.3% na população entre os 20 e os 79 anos, em 2014) e prevê que aumente para 592 milhões em 2035. Em Portugal, a prevalência de DM (13.09%) excede a média das populações europeia (7.87%) e mundial.(4)

A DMT2 é responsável por cerca de 90-95% dos casos de DM.(5) Apesar do aumento da prevalência da DMT1 e da DMT2, a prevalência da DMT2 está a aumentar muito mais rapidamente.(1, 6)

Em 2010, mais de 60% da mortalidade mundial, por doenças cardiovasculares, doença renal crónica e DM, foi atribuída ao efeito combinado de quatro fatores de risco cardiometabólicos modificáveis: hipertensão, hipercolestolemia, hiperglicemia e IMC elevado.(7) O impacto do IMC e da glicemia elevados em termos de mortalidade quase duplicou entre 1980 e 2010.(7)

### 1.2 Fisiopatologia e atingimento de órgãos-alvo: foco a nível cardiovascular e renal

A DMT1 é marcada pela destruição autoimune das células beta-pancreáticas e consequente défice de insulina, enquanto no desenvolvimento da DMT2 a insulinoresistência e a anormal secreção de insulina são aspetos centrais.(1)

Na **DMT2**, a insulinoresistência precede em alguns anos o diagnóstico, com redução da capacidade de atuação da insulina nos tecidos-alvo, diminuição do estímulo de transporte de glicose para o músculo e tecido adiposo e excessiva produção hepática de glicose.(1, 8). Registam-se ainda anomalias na supressão pós-prandial do glucagon.(8)

Com a progressão da insulinoresistência e da hiperinsulinémia, desenvolve-se um estágio de tolerância diminuída à glicose, com elevações na glicemia pós-prandial.(1)

Um declínio adicional na secreção de insulina e aumento na produção hepática de glicose leva a instalação de diabetes com hiperglicemia em jejum.(1)

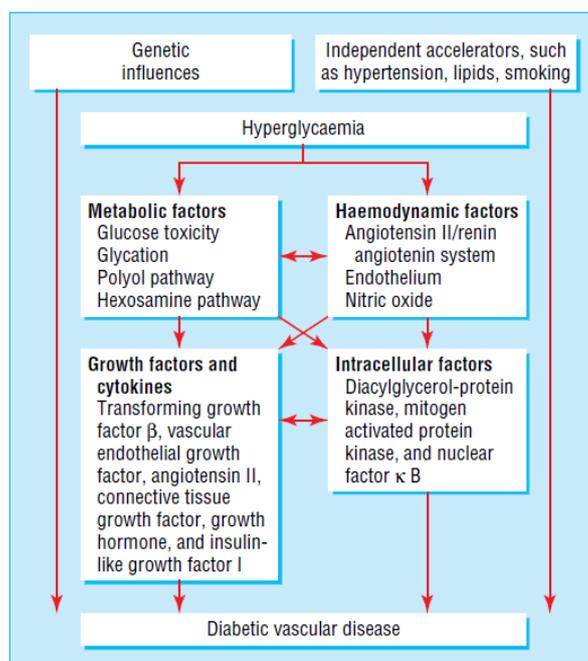
A exposição a níveis séricos cronicamente elevados de glicose (“glicotoxicidade”) e de ácidos gordos livres (“lipotoxicidade”), juntamente com fatores genéticos, medeiam a falência das células  $\beta$  pancreáticas.(7, 14) Adicionalmente, ocorre redução do “efeito incretina”, efeito que se reporta ao papel das hormonas incretinas (GLP-1 e GIP) no estímulo da secreção insulínica pós-prandial dependente de glicose.(9, 10)

A **obesidade**, particularmente visceral, afeta aproximadamente 80% dos doentes com DMT2 e pensa-se que será parte constituinte do processo patogénico. Além do acréscimo dos ácidos gordos livres circulantes, a gordura visceral excessiva também é fonte de mediadores inflamatórios (como o TNF- $\alpha$ , IL-6 e o pró-coagulante PAI-1)(11) e de outros produtos que regulam o peso corporal, apetite, gasto energético e sensibilidade à insulina.(1)

A desregulação metabólica e anomalias hemodinâmicas associadas à diabetes contribuem para o desenvolvimento de complicações, vasculares e não-vasculares.(1, 3). As **complicações vasculares** incluem as microvasculares (nefropatia, retinopatia e neuropatia) e as macrovasculares (doença arterial coronária[DAC], doença arterial periférica e doença cerebrovascular).(1)

O papel da **hiperglicemia crónica** como fator causal é mais claro nas complicações microvasculares do que nas macrovasculares.(1) Um controlo glicémico ótimo atrasa a progressão de complicações microvasculares, mas a evidência relativa a *outcomes* cardiovasculares é menos conclusiva.(11, 12)

A hiperglicemia pode promover complicações vasculares por múltiplos mecanismos, nomeadamente pela formação de produtos finais da glicosilação avançada (AGE) e aumento do *stress* oxidativo.(11) Os níveis glicémicos elevados podem ativar vias inflamatórias (figura 1) como as da proteína cinase-C (PKC) e as do fator nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), um mediador-chave que regula múltiplos genes pró-inflamatórios e pró-ateroscleróticos.(11) A inflamação, hipercoagulabilidade e disfunção endotelial constituem fatores frequentemente associados à DM2.(8)

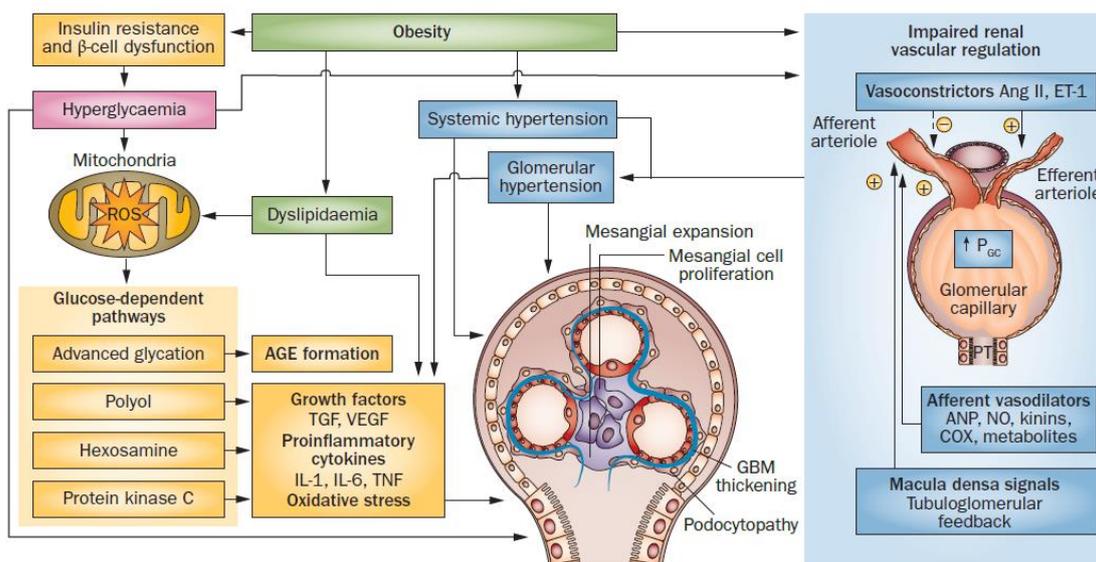


**Figura 1-** Vias implicadas no desenvolvimento de complicações vasculares associadas à diabetes. A hiperglicemia, instalada no interior das células que não conseguem regular o *uptake* de glicose, estimula vias diversas bioquímicas e hemodinâmicas. A consequente ativação de moléculas de sinalização e fatores de crescimento conduz a danos tecidulares. Fatores genéticos e agentes externos também contribuem para o atingimento de órgãos-alvo. Retirado de Marshall et al. (2006) (3).

A **DCV** é a causa *major* de morbimortalidade nos diabéticos.(5) Em particular, no contexto da DM2 e insulinoresistência, há que atender à **carga de FRCV** incluindo hipertensão, dislipidemia e obesidade.(13)

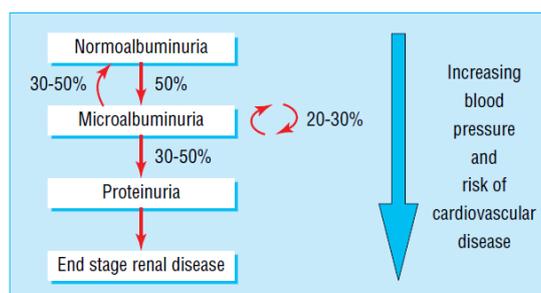
A diabetes constitui um risco independente para doença isquémica e morte. Mesmo com controlo de todos os FRCV conhecidos, a DM2 duplica a taxa de mortalidade CV nos homens e quadruplica nas mulheres.(1, 5, 14) A diabetes tem sido designada como “equivalente de risco de DAC”.(1)

A **nefropatia diabética** constitui a principal causa de DRCT no mundo industrializado(15). A patofisiologia é multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais.(16) Eventos metabólicos e *stress* hemodinâmico são processos que se interrelacionam na patogénese (figura 2), com libertação de péptidos vasoativos, citocinas e fatores de crescimento que ativam uma série de vias de transdução de sinal e, em última análise, mediam alterações funcionais (hiperperfusão, hiperfiltração) e estruturais (hipertrofia precoce, excesso de deposição e matriz extracelular, fibrose, anormalidades nos podócitos).(15) O SRAA intrarenal encontra-se ativado na DM (2) e a angiotensina II será um fator-chave na génese da disfunção vascular glomerular.(16)



**Figura 2-** Patogênese da doença renal em doentes com diabetes. Fatores hemodinâmicos e metabólicos, com destaque para o contributo central da hiperglicemia crónica, desempenham papéis essenciais na fisiopatologia da nefropatia diabética. A obesidade e a hiperglicemia crónica influenciam fatores vasoativos reguladores do tónus das arteríolas aferente e eferente, levando ao aumento da  $P_{GC}$ , hiperperfusão e hiperfiltração. Estas alterações hemodinâmicas renais precoces, combinadas com hipertensão sistêmica, revelam-se importantes no desenvolvimento e progressão da doença renal na DMT2. Adicionalmente, a hiperglicemia crónica e dislipidemia induzem a sobreprodução mitocondrial de superóxidos, que por sua vez, ativam diversas vias responsáveis pela instalação e evolução da nefropatia diabética. No seu conjunto, estes fatores conduzem a dano glomerular, histologicamente caracterizado por espessamento das membranas basais glomerulares e tubulares, expansão mesangial e podocitopatia. Retirado de Muskiet et al.(2014) (16). AGE-advanced glycation end products; Ang II-angiotensin-2; ANP-atrial natriuretic peptide; COX-cyclooxygenase; ET-1-endothelin-1; GBM-glomerular basement membrane; IL-interleukin; NO-nitric oxide;  $P_{GC}$ -glomerular capillary hydraulic pressure; PT-proximal tubule; ROS-reactive oxygen species; T2DM-type 2 diabetes mellitus; TGF-transforming growth factor; TNF-tumor necrosis factor; VEGF-vascular endothelial growth factor A.

**Clinicamente**, a nefropatia diabética apresenta-se com microalbuminúria (figura 3) que evolui para macroalbuminúria, proteinúria persistente e subsequente declínio na TFG, conduzindo a DRCT. (2) A **microalbuminúria** identifica indivíduos diabéticos em maior risco para DRC, DCV e morte. (17) Os termos “microalbuminúria” (UAE de 30–299mg/24h) e “macroalbuminúria” (UAE>300mg/24h) são os classicamente utilizados, embora a *American Diabetes Association*(ADA) tenha recentemente preferido a noção de albuminúria como  $UACR \geq 30$  mg/g creatinina, atendendo a que a albuminúria ocorre como um *continuum*(5) em termos de risco para nefropatia diabética e DCV. (1)



**Figura 3 -** Desenvolvimento e progressão da nefropatia diabética. Cerca de metade dos diabéticos desenvolve microalbuminúria em algum ponto da evolução da sua doença. Destes, aproximadamente um terço progride para proteinúria, um terço permanece com microalbuminúria e um terço apresenta reversão para uma excreção urinária normal de albumina. Uma vez instalada a proteinúria, a progressão para DRCT é considerada inexorável. Retirado de Marshall et al. (2006) (3).

Os mecanismos patofisiológicos básicos da nefropatia são semelhantes na DMT1 e na DMT2, embora na DM2 a obesidade, a dislipidemia e a hipertensão constituam fatores nóxicos adicionais para o rim.(15)

Na DMT2, a nefropatia associa-se frequentemente a hipertensão, podendo existir albuminúria à data do diagnóstico da diabetes.(11). Já, na DMT1, a microalbuminúria raramente se instala antes dos 5 anos de evolução da doença e a hipertensão sucede à microalbuminúria.(15) O valor preditivo da microalbuminúria na DMT2 para a progressão da nefropatia diabética poderá ser menor(1), mas, quer na DMT2 quer na DMT1, a albuminúria está associada a um declínio na TFG, progressão para DRCT e mortalidade CV.(16)

A evolução da nefropatia diabética, em particular no contexto de DMT1, está definida em cinco estádios clínicos (tabela 1).(15)

**Tabela 1** - Caracterização dos cinco estádios da nefropatia diabética (tendo como modelo a DMT1). Adaptado de Chen et al. (2013) (15).

Estádio	TFG	UAE	PA	Alterações morfológicas e funcionais
<b>1.Hiperfiltração</b>	Acima do normal	<30 mg/dia	Normal	Hipertrofia glomerular, hiperperfusão renal, hiperfiltração glomerular, espessamento da membrana basal (glomerular e tubular), aumento do tamanho renal
<b>2. Microalbuminúria</b>	Normal ou ligeiramente elevada	30–300 mg/dia	A aumentar	Expansão mensagial difusa (ou glomerulosclerose difusa) maior espessamento da membrana basal, algum grau de perda de podócitos
<b>3.Proteinúria persistente</b> (excreção total de proteínas >500 mg/dia) <b>ou</b> <b>macroalbuminúria</b> (UAE >300 mg/dia)	Normal ou em decréscimo	>300 mg/dia	Elevada	Glomerulosclerose difusa e/ou nodular maior perda de podócitos, hialinose arteriolar (arteriolas aferente e eferente), graus variáveis de fibrose intersticial
<b>4.Nefropatia progressiva</b> [Proteinúria na faixa nefrótica (>3.5 g/dia) ]	Em decréscimo	Crescente	Elevada	Agravamento de lesões parenquimatosas e vasculares
<b>5.Doença renal em estágio terminal</b>	<15 ml/min	Massiva	Elevada	

A *National Kidney Foundation*(NKF) recomenda que a DRC seja classificada com base na causa, categoria de TFG e categoria de albuminúria (figura 4).(18)

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

**Figura 4** - Estratificação do prognóstico de DRC, de acordo com valores da TFG e albuminúria (segundo razão albumina/creatinina): **verde**: categoria de baixo risco (se outros marcadores de doença renal não estiverem presentes, não se considera CKD); **amarelo**: risco moderadamente aumentado; **laranja**: alto risco; **vermelho**: muito alto risco.

Adaptado de *KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update (18)*. CKD - chronic kidney disease; GFR - glomerular filtration rate; KDIGO- *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; KDOQI - *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*.

A **relação** entre **DRC** e **DCV** permanece complexa. A albuminúria e a redução da TFG associam-se a um aumento da mortalidade CV e de outras causas, de forma independente entre si e independente também de outros FRCV.(12, 17)

A hipertensão e a dislipidemia são outros pontos de interação entre DRC e DCV. No contexto de hipertensão e diabetes, a doença renal é frequentemente acelerada(2) e, simultaneamente, a prevalência e severidade da hipertensão também aumentam à medida que a doença renal progride.(16) A dislipidemia associa-se a patologia macrovascular e ao desenvolvimento e progressão da doença microvascular.(11)

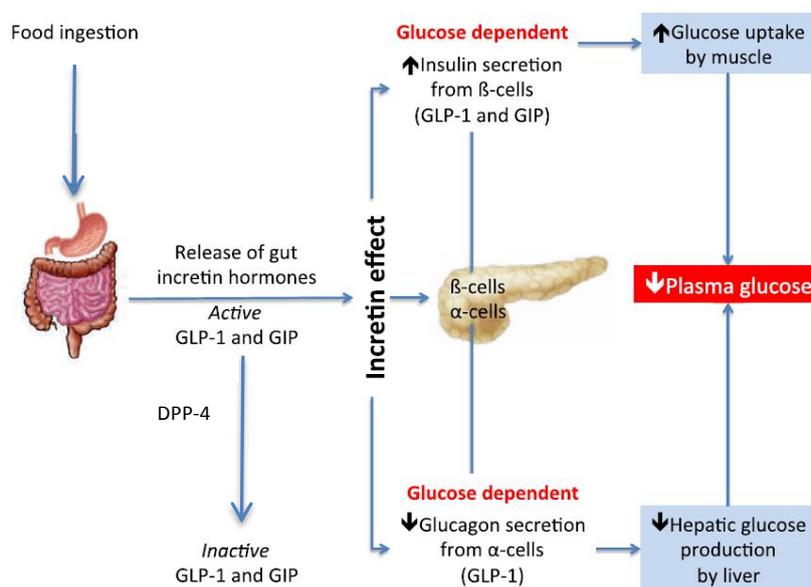
## 2. INCRETINAS

### 2.1 Biologia das Incretinas

As **incretinas**, *glucagon-like peptide 1 (GLP-1)* e *gastric inhibitory polypeptide (GIP)*, são hormonas secretadas por células enteroendócrinas do trato gastrointestinal em resposta à ingestão alimentar, estimulando a secreção de insulina, de forma dependente de glicose.(1, 19)

O GLP-1 é secretado pelas células intestinais L, localizadas sobretudo no íleo distal e cólon, enquanto o GIP é produzido nas células K, localizadas nas regiões mais proximais do intestino delgado.(19)

A administração oral de glicose associa-se a um aumento muito superior nos níveis plasmáticos de insulina, comparativamente à glicose por via intravenosa (mesmo para igual incremento na glicemia).(10, 19) Este fenómeno, denominado **“efeito incretina”**, (figura 5) é responsável por 50-70% da secreção pós-prandial de insulina, dependente de glicose.(9, 10)



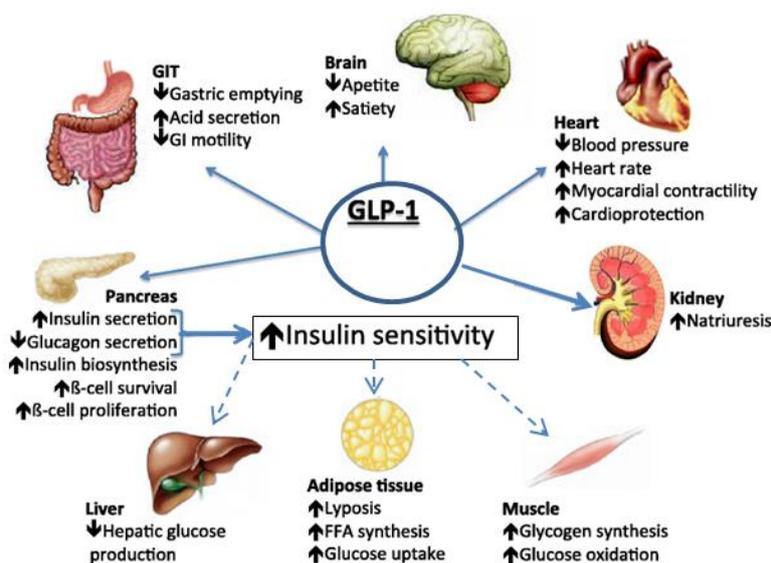
**Figura 5** - Esquematisação do “efeito incretina”. O GLP-1 é libertado das células intestinais após ingestão alimentar, promovendo a secreção de insulina de modo glucose-dependente. A enzima DPP-4 degrada rapidamente o GLP-1 e o GIP, *in vivo*. Adaptado de Saraiva et al.(2014) (20). *DPP-4-dipeptidyl peptidase 4*; *GIP-gastric inhibitory polypeptide*; *GLP-1- glucagon-like peptide 1*.

