



XXV Congresso de Iniciação Científica da Unicamp

18 a 20 Outubro Campinas | Brasil



Avaliação dos efeitos da dapaglifozina sobre o metabolismo de carboidratos e lipídios em pacientes portadores de pré-diabetes ou diabetes mellitus tipo 2.

Leonardo P. Staffa*, Alexandre José F. Carrilho, Eliana Cotta de Faria.

Resumo

Com base nas propriedades dos co-transportadores sódio-glicose dependentes (SGTL 1 e 2), foram criadas drogas hipoglicemiantes inibidoras destes co-transportadores, as glicozinas, das quais 3 são atualmente comercializadas no Brasil para tratamento de diabetes: dapaglifozina, empaglifozina e canaglifosina. Ainda não são plenamente conhecidos os seus efeitos metabólicos sistêmicos nem a abrangência e totalidade dos efeitos colaterais, dentre estes, efeitos sobre os níveis de glucagon, colesterol e corpos cetônicos. Também não são conhecidos os seus efeitos no período pós-prandial. A fim de se avaliar eficácia e segurança do uso dessa nova classe de medicamentos em portadores de pré-diabetes ou diabetes mellitus, este trabalho explora estes aspectos metabólicos em conjunto para compreender os mecanismos de ação da dapaglifozina tanto no jejum quanto no estado pós-prandial.

Palavras-chave:

Inibidores de SGLT2, dapaglifozina, efeitos metabólicos.

Introdução

Sob a ação dos transportadores sódio-glicose dependentes tipos 1 e 2 (SGTL1 e SGTL2), a glicose filtrada pelos glomérulos é quase totalmente reabsorvida nos túbulos proximais e a sua excreção urinária é mínima. A mais nova classe de hipoglicemiantes orais aprovada tem como mecanismo de ação a inibição seletiva do SGLT2, causando assim glicosúria acentuada. Os estudos mais recentes demonstraram que as 3 drogas comercializadas no Brasil, que possuem mecanismo de ação semelhante, foram eficazes em reduzir a hemoglobina glicada e a glicemia de jejum. Com relação à glicemia de jejum, houve redução de 5,4 a 21,6 mg/dL comparando-se com outros hipoglicemiantes orais, incluindo metformina.

Os medicamentos causaram, por outro lado, aumento dos colesteróis LDL e HDL, bem como da trigliceridemia, não havendo dados significativos sobre colesterol total. Alguns estudos associaram o uso de dapaglifozina com cetoacidose diabética euglicêmica, com aumento na secreção de glucagon. Não há estudos que explorem, em pacientes usuários de glicozinas, todas essas alterações metabólicas simultaneamente (colesterol total e frações, triglicérides, insulina, glucagon, corpos cetônicos, ácidos graxos livres (AGL) e glicose), ou que as avalie em período pós-alimentar. Este período é sabidamente caracterizado por hipertrigliceridemia e redução de HDL-colesterol e apontado na literatura como sendo pró-aterogênico.

Este trabalho tem como objetivo explorar estes aspectos metabólicos em conjunto para melhor compreender a ação sistêmica da dapaglifozina, tanto no jejum quanto no estado pós-prandial, avaliando assim eficácia e segurança do seu uso em pacientes portadores de diabetes mellitus.

Resultados e Discussão

Este trabalho é parte de um estudo colaborativo da Universidade Estadual de Londrina (UEL) com a UNICAMP e consistiu em 3 fases: seleção dos pacientes e desenvolvimento do protocolo, aplicação do protocolo e quantificação bioquímica dos parâmetros em questão. Na primeira fase, foram selecionados 15 pacientes ambulatoriais atendidos na UEL com diagnóstico de pré-

diabetes ou diabetes mellitus tipo 2, de ambos os sexos, com idade maior que 18 anos, índice de massa corpórea entre 25 e 40 kg/m² e HbA1c > 5,7 e < 11%. Foram excluídos pacientes em uso de insulina ou qualquer hipoglicemiante oral (exceto metformina), gestantes, pacientes com doença renal, hepática ou cardíaca, com disfunção tireoidiana não-controlada ou que tenham sido submetidos a cirurgia bariátrica.

Na segunda fase, três testes serão realizados ao longo de um protocolo de 28 dias. Cada teste consistirá em coletas sanguíneas seriadas, por paciente, em jejum ou após refeição, após ingerir placebo ou 10 mg de dapaglifozina.

A terceira fase envolverá as análises bioquímicas laboratoriais dos seguintes parâmetros: glicose, triglicerídeos, colesterol total e frações, hormônio do crescimento, insulina, somatomedina C, glucagon, β -hidroxibutirato e ácidos graxos livres, a serem realizadas nos dois locais do estudo.

Conclusões

Em virtude do cronograma para o início da bolsa pelo CNPq ter sido adiado em 6 meses, houve um atraso no desenvolvimento deste trabalho, que se encontra no momento em sua segunda fase, de aplicação do protocolo e, portanto, ainda não existem resultados clínico-laboratoriais a serem apresentados e discutidos na presente data. (5 de julho de 2017).

Agradecimentos

CNPq/PIBIC.

¹ Idris I, Donnelly R. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug. *Diabetes Obes Metab.* **2009**; 11:79-88.

² Ferrannini, E. *et al.* Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J. Clin. Invest.* **2014**; 124, 499-508.

³ Peters, A. L., Buschur, E. O., Buse, J. B., Cohan, P., Diner, J. C., & Hirsch, I. B. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*, **2015**; 38, 1687-93.

⁴ Bonner, C., Kerr-Conte, J., Gmyr, V., Queniat, G., Moerman, E., Thévenet, J., ... Pattou, F. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nature Medicine*, **2015**; 21(5), 512-7.