



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Bruna Raquel de Almeida Vasconcelos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Modulação dos Recetores NMDA Pancreáticos no Tratamento da Diabetes *Mellitus* Tipo 2” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Doutora Ana Paula Soares, da Doutora Ana Paula Carrondo e da Professora Doutora Sónia Silva Santos, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Fevereiro de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Bruna Raquel de Almeida Vasconcelos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Modulação dos Recetores NMDA Pancreáticos no Tratamento da Diabetes *Mellitus* Tipo 2” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Doutora Ana Paula Soares, da Doutora Ana Paula Carrondo e da Professora Doutora Sónia Silva Santos, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Fevereiro de 2023

Eu, Bruna Raquel de Almeida Vasconcelos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2017265710, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Modulação dos Recetores NMDA Pancreáticos no Tratamento da Diabetes *Mellitus* Tipo 2” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 3 de fevereiro de 2023.

(Bruna Raquel de Almeida Vasconcelos)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais,
pelo apoio incondicional e por acreditarem sempre em mim.

Às minhas irmãs,
por todos os conselhos e pela amizade.

Aos meus amigos,
pelas boas memórias e por todos os sorrisos.

A toda a equipa da Farmácia Gaspar,
por toda a aprendizagem e entreaajuda.

A toda a equipa dos serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte,
e em especial à Doutora Ana Paula Carrondo,
pelo apoio prestado no decorrer do estágio e pela partilha de conhecimentos.

Um especial agradecimento à Professora Doutora Sónia Silva Santos,
pela disponibilidade e conhecimentos transmitidos ao longo da realização da presente monografia.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e a todo o pessoal docente e não docente.

Obrigada!

ÍNDICE

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	7
1. Introdução.....	8
2. Contextualização da Farmácia Gaspar.....	8
3. Análise SWOT	9
3.1. Pontos Fortes.....	9
3.1.1. Implementação da metodologia Kaizen	9
3.1.2. Armazenamento	9
3.1.4. Atividades de <i>backoffice</i>	10
3.1.5. Serviços farmacêuticos prestados.....	10
3.2. Pontos Fracos.....	11
3.2.1. Elevado número de estagiários	11
3.2.2. Plano de estágio	11
3.3. Oportunidades	11
3.3.1. Sistema informático	11
3.3.2. Participação em formações.....	12
3.3.3. Serviço permanente.....	12
3.4. Ameaças.....	12
3.4.1. Falta de confiança nos estagiários	12
3.4.2. Medicamentos esgotados	12
4. Casos Clínicos.....	13
5. Considerações Finais.....	16
Bibliografia	17

Parte II - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Lista de Abreviaturas	19
1. Introdução.....	20
2. Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE.....	21
3. Análise SWOT	21
3.1. Pontos Fortes.....	21
3.1.1. Rotatividade pelos vários setores do SGTF	21
3.1.3. Estágio individual.....	24
3.2. Pontos Fracos.....	24
3.2.1. Plano Curricular do MICF.....	24
3.2.2. Duração do estágio e tempo de permanência em cada setor	24
3.3. Oportunidades	25
3.3.1. Medicamentos LASA e Medicamentos de Alto Risco.....	25

3.3.2. Observação do Programa de Acesso ao Medicamento Hospitalar	25
3.3.3. Participação em formações	26
3.4. Ameaças.....	26
3.4.1. Falhas no Sistema Informático.....	26
3.4.2. Pouca interação farmacêutico-doente	26
4. Considerações Finais.....	27
Bibliografia	28
Anexos.....	29

Parte III - Monografia "A Modulação dos Recetores NMDA Pancreáticos no Tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 2"

Lista de Abreviaturas	32
Resumo.....	34
Abstract.....	35
Introdução	36
1. Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	37
1.1. Fisiologia da célula β e fisiopatologia da DMT2.....	37
1.1.1. Produção e secreção de insulina pelas células β	37
1.1.2. Mecanismos envolvidos na fisiopatologia da DMT2	38
1.2. Tratamento farmacológico atual.....	40
2. Recetores N-metil-D-aspartato do glutamato.....	43
2.1. Estrutura e funcionamento dos NMDARs.....	44
3. Comparação entre os neurónios e as células β	45
4. Modulação dos NMDARs no tratamento da DMT2.....	46
4.1. Antagonismo dos NMDARs pancreáticos	48
4.1.1. Efeitos da ativação dos NMDARs na função das células β	48
4.1.2. Influência dos NMDARs na secreção de insulina	51
4.1.3. Modulação de NMDARs com a subunidade GluN2B	55
4.1.4. Papel dos NMDARs na sinalização pancreática da leptina.....	56
4.2. Co-agonismo dos NMDARs pancreáticos com D-serina	59
4.2.1. Evidências da presença de D-serina nas células β	59
4.2.2. Efeitos do co-agonista D-serina na secreção de insulina.....	60
4.2.3. Diferenças na GSIS relacionadas com o sexo e a idade	62
4.2.4. Influência da subunidade GluN3A na função das células β	62
5. Conclusão e Perspetivas Futuras.....	63
Bibliografia	64