Os níveis plasmáticos de GLP-1 bioativo duplicam ou triplicam após uma refeição.(19) Na DM2, a **redução do “efeito incretina”** adiciona-se à insulinoresistência e incompetência funcional dos ilhéus.(9, 10) Pensa-se que o defeito no sistema das incretinas resulta de disfunção global das células  $\beta$  (mais do que um defeito primário

na secreção de incretinas), sendo que o GLP-1 retém uma eficácia de ação significativamente superior ao GIP.(21)

O **GLP-1** promove a secreção de insulina de modo glicose-dependente, inibe a secreção de glucagon, atrasa o esvaziamento gástrico, reduz a secreção gástrica e promove a saciedade.(10, 19) Tal como a estimulação da secreção insulínica, a supressão da secreção de glucagon pelo GLP-1 também é dependente da glicemia e só ocorre na presença de hiperglicemia.(9, 21) Quando a glicemia normaliza, o sinal inibitório do GLP-1 nas células  $\alpha$  é removido, evitando o desenvolvimento de hipoglicemia.(9)

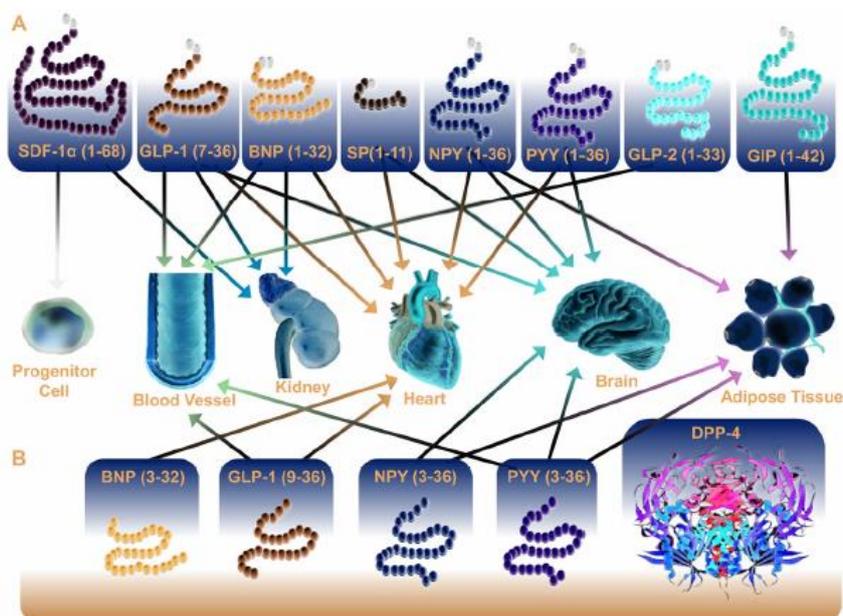
A distribuição tecidual do **GLP-1R** é vasta e poderá explicar muitos dos efeitos extra pancreáticos do GLP-1 (figura 6), mas as suas funções não são bem conhecidas em todas as localizações.(16, 22) A expressão do GLP-1R foi identificada nas células pancreáticas  $\alpha$  e  $\beta$  e em tecidos periféricos, incluindo o trato gastrointestinal, sistema nervoso central e periférico, coração, células endoteliais, células musculares lisas arteriais, rim e pulmões.(10, 22) O GLP-1 poderá exercer efeitos benéficos no sistema CV, independentemente dos seus efeitos no metabolismo glicémico, lipídico ou energético.(23) No rim, a localização do GLP-1R permanece controversa.(24) Além da ação direta, o GLP-1 poderá atuar por mecanismos indiretos.(19).



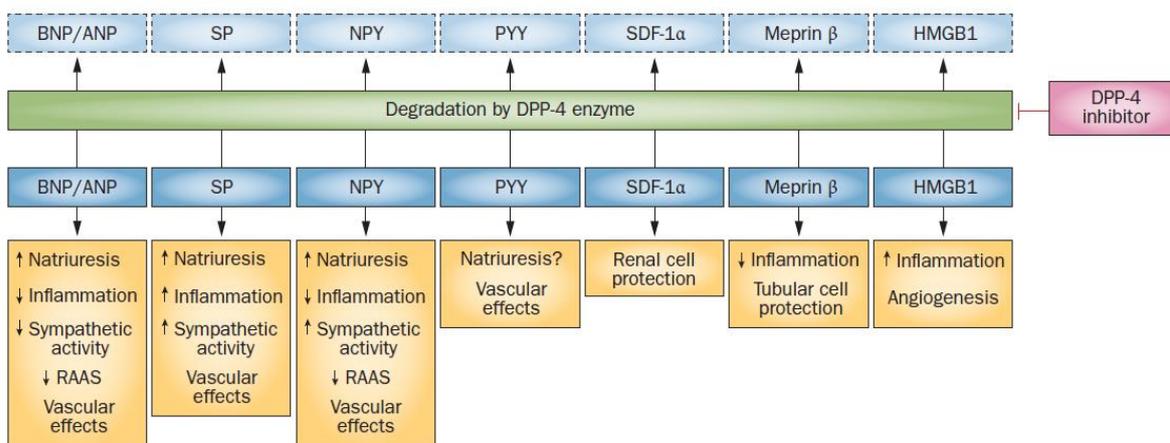
**Figura 6** - Ações pleotrópicas do GLP-1 nos tecidos periféricos. A maioria dos efeitos do GLP-1 poderão ser mediados pela interação direta com GLP1-R em tecidos específicos. Todavia, algumas das ações do GLP-1 (nomeadamente no fígado, tecido adiposo e muscular) provavelmente ocorrem através de mecanismos indiretos. Adaptado de Saraiva et al.(2014) (20) e de Baggio et al.(2007) (19). GIT- *gastrointestinal tract*; GLP-1- *glucagon-like peptide*; FFA – *free fatty acids*.

A **enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4)** é uma serina-protease que cliva preferencialmente péptidos com um resíduo de alanina ou prolina na segunda posição aminoterminal.(10, 19). A DPP-4 converte rapidamente o GLP-1 e o GIP nos seus metabolitos inativos, resultando numa semivida do GLP-1 biologicamente ativo inferior

a 2 minutos.(19) A sua expressão ocorre no rim, glândula adrenal, fígado, intestino, pulmão, baço, pâncreas, SNC e na superfície de linfócitos, macrófagos e células endoteliais(19). A DPP-4 também existe como proteína solúvel na circulação e, para além do GLP-1 e GIP, tem um vasto número de outros substratos (figuras 7 e 8), muitos deles péptidos vasoativos.(10, 13, 19, 20) Assim, a inibição da atividade da DPP-4 poderá ter efeitos CV e renais, em parte independentes do GLP-1.(16)



**Figura 7** - Substratos da enzima DPP-4, que podem regular a função cardiovascular de modo direto ou indireto. Têm vindo a ser identificados múltiplos substratos da enzima DPP-4 que atuam em diversos tecidos periféricos, podendo exercer influência sobre o sistema cardiovascular. Adaptado de Ussher et al. (2012) (25). *SDF-1α* -stromal cell-derived factor 1α; *GLP-1*- glucagon-like peptide; *GLP-2*-glucagon-like peptide-2; *DPP-4*-dipeptidyl peptidase 4; *GIP*-gastric inhibitory polypeptide; *BNP*- B-type (Brain) Natriuretic Peptide; *SP*-substance P; *NPY*-neuropeptide Y; *PYY*-peptide YY.



**Figura 8** - Diferentes substratos da enzima DPP-4, além do GLP-1 e GIP, e respetivos efeitos a nível renal. Atendendo a que a inibição da DPP-4 leva a alteração dos níveis e atividade de múltiplos péptidos, muitos dos quais vasoativos, os inibidores da DPP-4 poderão ter efeitos renais independentes do GLP-1. As caixas com tracejado, na zona superior, representam péptidos degradados ou inativos, enquanto que as caixas com linha contínua indicam péptidos ativos. Adaptado de Muskiet et al. (2014) (16). *ANP*-atrial natriuretic peptide; *BNP*-brain natriuretic peptide; *DPP-4*-dipeptidyl peptidase 4; *GIP*-gastric inhibitory polypeptide; *GLP-1*- glucagon-like peptide 1; *HMGB1*-high mobility group protein B1; *meprin β*-meprin A subunit β; *NPY*-neuropeptide Y; *PYY*-peptide YY; *RAAS*- renin-angiotensin-aldosterone system; *SDF-1α*- stromal cell-derived factor 1α; *SP*-substance P; *T2DM*- type 2 diabetes mellitus.

## 2.2 Terapêuticas baseadas nas Incretinas

A **potenciação da ação das incretinas** fornece uma nova abordagem, de base fisiológica, para o tratamento da DMT2.(19) Essas terapêuticas incluem agonistas do recetor do GLP-1 (GLP-1RAs) e inibidores da atividade da DPP-4 (iDPP-4).(10)

Os **GLP-1RAs** mimetizam a ação do GLP-1 endógeno(19), diferindo entre si quanto a estrutura, farmacocinética e semelhança face ao GLP-1 humano nativo.(26) Estes agentes melhoram o controlo metabólico, promovendo a secreção de insulina estimulada pela glicose, reduzindo a glicemia em jejum e pós-prandial e promovendo a saciedade e perda ponderal.(19)

Os **iDPP-4** inibem a atividade da enzima DPP-4,(21) evitando a degradação do GLP-1 nativo e promovendo o efeito incretina.(1) Foram desenvolvidos diversos iDPP-4 que inibem a atividade da DPP-4 sérica de forma específica, tipicamente em mais de 80%, com parte desse efeito inibitório mantido por 24h.(10) Os iDPP-4 exercem muitas das ações dos GLP-RAs (incluindo estimulação da secreção de insulina e inibição do glucagon), mas apenas os GLP-1RAs se associam a desaceleração do esvaziamento gástrico, aumento de saciedade e perda ponderal.(10, 21)

Os GLP-1RAs reduzem a **HbA1c** num grau equivalente ou superior a outros agentes hipoglicemiantes, e são mais eficazes do que os iDPP-4(27, 28) no controlo glicémico.(1, 21) (tabela 2) Associam-se frequentemente a efeitos adversos gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia), dose-dependentes, enquanto os iDPP-4 são bem tolerados.(10, 21) Dada a natureza glicose-dependente da ação do GLP-1, quer os GLP-1RAs quer os iDPP-4 geralmente não provocam hipoglicemia, exceto com uso concomitante de outro agente hipoglicemiante.(1)

**Tabela 2-** Algumas características das terapêuticas baseadas nas incretinas (agonistas do GLP-1R e inibidores da DPP-4), disponíveis na atualidade. Elaborado com base em Muskiet et al. (2014) (16), Amori et al. (2007) (29), Duarte et al.(2013) (30) e consultas em: US Food and Drug Administration-FDA (2015) – FDA Approved Drug Products. [online] - Disponível em <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> (acedido a 11/11/2015). Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde-INFARMED (2015) Pesquisa Medicamento [online] Disponível em <http://www.infarmed.pt/genericos/pesquisamg/pesquisaMG.php> (acedido a 11/11/2015). European Medicines Agency-EMA (2015). Find medicines. [online] - Disponível em [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines\\_landing\\_page.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp) (acedido a 11/11/2015).

Classe	Mecanismo de ação <sup>(30)</sup>	Redução da HbA <sub>1c</sub> <sup>(29)</sup> ##	Agentes	Dose e forma de administração <sup>(16)</sup>
<b>Agonistas do GLP1-R</b>	Ativação dos recetores do GLP-1:	0.81 - 1.13%	Exenatide	5-10µg 2x/dia, SC (exenatide BID) *
	↑insulina e ↓glucagon (glicose-dependente); Atraso do esvaziamento gástrico; ↑saciedade			ou 2mg/semana, SC (exenatide LAR) # ***
			Liraglutide	1.2-1.8 mg/dia, SC **
			Lixisenatide <sup>a, c</sup>	20µg/dia, SC *
			Albiglutide <sup>c</sup>	30mg/semana, SC ***
		Dulaglutide <sup>c</sup>	0.75-1.5mg/semana, SC ***	

<b>Inibidores da DPP-4</b>	Inibição da atividade da DPP-4, aumentando as concentrações pós-prandiais de incretinas ativas (GLP-1, GIP):  ↑insulina e ↓glucagon (glicose-dependente)	0.62 - 0.85%	Sitagliptina	100 mg/dia, PO
			Vildagliptina <sup>a</sup>	50 mg 2x/dia (ou 50 mg/dia, se com sulfonilureia), PO
			Saxagliptina	5 mg/dia, PO
			Linagliptina	5 mg/dia, PO
			Alogliptina	25 mg/dia, PO

Legenda: \* formulações de curta duração de ação; \*\* formulações de ação intermédia; \*\*\* formulações de longa duração de ação.

# O perfil farmacocinético do exenatide LAR, administrado uma vez por semana, é semelhante ao exenatide BID, administrado duas vezes por dia, exceto no facto da absorção a partir do espaço subcutâneo ser prolongada com a formulação semanal.

## Redução de HbA1c indicada face à *baseline*, em comparação com placebo (segundo metanálise de Amori et al. (29), incluindo 29 ensaios clínicos randomizados com duração ≥12 semanas e envolvendo exenatide, liraglutide, sitagliptina e vildagliptina). Noutra metanálise (31), que incluiu um maior número de ensaios clínicos (80 ensaios) e um maior número de agentes (exenatide, liraglutide, alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina e vildagliptina), as reduções na HbA1c (a partir da *baseline*) foram de 1.1-1.6% com os agonistas do GLP-1R e de 0.6-1.1% com os inibidores da DPP-4. É de notar que os resultados desta última análise mencionada se referem às doses máximas de manutenção para estes agentes e que esta análise tem limitações, nomeadamente pela falta de ajuste face ao placebo.

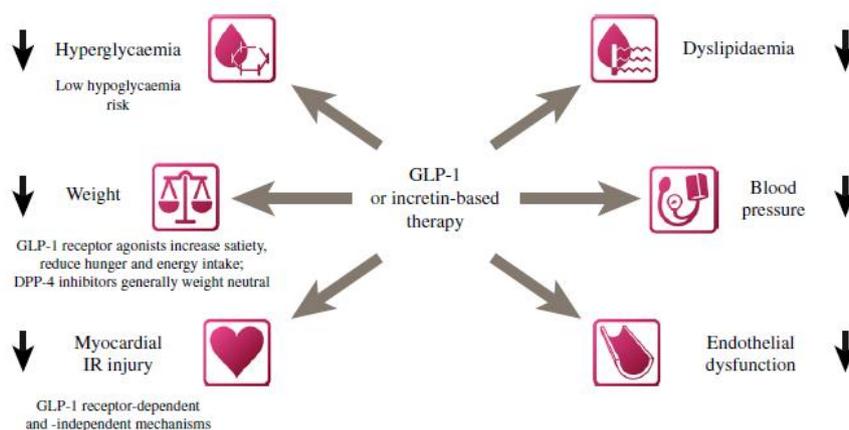
a) Não licenciado nos EUA; b) Não licenciado na Europa; c) Não comercializado em Portugal.

PO- *per os*; SC- via subcutânea; BID – administrado duas vezes por dia; LAR-*long-acting release*.

### 3. EFEITOS CARDIOVASCULARES DAS TERAPÊUTICAS BASEADAS NAS INCRETINAS

Na seleção de antidiabéticos orais na DMT2, é importante que os fármacos não agravem, idealmente até melhorem, os FRCV e reduzam a morbimortalidade CV.(13) Sendo os agentes baseados nas incretinas fármacos eficazes e recentes no arsenal terapêutico da DM2, a compreensão do seu perfil CV é essencial.(32)

Os GLP-1RAs e os iDPP-4 têm vários **efeitos CV** (figura 10), pelo que poderão, potencialmente, ter como alvos simultâneos a DM e a DCV. Independentemente da atividade hipoglicemiante, podem induzir alterações na pressão arterial, peso corporal, metabolismo lipídico, função endotelial, aterosclerose, função ventricular esquerda e resposta à lesão de isquemia-reperfusão.(22)



**Figura 9** - Parâmetros que poderão ser modelados pela ação das terapêuticas baseadas nas incretinas, passíveis de um impacto CV positivo. Retirado de Petrie et al. (2013) (32). *GLP-1- glucagon-like peptide 1; ANP-atrial natriuretic peptide; IR-ischaemia-reperfusion.*

Os efeitos das incretinas poderão ser dependentes, pelo menos em parte, de alterações na glicemia, perfil lipídico, pressão arterial (e peso corporal, no caso dos GLP-RAs), ou ainda decorrer via ações diretas na parede vascular e cardiomiócitos.(33) O GLP-1 e os GLP-1RAs já evidenciaram efeitos cardioprotetores(13, 34) em modelos animais(35-39) e alguns estudos clínicos no contexto de isquemia miocárdica(40-43) e insuficiência cardíaca(44-46). Tem sido postulado que os GLP-1RAs poderão otimizar os *outcomes* CV, embora estes resultados em humanos não sejam tão evidentes.(20, 47)

#### 3.1 Efeitos em fatores de risco e parâmetros cardiovasculares

##### 3.1.1 Peso corporal

Os **iDPP-4** são essencialmente neutros em termos de impacto no peso corporal(21, 48, 49), enquanto os **GLP-1RAs** induzem melhorias significativas do peso corporal(32), contrastando com muitas terapêuticas usadas na DMT2 (21), incluindo sulfonilureias, tiazolidinedionas e insulina.(21, 50)

Nos ensaios clínicos de fase III (tabelas 3 e 4) que compararam os efeitos do exenatide LAR(27, 28, 51-54) e do liraglutide(55-60), com outros antidiabéticos e/ou placebo, registaram-se reduções significativas no peso corporal com o tratamento com estes fármacos (em monoterapia ou combinados), face à maioria dos agentes em comparação.

**Tabela 3** - Resultados de ensaios clínicos randomizados, de fase III, com **exenatide LAR** – programa DURATION (*Diabetes Therapy Utilization: Researching Changes in A1C, Weight and Other Factors Through Intervention with Exenatide Once Weekly*). Os ensaios tiveram uma duração de 26 semanas, com exceção dos ensaios DURATION-1 e -5, que duraram 30 semanas e 24 semanas, respetivamente.

Adaptado de Prasad-Reddy et al. (2015) (34) e ensaios DURATION 1-6 (27, 28, 51-54).

Ensaio clínico	n	Terapêutica farmacológica prévia e concomitante (ATDO)	Agente(s) em comparação	Redução da HbA1c com exenatide (%)		Alteração no peso corporal com exenatide (kg)	
				LAR	BID	LAR	BID
DURATION-1 (52)	295	Nenhuma ou 1-2 ATDO	Exenatide BID	-1.9 (*)	-1.5	-3.7	-3.6
DURATION-2 (27)	491	Metformina	Sitagliptina, Pioglitazona	-1.5 (*)	NA	-2.3 (*)	NA
DURATION-3 (51)	456	Metformina ± Sulfonilureia	Insulina glargina	-1.5 (*)	NA	-2.6 (*)	NA
DURATION-4 (28)	820	Nenhuma	Metformina, Pioglitazona, Sitagliptina	-1.53 (*, só vs Sitagliptina)	NA	-2.0 (*, face a Pioglitazona e Sitagliptina)	NA
DURATION-5 (54)	252	Nenhuma ou 1-3 ATDO	Exenatide BID	-1.6 (*)	-0.9	-2.3	-1.4
DURATION-6 (53)	911	1 ou mais ATDO	Liraglutide	-1.28 (*)	NA	-2.68	NA

\* Diferença estatisticamente significativa face a agente(s) ativo(s) usado(s) em comparação.

n – número total de participantes no estudo; ATDO – antidiabéticos orais (incluindo, metformina, sulfonilureia, tiazolidinediona); BID – administrado duas vezes por dia; LAR-*long-acting release*; NA – não aplicável

*Notas adicionais:* Doses e fármacos utilizados nos ensaios – Exenatide LAR: 2mg/1xsemana; Exenatide BID: 5-10 µg/2x/dia; Sitagliptina: 100 mg/dia; Pioglitazona: 45 mg/dia; Insulina glargina: 1 injeção/dia (dose inicial 10 IU, alvo glicémico 4.0–5.5 mmol/L); Metformina: 2mg/dia; Liraglutide: 1.8 mg/dia.

**Tabela 4** - Resultados de ensaios clínicos randomizados, de fase III, com **liraglutide** – programa LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*). Sempre que aplicável, apresentam-se os resultados para as doses de 1.2 e 1.8 mg/dia de liraglutide (usadas clinicamente), embora nalguns ensaios também tenha sido utilizada a dose de 0.6mg/dia (dose inicial para reduzir os sintomas gastrointestinais durante a titulação de dose). Os ensaios tiveram uma duração de 26 semanas, com exceção do LEAD-3 que durou 52 semanas. As reduções na HbA1c e alterações do peso com o liraglutide são médias, indicadas face à *baseline*.

Adaptado de Prasad-Reddy et al. (2015) (34) e ensaios LEAD 1-6 (55-60)

Ensaio clínico	n	Terapêutica farmacológica prévia e concomitante (ATDO)	Agente(s) em comparação	Redução da HbA1c com liraglutide (%)		Alteração no peso corporal com liraglutide (kg)	
				1.2 mg/dia	1.8 mg/dia	1.2 mg/dia	1.8 mg/dia
LEAD-1 (55) #	1041	Sulfonilureia	Tiazolidinediona ou placebo	-1.1 (*, **)	-1.1 (*, **)	+0.3 (*)	-0.2 (*)
LEAD-2 (56)	1091	Metformina	Sulfonilureia ou placebo	-1.0 (**)	-1.0 (**)	-2.6 (*, **)	-2.8 (*, **)
LEAD-3 (57)	746	Nenhuma	Sulfonilureia	-0.84 (*)	-1.14 (*)	-2.0 (*)	-2.5 (*)
LEAD-4 (58)	533	Metformina + Tiazolidinediona	Placebo	-1.5 (**)	-1.5 (**)	-1.0 (**)	-2.0 (**)
LEAD-5 (59)	581	Metformina + Sulfonilureia	Insulina glargina ou placebo	NA	-1.33 (*, **)	NA	-1.8 (*, **)
LEAD-6 (60)	464	Metformina e/ou Sulfonilureia	Exenatide BID	NA	-1.12 (*)	NA	-3.2

\* Diferença estatisticamente significativa face a agente ativo (usado em comparação) ( $p < 0.05$ ).

\*\* Diferença estatisticamente significativa face a placebo ( $p < 0.05$ ).

# Notar que, neste estudo, a inclusão de glimepirida, uma sulfonilureia (geralmente associada a ganho ponderal), sem a associação de metformina, poderá ter mitigado os benefícios em termos de peso corporal tipicamente associados ao liraglutide. Ainda assim, o liraglutide produziu um impacto mais positivo, comparativamente à rosiglitazona (tiazolidinediona). (55)

n – número total de participantes no estudo; ATDO – antidiabéticos orais; BID – administrado duas vezes por dia; NA – não aplicável

*Notas adicionais:* Doses e fármacos usados nos ensaios (e/ou terapêuticas farmacológicas de base) - Metformina: 1g/2xdia; Sulfonilureia: glimepirida 2-8mg/dia; Tiazolidinediona: rosiglitazona 4 mg 1-2vezes/dia; Insulina glargina: 100 IU/ml/dia; Exenatide BID: 10 µg/2xdia.

A redução de peso obtida com liraglutide tende a ser dose-dependente e superior nos indivíduos com maior IMC basal.(61) Observaram-se melhorias na composição corporal, sendo que a maioria da perda de peso reportada com o liraglutide foi associada à perda de tecido adiposo, sobretudo visceral, o mais fortemente associado a insulinoresistência e a elevação de níveis de glicose e lípidos.(62, 63) Resultados semelhantes foram observados com o lixisenatide.(64) Diversas metanálises corroboram o efeito benéfico dos GLP-1RAs no peso corporal.(50, 65)

Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados com 12 ou mais semanas de duração envolvendo DMT2 tratados com GLP-1RAs revelou uma redução de peso de cerca de -3.31 kg (CI 95%:-4.05,-2.57), comparativamente aos controlos ativos (incluindo vários ATDO e insulinas).(50) Outra metanálise de ensaios clínicos randomizados (20 a 52 semanas de duração) alargou essa evidência a indivíduos obesos não diabéticos.(65) Num estudo durante 56 semanas em 3731 indivíduos não diabéticos com excesso de peso/obesidade, 63.2% dos indivíduos sob liraglutide (3mg/dia), como complemento de dieta e exercício, alcançaram uma perda  $\geq 5\%$  do peso corporal (27.1% no grupo placebo,  $p < 0.001$ ).(66) O liraglutide em alta dose (3mg/dia, superior à indicada para o tratamento na DMT2) foi recentemente aprovado pela FDA para o tratamento da obesidade, em indivíduos com ou sem DM.(13, 34)

A redução do peso ocasionado pelo tratamento com GLP-1RAs aparenta ser de **longa duração**(22), com efeito sustentado por 2 a 5 anos de tratamento (extensões em ensaio aberto), com liraglutide (62) e exenatide(67), respetivamente. Quase 70% dos participantes sob liraglutide mantiveram uma perda ponderal  $> 5\%$ , com melhorias em vários parâmetros metabólicos e de risco CV.(62) Contudo, os resultados de extensões abertas de ensaios devem ser interpretados cautelosamente.

Os **mecanismos** implicados na perda ponderal envolverão melhoria da saciedade e menor ingestão calórica, por efeitos no SNC quer no atraso do esvaziamento gástrico.(50)

### 3.1.2 Pressão arterial e frequência cardíaca

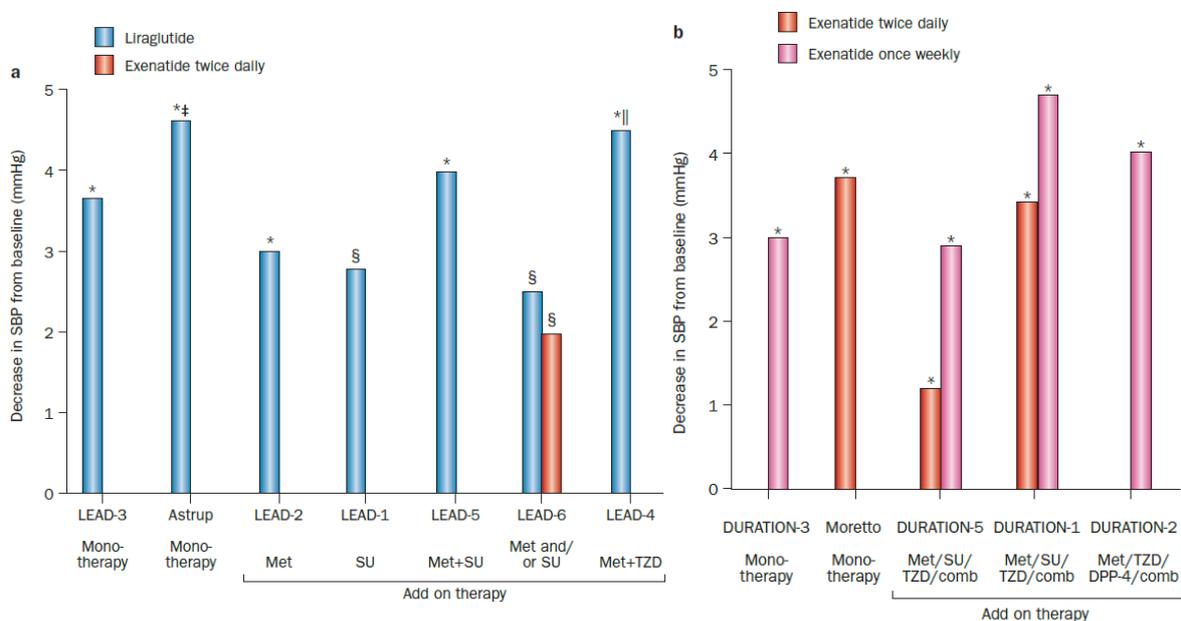
A **pressão arterial sistólica** (PAS) associa-se a risco vascular de modo contínuo e positivo. Mesmo pequenas reduções conferem benefício em doentes diabéticos hipertensos.(68)

Os **GLP-1RAs** demonstraram reduções modestas, mas significativas e consistentes na PAS, com efeito menos consistente e de menor magnitude na PAD.(69)

Uma análise *post hoc* de 6 ensaios clínicos (2171 doentes) mostrou que a administração de exenatide BID se associou a uma redução na PAS significativamente superior ao placebo (-2.8mmHg;p=0.0002) e à insulina (-3.7mmHg; p<0.0001) aos 6 meses de tratamento, em hipertensos. Na PAD, as reduções foram mínimas e não estatisticamente significativas.(68)

Nos ensaios **LEAD** (gráfico 1), com o **liraglutide**, ocorreram reduções médias consistentes na PAS, de 2 a 6.7mmHg(55-60, 69), sustentadas ao longo de 26 semanas e logo nas primeiras 2 semanas de tratamento. As reduções correlacionam-se apenas fracamente com a perda ponderal e não foram dependentes de terapia antihipertensiva concomitante(70), à semelhança do verificado na análise referida anteriormente.(68)

Nos ensaios **DURATION** (gráfico 2), o **exenatide** LAR reduziu a PAS em 4.7mmHg (em média), às 24-30 semanas.(27, 28, 51-54)



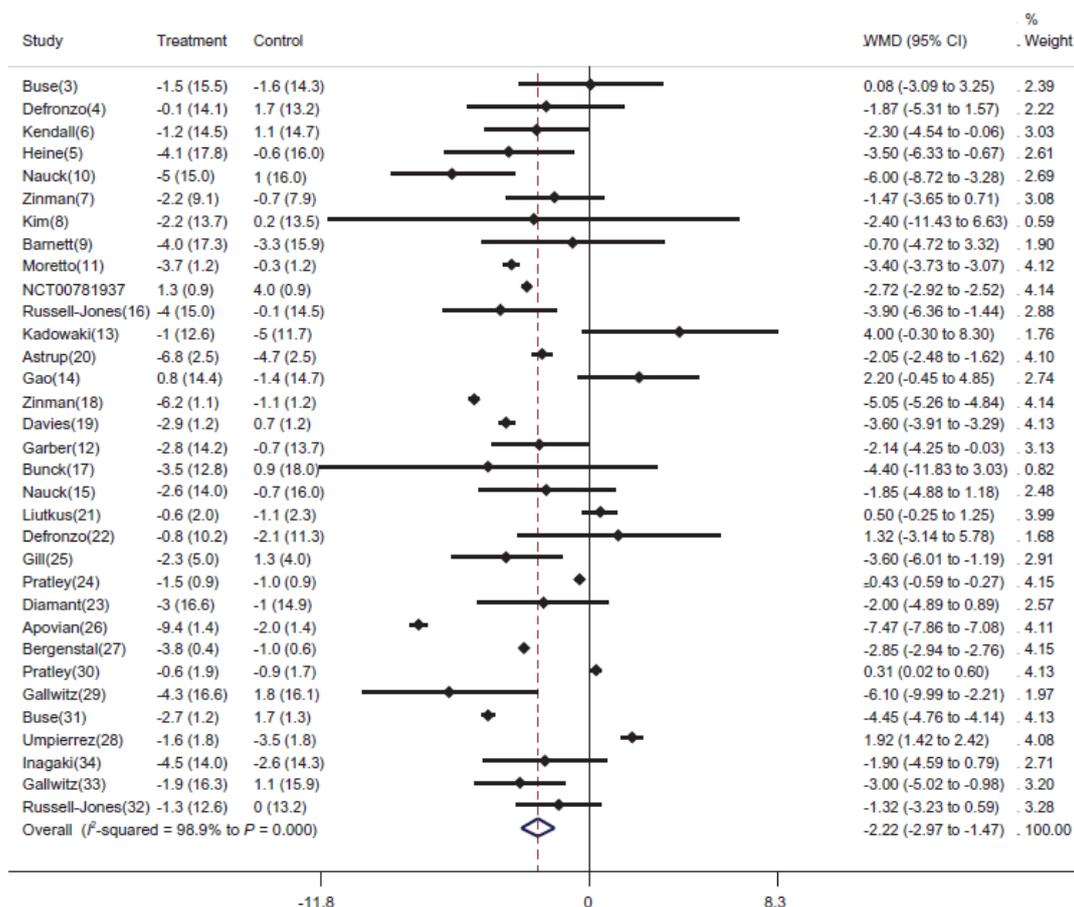
**Gráficos 1 e 2** – Efeitos do tratamento com GLP-1RAs na pressão arterial sistólica. Estes dados provêm de ensaios com duração de pelo menos 6 meses, com: liraglutide (a) e exenatide (b). Retirado de Sivertsen et al. (2012) (22).

\*Alteração significativa face à *baseline* ( $p < 0.05$ ); ‡Indivíduos com obesidade mas não diabéticos; § Sem diferença significativa comparativamente ao placebo; ||Alterações corrigidas relativamente ao placebo.

comb- terapia de combinação; DPP-4-dipeptidil peptidase-4; GLP-1R -*glucagon-like peptide 1 receptor*; Met-metformina, SBP-npressão arterial sistólica; SU- sulfonilureia; TZD- rosiglitazona.

A **PAD** foi reduzida ( $\leq 2$  mmHg) apenas nalguns desses ensaios com exenatide e liraglutide(51-53, 55, 58, 60),mas, na maioria(27, 28, 51, 53, 54, 56, 57, 59) não ocorreram alterações significativas.

Meta-análises envolvendo exenatide e liraglutide confirmaram o efeito redutor da PAS.(26, 50). Numa meta-análise de ensaios clínicos randomizados com >12 semanas de duração, estes GLP-1RAs associaram-se a redução da PAS, quer face a controlos ativos [-2.39mm Hg (CI 95%: -3.35,-1.42)] quer comparativamente ao placebo [-1.79mmHg (CI 95%:-2.94,-0.64)]. As reduções na PAD não atingiram significância estatística.(50) Estes resultados estão em consonância com uma meta-análise posterior (figura 10).(26)

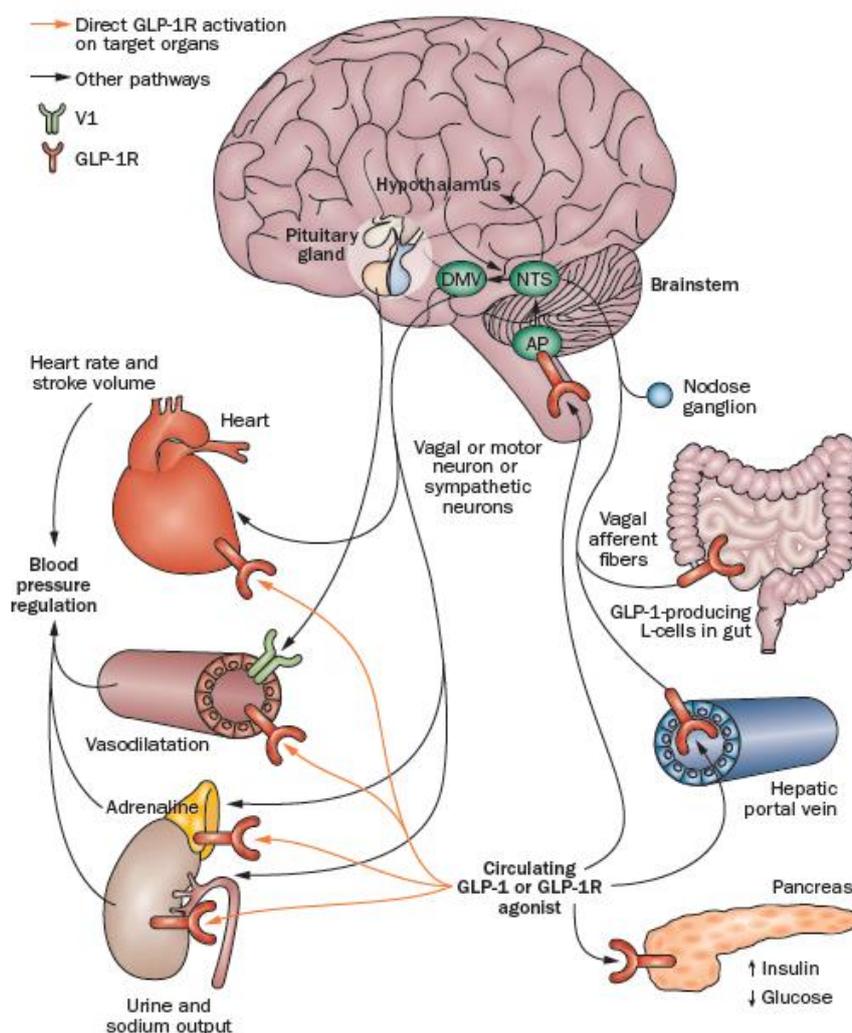


**Figura 10** - Forest plot com as diferenças na redução da PAS (entre tratamento com GLP-1RAs e os controlos) nos estudos incluídos na metanálise de Katout et al., que incluiu dados de 33 ensaios clínicos randomizados com 12-56 semanas de duração. Os grupos de tratamento com GLP-1RAs incluíram sobretudo exenatide BID/LAR e liraglutide (e num dos ensaios: LY2189265, um análogo do GLP-1 de longa ação). Os controlos incluíram placebo e agentes ativos (que foram essencialmente, antidiabéticos orais e insulina; orlistat apenas num dos ensaios). Foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios (*random effects model*). Os valores indicados para tratamento e para controlo são médias (com desvio padrão-SD). Os pesos dos estudos (em %) derivam do modelo de efeitos aleatórios. Adaptado de Katout et al.(2014) (26). WMD- *weighted mean difference* (diferenças na média ponderada), relativas à PAS (mmHg).

Poucos estudos examinaram os efeitos dos **iDPP-4** sobre a PA na DM2.(32) Em ensaios clínicos, os iDPP-4 não mostraram um efeito redutor significativo da PA, nomeadamente com a linagliptina.(13, 69, 71-73) Evidência limitada sugere que a sitagliptina poderá reduzir a PAS(28, 72), embora esse efeito não tenha sido observado noutros estudos.(32, 73) Além disso, numa meta-análise com iDPP-4, o impacto na PAS não demonstrou ter significância estatística.(74). De realçar que os

efeitos dos GLP-1RAs e dos iDPP-4 na PA foram avaliados em estudos clínicos de fase III (ou meta-análises desses estudos), primariamente elaborados para avaliar a capacidade de controlo glicémico destes agentes e não os seus efeitos hemodinâmicos.(69)

Vários mecanismos foram propostos para explicar a redução da PA pelo GLP-1 (figura 11), nomeadamente perda ponderal, estímulo da natriurese, melhoria da função endotelial e vasodilatação.(22, 70)



**Figura 11-** Possíveis mecanismos através dos quais o GLP-1 poderá modelar a pressão arterial. O GLP-1 e os GLP-1RAs podem atingir órgãos-alvo diretamente e também atuar a nível central, na área *postrema*, e estimular fibras vagais aferentes (via GLP-1R no intestino e na veia porta). A sinalização do tronco cerebral e hipotálamo resulta na ativação de vias vagais eferentes e neurónios do sistema simpático. Estes eventos podem modelar a pressão arterial, ao afetar o tónus vascular, frequência cardíaca, secreção de catecolaminas pela medula adrenal e a, nível renal, excreção de sódio e produção de urina. O GLP-1 circulante aumenta os níveis circulantes de insulina, por ativação dos GLP-1R no pâncreas, o que leva a vasodilatação e redução da glicemia, inibindo a disfunção endotelial causada pela hiperglicemia. Adaptado de Sivertsen et al.(2012) (22). AP-área *postrema*; DMV-núcleo motor dorsal do vago; GLP-1-*glucagon-like peptide 1*; GLP-1R-recetores do *glucagon-like peptide 1*; NTS- núcleo do trato solitário; V1- recetor V1 da vasopressina.