Parte I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Farmácia Gaspar, Coimbra

Estágio orientado pela Doutora Ana Paula Soares

Lista de Abreviaturas

FC: Farmácia Comunitária

FG: Farmácia Gaspar

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SWOT: *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

USF: Unidade de Saúde Familiar

I. Introdução

A componente de estágio curricular incluída no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, realiza-se no segundo semestre do último ano do curso e permite aos estudantes realizarem no máximo dois estágios, sendo obrigatória a realização de estágio na área de Farmácia Comunitária (FC). O estágio de FC permite que os estudantes, futuros profissionais de saúde, apliquem os conhecimentos teóricos e práticos adquiridos ao longo do curso, além de fornecer novos conhecimentos técnico-científicos, bem como competências interpessoais e sociais, sendo por isso uma mais-valia para a sua formação.

O presente relatório de estágio abrange uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), onde são destacados os pontos fortes, os pontos fracos, as oportunidades e as ameaças assinalados durante o decorrer do estágio, relativa ao meu estágio realizado na Farmácia Gaspar (FG), em Coimbra, entre os dias dez de janeiro e vinte e oito de abril de 2022, sob orientação da Doutora Ana Paula Soares. São ainda apresentados cinco casos clínicos que relatam situações experienciadas durante o meu estágio curricular e o respetivo aconselhamento farmacêutico.

2. Contextualização da Farmácia Gaspar

A FG localiza-se na Rua Carlos Seixas, número cento e dois, em Coimbra. Durante a realização do meu estágio, a equipa técnica era constituída por seis elementos, sendo liderada pela Doutora Ana Filipa Couto, proprietária e diretora técnica, e pela Doutora Sara Couto, proprietária e gestora. No que concerne à sua localização, a FG situa-se próxima de diversas zonas urbanas, de destacar o Bairro Norton de Matos e a zona do Vale das Flores, encontrando-se perto do Centro Comercial Coimbra Shopping e do Instituto Superior de Engenharia de Coimbra. Esta farmácia possui ainda a vantagem de se situar a poucos minutos da Unidade de Saúde Familiar (USF) Briosa e da USF Norton de Matos. Tendo em conta a sua localização, não é de admirar que a FG seja frequentada por diversas faixas etárias, possuindo um grupo heterogéneo de utentes. A FG apresenta um horário de funcionamento alargado, encontrando-se em funcionamento das oito e meia da manhã às oito e meia da noite nos dias úteis e sábados, estando encerrada aos domingos. Realiza, ainda, o serviço permanente definido pela Administração Regional de Saúde do Centro, I.P. Relativamente às suas instalações, a FG é composta por uma sala de atendimento ao público com três balcões individualizados, dois gabinetes de atendimento personalizado, uma zona de receção e gestão

de encomendas, um local de armazenamento dos medicamentos e um laboratório onde é realizada a preparação dos medicamentos manipulados. Os principais fornecedores de medicamentos e produtos de saúde da FG são a *Alliance Healthcare*, a *Empifarma – Produtos Farmacêuticos* e pontualmente a *Plural+Udifar*. Consoante a necessidade, a FG adquire, por vezes, produtos através de encomendas diretas a laboratórios, em especial produtos cosméticos, medicamentos de uso veterinário e material de ortopedia.

3. Análise SWOT

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Implementação da metodologia Kaizen

A filosofia *Kaizen*, palavra de origem japonesa que significa “mudar para melhor”, tem vindo a ser implementada nas farmácias comunitárias, na qual a FG se inclui. Este conceito baseia-se na melhoria contínua, e a sua implementação aumenta a produtividade das farmácias e a qualidade de atendimento ao utente¹. Durante o estágio tive a oportunidade de participar em reuniões semanais, onde era discutido o ponto da situação de todas as tarefas desempenhadas e era realizado um plano de ação para os dias seguintes, tendo sempre em consideração a melhoria do desempenho nas tarefas executadas. Cada tarefa era desempenhada da mesma maneira por toda a equipa, com o objetivo de facilitar o trabalho do outro e diminuir o tempo dispensado em cada tarefa, o que tornava mais fácil a deteção de eventuais erros e a minimização da sua ocorrência. A implementação desta metodologia constituiu uma mais-valia para a minha formação enquanto futura farmacêutica, já que me ensinou a importância de trabalhar em equipa e de estar atenta aos pequenos detalhes, de modo a otimizar os serviços prestados ao utente e diminuir os custos para a farmácia.