Como as reduções na PA precedem uma perda de peso significativa (59, 75), o efeito anti-hipertensivo dos GLP-1RAs será, em grande medida, independente da perda ponderal. Ainda assim, a redução ponderal provavelmente contribuirá para a

manutenção dessa redução a longo prazo.(13, 22) Em doentes tratados durante 3.5 anos com exenatide (extensão em estudo aberto), as melhorias mais marcadas na TA foram registadas nos indivíduos com maior perda ponderal.(76)

Os **iDPP-4** estimulam menos a atividade de GLP-1 do que os GLP-1RAs e poderão afetar vias de sinalização adicionais, interferindo com a atividade de numerosos péptidos vasoativos, o que pode resultar em diferentes efeitos clínicos na PA.(68)

Em relação à **frequência cardíaca**, um efeito cronotrópico positivo (de 2-4 bpm) tem sido consistentemente observado com os GLP-1RAs(51, 55-60), mas não em associação com iDPP-4(69), embora a informação existente acerca do efeito destes últimos seja limitada.(32)

Uma meta-análise atribuiu aos GLP-1RAs um aumento de cerca de 1.86 bpm vs placebo e 1.90 bpm vs controlos ativos.(50)

Os aumentos médios observados na FC com os GLP-1RAs não ultrapassaram os 4bpm(70), desconhecendo-se a sua relevância clínica e até que ponto o benefício da redução da PA suplantar uma desvantagem do acréscimo na FC.(16, 22, 34)

### 3.1.3 Metabolismo lipídico

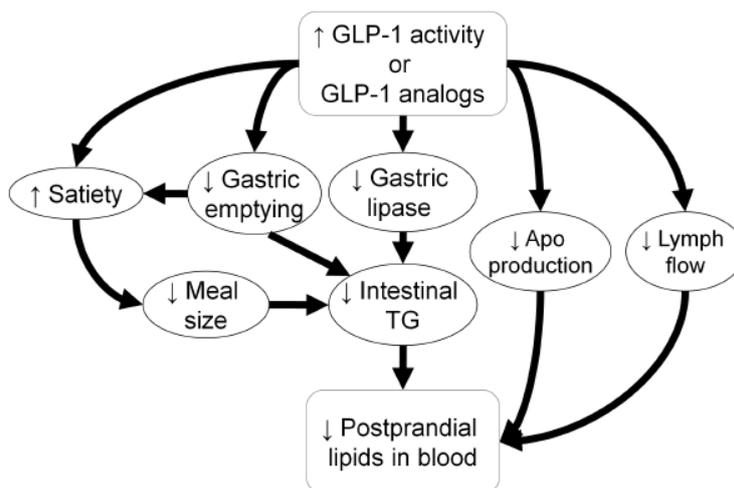
Vários efeitos benéficos dos GLP-1RAs no **perfil lipídico** foram observados na DMT2(22), nomeadamente nos níveis de colesterol e triglicerídeos.(13)

Numa meta-análise, as **terapêuticas baseadas no GLP-1** (período médio de 20.5 semanas) observaram-se reduções significativas nos níveis (mg/dl) de colesterol sérico total(-5.47), LDL-C(-3.70) e triglicerídeos(-16.44), mas sem efeito significativo no HDL-C.(77)

Com  $\geq 3$  anos de tratamento, o exenatide, associou-se a redução nos níveis de colesterol e triglicerídeos, embora estes resultados se reportem a extensões abertas de ensaios clínicos.(67, 76)

A insulinoresistência associa-se a aumentos acentuados na glicose e nos triglicerídeos **pós-prandiais**.(23, 73, 78) As concentrações de triglicerídeos pós-prandiais poderão ser um melhor preditor do risco CV do que os triglicerídeos em jejum(23), o que poderá ser atribuído à formação de lípidos e lipoproteínas gerados pelo metabolismo de *quilomicrons*, na fase pós-prandial. Estas partículas lipídicas podem penetrar na camada de células endoteliais e ter ações aterogénicas ou pró-inflamatórias.(79) O GLP-1 e os GLP1-RAs(78, 79) diminuem a lipídemia pós-prandial com reduções na apolipoproteína B-48, triglicerídeos, lipoproteínas remanescentes dos triglicerídeos e lipoproteínas remanescentes do colesterol.(13)

Um complexo conjunto de mecanismos (figura 12) poderá limitar a libertação de triglicéridos para a circulação após uma refeição com conteúdo lipídico.(23)



**Figura 12-** Complexo efeito da atividade das incretinas nos lipídios pós-prandiais. O GLP-1 ou os GLP-1RAs, ao atuar no sistema nervoso central, aumentam a saciedade e por isso, reduzem a ingestão de nutrientes. A ação inibitória do GLP-1 sobre o esvaziamento gástrico aumenta a saciedade e, simultaneamente, atrasa a entrada de nutrientes, incluindo lipídios, no intestino. A absorção de triglicerídeos para as células intestinais também é diminuída graças à inibição da lipase gástrica mediada pelas incretinas. Nas células intestinais, as incretinas também diminuem a produção de apolipoproteínas (Apo) B-48 e A-IV, inibindo assim a biossíntese intestinal de triglicerídeos e a respetiva secreção para a circulação. O transporte de lipídios das células intestinais para o sangue pode ainda sofrer redução adicional por intermédio do efeito inibitório das incretinas sobre o fluxo linfático. A combinação destes efeitos conduzirá à redução dos níveis de lipídios pós-prandiais. Retirado de Ansar et al.(2011)(23). TG-triglicerídeos; Apo-apolipoproteínas; GLP-1-*glucagon-like peptide 1*

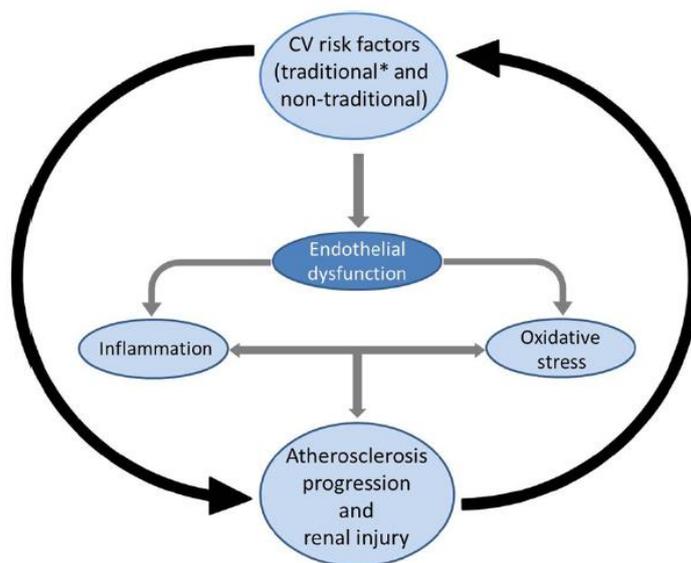
Não foram demonstrados efeitos consistentes dos **iDPP-4** no perfil lipídico em jejum(13, 74), mas há estudos que sugerem impacto dos iDPP-4 na lipidemia pós-prandial.(32) A diminuição da lipidemia pós-prandial foi evidenciada após tratamento com sitagliptina, com reduções significativas nos triglicerídeos plasmáticos, apolipoproteína B-48, apolipoproteína B plasmática total, VLDL e ácidos gordos livres.(73) Efeitos semelhantes foram observados após tratamento com vildagliptina(80) e alogliptina.(81)

Estes efeitos são consistentes com um papel do GLP-1 local no controlo da secreção intestinal de *quilomicrons*, já que os iDPP-4 reduzem a lipidemia pós-prandial sem causar alterações no ritmo de esvaziamento gástrico nem perda ponderal(25) e com aumento moderado dos níveis endógenos de GLP-1.(23)

### 3.1.4 Função endotelial e aterosclerose

Para além de melhorarem os perfis lipídicos, os GLP-1RAs reduzem os níveis de vários marcadores inflamatórios em doentes com DMT2 e parecem ter efeitos benéficos na redução do desenvolvimento de aterosclerose.(22)

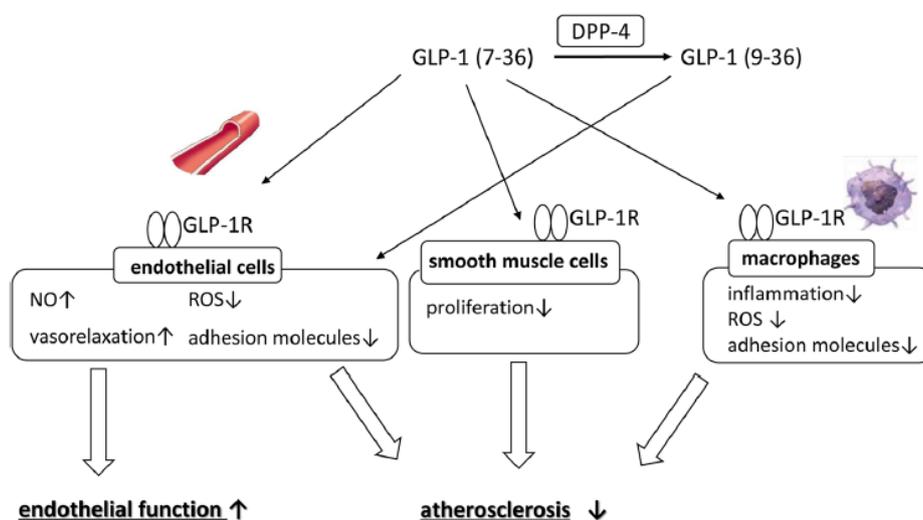
A **disfunção endotelial**, presente na DMT2, desempenha um papel crucial (figura 13) no desenvolvimento de **aterosclerose** e eventos CV.(82)



**Figura 13** - Interação entre fatores de risco cardiovascular e progressão de aterosclerose e lesão renal. Em doentes com DMT2 e HTA, a excreção urinária de albumina é um indicador prognóstico-chave, quer para *outcomes* renais quer cardiovasculares, sendo que mesmo baixos níveis de albuminúria estão já associados a disfunção renal progressiva e maior mortalidade cardiovascular. Além disso, fatores de risco tradicionais para doença aterosclerótica podem conduzir a um ciclo de aterosclerose progressiva, incluindo, nomeadamente, os territórios renal, coronário, carotídeo.

\*Diabetes, dislipidemia, hipertensão, obesidade e síndrome metabólica. Adaptado de von Eynatten et al. (2013) (71).

Presume-se que a disfunção vascular endotelial precederá a macrovasculopatia diabética clinicamente evidente.(83) Os GLP-1RAs poderão melhorar a **função endotelial** (figura 14) através de otimização metabólica e por ação vascular direta.(82)



**Figura 14** - Vias para melhoria da função endotelial e redução da aterosclerose, por ação do GLP-1 (e terapêuticas em si baseadas), através de efeitos no sistema vascular. Adaptado de Oyama et al. (2014) (84). NO – óxido nítrico; ROS- espécies reativas de oxigênio; GLP-1-*glucagon-like peptide* 1; GLP-1R-recetores do *glucagon-like peptide* 1

Dos múltiplos fatores envolvidos na disfunção endotelial, as concentrações de **glicose e triglicérideos pós-prandiais** têm particular importância.(82, 83) Tanto a hiperglicemia como hipertriglicidemia pós-prandiais são atenuadas pelos GLP1-RAs, indiciando o potencial destes fármacos na melhoria da função endotelial.(79, 82, 85)

Estudos em modelos animais e humanos mostraram que a administração de GLP-1RAs melhorou a **vasodilatação** dependente do endotélio, independentemente de ações metabólicas conhecidas do GLP-1.(86, 87) Alguns dados experimentais em humanos mostraram que um aumento da atividade do GLP-1 pode estimular diretamente a vasodilatação mediada pelo endotélio.(23, 88) Vários estudos (tabela 5) reportaram uma melhoria da **função endotelial** com o GLP-1 ou terapêuticas em si baseadas, mas o seu valor é limitado pelo baixo número de participantes e por muitos deles não serem randomizados.(84)

**Tabela 5** - Estudos com agentes baseados nas incretinas para avaliação clínica dos efeitos na função endotelial (FE). Adaptado de Oyama et al. (2014) (84).

Autor, data	Duração	Indivíduos em estudo	N	Grupo experimental	Controlo	Medição da FE	Resultado na FE
Matsubara et al., 2013 (72)	6 Meses	DMT2 (DM não controlada e CAD)	40	Sitagliptina (50mg/dia), como tratamento adicional	Terapêutica convencional intensiva	RH-PAT	<b>Melhoria</b> (% de alteração no RHI superior no grupo da sitagliptina: 62.4±59.2% vs 15.9±22.0%, p<0.01).
Kelly et al., 2012 (89)	3 Meses	IGT e obesidade	50	Exenatide	Metformina	PAT	Sem alterações significativas (no RHI, face à <i>baseline</i> : $\Delta$ exenatide: 0.01 ± 0.68 vs $\Delta$ metformina: -0.17 ± 0.72, p=0.348)
Irace et al., 2013 (90)	16 semanas	DMT2	20	Exenatide	Glimepirida	FMD	<b>Melhoria</b> (FMD melhorou significativamente após tratamento com exenatide: 9.1 ± 3.6 vs 5.6 ± 1.0, p=0.01).
Nomoto et al, 2015 (91)	14 semanas	DMT2	31	Liraglutide	Insulina glargina	FMD	Não foi observada melhoria na %FMD em nenhum dos grupos (nem diferenças significativas entre os grupos)
Kubota et al., 2012 (92)	12 semanas	DMT2	40	Sitagliptina	Ausente	FMD	<b>Melhoria</b> (%FMD melhorou significativamente após tratamento com sitagliptina: 4.13 ± 1.59 vs 5.12 ± 1.55, p < 0.001)
Nakamura et al., 2014 (93)	12 semanas	DMT2	66	Sitagliptina	Voglibose	FMD	<b>Melhoria</b> ( $\Delta$ FMD melhorou significativamente, em ambos os grupos, sem diferenças significativas entre os 2 grupos)
Ayaori et al., 2013 (94)	6 semanas	DMT2	24; 42	Sitagliptina/ Alogliptina	Voglibose	FMD	<b>Agravamento</b> (a sitagliptina e a alogliptina reduziram significativamente a FMD; a voglibose não afetou a FMD)
Koska et al., 2015 (82)	6 semanas	IGT ou DMT2 (controlada por dieta)	32	Exenatide	Solução salina	PAT	<b>Melhoria</b> (% de alteração no RHI: p<0.05 exenatide vs placebo)
van Poppel et al., 2011 (95)	4 semanas	DMT2	16	Vildagliptina (50 mg 2vezes/dia)	Acarbose (100 mg 3 vezes/dia)	Pletismografia de oclusão venosa calibre de tensão	<b>Melhoria</b> (tratamento com vildagliptina associou-se a um maior aumento absoluto no FBF em resposta à acetilcolina, a partir da <i>baseline</i> , comparativamente à acarbose, p= 0.01)
Noda et al., 2013 (96)	1 semana	Voluntários saudáveis	10	Alogliptina	Placebo	FMD	<b>Melhoria</b> (redução máxima na %FMD após alogliptina vs placebo de -2.6% vs. -4.2%, p = 0.03)

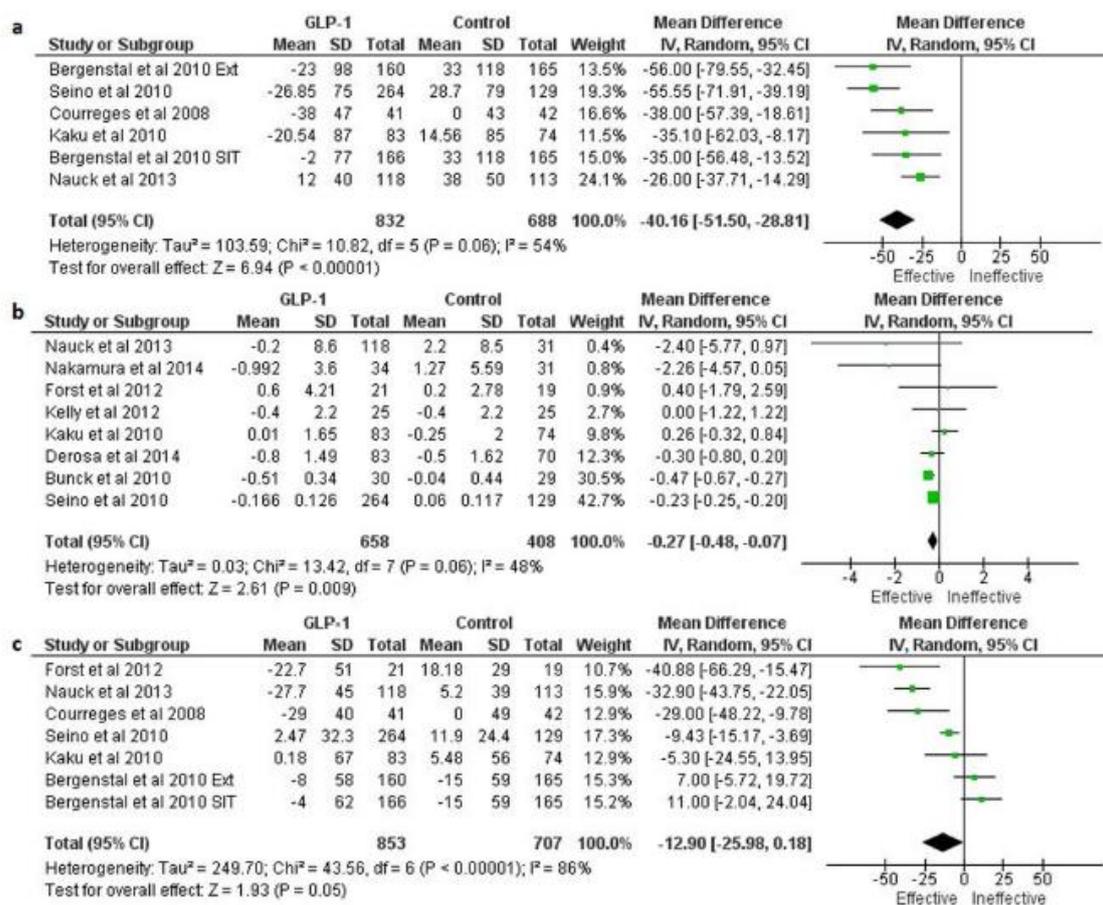
<b>Basu et al., 2007 (88)</b>	240 minutos	Voluntários Saudáveis	29	GLP-1	Placebo	Pletismografia de oclusão venosa calibre de tensão	<b>Melhoria</b>
<b>Nyström et al., 2004 (97)</b>	115 minutos	DMT2 (e doença coronária estável)	12	GLP-1	Solução salina	FMD	<b>Melhoria</b> (infusão de GLP-1 melhorou significativamente as alterações no diâmetro da artéria braquial face à <i>baseline</i> : FMD(%) (3.1 +/- 0.6 vs 6.6 +/- 1.0%, p< 0.05)
<b>Ceriello et al., 2011 (98)</b>	160 minutos	DMT2	28	GLP-1	Solução salina	FMD	<b>Melhoria</b>
<b>Koska et al., 2010 (85)</b>	210 minutos	IGT ou DMT2 de início recente	28	Exenatide	Solução salina	PAT	<b>Melhoria</b> (diferença significativa nos valores pós-prandiais entre exenatide e placebo, p<0.0002)

n – número de participantes no estudo; CAD- coronary artery disease; IGT-*impaired glucose tolerance*; FMD- *flow-mediated dilatation*; FBF- *forearm blood flow*; PAT- *peripheral arterial tonometry*; RH-PAT- *reactive hyperemia peripheral arterial tonometry*; RHI- *reactive hyperemia peripheral arterial tonometry index*

Os **mecanismos** envolvidos na redução da disfunção endotelial ainda são pouco conhecidos.(83) A otimização metabólica no período pós-prandial explica apenas parcialmente a melhoria da função endotelial, sugerindo uma ação vascular direta e adicional do exenatide.(82, 83)

A melhoria da função endotelial aparenta envolver vias dependentes e independentes do óxido nítrico.(99) Uma das vias diretas propostas envolve o GLP-1R e subsequente ativação da AMP-kinase (que precede a fosforilação de eNOS e produção de NO).(82) Os efeitos dos iDPP-4 sobre a função endotelial poderão refletir também um aumento da atividade da eNOS, pela promoção da ação do GLP-1 no endotélio ou pela modulação de outros substratos da DPP-4.(72)

A **redução da atividade inflamatória** confere um potencial terapêutico adicional na prevenção e tratamento da aterosclerose.(72) As terapêuticas baseadas no GLP-1 reduzem marcadores inflamatórios (figura 15), nomeadamente a PCR de alta sensibilidade (hsCRP). A redução nos níveis de TNF- $\alpha$  e IL-6 não foi estatisticamente significativa.(77) Foram observadas melhorias noutros biomarcadores como o inibidor do ativador do plasminogénio(PAI-1).(77, 100)



**Figura 15** - Forest plots ilustrativos dos efeitos das terapêuticas baseadas no GLP-1 sobre vários biomarcadores de aterosclerose (alterações face à *baseline*, em percentagem): a)BNP (péptido natriurético cerebral); (b)hsCRP (PCR de alta sensibilidade); c) PAI-1 (inibidor do ativador do plasminogénio) Ext- exenatide; SIT- sitagliptina. Retirado de Song et al. (2015) (77).

Num ensaio randomizado (n=846), os níveis de hsCRP reduziram significativamente com a administração de liraglutide (1.8 ou 3mg/dia). Contudo, apenas a dose de 3mg/dia se traduziu em melhorias nos níveis de PAI-1.(66)

Face aos efeitos em parâmetros lipídicos, inflamatórios e de função endotelial, tem vindo a ser reconhecida a potencial **atividade antiaterosclerótica** de membros da família do GLP-1.(77, 83) Os efeitos antiateroscleróticos do exenatide poderão envolver redução da acumulação de monócitos/macrófagos na parede arterial e supressão de repostas inflamatórias dos macrófagos nas placas ateroscleróticas(101), que poderá assim representar mais um benefício CV direto das incretinas.(23)

A espessura da íntima-média (IMT) carotídea é um marcador bem reconhecido de **aterosclerose subclínica**.(77) Embora alguns estudos(102, 103) tenham reportado uma redução significativa da IMT após o uso de liraglutide, sitagliptina e vildagliptina, a mesma não foi confirmada numa meta-análise.(77) Ainda assim, uma publicação posterior (ensaio SPEAD-A) apontou para uma redução significativa deste índice após

tratamento com alogliptina.(104) Aguarda-se a publicação de resultados de outros ensaios prospectivos voltados também para os efeitos dos iDPP-4 no tratamento e prevenção da aterosclerose.(105)

### 3.1.5 Doença cardíaca isquêmica e lesão de isquemia-reperfusão

Estudos pré-clínicos e clínicos-piloto indicaram que o GLP-1 nativo pode ter efeitos **cardioprotetores** no contexto de isquemia ou após lesão isquêmica.(32) Estudos em **modelos animais** indicaram que os GLP-1RAs podem limitar a extensão da área de enfarte.(35, 36) Num modelo suíno, a administração de exenatide antes da reperfusão reduziu significativamente a área de enfarte (em 40%) e preveniu a deterioração da função ventricular sistólica e diastólica, associando-se a menor *stress* oxidativo nuclear e menor apoptose.(36) Em roedores, a administração de liraglutide previamente à isquemia também revelou efeitos cardioprotetores.(35) Em humanos, estudos de curta duração sugerem potenciais efeitos favoráveis na função cardíaca em indivíduos com doença cardíaca isquêmica(25), mas a evidência é mais limitada.(22)

**Estudos clínicos**-piloto, no contexto de ICP, indicaram que a infusão de GLP-1 após oclusão com balão coronário pode proteger contra a disfunção VE (no pós-isquemia), mitigando o *stunning* miocárdico.(40, 41)

Alguns dados clínicos sugerem um possível efeito cardioprotetor do exenatide no contexto de EAM, com redução da área de enfarte e um bom perfil de segurança/tolerabilidade.(42, 43) Num ensaio randomizado em 105 doentes com EAM com supra de ST sujeitos a ICP primária, a administração IV de exenatide (desde 15 minutos antes até 6h após a reperfusão) permitiu a recuperação de uma maior fração de miocárdio. Desconhece-se se estes resultados se traduzem em benefícios clínicos a longo prazo.(42)

### 3.1.6 Insuficiência cardíaca

Em **modelos pré-clínicos** de ICC, o GLP-1 e os GLP-1RAs revelaram propriedades cardioprotetoras, ao melhorar a utilização de glicose, reduzir a apoptose de miócitos cardíacos e otimizar a contratilidade VE, o volume sistólico (de ejeção) e o débito cardíaco.(13, 37-39)

Não obstante alguns pequenos **estudos clínicos** promissores com infusões de GLP-1 e GLP-1RAs em indivíduos com ICC(44-46), os resultados não são uniformes e as formulações e forma de administração diferem substancialmente das disponíveis comercialmente para o tratamento da DMT2.(47)

Quanto ao impacto dos iDPP-4 na ICC, a evidência de estudos iniciais em animais e humanos é limitada e contraditória.(25)

### 3.2 Segurança cardiovascular

No âmbito da demonstração da **segurança CV** das novas terapêuticas hipoglicemiantes, os ensaios clínicos pré-aprovação, com avaliação das razões de risco para eventos adversos CV *major* (**MACE**), deverão demonstrar que o limite superior do IC de 95% (*two-sided*) é inferior a 1.8 (vs grupo de controlo), com ensaios subsequentes a indicar um limite superior do IC menor que 1.3.(32)

Uma análise conjunta de estudos de fase II-III com o **liraglutide**, mostrou uma taxa de incidência de MACE de 0.73 (IC 95% 0.38-1.41) vs todos os agentes em comparação (metformina, glimepirida, rosiglitazona, insulina glargina e placebo).(106)

Relativamente ao **exenatide** BID, uma análise de 12 estudos revelou um risco relativo de MACE com exenatide (vs insulina ou placebo) correspondente a 0.7 (CI 95% 0.38-1.31).(107) Estes resultados são consistentes com os de uma análise retrospectiva incluindo um total de 383525 doentes de uma base de dados americana (LifeLink™). Esta análise revelou uma probabilidade de ocorrência de eventos CV significativamente menor no grupo tratado com exenatide BID, comparativamente aos tratados com outras terapêuticas hipoglicemiantes.(108)

Várias **meta-análises** foram publicadas sobre a incidência de MACE com os **GLP-1RAs**, apoiando a sua segurança CV, pelo menos a curto prazo.(75, 109, 110) Embora alguns resultados associem os GLP-1RAs a uma redução na incidência de MACE, não ficou demonstrado um efeito redutor significativo na incidência de eventos CV.(75, 110) Os dados existentes têm limitações, nomeadamente, o facto de não terem sido especificamente direcionados para avaliação de *outcomes* CV, a curta duração e pequena dimensão de alguns dos ensaios e possibilidade de vieses.(75, 108, 109) Estão em curso ensaios clínicos prospetivos, de larga escala e longo prazo com GLP-1RAs, em indivíduos de alto risco, focados em **outcomes CV**.(75)

O primeiro desses ensaios, ELIXA, recentemente concluído, avaliou os efeitos do **lixisenatide** na morbi-morbilidade CV, em 6068 doentes com DMT2 e evento coronário recente. A análise do *outcome* primário composto mostrou a não-inferioridade do lixisenatide face ao placebo, mas não demonstrou superioridade. Foi reportado um efeito neutral na incidência de hospitalização por IC.(111)

Sobre os **iDPP-4**, várias estudos de fase II-III e/ou meta-análises apoiam a ausência de risco CV acrescido com a utilização de sitagliptina(112), vildagliptina(113), linagliptina(114), saxagliptina(115) e alogliptina(116) comparativamente ao placebo e/ou a outros antidiabéticos. Alguns estudos indicaram redução do risco de eventos CV, sugerindo benefício CV dos iDPP-4(74, 114, 115), mas devem ser interpretados com precaução, por serem retrospectivos, de duração limitada, com baixo número de eventos CV e não serem dirigidos para avaliar o risco CV(112, 116).

Os três estudos prospetivos(117-119) de larga escala com iDPP-4(tabela 6), planeados para avaliar os **outcomes CV**(33, 117), revelaram que a **saxagliptina, alogliptina e sitagliptina**, quando adicionadas à terapêutica *standard* em doentes com DMT2 e DCV estabelecida (ou múltiplos FR), não aumentaram nem reduziram o risco de eventos CV *major*, face ao placebo. Confirmaram a não-inferioridade destes agentes, mas não apoiam a hipótese de redução do risco CV.(33)

Inesperadamente, a saxagliptina associou-se a uma maior taxa de hospitalização por IC, sem aumento na mortalidade, resultado que pode ser um “falso-positivo”, não devendo ser presumido um efeito de classe.(117) A associação de alogliptina(120) ou sitagliptina ao tratamento habitual não teve um efeito significativo na taxa de hospitalização por IC.(119).Notar que estes estudos não excluem a possibilidade de qualquer benefício ou risco com uma terapêutica mais prolongada com estes iDPP-4.(117, 118)

**Tabela 6** - Características e resultados de ensaios clínicos prospetivos, multicêntricos aleatorizados, duplamente cegos, controlados por placebo, com **inibidores da DPP-4**, focados na avaliação de **outcomes cardiovasculares** a longo prazo, em doentes com risco elevado/muito elevado de eventos CV. A restante terapêutica para DCV e diabetes (incluindo alterações em fármacos antidiabéticos concomitantes), em ambos os grupos (intervenção e placebo), foi da responsabilidade dos respetivos médicos (baseada nas recomendações terapêuticas *standard*).

Adaptado de (33), (117), (118), (119), (120) e (121).

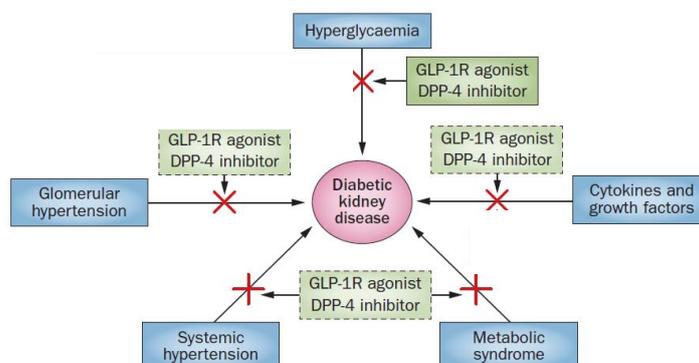
Estudo e ano de publicação	SAVOR-TIMI 53, 2013 <sup>(117)</sup>	EXAMINE, 2013 <sup>(118)</sup>	TECOS, 2015 <sup>(119)</sup>	
<b>Intervenção</b>	Saxagliptina (2.5 ou 5 mg/dia)	Alogliptina (6.5, 12.5 ou 25 mg/dia)	Sitagliptina (50 ou 100 mg/dia)	
<b>N</b>	16 492	5 380	14 671	
<b>População em estudo</b>	Doentes com DMT2, DCV estabelecida (idade≥40 anos) ou múltiplos FRs (≥55 anos se sexo masculino ou ≥60 anos se sexo feminino e pelo menos um dos seguintes FRs: dislipidemia, hipertensão ou tabagismo).	Doentes com DMT2 e história de EAM ou angina instável, exigindo hospitalização nos 15-90 dias anteriores	Doentes com DMT2 e DCV estabelecida (nos territórios coronário, cerebral ou periférico)	
<b>Características dos doentes na baseline</b>	Idade média	65 anos	61 anos	66 anos
	Duração da diabetes (mediana)	10.3 anos	7.3 anos	10 anos
	HbA1c (média)	8.0 ±1.4%	8.0±1.1%	7.2±0.5%
	DCV prévia	79%	100%	100%
	IC prévia	13%	28%	18%
<b>Duração do follow-up (mediana)</b>	2.1 anos	1.5 anos	3 anos	

<b>Endpoint primário</b>	Composto de morte CV, EAM ou AVC isquêmico não-fatais: HR, 1.00 (CI 95%, 0.89-1.12); p<0.001 para não-inferioridade, p=0.99 para superioridade	Composto de morte por causas CV, EAM ou AVC isquêmico não-fatais: HR, 0.96 (limite superior do CI 95% unilateral:1.16); p<0.001 para não-inferioridade	Composto de morte relacionada com causa CV, EAM ou AVC isquêmico não-fatais, hospitalização por angina instável: HR, 0.98 (CI 95%, 0.88-1.09); p<0.001 para não-inferioridade
<b>Endpoint secundário</b>	<i>Endpoint primário e hospitalização por angina instável, revascularização coronária ou IC:</i> HR, 1.02 (CI 95%, 0.94-1.11); p<0.001 para não-inferioridade, p=0.66 para superioridade	<i>Endpoint primário e revascularização urgente devida a angina instável nas 24h após admissão hospitalar:</i> HR, 0.95 (limite superior do CI 95% unilateral:1.14)	Composto de tempo para a primeira morte relacionada com causa CV; EAM ou AVC isquêmico não fatais; ocorrência dos componentes do <i>endpoint</i> primário; ocorrência de morte por qualquer causa; admissão hospitalar por ICC: HR, 0.99 (CI 95%, 0.89-1.11)
<b>Hospitalização por IC (HIC)</b>	Taxa de HIC: 3.5% no grupo da saxagliptina vs 2.8% no grupo placebo; HR, 1.27 (CI 95%, 1.07-1.51; p=0.007)	[Análise <i>post-hoc</i> ] <sup>(120)</sup> : Taxa de HIC: 3.9% no grupo da alogliptina vs 3.3% no grupo placebo; HR, 1.19 (CI 95%, 0.90-1.58; p=0.220)	Taxa de HIC: 3.1% no grupo da sitagliptina vs 3.8% no grupo placebo; HR, 1.00 (CI 95%, 0.83-1.20; p=0.98)

**SAVOR-TIMI 53** -Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR)–Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 53; **EXAMINE** -Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care; **TECOS** -Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin; n – número de participantes no estudo; DMT2- Diabetes Mellitus tipo 2; DCV- doença cardiovascular; FRs – fatores de risco; EAM- enfarte agudo do miocárdio; AVC- acidente vascular cerebral; CV- cardiovascular; IC- Insuficiência cardíaca; HR – hazard ratio; CI- Intervalo de confiança; HIC– Hospitalização por IC.

## 4. EFEITOS RENAI DAS TERAPÊUTICAS BASEADAS NAS INCRETINAS

As incretinas e terapêuticas em si baseadas poderão influenciar positivamente **variáveis hemodinâmicas** (hiperfiltração, pressão capilar glomerular e PA sistêmica), **fatores metabólicos** (glicemia, dislipidemia e *stress* oxidativo) e **vias inflamatórias** na patogênese da **nefropatia diabética**.(16, 24) (figura 16) Os efeitos dos GLP-1RAs como redução do peso corporal e influências sobre o sistema CV também poderão contribuir, indiretamente, para renoproteção.(24)



**Figura 16** - Efeitos potenciais das terapêuticas baseadas nas incretinas nos fatores de risco renais na DMT2. Os efeitos dos GLP-1RAs e iDPP-4 aparentam estender-se para além do controlo glicémico, podendo conferir também renoproteção. Para além da comprovada melhoria no controlo glicémico, estes fármacos também melhoram diversos componentes da síndrome metabólica (obesidade, hipertensão e dislipidemia), reduzem a hipertensão glomerular (através dos seus efeitos na hemodinâmica renal) e diminuem os níveis de citocinas pró-inflamatórias e fatores de crescimento. Adaptado de Muskiet et al. (2014) (16). *DPP-4- dipeptidyl peptidase 4; GLP-1R -glucagon-like peptide 1 receptor; T2DM -type 2 diabetes mellitus.*

### 4.1 Hemodinâmica renal

Alterações na hemodinâmica glomerular, incluindo hiperfiltração e hipoperfusão, são observadas na DM e na HTA. A elevada pressão intraglomerular promove a albuminúria devido a disfunção endotelial e podocitária.(122)

Há estudos que suportam um papel das incretinas na modulação da homeostasia da água e sódio e na função renal(123). O GLP-1 promove a natriurese e a diurese ao atuar no túbulo proximal, podendo inserir-se, assim, num eixo intestino-rim.(16) Quer os GLP-1RAs quer os iDPP-4 induzem natriurese e afetam a hemodinâmica renal, por vários possíveis mecanismos. O GLP-1 reduz a reabsorção proximal de sódio, provavelmente por diminuir a atividade de NHE-3 (*sodium-hydrogen exchanger-3*). (16, 123, 124) O aumento de sódio na mácula densa resulta em vasoconstrição relativa da arteríola aferente com conseqüente redução da pressão glomerular. Desta forma, o *feedback* tubuloglomerular, que se encontrava perturbado na diabetes, é restaurado.(16) A DPP-4 também é expressa em associação com o NHE-3 no túbulo proximal (pelo que a inibição da DPP-4 também pode afetar a atividade de NH-3).(123) Alternativamente, o GLP-1 e terapêuticas em si baseadas podem exercer ações diretas na vasculatura renal ou através de interação com fatores vasoativos e afetar a hemodinâmica renal de formas diferentes.(16)

## 4.2 Inflamação e stress oxidativo

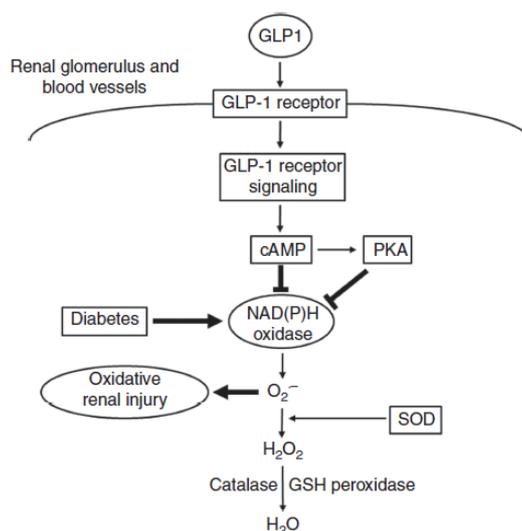
Os efeitos dos GLP-1RAs e iDPP-4 têm sido estudados em **modelos experimentais** de nefropatia diabética. Múltiplos estudos revelaram redução da proteinúria e melhorias histológicas, associados a diminuição da inflamação e do *stress* oxidativo e a proteção face a lesão endotelial.(125) (tabela 7)

**Tabela 7** - Efeitos renoprotetores de GLP-1RAs e iDPP-4 na nefropatia diabética, de acordo com estudos em modelos animais, quer de DMT2 quer de DMT1. Adaptado de Tanaka et al.(2014)(125), Park et al.(2007)(126), Fujita et al.(2014)(127), Hendaro et al.(2012)(128), Ojima et al.(2013)(129), Alter et al.(2012)(130), Liu et al.(2012)(131) e Mega et al.(2011)(132).

Classe	Intervenção/ Método	Estudo (autor/ referência)	Modelo	Principais resultados
GLP- -1RA	<b>Exendin-4</b> (intraperitoneal por 8 semanas) vs controlo (solução salina)	Park et al.(126)	<i>db/db mice</i>	↓significativa da albuminúria;  Histologia renal: ↓hipertrofia glomerular e ↓expansão mesangial, ↓ infiltração macrofágica nos glomérulos;  ↓marcadores de <i>stress</i> oxidativo (concentrações urinárias de 8-OH-dG) ↓expressão de TGF-β <sub>1</sub> , ↓acumulação de colagénio tipo IV
	<b>Liraglutide</b>	Fujita et al.(127)	<i>KK/Ta-Akita mice</i>	↓albuminúria; ↓expansão mesangial ↓níveis de superóxido e NAD(P)H oxidase renal; ↑cAMP renal, ↑atividade de PKA
	<b>Liraglutide</b> (subcutâneo por 4 semanas) vs controlos (injeções de tampão de fosfato)	Hendaro et al.(128)	<i>STZ-induced type 1 diabetes rats</i>	↓ significativa da albuminúria ↓significativa da expressão de TGF-β <sub>1</sub> , ↓ <i>stress</i> oxidativo, envolvendo a inibição de NAD(P)H oxidases renais mediada por PKA (independentemente de efeito glicémico)
	<b>Exendin-4</b> (intraperitoneal por 2 semanas) vs controlos (injeções de tampão de citrato)	Ojima et al.(129)	<i>STZ-induced type 1 diabetes rats</i>	Inibição da expressão do gene RAGE (AGE-induzida) e do gene PRMT-1; Inibição da geração de ROS e de ADMA nas células tubulares; ↓excreção urinária de 8-OH-dG e albumina; ↓expressão renal de ICAM-1 e MCP-1 Alterações histopatológicas favoráveis (impediu a hipertrofia glomerular e infiltração macrofágica no glomérulo, bloqueou a fibrose glomerular e tubulointersticial)
iDPP-4	<b>Linagliptina</b> (intraperitoneal por 12 semanas) ou linagliptina+ telmisartan ou telmisartan vs controlos	Alter et al.(130)	<i>STZ-induced type 1 diabetes in eNOS knockout C57BL/6J mice</i>	↓marcador de <i>stress</i> oxidativo ↓glomeruloesclerose (após linagliptina isolada ou combinada com telmisartan) Tratamento combinado: ↓significativa na albuminúria
	<b>Vildagliptina</b> (oral por 24 semanas) vs controlos	Liu et al.(131)	<i>STZ-induced type 1 diabetes rats</i>	↓ significativa da albuminúria Inibição de danos histológicos (como expansão intersticial, glomeruloesclerose e espessamento da MBG) ↓da hiperexpressão de TGF-β <sub>1</sub> ↓ <i>stress</i> oxidativo e apoptose
	<b>Sitagliptina</b> (oral por 6 semanas) vs controlos	Mega et al.(132)	<i>Type 2 diabetes in the ZDF rat</i>	Melhoria nas lesões glomerulares, tubulointersticiais e vasculares, acompanhada de ↓peroxidação lipídica

8-OH-dG - 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine; ADMA- asymmetric dimethylarginine; AGE-advanced glycation end; cAMP- cyclic adenosine monophosphate; DPP-4- dipeptidyl peptidase-4; eNOS- endothelial nitric oxide synthase; ICAM-1, intracellular adhesion molecule-1; MBG – glomerular basement membrane; MCP-1 – monocyte chemotactic protein 1 NAD(P)H- nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase; PKA- protein kinase A; PRMT-1- protein arginine methyltransferase-1; RAGE- receptor for AGE; ROS-reactive oxygen species; STZ-streptozotocin; TGF- $\beta$  -transforming growth factor- $\beta$ ; ZDF- Zucker diabetic fatty.

Os **efeitos renoprotetores** poderão ser explicados, em parte, pela ativação da via de sinalização cAMP-PKA pelo GLP-1R com conseqüente inibição da NAD(P)H oxidase renal e redução do *stress* oxidativo.(123, 127, 128) (figura 17).



**Figura 17** - Proposta de via de transdução de sinal dependente do receptor do GLP-1 (GLP-1R), no rim. A ativação do GLP-1R promove a produção do segundo mensageiro cAMP e conseqüentemente ativa a proteína cinase A (PKA). É esperado que tal se repercuta na redução das lesões renais por *stress* oxidativo, através da inibição da fonte *major* do ânion superóxido ( $O_2^{\bullet -}$ ), a NAD(P)H oxidase, que se encontra ativada no “rim diabético” (sob condições de hiperglicemia crônica). GSH- glutathiona;  $H_2O_2$  - peróxido de hidrogênio; SOD- superóxido dismutase. Adaptado de Fujita et al. (2014) (127).