3.1.2. Armazenamento

Após receção dos medicamentos e produtos de saúde, estes devem ser devidamente armazenados para que a sua qualidade seja assegurada. Na FG, o armazenamento rege-se pelo princípio *First Expired, First Out*, isto é, os produtos com prazo de validade mais curto são dispostos à frente dos produtos com prazo de validade superior, de forma a serem os primeiros a ser escoados. No entanto, na presença de produtos com prazos de validade iguais, dá-se prioridade aos produtos que estão há mais tempo na farmácia, seguindo neste caso a regra *First In, First Out*, ou seja, o produto que chega primeiro à farmácia é dispensado em primeiro lugar. Além disso, o armazenamento dos medicamentos é feito tendo em conta as

condições de estabilidade, nomeadamente de temperatura e de humidade (temperatura abaixo dos 25°C e humidade relativa inferior a 60%; no caso de medicamentos termolábeis, a temperatura deve estar compreendida entre 2 e 8°C²). A aplicação destes princípios pela FG permite que esta garanta a qualidade de todos os produtos, evitando que a sua validade expire antes de serem cedidos e que haja prejuízo para a farmácia.

3.1.4. Atividades de *backoffice*

Grande parte do meu estágio foi passado no *backoffice*, onde participei em diversas atividades, nomeadamente na receção e conferência de encomendas, nas tarefas de armazenamento e organização dos medicamentos, no controlo dos prazos de validade, regularização de notas de devolução com notas de crédito e na realização de devoluções aos fornecedores. O trabalho de *backoffice* constituiu uma etapa fundamental antes de iniciar o atendimento ao público, uma vez que foi durante esta fase que contactei com os diferentes nomes comerciais, o que me ajudou a associar a marca dos medicamentos ao respetivo grupo farmacológico e princípio ativo, além de ter contactado com vários laboratórios dos medicamentos.

3.1.5. Serviços farmacêuticos prestados

A FG disponibiliza uma ampla variedade de serviços farmacêuticos tendo em vista a promoção da saúde e bem-estar dos seus utentes, sendo de destacar a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos (glicemia, colesterol total, triglicéridos e pressão arterial), a preparação individualizada da medicação (PIM), a preparação de medicamentos manipulados e entrega de medicamentos ao domicílio. A FG dispõe também da administração de vacinas fora do Plano Nacional de Vacinação e de medicamentos injetáveis, mediante prescrição médica, permitindo, por exemplo, acelerar o processo de vacinação no caso da gripe. Além dos serviços farmacêuticos prestados, a FG também dispõe de consultas de fisioterapia, podologia e nutrição, rastreios auditivos, testes rápidos de antigénio (TRAg) à COVID-19 e encontra-se associada ao Programa de Troca de Seringas. Alguns dos serviços conferidos pela FG focam-se na preservação do ambiente, sendo de destacar a recolha de medicamentos fora de uso e embalagens vazias através do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, gerido pela Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (VALORMED), de modo que a reciclagem e valorização dos resíduos ocorram de acordo com as normas, tendo em vista a minimização do risco ambiental³, e a reciclagem de radiografias com mais de 5 anos ou sem valor de diagnóstico,

minimizando desta forma a contaminação do ambiente⁴. Durante o meu estágio tive a oportunidade de observar e realizar a maioria dos serviços prestados pela FG, o que me permitiu melhorar a minha capacidade de comunicação e compreender o impacto que estes serviços têm na melhoria da qualidade de vida dos utentes.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Elevado número de estagiários

O meu estágio foi partilhado com dois estagiários de MICEF, um deles só durante o último mês de estágio, e com duas estagiárias profissionais. Apesar de tal ter proporcionado um ambiente de companheirismo e ajuda, considero que foi um fator negativo ao meu desenvolvimento enquanto estagiária, já que nem sempre foi possível focar na evolução e nas dificuldades de cada um de forma individual. Por este motivo, acredito que seria benéfica a redução do número de estágios simultâneos, de maneira a garantir uma maior apreensão dos conhecimentos, potenciando desta forma a confiança e a autonomia dos estagiários.

3.2.2. Plano de estágio

O estágio curricular permite que os estudantes adquiram um conjunto de competências científicas e sociais imprescindíveis para o exercício da profissão. Neste sentido, penso que seria vantajoso existir um plano de estágio previamente definido para garantir, por um lado, que a evolução do estagiário ocorre de forma gradual, e por outro, que os estagiários têm a oportunidade de desempenhar as diversas funções que são da responsabilidade do farmacêutico, pois só assim têm as ferramentas necessárias para exercer a profissão da melhor forma.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Sistema informático

A FG dispõe do software Sifarma[®] desenhado e construído pela *Glintt – Global Intelligent Technologies*. Durante o meu estágio realizei a maioria das tarefas com a versão mais recente deste software, o Novo Módulo de Atendimento do Sifarma[®], nomeadamente na receção de encomendas e durante o atendimento, sendo muito mais intuitivo e interativo que a versão anterior. Assim, considero que o contacto com a versão mais recente do Sifarma[®] foi sem dúvida uma oportunidade, visto que muitas farmácias ainda não possuem este programa, podendo constituir um ponto diferenciador no meu currículo enquanto futura farmacêutica.

3.3.2. Participação em formações

Apostar na formação contínua é essencial para garantir a excelência da profissão farmacêutica. Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de participar em diversas formações, nomeadamente das marcas NUK® e Cosmética Ativa, o que me permitiu aprofundar o meu conhecimento sobre os produtos apresentados e melhorar o aconselhamento dos mesmos.

3.3.3. Serviço permanente

Durante o meu estágio na FG, tive a oportunidade de participar numa noite de serviço. Nesta situação, a farmácia é procurada essencialmente por dois tipos de utentes, isto é, utentes que são reencaminhados dos centros hospitalares, com um diagnóstico realizado e com medicação por levantar; ou utentes que têm alguma condição de saúde urgente, recorrendo à farmácia como primeira instância. Com esta experiência pude compreender melhor a abrangência de serviços prestados pela farmácia, tendo exigido de mim uma resolução dos problemas rápida e assertiva no tratamento de diversas condições apresentadas pelos utentes.

3.4. Ameaças

3.4.1. Falta de confiança nos estagiários

Durante a realização dos atendimentos, alguns utentes mostraram pouca confiança nos estagiários, tendo havido inclusivamente utentes a recusarem-se ser atendidos por mim com a justificação de que era estagiária. Embora compreenda a situação, pois efetivamente podia demorar mais no atendimento ou ter falta de confiança na informação que passava ao utente, pelo menos numa fase inicial, considerei esta situação como uma ameaça ao meu estágio pois apesar de ser jovem e ter pouca experiência, é através deste estágio que coloco em prática o conhecimento adquirido ao longo dos cinco anos e obtenho igualmente muitas das competências necessárias para executar as funções da melhor maneira.

3.4.2. Medicamentos esgotados

Durante a realização do estágio deparei-me com uma carência e escassez de alguns medicamentos. Esta problemática tem causas multifatoriais, podendo estar associada ao aumento da procura de determinados medicamentos, o que faz com que a indústria farmacêutica deixe de ter capacidade para garantir a sua produção e a compensar a sua ausência. Considero que este tópico constituiu uma ameaça ao meu estágio, na medida em

que muitos utentes se mostravam descontentes e pouco compreensivos quando havia ausência de determinados produtos.

4. Casos Clínicos

Caso I

Utente do sexo feminino com cerca de 25 anos dirige-se à farmácia queixando-se de desconforto urinário, dizendo ter vontade constante de urinar e um ligeiro ardor ao urinar. A jovem refere que é habitual ter infeções urinárias e como tal solicita o antibiótico Fosfomicina Monuril® saquetas, medicamento que diz ter tomado anteriormente para a mesma situação.

Em primeiro lugar, expliquei à utente que o antibiótico solicitado é sujeito a receita médica e por essa razão só o podia ceder com a devida prescrição médica. Após identificação dos sintomas de infeção urinária numa fase inicial, sugeri o suplemento alimentar Advancis® Uritabs, que contém arando vermelho, uva-ursina e frutooligossacarídeos, indicando que deveria tomar dois comprimidos após o pequeno-almoço e dois comprimidos após o jantar. A uva-ursina apresenta propriedades diuréticas, antimicrobianas e anti-inflamatórias, enquanto o arando vermelho impede que as bactérias adiram à parede da bexiga. Os frutooligossacarídeos são, por sua vez, fibras prebióticas que ajudam a equilibrar a flora normal das vias urinárias. Além disso, aconselhei o uso diário de um gel de higiene íntima, por exemplo, o Lactacyd® Pharma Prebiótico 250ml, cuja formulação com prebióticos fortalece a microflora natural da zona íntima. Recomendei também o uso de um suplemento com vitamina C, já que esta vitamina torna a urina mais ácida, inibindo o crescimento bacteriano, além de melhorar a função imunológica. Reforcei ainda a importância das medidas não farmacológicas, tais como a ingestão abundante de água, urinar sempre que tiver vontade, esvaziar a bexiga completamente e não usar roupa interior apertada. Por fim, expliquei à utente que embora os produtos aconselhados melhorem a sua sintomatologia, esta deveria, ainda assim, consultar um médico, visto se tratar de uma situação recorrente.