O *stress* oxidativo estimula citocinas como TGF- $\beta_1$ , levando a proliferação mesangial e produção de matriz extracelular.(127) A redução da expressão do TGF- $\beta$  sugere a possibilidade de melhoria da fibrose intersticial na nefropatia diabética, com o tratamento com GLP-1RAs.(123) A proteção contra os efeitos dos AGEs, por diminuição da expressão do RAGE, também poderá desempenhar um papel anti-inflamatório.(123, 124) A interação com o SRAA, com inibição da angiotensina-II mediada pelo GLP-1, poderá interferir com a regulação da excreção de sódio e contrariar as ações pró-inflamatórias da angiotensina-II.(123)

Assim, o GLP-1 e os GLP-1RAs poderão atrasar a progressão da nefropatia diabética(123), pelo menos em modelos animais.(133) Os efeitos renoprotetores dos iDPP-4 aparentam depender da melhoria do controle glicêmico ou de níveis de GLP-1 aumentados.(133) De entre os substratos clivados pela DPP-4, foram identificados

vários possíveis mediadores de efeitos independentes do GLP-1 dos iDPP-4 no rim, incluindo HMGB1, meprina  $\beta$ , neuropéptido Y e SDF-1 $\alpha$ .(24, 124, 134)

### 4.3 Proteinúria

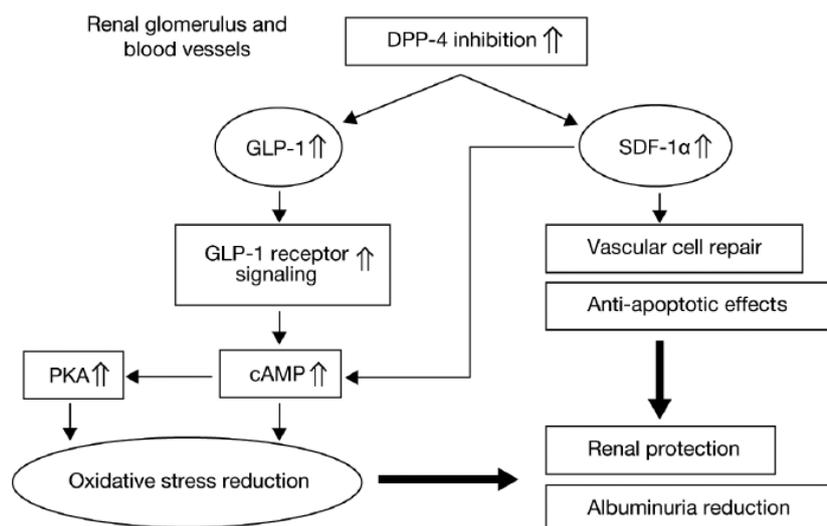
Na DM, alterações na barreira de filtração glomerular, a par de disfunção tubular, promovem a albuminúria, que, *per se*, pode exacerbar o dano renal e fibrose.(16)

Além dos resultados promissores em modelos animais, alguns estudos clínicos sugerem efeitos benéficos dos **iDPP-4**(135-137) e **GLP-1RAs**(138, 139) sobre a **albuminúria** na DMT2.

O tratamento com **sitagliptina** durante 6 meses(135) e **alogliptina** durante 12 semanas(136) reduziu a albuminúria em doentes com DMT2. A redução da UACR pela alogliptina associou-se positivamente à redução dos níveis de glicemia em jejum. Além disso, o tratamento com alogliptina reduziu significativamente as concentrações da forma solúvel do RAGE (sRAGE).(136)

No estudo SAVOR-TIMI 53, a **saxagliptina** associou-se a redução da microalbuminúria, embora o estudo não fosse focado nesse *outcome* e não seja claro se tal se repercutirá em subsequente diminuição nas complicações CV ou renais.(117) Uma recente análise desse estudo revelou que a saxagliptina reduziu a albuminúria, independentemente da função renal de base.(140)

Na DMT2, os IECAs ou ARAs são agentes recomendados para controlo da HTA e/ou da albuminúria.(122) A inibição simultânea do **SRAA** e da **DPP-4** poderá conferir vantagem adicional em termos antiproteinúricos.(141, 142) Numa análise agrupada de estudos de fase III com **linagliptina**, associada à terapêutica com IECA ou ARA, observou-se uma redução significativa na albuminúria em diabéticos tipo 2 com disfunção renal (32% vs 6% no grupo placebo), após uma média de 24 semanas, independentemente de alterações nos níveis glicémicos ou PAS.(141) Um estudo com 12 doentes, envolvendo a sitagliptina e a alogliptina, em doentes com nefropatia diabética incipiente também medicados com um ARA, revelou um impacto positivo na albuminúria, independentemente dos efeitos na glicemia.(142) Além da diminuição significativa da albuminúria (observada após troca de sitagliptina para alogliptina), verificou-se uma redução de um marcador de *stress* oxidativo (níveis de 8-OH-dG), elevação dos níveis urinários de cAMP e elevação dos níveis plasmáticos de SDF-1 $\alpha$ . O mecanismo subjacente poderá envolver redução do *stress* oxidativo através da ativação da via SDF-1 $\alpha$ -cAMP.(142) (figura 18)



**Figura 18** - Via de transdução de sinal proposta a nível renal, subjacente à inibição da DPP-4 que se julga contribuir para uma redução do *stress* oxidativo e albuminúria em doentes com nefropatia diabética incipiente. É esperado que a inibição da DPP-4 conduza a um aumento dos níveis de GLP-1 e de SDF-1α (ambos substratos da enzima DPP-4). Possivelmente, a renoproteção, incluindo a redução da albuminúria, ocorrerá através da sobre-regulação dos níveis circulantes de SDF-1α, na sequência da inibição da DPP-4. O SDF-1α desempenha um papel crucial na proteção de múltiplos órgãos, incluindo o rim. O SDF-1α induzirá um aumento na produção celular de cAMP e ativará vias de sinalização mediadas por cAMP, contribuindo para mitigar o *stress* oxidativo a nível renal. Adaptado de Fujita et al. (2014) (142). *DPP-4*-dipeptidyl peptidase 4; *GLP-1*- glucagon-like peptide 1; *SDF-1α*- stromal cell-derived factor 1α; *PKA*- protein kinase A; *cAMP*- cyclic adenosine monophosphate.

Numa recente análise retrospectiva de 13 ensaios clínicos (n=5466), com a linagliptina, observou-se uma redução significativa do risco de eventos renais clinicamente relevantes (em 16% comparativamente com o placebo), nomeadamente instalação ou progressão de albuminúria e diminuição da TFGe. Foram incluídos indivíduos com elevado risco para eventos renais, como doentes com TFGe<30mL/min/1.73m<sup>2</sup> e idosos (≥70 anos). Além de suportarem a segurança renal da linagliptina, os resultados sugeriram um potencial benefício da linagliptina na instalação e progressão da nefropatia diabética na DMT2. Esta análise indicou ainda que não haverá risco renal ou hemodinâmico aumentado com o bloqueio combinado do SRAA e DPP-4 (presente em 45% dos participantes).(137)

Os dados acerca do impacto dos **GLP-1RAs** na progressão da nefropatia diabética em humanos ainda são escassos. O tratamento com **exenatide** por 16 semanas reduziu significativamente a albuminúria e os níveis urinários de TGF-β<sub>1</sub> e colagénio tipo IV (vs glimepirida) em doentes com DMT2 e microalbuminúria.(138)

O tratamento por 12 meses com **liraglutide** reduziu significativamente a proteinúria e a taxa de declínio da TFGe em diabéticos tipo 2 com nefropatia diabética já tratados com inibição do SRAA.(139) Noutro estudo em doentes com nefropatia diabética (com TFGe<60ml/min1.73m<sup>2</sup>), o liraglutide não se associou a alterações na albuminúria ou na função renal após 6 meses de tratamento.(143) São necessários ensaios clínicos randomizados em populações maiores dirigidos para a análise de *outcomes* renais,

para clarificar os efeitos a longo prazo das terapêuticas baseadas nas incretinas na nefropatia diabética.(122)

#### 4.4 Segurança renal

A **função renal** encontra-se frequentemente comprometida em doentes com DMT2 de longa duração.(21) Os doentes com menor TFG<sub>e</sub> encontram-se em maior risco de hipoglicemia e o número de ATDO que podem ser utilizados para o controlo glicémico, em doentes com nefropatia diabética, encontra-se limitado pela redução da *clearance* dos fármacos e efeitos laterais. Segundo o grau de disfunção renal, podem ser necessários ajustes posológicos na prescrição de agentes hipoglicémicos ou a sua retirada.(144) (figura 19)

Os **iDPP-4** (tabela 8), de acordo com as *guidelines* da *National Kidney Foundation* podem ser utilizados em doentes com **DRC**, mas são necessárias reduções de dose, com exceção para a linagliptina, que pode ser utilizada sem necessidade de ajustes posológicos.(144, 145)

Relativamente aos **GLP-1RAs** (tabela 8), o exenatide é eliminado por via renal, com uma redução da *clearance* média do composto e reduzida tolerância em indivíduos com DRCT, pelo que a sua utilização não é recomendada em doentes com TFG<30ml/min/1.73m<sup>2</sup>.(21, 145) O liraglutide não é eliminado maioritariamente pelo rim e a sua semivida não se mostrou aumentada nem a respetiva *clearance* diminuída nos doentes com DRC, mesmo terminal. Contudo, a prescrição de liraglutide não é geralmente recomendada em doentes com TFG<60ml/min/1.73m<sup>2</sup>, dada a experiência terapêutica limitada.(21, 145)

		CKD-1	CKD-2	CKD-3	CKD-4	CKD-5ND	CKD-5D	
Sulfonylureas	Metformin	No adjustments		1,5g-850 mg/day*	500 mg/day**	Consider carefully/Awaiting further data		
	Chlorpropamide	No adjustments		100-125 mg/day	To be avoided			
	Acetohexamide	To be avoided						
	Tolazamide	To be avoided						
	Tolbutamide	250mg, 1-3 times/day					To be avoided	
	Glipizide	No adjustments						
	Glicazide	Start at low doses and dose titration every 1-4 weeks						
	Glyburide	To be avoided						
	Glimepiride	Reduce dosage to 1 mg/day					To be avoided	
	Gliquidone	No adjustments						
	Repaglinide	No adjustments					Limited experience available	
	Nateglinide	No adjustments					Start at 60 mg/day	To be avoided
α-gluc inhibitors	Acarbose	No adjustments			use lowest dose and <50mg			
	Miglitol	Limited experience available						
	Pioglitazone	No adjustments						
DPP-IV inhibitors	Sitagliptin	No adjustments		Reduce to 50 mg/day	Reduce to 25 mg/day			
	Vildagliptin	No adjustments		Reduce to 50 mg/once daily				
	Saxagliptin	No adjustments		Reduce to 2,5 mg/once daily				
	Linagliptin	No adjustments						
	Alogliptin	No adjustments		Reduce to 12,5 mg/daily				
Incretin Mimetics	Exenatide	No adjustments		Reduce dose to 5 mcg/once to twice daily		To be avoided		
	Liraglutide	Limited experience available						
	Lixisenatide	No adjustments		Careful use if GFR 80-50 mL/min				No experience available
	Pramlintide	Limited experience available						
SGLT-2 inhibitors	Dapagliflozin	Limited experience available						
	Canagliflozin	Reduced efficacy		Careful monitoring			To be avoided	
	Empagliflozin	Limited experience available						

**Figura 19** - Recomendações acerca da terapêutica antidiabética em doentes com doença renal crónica (*Guidelines - ERA- EDTA European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association*). Retirado de Bilo et al.(2015)(146). CKD - chronic kidney disease; 5D – indica que o paciente está em diálise.

**Tabela 8** - Utilização das terapêuticas baseadas nas incretinas na DRC. Ajustes de doses recomendados em doentes com DRC (de acordo com TFG), a par de características farmacocinéticas (eliminação, semivida) dos agentes.Adaptado de Muskiet et al.(2014) (16), Tuttle et al. (2014) (144) e *KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update* (2012) da *National Kidney Foundation* (NKF) (145).

Classe	Agentes	Dose habitual (16)	Semi-vida (16)	Eliminação (16)	Recomendações quanto a ajuste de dose ou suspensão da utilização, na DRC (16), (144), (145)		
					Moderada (TFGe 30-60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Grave (TFGe <30 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	DRCT, em hemodiálise
Agonistas do GLP1-R	<b>Exenatide</b>	5-10µg 2x/dia	2.4h	Filtração glomerular, degradação proteolítica	Precaução na utilização <sup>a</sup>	Não recomendado	
	<b>Exenatide LAR</b>	2mg/ semana	2.4h *	Filtração glomerular, degradação proteolítica *	Não recomendado <sup>b</sup>		
	<b>Liraglutide</b>	1.2-1.8 mg/dia	13h	Proteólise generalizada, eliminação: renal (6%), fecal (5%)	Não recomendado <sup>c</sup>		
	<b>Lixisenatide</b>	20µg /dia	3h	Filtração glomerular, reabsorção tubular e degradação metabólica	Precaução na utilização	Não recomendado <sup>c</sup>	
Inibidores da DPP-4	<b>Sitagliptina</b>	100 mg/dia	8- 24h	Excreção renal (80% inalterada)	Redução de dose para TFGe 30-50 ml/min/1.73m <sup>2</sup> : 50 mg/dia	Redução de dose para TFGe <30 ml/min/1.73m <sup>2</sup> : 25 mg/dia	25 mg/dia
	<b>Vildagliptina</b>	50 mg 2x/dia (ou 50 mg/dia, se com sulfonil-ureia)	1.5- 4.5h	Metabolização a metabolito inativo, excreção renal (22% inalterada)	Redução de dose para TFGe <50 ml/min/1.73m <sup>2</sup> : 50 mg/dia		50 mg/dia; precaução na utilização <sup>c</sup>
	<b>Saxagliptina</b>	5 mg/dia	2.2- 3.8h	Metabolização a metabolito ativo; Eliminação: renal (12-29% inalterada; 21-52% metabolito)	Redução de dose para TFGe ≤50 ml/min/1.73m <sup>2</sup> : 2.5 mg/dia		2.5 mg/dia (ou não recomendado) <sup>d</sup>
	<b>Linagliptina</b>	5 mg/dia	10- 40h	Eliminação: renal (5%); fecal (85%)	Sem necessidade de ajuste de dose		
	<b>Alogliptina</b>	5 mg/dia	12.5 - 21.1 h	Eliminação: renal (>70% inalterada)	Redução de dose para TFGe 30-60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> : 12.5 mg/dia	Redução de dose para TFGe <30 ml/min/1.73m <sup>2</sup> : 6.25 mg/dia	6.25 mg/dia

\*O perfil farmacocinético do exenatide LAR (administrado uma vez por semana) é similar à do exenatide administrado duas vezes por dia, exceto no facto da absorção do espaço subcutâneo ser prolongada com a formulação semanal.

<sup>a</sup> Aconselha-se precaução na transição de dose de 5µg para 10µg em doentes com compromisso renal moderado (TFGe 30-50 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, ou CrCl 30-50 mL/min), de acordo com folheto informativo aprovado pela EMA (*Summary of Product Characteristics- Byetta 5 micrograms solution for injection, prefilled pen. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/000698/WC500051845.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf). Acedido a: 11/12/2015*), quer pela FDA (*Prescribing Information- Byetta® (exenatide) Injection. Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/021773s9s11s18s22s25lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021773s9s11s18s22s25lbl.pdf). Acedido a: 11/12/2015*).

<sup>b</sup> A utilização de exenatide LAR (Bydureon®) não é recomendada se TFGe <50 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, segundo folheto informativo publicado pela EMA (*Summary of Product Characteristics- Bydureon 2 mg powder and solvent for prolonged-release suspension for injection. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/002020/WC500108241.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/002020/WC500108241.pdf). Acedido a: 11/12/2015*).

Já, nos EUA, segundo o folheto informativo (de prescrição) de Bydureon® (*Prescribing Information- Bydureon™ (exenatide extended-release for injectable suspension). Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/022200s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022200s000lbl.pdf). Acedido a: 11/12/2015*), aconselha-se precaução na utilização em doentes com compromisso renal moderado (CrCl 30-50 mL/min), não devendo ser efetuada administração deste agente se compromisso renal grave (CrCl <30 mL/min).

<sup>c</sup> Experiência clínica disponível limitada.

<sup>d</sup> Nos EUA, de acordo com folheto informativo (de prescrição) de Onglyza®-saxagliptina (*Prescribing Information- Onglyza [saxagliptin] tablets, for oral use. Revisto: 05/2013. Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/022350s011lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022350s011lbl.pdf). Acedido a: 11/12/2015*), a dose a administrar em doentes com compromisso renal moderado ou grave, assim como em doentes com doença renal terminal com necessidade de hemodiálise, deve ser 2.5mg/dia (devendo ser administrado após a hemodiálise).

Contudo, na Europa, de acordo com o resumo das características do medicamento publicado pela EMA (*Summary of Product Characteristics- Onglyza 2.5 mg film-coated tablets. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/001039/WC500044316.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf). Acedido a: 11/12/2015*), Onglyza® não é recomendado em doentes com doença renal terminal submetidos a hemodiálise (em casos de compromisso renal moderado ou grave aplica-se a já referida redução de dose para 2.5 mg/dia).

LAR - *long-acting release*; TFGe – taxa de filtração glomerular estimada; DRC - doença renal crónica; DRCT – doença renal crónica terminal; CrCl - clearance da creatinina; EMA- *European Medicines Agency*; FDA- *Food and Drug Administration*

Paradoxalmente, a administração de GLP-1RAs, especialmente exenatide, já foi associada a vários casos de **falência renal aguda**, envolvendo quer nefrite intersticial aguda, quer necrose tubular aguda.(69, 147) Entre os casos de IRA reportados em associação a GLP-1RAs, a maioria partilhavam diversos fatores de risco, particularmente tratamento com AINEs, bloqueadores do SRAA ou diuréticos e 50% reportaram diarreia e/ou vômitos.(147) Embora a referida relação seja apenas associativa, os clínicos devem ter em consideração a possibilidade de IRA em doentes tratados com GLP-1RAs, mantendo-se atentos a alterações agudas na função renal ou a apresentações clínicas consistentes com IRA em doentes medicados com GLP-1RAs.(60) Também se sugere a educação destes doentes no sentido de interromper o tratamento em casos de desidratação, vômitos e/ou diarreia graves e contactar o respetivo médico.(147)

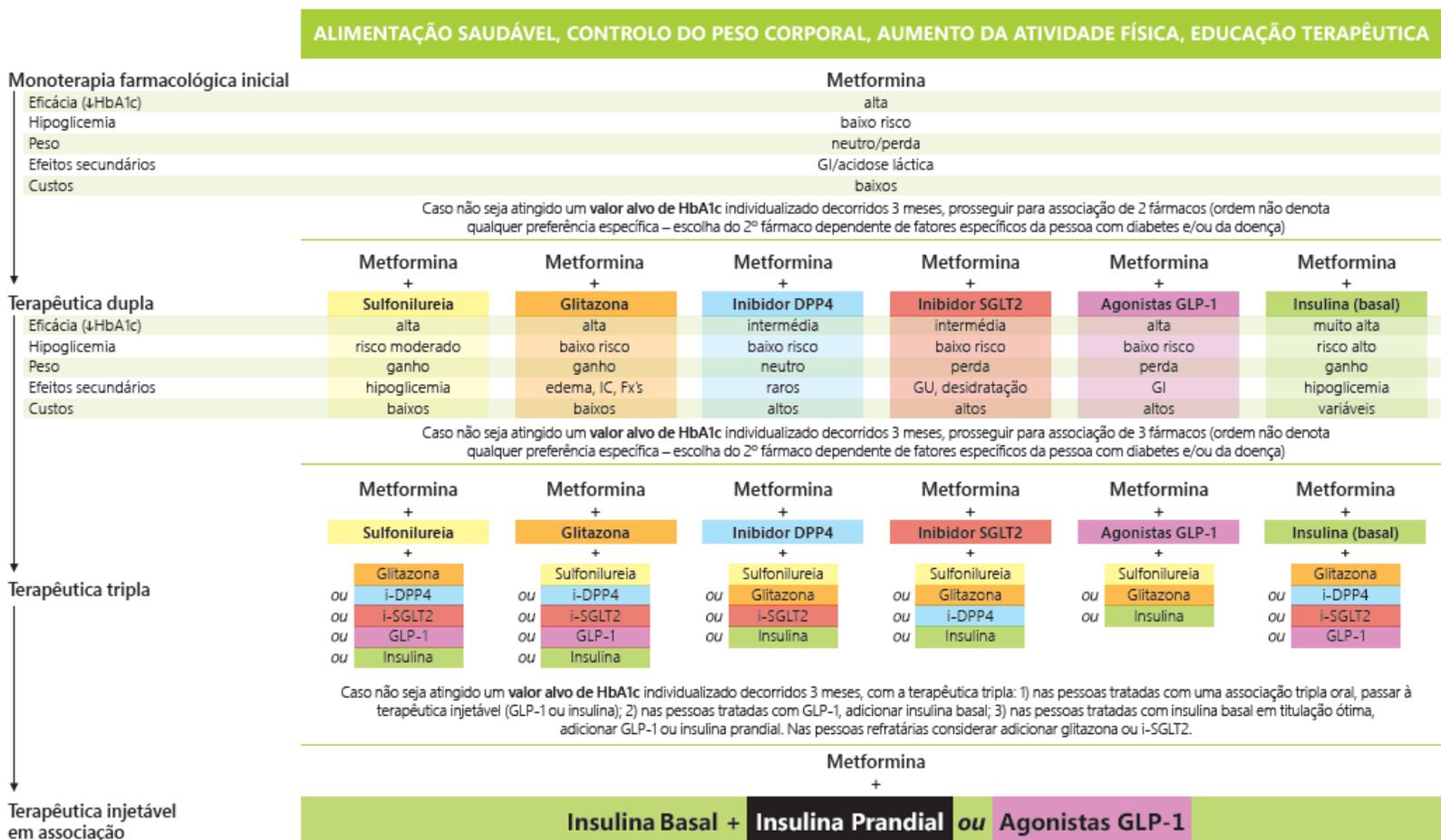
## 5. POSIÇÃO DAS TERAPÊUTICAS BASEADAS NAS INCRETINAS NO TRATAMENTO DA DM

Os objetivos da **terapêutica** para a DM passam por eliminar os sintomas relacionados com a hiperglicemia; mitigar as complicações macro/microvasculares a longo prazo e permitir um estilo de vida o mais normal possível.(1)