Caso 2:

Utente do sexo feminino com 55 anos dirige-se à farmácia, reportando estar com prisão de ventre. Afirma precisar de uma solução urgente para este problema, uma vez que lhe causa mal-estar e influencia o seu dia-a-dia.

Comecei por fazer um conjunto de perguntas à senhora, nomeadamente há quanto tempo estava obstipada, se tinha mais algum sintoma associado, se já tinha tomado algum medicamento para este problema anteriormente ou se tinha alguma doença associada. Rapidamente me respondeu que este episódio já durava há uma semana, que apenas sentia distensão abdominal, referindo ainda que não tinha nenhum problema de saúde nem tomava medicação. Uma vez que a utente procurava um medicamento que aliviasse rapidamente a situação, recomendei-lhe Microlax[®] 450 mg/5 ml + 45 mg/5 ml (citrato de sódio e laurilsulfoacetato de sódio), um medicamento do grupo dos laxantes de contacto com ação imediata. Este fármaco atua através do aumento da secreção de água e eletrólitos e da estimulação dos neurónios sensoriais entéricos, resultando na indução do peristaltismo intestinal^{5,6}. Indiquei que devia administrar uma bisnaga por via retal logo que chegasse a casa. Adverti ainda a utente para o facto de este medicamento não poder ser usado de forma crónica, uma vez que causa habituação. Por fim, realcei a importância que as medidas não farmacológicas têm em prevenir que ocorram novos episódios, nomeadamente o aumento da ingestão de fibras e de líquidos, a prática regular de exercício físico e a reeducação do intestino.

Caso 3:

Pai e filha, com 30 anos e 8 anos, respetivamente, entram na farmácia. O Pai explica que a filha tem andado com tosse seca e persistente, procurando um medicamento para o seu alívio.

Em primeiro lugar, procurei saber a idade da criança e há quanto tempo tinha tosse, o que o pai me respondeu que a sua filha tinha 8 anos e que já estava com tosse há cerca de três dias, piorando durante a noite. De seguida, questionei se a menina tomava algum medicamento, se tinha algum problema de saúde e se havia mais sintomatologia associada, como dor de garganta ou febre, tendo respondido que não a todas as perguntas. Perguntei ainda ao pai quanto pesava a criança. Este responde que pesava perto de 25kg. Posto isto, aconselhei Levotuss[®] 6 mg/mL xarope (levodropropizina), um antitússico com ação periférica que inibe os recetores do trato respiratório⁷. Aquando da dispensa, expliquei que a criança devia tomar 5 mL de xarope três vezes por dia, até que a tosse desaparecesse e que a embalagem continha um copo específico para medir as quantidades. Por fim, referi que caso a tosse persistisse após 2 semanas de tratamento deviam consultar um médico.

Caso 4:

Utente do sexo masculino com 30 anos dirige-se à farmácia queixando-se de estar sempre a espirrar e que tinha o nariz entupido. Afirma que os sintomas começaram com o início da primavera e que não tem conseguido dormir de noite pois o seu nariz está sempre a pingar, procurando por isso algo que melhore a situação.

Em primeiro lugar, questionei o utente se tinha alguma doença ou se tomava medicação, tendo-me respondido que não. Tendo em conta os sintomas descritos, aconselhei Vibrocil[®] Anti-Alergias (fluticasona), um corticosteroide intranasal indicado para o tratamento sintomático da rinite alérgica que não causa sonolência. Sugeri que fizesse duas aplicações em cada narina, uma vez por dia, de preferência de manhã, durante três a quatro dias. Fiz questão de referir que caso não se sentisse melhor ou se piorasse deveria consultar um médico⁸. Propus ainda que tomasse Claritine[®] 10 mg comprimidos (loratadina), um anti-histamínico de segunda geração que não tem efeito sedativo e que se encontra indicado no tratamento sintomático da rinite alérgica, explicando ao rapaz que devia tomar um comprimido uma vez por dia⁹. Por fim, indiquei que seria benéfico lavar o nariz com soro fisiológico ou solução salina, devendo ser realizada antes da terapêutica intranasal, beber muitos líquidos, bem como evitar alérgenos, tabaco e ar poluído.

Caso 5:

Utente do sexo feminino com 19 anos desloca-se à farmácia e relata que se sente ansiosa e com dificuldade em adormecer por causa da faculdade.

Em primeiro lugar, perguntei à jovem se tinha alguma doença ou se era alérgica a algum medicamento, tendo obtido resposta negativa às duas perguntas. Considerando os sintomas apresentados, aconselhei Dormidina[®] 12,5 mg (succinato de doxilamina), indicado na dificuldade temporária em adormecer, em doentes com mais de 18 anos. A doxilamina é um anti-histamínico derivado da etanolamina, contendo efeitos anticolinérgicos moderados e efeitos sedativos acentuados. O seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da histamina sobre os recetores H1 e resulta na redução do tempo de início do sono e no aumento da duração do mesmo. Informe a jovem que deveria tomar um a dois comprimidos, meia hora antes de se deitar, e que não devia administrar o medicamento mais do que sete dias seguidos¹⁰. Recomendei ainda que adotasse bons hábitos de sono, nomeadamente horário regular para dormir e acordar, evitar o uso de cafeína depois das duas da tarde, evitar o uso de tecnologia antes de dormir, exercício físico regular, durante pelo menos trinta minutos, e quarto com pouca luminosidade e sem ruído.

5. Considerações Finais

O farmacêutico comunitário tem um papel cada vez mais importante na sociedade, constituindo muitas vezes o profissional de saúde de primeira linha. Em diversas situações, o aconselhamento farmacêutico consegue recuperar por completo o estado de saúde do utente, sem haver necessidade que este recorra a um centro de saúde ou ao serviço de urgências. Além disso, a variedade de serviços farmacêuticos disponibilizados por uma farmácia, como a determinação de parâmetros bioquímicos e ainda consultas de nutrição e fisioterapia, contribui para a prevenção do desenvolvimento de doenças e controlo das mesmas.

O estágio curricular em FC permitiu-me adquirir novos conhecimentos para complementar e aprofundar a minha formação académica, bem como aplicar os conhecimentos adquiridos em ambiente real de trabalho. Este estágio permitiu-me ainda conhecer alguns dos desafios inerentes à profissão farmacêutica. Além do rigor técnico e científico característico desta profissão, ser farmacêutico comunitário também significa saber agir perante todo o tipo de situações associadas ao atendimento ao público. Posso ainda afirmar que todos os conhecimentos adquiridos ao longo do mesmo contribuíram para a minha evolução pessoal e profissional e serão certamente úteis no futuro exercício da minha profissão.

Bibliografia

1. REVISTA SAÚDE - **Kaizen**. 2016. [Acedido a 6 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.revistasauda.pt/noticias/Pages/Kaizen.aspx>.
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Boas Práticas de Farmácia Comunitária: Norma Geral Sobre o Medicamento e Produtos de Saúde**. 2015. [Acedido a 6 de abril de 2022]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_geral_sobre_o_medicamento_e_produtos_de_saude_165355005ab148048a252.pdf
3. VALORMED - **Quem Somos**. [Acedido a 6 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>.
4. ASSISTÊNCIA MÉDICA INTERNACIONAL - **Reciclagem de Radiografias**. [Acedido a 6 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://ami.org.pt/missao/reciclagem-de-radiografias/>.
5. INFARMED - **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO: MICROLAX[®], 450 mg/5 ml + 45 mg/5 ml, Solução retal**. 2017. [Acedido a 1 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
6. MENDES, A. - **Aconselhamento Farmacêutico na Obstipação em Adultos**. 2013. [Acedido a 1 de maio de 2022]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/ft107_aconselhamento_farmaceutico_na_obstipacao_12561500135b042e73679a5.pdf.
7. INFARMED - **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO: Levotuss[®] 6 mg/ml xarope**. 2022. [Acedido a 1 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
8. INFARMED - **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO: Vibrocil[®] Anti-Alergias 50 microgramas/dose suspensão para pulverização nasal**. 2021. [Acedido a 1 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.
9. INFARMED - **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO: Claritine[®] 10 mg comprimidos**. 2018. [Acedido a 1 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
10. INFARMED - **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO: Dormidina[®] 12,5 mg comprimidos revestidos por película**. 2011. [Acedido a 1 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.