Além do controlo glicémico, a abordagem, integrada e individualizada, dos doentes com DM2 implica atender às comorbilidades associadas.(1) A abordagem da DM2 deve assentar em medidas relacionadas com estilo de vida, nomeadamente nutrição e exercício.(1) As medidas farmacológicas incluem antidiabéticos orais e terapêuticas injetáveis.(1, 148)

Relativamente à **posição das terapêuticas baseadas nas incretinas** no arsenal terapêutico da DM2, as *guidelines* da **IDF**, de 2012, colocam os iDPP-4 como uma opção alternativa em 2.ª linha (definido a adição de uma sulfonilureia à metformina como opção de 2.ª linha preferencial). Na 3.ª linha, os iDPP-4 podem também ser acrescentados para constituir uma terapia antidiabética oral tripla. Os GLP-1RAs são recomendados como agente alternativo em 3.ª linha (alternativamente à associação de um terceiro ATDO ou ao início de insulino terapia).(148)

Nas recomendações da **SPD** (Sociedade Portuguesa de Diabetologia), baseadas na posição da **ADA/EASD** (*American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes*), as terapêuticas centradas nas incretinas figuram como possíveis agentes de 2.ª linha, mas sem estabelecer uma preferência específica (escolha dependente de fatores do doente e/ou da doença). São ainda uma possível opção em 3.ª linha (na associação de três fármacos, caso não tenha sido já utilizado um iDPP-4 ou um GLP-1RA em 2.ª linha).(30) (figura 22)



**Figura 20** - Terapêutica anti-hiperglicémica na DMT2: recomendações gerais. Na maioria dos doentes, iniciar com alterações do estilo de vida; a metformina em monoterapia é adicionada na altura do diagnóstico, ou logo após (exceto se contraindicações explícitas). Se o alvo de HbA1c não for atingido em cerca de 3 meses, ponderar uma de seis opções de tratamento associada a metformina: sulfonilureia, glitazona, iDPP-4, i-SGLT2, agonista dos recetores do GLP-1 ou insulina basal (a ordem do quadro não denota qualquer preferência específica). A escolha é fundamentada nas características do doente e do fármaco, com o objetivo fundamental de melhorar o controlo da glicemia e minimizar os efeitos secundários. A decisão partilhada com o doente poderá ajudar na seleção das opções terapêuticas. Poderão ser utilizados outros fármacos não indicados (inibidores da α-glucosidase, entre outros), quando disponíveis, em doentes selecionados, embora estes apresentem eficácia reduzida e/ou efeitos secundários limitantes. Considerar iniciar o tratamento com uma associação dupla quando HbA1c ≥9%. Considerar iniciar a terapêutica injetável de associação com insulina quando a glicemia ≥300-350 mg/dL e/ou HbA1c ≥10-12% (≥86-108 mmol/mol). Adaptado de Duarte et al. (2015) (149). i-DPP4 - inibidor da DPP-4; Fx - fraturas ósseas; GI - gastrointestinal; GLP-1- agonista dos recetores do GLP-1; i-SGLT2 - inibidor dos SGLT2; IC - insuficiência cardíaca; GU - genito-urinárias

A metformina continua a reunir consenso como o fármaco de eleição para o tratamento inicial.(148, 149) Todavia, os iDPP-4 serão a opção preferencial se a metformina estiver contraindicada devido a insuficiência renal (embora possam ser necessários ajustes posológicos).(149)

Sobre as diferentes classes farmacológicas de 2.ª linha, dois estudos observacionais recentes(150, 151) sugerem que a utilização da metformina e de um iDPP-4 se associa a menor número de eventos cardiovasculares e a menor mortalidade CV e global, quando comparada com a associação da metformina a uma sulfonilureia.(149)

Perante uma resposta inadequada a uma terapia combinada, o desafio para estabelecer um tratamento adequado torna-se ainda mais complexo.(21) Os **GLP-1RAs** podem ser uma alternativa à insulina.(21) Embora a experiência de utilização de terapêuticas baseadas nas incretinas a par de insulina ainda seja limitada(1), nos indivíduos medicados com insulina basal e um ou dois fármacos orais e cuja glicemia permanece mal controlada, a associação de um GLP-1RA poderá ser uma alternativa à intensificação da insulino terapia. Esta associação de um GLP-1RA é particularmente atrativa nos doentes mais obesos ou com má adesão aos esquemas mais complexos de insulino terapia.(149) Além disso, uma revisão sistemática e meta-análise indicou que a associação de um GLP-1RA à insulina basal, proporciona perda de peso, uma redução ligeiramente superior na HbA1c e um menor risco de hipoglicemias, comparativamente a regimes de insulina basal-bólus.(152)

O **baixo risco de hipoglicemia** associado ao uso dos agentes baseados nas incretinas representa uma vantagem, relativamente à introdução de uma sulfonilureia ou de insulina. A perda ponderal (GLP-1RAs) ou a neutralidade em termos de peso (iDPP-4) suportam a utilização destas terapêuticas em doentes com excesso de peso/obesidade.(21) A ausência de **interações medicamentosas** significativas sugere a utilidade destes agentes em doentes a receber tratamento para outras condições concomitantes.(21) Contudo, os GLP-1RAs, ao reduzir a velocidade de esvaziamento gástrico, poderão influenciar a absorção de outros fármacos.(1)

A **seleção da terapêutica** deve ser individualizada: os iDPP-4 são de utilização fácil (via oral, enquanto os GLP-1RAs são injetáveis) e bem tolerados (pela quase ausência de efeitos secundários, ao passo que náuseas são frequentes com GLP-1RAs, pelo menos no início do tratamento). Os GLP-1RAs poderão ser opção preferencial se for desejável uma substancial redução ponderal e/ou da HbA1c.(21) As formulações de GLP-1RAs para administração semanal poderão aumentar a adesão terapêutica.(34)

## 6. CONCLUSÃO

As terapêuticas baseadas nas incretinas vieram expandir o arsenal terapêutico da DMT2.

Estudos em modelos pré-clínicos sugeriram efeitos cardio e renoprotetores do GLP-1 e dos agentes em si baseados, incluindo redução da pressão arterial, proteção da lesão de isquemia-reperfusão, redução da disfunção endotelial, *stress* oxidativo e inflamação, associados a efeitos antiateroscleróticos, antifibróticos e antiproteinúricos. As incretinas e terapêuticas em si baseadas podem evitar a instalação e progressão da nefropatia diabética, nomeadamente com redução da albuminúria e ainda melhorias histológicas, pelo menos em modelos experimentais.

Estudos clínicos evidenciaram um impacto positivo dos GLP-1RAs em FRCV, incluindo peso corporal, pressão arterial e perfil lipídico, que poderão ser, pelo menos em parte, independentes da melhoria no controlo glicémico. Alguns estudos indicaram também redução da disfunção endotelial, marcadores de aterosclerose e albuminúria.

Recentemente, começou a emergir evidência que sustenta a segurança CV das terapêuticas baseadas nas incretinas, mas não permitiu apoiar a hipótese de melhoria de *outcomes* cardiovasculares, que havia sido sugerida por estudos preliminares a apontar para propriedades cardioprotetoras.

Por outro lado, apesar de algumas evidências de renoproteção, ainda não há dados suficientes para suportar claramente a translação desses benefícios para aplicação clínica.

Assim, serão importantes investigações adicionais para uma compreensão mais completa dos efeitos cardiovasculares e renais associados às terapêuticas baseadas nas incretinas.

De qualquer forma, estes agentes têm revelado um valioso papel na terapêutica da DMT2, particularmente nos casos em que a vulnerabilidade à hipoglicemia ou o excesso de peso/obesidade constituem fatores adicionais a ponderar, para além do controlo glicémico.

## 7. PERSPETIVAS FUTURAS

Apesar dos dados encorajadores disponíveis, uma resposta mais completa acerca do impacto CV e renal dos GLP-1RAs e dos iDPP-4 aguarda conclusões de **ensaios clínicos randomizados, com *outcomes* CV (e alguns renais).**(13, 22, 24)

Os ensaios clínicos em curso (tabela 9), a par de novas investigações, proporcionarão uma evidência mais robusta acerca do perfil CV/renal destes agentes e poderão ajudar a definir o seu lugar no arsenal terapêutico da DM, guiando a gestão do risco CV/renal e o tratamento dos doentes diabéticos no futuro.

**Tabela 9** - Ensaios clínicos randomizados com terapêuticas baseadas nas incretinas, atualmente em curso, para avaliação de *outcomes* CV e renais, de forma prospetiva e a longo prazo, em doentes com DMT2. Adaptado de Petrie et al.(2013) (32) e de US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online, acedido a 22/03/2016]:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01144338>; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01179048>;  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01394952>; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01720446>;  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243424>; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01897532>;  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02465515>;  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01792518?term=marlina&rank=1>

	Ensaio clínico (acrónimo, título e código de identificação)	Interven- ção (agente e dose)	n	Dura- ção do estu- do	Outcome primário	Outros <i>outcomes</i> (CV e/ou renais)	Término da colheita dados ( <i>outcome</i> primário)
Agonistas do GLP-1R	<b>EXSCEL</b> ( <i>Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial: A Trial To Evaluate Cardiovascular Outcomes After Treatment With Exenatide Once Weekly In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus</i> ) - NCT01144338	Exenatide LAR (2 mg/ semana)	14000	≤7.5 anos	Período até ocorrência do 1.ºevento: morte CV, EAM não- fatal ou AVC isquémico não- fatal ( <i>endpoint</i> composto)	Hospitalização por SCA; Hospitalização por IC;	04/2018
	<b>LEADER</b> ( <i>Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results - A Long Term Evaluation</i> ) - NCT01179048	Liraglutide (1.8 mg/dia)	9341	≤60 meses	Período desde a randomização até à 1.ªocorrência de: morte CV, EAM não-fatal ou AVC isquémico não-fatal ( <i>outcome</i> CV composto)	Período desde a randomização até à 1.ªocorrência de: morte CV, EAM não-fatal ou AVC isquémico não-fatal, revascularização, angina instável ou hospitalização por IC crónica ( <i>outcome</i> CV composto expandido)	12/2015 (comple- to, sem resulta- dos publica- dos)
	<b>REWIND</b> ( <i>Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes</i> ) - NCT01394952	Dulaglutide (1.5 mg/ semana)	9622	≤6.5 anos	Período desde a randomização até à 1.ªocorrência de: morte CV, EAM não-fatal ou AVC isquémico não-fatal ( <i>outcome</i> CV composto)	Período desde a randomização até à 1.ª ocorrência de: - <i>endpoint</i> microvascular composto (proteinúria clínica, declínio de 30% na TFGe, necessidade de TSRcrónica, entre outros) - hospitalização por angina instável - IC exigindo hospitalização ou atendimento médico de urgência	04/2019

Inibidores da DPP-4	<b>SUSTAIN 6</b> ( <i>Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes</i> ) - NCT01720446	Semaglutide (0.5 ou 1 mg/ semana)	3299	≤148 semanas	Período desde a randomização até à 1.ª ocorrência de: morte CV, EAM não-fatal ou AVC isquémico não-fatal	Alteração da UACR	01/2016 (completo, sem resultados publicados)
	<b>HARMONY</b> ( <i>Effect of Albiglutide, When Added to Standard Blood Glucose Lowering Therapies, on Major Cardiovascular Events in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus</i> )	Albiglutide (30 mg ou 50 mg/ semana)	9400	3-5 anos	Período até ocorrência do 1.º evento: morte CV, EAM ou AVC isquémico	Período até 1.ª ocorrência de morte CV ou hospitalização por IC	05/2019
	<b>CAROLINA</b> ( <i>Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes</i> ) - NCT01243424	Linagliptina (5 mg/dia)	6000	400 semanas	Período até ocorrência do 1.º evento: morte CV, EAM não-fatal (excluindo EAM silencioso), AVC isquémico não-fatal ( <i>endpoint</i> composto) ou hospitalização por angina instável ( <i>endpoint</i> composto)	Alterações entre classes de albuminúria (na última avaliação face à <i>baseline</i> )  Alterações na creatinina, albumina, TFG <sub>e</sub> (entre outros parâmetros laboratoriais)	09/2018
	<b>MARLINA</b> ( <i>Efficacy, Safety &amp; Modification of Albuminuria in Type 2 Diabetes Subjects with Renal Disease with LINagliptin</i> ) - NCT01792518	Linagliptina (5 mg/dia)	360	24 semanas	Alteração na HbA1c a partir da <i>baseline</i>	Varição na UACR (variação percentual média com o tempo)	11/2015 (completo, sem resultados publicados)
	<b>CARMELINA</b> ( <i>Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus</i> ) -NCT01897532	Linagliptina (5 mg/dia)	8000	48 meses	Período até ocorrência do 1.º evento: morte CV, EAM não-fatal, AVC isquémico não-fatal ( <i>endpoint</i> composto) ou hospitalização por angina instável ( <i>endpoint</i> composto)	Período até 1.ª ocorrência de: morte de causa renal; doença renal terminal; redução sustentada de 50% ou mais na TFG <sub>e</sub> ( <i>endpoint</i> renal composto)	01/2018

n- número de doentes recrutados (estimado); NCT- *National Clinical Trial*; GLP-1- glucagon-like peptide 1; DPP-4- inibidor da dipeptidil petidase-4; CV-cardiovascular; EAM-enfarte agudo do miocárdio; ACV- acidente vascular cerebral; SCA- síndrome coronário agudo; IC – insuficiência cardíaca; UACR -*urine albumin to-creatinine ratio*; TSR– terapêutica de substituição renal; TFG<sub>e</sub> - taxa de filtração glomerular estimada

Notas: Todos os ensaios referidos são duplamente cegos. Todos os ensaios são controlados por placebo, com exceção do ensaio CAROLINA, no qual a linagliptina (5mg/dia) é comparada com glimepirida (1-4mg/dia).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo, J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19<sup>th</sup> ed. Mc Graw Hill; 2015.
2. Gray SP, Jandeleit-Dahm K. The pathobiology of diabetic vascular complications-cardiovascular and kidney disease. *J Mol Med*. 2014;92(5):441-52.
3. Marshall SM, Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *BMJ*. 2006;333(7566):475-80.
4. International Diabetes Federation(IDF). IDF Diabetes Atlas update poster, 6<sup>th</sup> ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation [Internet] 2014. [citado a 31/10/2015]. Disponível online em: [https://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014\\_EN.pdf](https://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_EN.pdf).
5. American Diabetes Association(ADA). Standards of Medical Care in Diabetes-2015. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl. 1).
6. International Diabetes Federation(IDF). IDF Diabetes Atlas. 6<sup>th</sup> ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. [Internet] 2013. [citado a 31/10/2015]. Disponível online em: [https://www.idf.org/sites/default/files/EN\\_6E\\_Atlas\\_Full\\_0.pdf](https://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf)
7. The Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol*.2014;2(8):634-47.
8. Ismail-Beigi F. Glycemic Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*.2012;366(14):1319-27.
9. Tasyurek HM, Altunbas HA, Balci MK, Sanlioglu S. Incretins: their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30(5):354-71.
10. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368(9548):1696-705.
11. Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(5 Suppl):S35-42.
12. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382(9889):339-52.
13. Ferrannini E, DeFronzo RA. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 2015;36(34):2288-96.
14. Fowler M. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin Diabetes*. 2008;26(2):77-82.
15. Chen S KC, Ziyadeh FN. Pathophysiology and Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. Seldin and Giebisch's The Kidney. 5<sup>th</sup> ed. Elsevier; 2013. p. 2605-32.
16. Muskiet MH, Smits MM, Morsink LM, Diamant M. The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(2):88-103.
17. Molitch ME, Adler AI, Flyvbjerg A, Nelson RG, So WY, Wanner C, et al. Diabetic kidney disease: a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *Kidney Int*. 2015;87(1):20-30.
18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1-150.
19. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131-57.

20. Saraiva FK, Sposito AC. Cardiovascular effects of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:142.
21. Charbonnel B, Cariou B. Pharmacological management of type 2 diabetes: the potential of incretin-based therapies. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(2):99-117.
22. Sivertsen J, Rosenmeier J, Holst JJ, Vilsboll T. The effect of glucagon-like peptide 1 on cardiovascular risk. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(4):209-22.
23. Ansar S, Koska J, Reaven PD. Postprandial hyperlipidemia, endothelial dysfunction and cardiovascular risk: focus on incretins. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:61.
24. Gorriz JL, Nieto J, Navarro-Gonzalez JF, Molina P, Martinez-Castelao A, Pallardo LM. Nephroprotection by Hypoglycemic Agents: Do We Have Supporting Data? *J Clin Med*. 2015;4(10):1866-89.
25. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr rev*. 2012;33(2):187-215.
26. Katout M, Zhu H, Rutsky J, Shah P, Brook RD, Zhong J, et al. Effect of GLP-1 mimetics on blood pressure and relationship to weight loss and glycemia lowering: results of a systematic meta-analysis and meta-regression. *Am J Hypertens*. 2014;27(1):130-9.
27. Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, Malloy J, Walsh B, Yan P, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9739):431-9.
28. Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, Kumar A, Gonzalez JG, Chan M, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study. *Diabetes Care*. 2012;35(2):252-8.
29. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298(2):194-206.
30. Duarte R, Nunes JS, Dores J, Medina JL. Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 (com base na Posição Conjunta ADA/EASD). *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2013;8(1):4-29.
31. Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, DeYoung MB, Darsow T, et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin ther*. 2012;34(6):1247-58.e22.
32. Petrie JR. The cardiovascular safety of incretin-based therapies: a review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:130.
33. Son JW, Kim S. Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors and the Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes: A Tale of Three Studies. *Diabetes Metab J*. 2015;39(5):373-83.
34. Prasad-Reddy L, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. *Drugs in context*. 2015;4:212283.
35. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, Sadi AM, Zhou YQ, Riaz AM, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes*. 2009;58(4):975-83.
36. Timmers L, Henriques JP, de Kleijn DP, Devries JH, Kemperman H, Steendijk P, et al. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(6):501-10.
37. Poornima I, Brown SB, Bhashyam S, Parikh P, Bolukoglu H, Shannon RP. Chronic glucagon-like peptide-1 infusion sustains left ventricular systolic function and prolongs survival in the spontaneously hypertensive, heart failure-prone rat. *Circ Heart Fail*. 2008;1(3):153-60.

38. Liu Q, Anderson C, Broyde A, Polizzi C, Fernandez R, Baron A, et al. Glucagon-like peptide-1 and the exenatide analogue AC3174 improve cardiac function, cardiac remodeling, and survival in rats with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:76.
39. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, Doverspike A, Huerbin R, Zourelis L, et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;110(8):955-61.
40. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation*. 2004;109(8):962-5.
41. Read PA, Hoole SP, White PA, Khan FZ, O'Sullivan M, West NE, et al. A pilot study to assess whether glucagon-like peptide-1 protects the heart from ischemic dysfunction and attenuates stunning after coronary balloon occlusion in humans. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(3):266-72.
42. Lonborg J, Vejlstrup N, Kelbaek H, Botker HE, Kim WY, Mathiasen AB, et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1491-9.
43. Woo JS, Kim W, Ha SJ, Kim JB, Kim SJ, Kim WS, et al. Cardioprotective effects of exenatide in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: results of exenatide myocardial protection in revascularization study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(9):2252-60.
44. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2006;12(9):694-9.
45. Halbirk M, Norrelund H, Moller N, Holst JJ, Schmitz O, Nielsen R, et al. Cardiovascular and metabolic effects of 48-h glucagon-like peptide-1 infusion in compensated chronic patients with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;298(3):H1096-102.
46. Nathanson D, Ullman B, Lofstrom U, Hedman A, Frick M, Sjöholm A, et al. Effects of intravenous exenatide in type 2 diabetic patients with congestive heart failure: a double-blind, randomised controlled clinical trial of efficacy and safety. *Diabetologia*. 2012;55(4):926-35.
47. Smilowitz NR, Donnino R, Schwartzbard A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for diabetes mellitus: a role in cardiovascular disease. *Circulation*. 2014;129(22):2305-12.
48. Deacon CF, Mannucci E, Ahren B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(8):762-7.
49. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e1369.
50. Robinson LE, Holt TA, Rees K, Randeve HS, O'Hare JP. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;3(1).
51. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2010;375(9733):2234-43.
52. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet*. 2008;372(9645):1240-50.

53. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH, Shenouda SK, Heilmann CR, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet*. 2013;381(9861):117-24.
54. Blevins T, Pullman J, Malloy J, Yan P, Taylor K, Schulteis C, et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1301-10.
55. Marre M, Shaw J, Brandle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*. 2009;26(3):268-78.
56. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*. 2009;32(1):84-90.
57. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2009;373(9662):473-81.
58. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*. 2009;32(7):1224-30.
59. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009;52(10):2046-55.
60. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009;374(9683):39-47.
61. Blonde L, Russell-Jones D. The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1-5 studies. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11 Suppl 3:26-34.
62. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes*. 2012;36(6):843-54.
63. Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, Frid A, Hermansen K, During M, et al. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(12):1163-72.
64. Raccach D. Efficacy and safety of lixisenatide in the treatment of Type 2 diabetes mellitus: a review of Phase III clinical data. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2013;8(2): 105–121.
65. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344:d7771.
66. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjoth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(7):687-99.
67. Wysham CH, MacConell LA, Maggs DG, Zhou M, Griffin PS, Trautmann ME. Five-year efficacy and safety data of exenatide once weekly: long-term results from the DURATION-1 randomized clinical trial. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(3):356-65.