Parte II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR

Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE

Estágio orientado pela Doutora Ana Paula Carrondo

Lista de Abreviaturas

CHULN: Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte

FH: Farmácia Hospitalar

HPV: Hospital Pulido Valente

HSM: Hospital de Santa Maria

LASA: *Look-Alike Sound-Alike*

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SFH: Serviços Farmacêuticos Hospitalares

SGTF: Serviço de Gestão Técnico-Farmacêutica

SWOT: *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

I. Introdução

Os serviços farmacêuticos hospitalares (SFH) são um serviço de saúde fundamental para o bom funcionamento de qualquer hospital, sendo responsáveis por atividades como seleção, preparação, armazenamento, manipulação e distribuição dos medicamentos e produtos de saúde¹. Dada a sua importância ao nível dos cuidados de saúde hospitalares, os SFH constituem departamentos com autonomia técnica e científica, cuja orientação geral é realizada pelos Órgãos de Administração dos Hospitais. Os farmacêuticos hospitalares têm a função de assegurar a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, integrando equipas multidisciplinares dos cuidados de saúde, em conjunto com o médico, enfermeiro e restantes profissionais de saúde, tendo em vista a garantia da saúde e bem-estar do doente². Deste modo, é de extrema importância que estes profissionais de saúde assegurem a regra dos “sete certos” a todos os doentes do hospital, isto é, doente certo, medicamento certo, dose certa, via de administração certa, tempo de administração certo, com a informação certa e a documentação certa¹.

A unidade curricular “Estágio Curricular”, incluída no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, permite que os estudantes realizem um estágio opcional, para além da área de Farmácia Comunitária. Optei por realizar esse estágio em Farmácia Hospitalar (FH), tendo em conta o meu interesse em conhecer a posição do farmacêutico em contexto hospitalar.

O presente relatório de estágio tem por base uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), onde se encontram enunciados os pontos fortes e pontos fracos, bem como as oportunidades e ameaças identificados ao longo da realização do meu estágio no serviço de gestão técnico-farmacêutica (SGTF) do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte (CHULN), entre os dias dois de maio e trinta de junho de 2022, sob orientação da Doutora Ana Paula Carrondo.

2. Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE

O CHULN é constituído por dois hospitais universitários de referência do Sistema Nacional de Saúde, que se localizam em polos distintos: o Hospital de Santa Maria (HSM) e o Hospital Pulido Valente (HPV). A principal missão do CHULN consiste na prestação de cuidados de saúde diferenciados e formação continuada, apostando igualmente na inovação e investigação³. Tendo em conta que se trata de um hospital de grandes dimensões, é indispensável a existência de um serviço de FH que forneça suporte ao tratamento farmacoterapêutico dos doentes atendidos no hospital, quer seja em regime de internamento ou de ambulatório⁴.

O serviço farmacêutico do CHULN constitui um dos serviços de apoio clínico aos dois hospitais, sendo um departamento com autonomia técnico-científica e, como tal, a direção deve ser assegurada por um farmacêutico hospitalar, sendo o Doutor João Paulo Lopes da Cruz o atual diretor do SGTF do CHULN. O SGTF do CHULN é constituído por diversos setores: aquisição de medicamentos, farmacotecnia, controlo da qualidade, distribuição, farmácia de ambulatório, ensaios clínicos, farmacocinética clínica, gestão da qualidade e informação sobre medicamentos. Relativamente à sua localização, o SGTF do HSM situa-se no corpo transversal oriental do hospital, facilitando o acesso externo e interno, e está dividido em dois pisos. No piso 0I encontra-se apenas o setor da distribuição, com o objetivo de facilitar a receção e armazenamento de medicamentos. Os restantes setores do serviço situam-se no piso I. O serviço farmacêutico do HSM encontra-se em funcionamento 24 horas por dia, durante todo o ano, garantindo o serviço nos dois hospitais quando a farmácia do HPV se encontra encerrada.

3. Análise SWOT

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Rotatividade pelos vários setores do SGTF

O plano do estágio delineado permitiu-me conhecer a maioria dos setores que constituem o SGTF e acompanhar as tarefas desenvolvidas pelo farmacêutico hospitalar em cada setor (ver anexos). Destaco, em seguida, os principais setores dos serviços farmacêuticos com que contactei, bem como as tarefas que acompanhei ou desenvolvi em cada um deles.