68. Okerson T, Yan P, Stonehouse A, Brodows R. Effects of exenatide on systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes. *Am J Hypertens*. 2010;23(3):334-9.
69. Lovshin JA, Zinman B. Blood pressure-lowering effects of incretin-based diabetes therapies. *Can J Diabetes*. 2014;38(5):364-71.
70. Fonseca VA, Devries JH, Henry RR, Donsmark M, Thomsen HF, Plutzky J. Reductions in systolic blood pressure with liraglutide in patients with type 2 diabetes: insights from a patient-level pooled analysis of six randomized clinical trials. *J Diabetes Complications*. 2014;28(3):399-405.
71. von Eynatten M, Gong Y, Emser A, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin in type 2 diabetes subjects at high risk for renal and cardiovascular disease: a pooled analysis of six phase III clinical trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:60.
72. Matsubara J, Sugiyama S, Akiyama E, Iwashita S, Kurokawa H, Ohba K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, improves endothelial dysfunction in association with its anti-inflammatory effects in patients with coronary artery disease and uncontrolled diabetes. *Circ J*. 2013;77(5):1337-44.
73. Tremblay AJ, Lamarche B, Deacon CF, Weisnagel SJ, Couture P. Effect of sitagliptin therapy on postprandial lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(4):366-73.
74. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(2):112-20.
75. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(1):38-47.
76. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(1):275-86.
77. Song X, Jia H, Jiang Y, Wang L, Zhang Y, Mu Y, et al. Anti-atherosclerotic effects of the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) based therapies in patients with type 2 Diabetes Mellitus: A meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:10202.
78. Schwartz EA, Koska J, Mullin MP, Syoufi I, Schwenke DC, Reaven PD. Exenatide suppresses postprandial elevations in lipids and lipoproteins in individuals with impaired glucose tolerance and recent onset type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2010;212(1):217-22.
79. Hermansen K, Baekdal TA, During M, Pietraszek A, Mortensen LS, Jorgensen H, et al. Liraglutide suppresses postprandial triglyceride and apolipoprotein B48 elevations after a fat-rich meal in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(11):1040-8.
80. Matikainen N, Manttari S, Schweizer A, Ulvestad A, Mills D, Dunning BE, et al. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(9):2049-57.
81. Eliasson B, Moller-Goede D, Eeg-Olofsson K, Wilson C, Cederholm J, Fleck P, et al. Lowering of postprandial lipids in individuals with type 2 diabetes treated with alogliptin and/or pioglitazone: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2012;55(4):915-25.
82. Koska J, Sands M, Burciu C, D'Souza KM, Raravikar K, Liu J, et al. Exenatide Protects Against Glucose- and Lipid-Induced Endothelial Dysfunction: Evidence for Direct Vasodilation Effect of GLP-1 Receptor Agonists in Humans. *Diabetes*. 2015;64(7):2624-35.

83. Torimoto K, Okada Y, Mori H, Otsuka T, Kawaguchi M, Matsuda M, et al. Effects of exenatide on postprandial vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:25.
84. Oyama J-i, Higashi Y, Node K. Do incretins improve endothelial function? *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13(1):21.
85. Koska J, Schwartz EA, Mullin MP, Schwenke DC, Reaven PD. Improvement of postprandial endothelial function after a single dose of exenatide in individuals with impaired glucose tolerance and recent-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(5):1028-30.
86. Gaspari T, Liu H, Welungoda I, Hu Y, Widdop RE, Knudsen LB, et al. A GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits endothelial cell dysfunction and vascular adhesion molecule expression in an ApoE<sup>-/-</sup> mouse model. *Diab Vasc Dis Res*. 2011;8(2):117-24.
87. Han L, Yu Y, Sun X, Wang B. Exendin-4 directly improves endothelial dysfunction in isolated aortas from obese rats through the cAMP or AMPK-eNOS pathways. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97(3):453-60.
88. Basu A, Charkoudian N, Schrage W, Rizza RA, Basu R, Joyner MJ. Beneficial effects of GLP-1 on endothelial function in humans: dampening by glyburide but not by glimepiride. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293(5):E1289-95.
89. Kelly AS, Bergenstal RM, Gonzalez-Campoy JM, Katz H, Bank AJ. Effects of exenatide vs. metformin on endothelial function in obese patients with pre-diabetes: a randomized trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:64.
90. Irace C, De Luca S, Shehaj E, Carallo C, Loprete A, Scavelli F, et al. Exenatide improves endothelial function assessed by flow mediated dilation technique in subjects with type 2 diabetes: results from an observational research. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(1):72-7.
91. Nomoto H, Miyoshi H, Furumoto T, Oba K, Tsutsui H, Miyoshi A, et al. A Comparison of the Effects of the GLP-1 Analogue Liraglutide and Insulin Glargine on Endothelial Function and Metabolic Parameters: A Randomized, Controlled Trial Sapporo Athero-Incretin Study 2 (SAIS2). *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0135854.
92. Kubota Y, Miyamoto M, Takagi G, Ikeda T, Kirinoki-Ichikawa S, Tanaka K, et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin improves vascular endothelial function in type 2 diabetes. *J Korean Med Sci*. 2012;27(11):1364-70.
93. Nakamura K, Oe H, Kihara H, Shimada K, Fukuda S, Watanabe K, et al. DPP-4 inhibitor and alpha-glucosidase inhibitor equally improve endothelial function in patients with type 2 diabetes: EDGE study. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:110.
94. Ayaori M, Iwakami N, Uto-Kondo H, Sato H, Sasaki M, Komatsu T, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors attenuate endothelial function as evaluated by flow-mediated vasodilatation in type 2 diabetic patients. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(1):e003277.
95. van Poppel PC, Netea MG, Smits P, Tack CJ. Vildagliptin improves endothelium-dependent vasodilatation in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2072-7.
96. Noda Y, Miyoshi T, Oe H, Ohno Y, Nakamura K, Toh N, et al. Alogliptin ameliorates postprandial lipemia and postprandial endothelial dysfunction in non-diabetic subjects: a preliminary report. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:8.
97. Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Ahren B, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;287(6):E1209-15.
98. Ceriello A, Esposito K, Testa R, Bonfigli AR, Marra M, Giugliano D. The possible protective role of glucagon-like peptide 1 on endothelium during the meal and evidence for an "endothelial resistance" to glucagon-like peptide 1 in diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(3):697-702.

99. Nystrom T, Gonon AT, Sjöholm A, Pernow J. Glucagon-like peptide-1 relaxes rat conduit arteries via an endothelium-independent mechanism. *Regul Pept.* 2005;125(1-3):173-7.
100. Plutzky J PN, Falahati A, Toft AD, Davidson MH. Plasminogen activator inhibitor-1 is reduced by the once-daily human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide when used in the treatment of type 2 diabetes. *Circulation.* 2009;120(S397).
101. Arakawa M, Mita T, Azuma K, Ebato C, Goto H, Nomiya T, et al. Inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells and attenuation of atherosclerotic lesion by a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4. *Diabetes.* 2010;59(4):1030-7.
102. Barbieri M, Rizzo MR, Marfella R, Boccardi V, Esposito A, Pansini A, et al. Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors. *Atherosclerosis.* 2013;227(2):349-54.
103. Rizzo M, Chandalia M, Patti AM, Di Bartolo V, Rizvi AA, Montalto G, et al. Liraglutide decreases carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes: 8-month prospective pilot study. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:49.
104. Mita T, Katakami N, Yoshii H, Onuma T, Kaneto H, Osonoi T, et al. Alogliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, Prevents the Progression of Carotid Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes: The Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A). *Diabetes Care.* 2016;39(1):139-48.
105. Remm F, Franz W-M, Brenner C. Gliptins and their target dipeptidyl peptidase 4: implications for the treatment of vascular disease. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2015.
106. Marso SP, Lindsey JB, Stolker JM, House JA, Martinez Ravn G, Kennedy KF, et al. Cardiovascular safety of liraglutide assessed in a patient-level pooled analysis of phase 2: 3 liraglutide clinical development studies. *Diab Vasc Dis Res.* 2011;8(3):237-40.
107. Ratner R, Han J, Nicewarner D, Yushmanova I, Hoogwerf BJ, Shen L. Cardiovascular safety of exenatide BID: an integrated analysis from controlled clinical trials in participants with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10:22.
108. Best JH, Hoogwerf BJ, Herman WH, Pelletier EM, Smith DB, Wenten M, et al. Risk of cardiovascular disease events in patients with type 2 diabetes prescribed the glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist exenatide twice daily or other glucose-lowering therapies: a retrospective analysis of the LifeLink database. *Diabetes Care.* 2011;34(1):90-5.
109. Wu S, Sun F, Zhang Y, Yang Z, Hong T, Chen Y, et al. The cardiovascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39(1):7-13.
110. Sun F, Yu K, Wu S, Zhang Y, Yang Z, Shi L, et al. Cardiovascular safety and glycemic control of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for type 2 diabetes mellitus: a pairwise and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;98(3):386-95.
111. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247-57.
112. Engel SS, Golm GT, Shapiro D, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:3.
113. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Couturier A, Ligueros-Saylan M, Kothny W. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(6):485-94.
114. Johansen OE, Neubacher D, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:3.

115. Cobble ME, Frederick R. Saxagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: assessing cardiovascular data. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:6.
116. White WB, Pratley R, Fleck P, Munsaka M, Hisada M, Wilson C, et al. Cardiovascular safety of the dipetidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(7):668-73.
117. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-26.
118. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-35.
119. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-42.
120. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2067-76.
121. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(5):356-66.
122. Kitada M, Kanasaki K, Koya D. Clinical therapeutic strategies for early stage of diabetic kidney disease. *World J Diabetes*. 2014;5(3):342-56.
123. von Websky K, Reichetzedler C, Hoher B. Physiology and pathophysiology of incretins in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23(1):54-60.
124. Panchapakesan U, Mather A, Pollock C. Role of GLP-1 and DPP-4 in diabetic nephropathy and cardiovascular disease. *Clin Sci*. 2013;124(1):17-26.
125. Tanaka T, Higashijima Y, Wada T, Nangaku M. The potential for renoprotection with incretin-based drugs. *Kidney Int*. 2014;86(4):701-11.
126. Park CW, Kim HW, Ko SH, Lim JH, Ryu GR, Chung HW, et al. Long-term treatment of glucagon-like peptide-1 analog exendin-4 ameliorates diabetic nephropathy through improving metabolic anomalies in db/db mice. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;18(4):1227-38.
127. Fujita H, Morii T, Fujishima H, Sato T, Shimizu T, Hosoba M, et al. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential. *Kidney Int*. 2014;85(3):579-89.
128. Hendarto H, Inoguchi T, Maeda Y, Ikeda N, Zheng J, Takei R, et al. GLP-1 analog liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats via protein kinase A-mediated inhibition of renal NAD(P)H oxidases. *Metab Clin Exp*. 2012;61(10):1422-34.
129. Ojima A, Ishibashi Y, Matsui T, Maeda S, Nishino Y, Takeuchi M, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist inhibits asymmetric dimethylarginine generation in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats by blocking advanced glycation end product-induced protein arginine methyltransferase-1 expression. *Am J Pathol*. 2013;182(1):132-41.
130. Alter ML, Ott IM, von Websky K, Tsuprykov O, Sharkovska Y, Krause-Relle K, et al. DPP-4 inhibition on top of angiotensin receptor blockade offers a new therapeutic approach for diabetic nephropathy. *Kidney Blood Press Res*. 2012;36(1):119-30.
131. Liu WJ, Xie SH, Liu YN, Kim W, Jin HY, Park SK, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor attenuates kidney injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;340(2):248-55.

132. Mega C, de Lemos ET, Vala H, Fernandes R, Oliveira J, Mascarenhas-Melo F, et al. Diabetic nephropathy amelioration by a low-dose sitagliptin in an animal model of type 2 diabetes (Zucker diabetic fatty rat). *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:162092.
133. Mima A. Incretin-Based Therapy for Prevention of Diabetic Vascular Complications. *J Diabetes Res*. 2016;2016:1379274.
134. Haluzik M, Frolík J, Rychlík I. Renal Effects of DPP-4 Inhibitors: A Focus on Microalbuminuria. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:895102.
135. Hattori S. Sitagliptin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Endocr J*. 2011;58(1):69-73.
136. Sakata K, Hayakawa M, Yano Y, Tamaki N, Yokota N, Eto T, et al. Efficacy of alogliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on glucose parameters, the activity of the advanced glycation end product (AGE) - receptor for AGE (RAGE) axis and albuminuria in Japanese type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(8):624-30.
137. Cooper ME, Perkovic V, McGill JB, Groop PH, Wanner C, Rosenstock J, et al. Kidney Disease End Points in a Pooled Analysis of Individual Patient-Level Data From a Large Clinical Trials Program of the Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Linagliptin in Type 2 Diabetes. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(3):441-9.
138. Zhang H, Zhang X, Hu C, Lu W. Exenatide reduces urinary transforming growth factor-beta1 and type IV collagen excretion in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Blood Press Res*. 2012;35(6):483-8.
139. Imamura S, Hirai K, Hirai A. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist, liraglutide, attenuates the progression of overt diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Tohoku J Exp Med*. 2013;231(1):57-61.
140. Udell JA, Bhatt DL, Braunwald E, Cavender MA, Mosenson O, Steg PG, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: observations from the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care*. 2015;38(4):696-705.
141. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, Emser A, Woerle HJ, von Eynatten M. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3460-8.
142. Fujita H, Tanihara H, Murayama H, Ohshiro H, Hayashi H, Sato S, et al. DPP-4 inhibition with alogliptin on top of angiotensin II type 1 receptor blockade ameliorates albuminuria via up-regulation of SDF-1alpha in type 2 diabetic patients with incipient nephropathy. *Endocr J*. 2014;61(2):159-66.
143. Ryuge A, Minoru K, Yu K, Takaya O, Masahiko Y, Makoto Y, et al. Examination of the effects of liraglutide on diabetic nephropathy. *Kidney Res Clin Pract*. 31(2):A70.
144. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(4):510-33.
145. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(5):850-86.
146. Bilo H, Coentrão, L., Couchoud, C., Covic, A., De Sutter, J., Drechsler, C. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min). *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(suppl 2):ii1-ii142.
147. Dubois-Laforgue D, Boutboul D, Levy DJ, Joly D, Timsit J. Severe acute renal failure in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(3):e53-5.
148. International Diabetes Federation (IDF). Global guideline for type 2 diabetes. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, Clinical Guidelines Task Force. [Internet] 2012. [citado a

- 07/12/2015]. Disponível online em: <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-Type-2-Diabetes.pdf>.
149. Duarte R, Melo M, Nunes JS. Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2– Proposta de Actualização (adaptação do recente “Update” 2015 da Declaração de Posição Conjunta ADA/EASD). *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2015;10(1):40-8.
  150. Morgan CL, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, Holden SE, Currie CJ. Combination therapy with metformin plus sulphonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(10):977-83.
  151. Mogensen UM, Andersson C, Fosbol EL, Schramm TK, Vaag A, Scheller NM, et al. Cardiovascular safety of combination therapies with incretin-based drugs and metformin compared with a combination of metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes mellitus--a retrospective nationwide study. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(10):1001-8.
  152. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;384(9961):2228-34.
  153. Scheen AJ. Cardiovascular effects of gliptins. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(2):73-84.
  154. Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet*. 2015;385(9982):2107-17.
  155. Hausenloy DJ, Whittington HJ, Wynne AM, Begum SS, Theodorou L, Rixsen N, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and GLP-1 reduce myocardial infarct size in a glucose-dependent manner. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:154.
  156. Matheussen V, Jungraithmayr W, De Meester I. Dipeptidyl peptidase 4 as a therapeutic target in ischemia/reperfusion injury. *Pharmacol Ther*. 2012;136(3):267-82.

## ANEXO

**Tabela-Síntese – Efeitos Cardiovasculares e Renais das Terapêuticas baseadas nas Incretinas**

	Agonistas do GLP-1R	Inibidores da DPP-4	
<b>Exemplos de agentes</b> (aprovados pela FDA <sup>a</sup> , aprovados pela EMA <sup>b</sup> , comercializados em Portugal <sup>c</sup> )	Exenatide <sup>a,b,c</sup> Liraglutide <sup>a,b,c</sup> Lixisenatide <sup>b</sup> Albiglutide <sup>a,b</sup> Dulaglutide <sup>a,b</sup>	Sitagliptina <sup>a,b,c</sup> Vildagliptina <sup>b,c</sup> Saxagliptina <sup>a,b,c</sup> Linagliptina <sup>a,b,c</sup> Alogliptina <sup>a,b,c</sup>	
<b>Vantagens</b> <sup>(149)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não causam hipoglicemia</li> <li>• Redução de peso</li> <li>• ↓ Picos pós-prandiais de glicose</li> <li>• ↓ Alguns fatores de risco cardiovasculares</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não causam hipoglicemia</li> <li>• Bem tolerados</li> </ul>	
<b>Desvantagens</b> <sup>(50, 149)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efeitos secundários gastrointestinais (náuseas/vômitos)</li> <li>• ↑ Frequência cardíaca (≈ 2 bpm)</li> <li>• Injetável</li> <li>• Requer formação</li> <li>• Custos elevados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urticária/angioedema (raros)</li> <li>• Internamentos por IC (??)</li> <li>• Custos elevados</li> </ul>	
<b>Efeitos em parâmetros/ fatores de risco CV e renais</b>	<b>Peso corporal</b> <sup>(21, 50)</sup>	↓ Peso corporal: -3.3 kg (vs controlos ativos); -1.2 kg (vs placebo)	Neutralidade
	<b>Pressão arterial</b> <sup>(47, 153)</sup>	↓ PA sistólica (≈ 2-4 mmHg)	Modesta redução ou sem alterações
	<b>Perfil lipídico</b> <sup>(67, 76),(78, 79) (73),(32)</sup>	↓ Colesterol ↓ Triglicerídeos ↓ Lipidemia pós-prandial	↓ Lipidemia pós-prandial
	<b>Marcadores inflamatórios/ stress oxidativo</b> <sup>(77, (16),(153)</sup>	↓ Marcadores inflamatórios (como hsPCR) ↓ Marcadores de <i>stress</i> oxidativo	
	<b>Disfunção endotelial</b> <sup>(84),(153)</sup>	Otimização da função endotelial	
	<b>Albuminúria</b> <sup>(135-137) (138, 139)</sup>	↓ Albuminúria (poucos estudos clínicos)	↓ Albuminúria
<b>Impacto em termos de DCV</b>	<b>MACE</b> (eventos CV adversos major) <sup>(75, 110), (33)</sup>	Efeito neutro / possível redução na incidência de MACE (mas sem efeito redutor significativo demonstrado)	Efeito neutro (com cumprimento de critérios de segurança CV)
	<b>Insuficiência Cardíaca</b> <sup>(111),(13), (117, 154), (119, 120)</sup>	Propriedades cardioprotetoras em modelos pré-clínicos Efeito clínico aparentemente neutro (lixisenatide)	Efeito incerto (↑ taxa de hospitalização por IC em estudo com saxagliptina, mas não com alogliptina nem sitagliptina)
	<b>Doença Cardíaca Isquémica</b> <sup>(25, 36, 155, 156) (35, 36)</sup>	Ações cardioprotetoras em modelos pré-clínicos de disfunção cardíaca isquémica (por exemplo, limitar a extensão da área de enfarte); Evidência limitada em humanos	---
<b>Impacto na nefropatia diabética</b> <sup>(16)</sup>	Redução do desenvolvimento e progressão de microalbuminúria (estudos pré-clínicos e clínicos) Melhorias histológicas (em modelos pré-clínicos)		

**Utilização na DRC**  
(144)

Precaução na utilização  
(ou não recomendados).Exemplos:  
-Exenatide: não recomendado se  
TFGe<30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>;  
-Liraglutide: não recomendado se  
TFGe<60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (experiência  
clínica limitada)

Podem ser utilizados em doentes com  
DRC, com reduções de dose  
(à exceção da linagliptina, que pode  
ser utilizada sem necessidade de  
ajustes posológicos)

DPP-4-dipeptidyl peptidase 4; GIP-gastric inhibitory polypeptide; GLP-1- glucagon-like peptide 1; FDA- Food and Drug Administration; EMA- European Medicines Agency; CV – cardiovascular; IC –insuficiência cardíaca; MACE- major adverse cardiac events; PA – pressão arterial; hsCRP - PCR de alta sensibilidade; DRC – doença renal crónica; TFGe-taxa de filtração glomerular estimada.