a) Distribuição

Neste setor observei a realização da validação da prescrição médica pelos farmacêuticos hospitalares e a elaboração de mapas de distribuição dos medicamentos agrupados por cama e por medicamento. Os farmacêuticos hospitalares são os únicos responsáveis pelo controlo e distribuição dos medicamentos sujeitos a legislação especial (estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados). Durante o período em que estive neste setor, colaborei na individualização dos estupefacientes e psicotrópicos e arrumação no cofre de acesso restrito. No caso dos estupefacientes, ajudei na contagem do stock que é obrigatória ser feita após cada aviamento, sendo realizada pelo farmacêutico que o fez e por um segundo farmacêutico (sistema de dupla validação). Relativamente aos medicamentos hemoderivados, foi-me explicado os documentos que era necessário preencher para a sua requisição/distribuição/administração. Também ajudei na preparação da medicação distribuída em dose unitária com o apoio do sistema de armazenamento semi-automático Kardex® horizontal. Além disso, acompanhei uma farmacêutica a um serviço clínico que tinha distribuição por Pyxis®, sistema de distribuição de medicamentos automatizado que corresponde à grande maioria dos medicamentos dos serviços, para repor medicamentos estupefacientes e psicotrópicos.

b) Farmácia de Ambulatório do HSM

Neste local acompanhei os atendimentos e a cedência de medicamentos aos doentes que se deslocavam presencialmente à FH. O processo de cedência de medicamentos consiste numa breve conversa com o utente, onde se procura saber a quantidade de medicação que o doente ainda tem em casa e verificar a data da próxima consulta, de modo a garantir que é cedida medicação suficiente até voltar ao hospital, tendo em consideração a quantidade máxima que lhe pode ser cedida.

c) Aquisição de medicamentos

A minha passagem por este setor teve a duração de um dia. Por essa razão, foi-me apenas transmitido informação geral sobre esta unidade. O SGTF é responsável pela aquisição de medicamentos para doentes internados e de ambulatório do HSM e do HPV, de alguns dispositivos médicos, matérias-primas, reagentes e material de embalagem. A aquisição de medicamentos deve ter por base o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos e o consumo do hospital, sendo normalmente feita através de concursos públicos. Este setor é igualmente responsável pela gestão de stocks, pedidos de autorização de utilização excecional,

controlo dos prazos de validade, entre outras tarefas, de modo a garantir aos doentes os medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos com a melhor qualidade e menor custo possíveis.

d) Farmácia do HPV

Os serviços farmacêuticos do HPV, onde se inclui a farmácia de ambulatório, têm uma dimensão muito mais reduzida do que o SGTF do HSM. Durante o meu período neste setor acompanhei a dispensa de medicamentos em regime de ambulatório, o que me permitiu aumentar os meus conhecimentos relativamente ao tratamento de certos tipos de cancro, em especial cancro do pulmão, e do vírus da imunodeficiência humana. Tal como acontece no SGTF do HSM, neste hospital o farmacêutico hospitalar também é responsável por disponibilizar estupefacientes e psicotrópicos para os vários serviços clínicos. No entanto, verifica-se que a validação da prescrição médica e a preparação da medicação não são feitas nesta farmácia, sendo realizadas no SGTF do HSM e depois transportadas para o HPV.

f) Farmacotecnia

O setor da farmacotecnia é responsável pela formulação de medicamentos específicos relativamente à dose, estabilidade ou formulação que são necessários para o hospital, mas que não são produzidos pela indústria farmacêutica. A preparação de medicamentos manipulados é essencialmente regulada pela Portaria nº 594/2004, embora possa haver um controlo mais específico através de procedimentos internos. Durante o período em que estive neste setor, tive a oportunidade de assistir, juntamente com um farmacêutico, à validação das prescrições médicas, tendo verificado que, tal como no setor da distribuição, é necessário que ocorra uma dupla verificação, por dois farmacêuticos, para que o circuito do medicamento possa prosseguir. Neste setor, observei ainda a preparação de formas farmacêuticas não estéreis, como soluções orais, pomadas e cápsulas e de formas farmacêuticas estéreis, onde se incluem as bolsas de nutrição parentérica e os fármacos citotóxicos, o que permitiu conhecer os procedimentos envolvidos na produção de medicamentos manipulados.

g) Informação sobre medicamentos

O último setor do estágio foi o da informação dos medicamentos. De modo que os medicamentos sejam utilizados de forma racional e segura, torna-se necessário que os profissionais de saúde que exercem funções num hospital estejam devidamente informados sobre os vários aspetos relacionados com os medicamentos. Durante o período em que estive

neste setor, verifiquei a importância que o farmacêutico hospitalar tem em esclarecer outros profissionais de saúde, nomeadamente médicos e enfermeiros, essencialmente por telefone, relativamente às várias fases do circuito do medicamento (seleção, prescrição, validação e administração), tendo em conta a melhoria da eficácia da terapêutica farmacológica.

3.1.3. Estágio individual

No período em que realizei o estágio no SGTF do CHULN existiam ao todo três estagiárias de MICF. De maneira a facilitar a nossa integração e haver um acompanhamento individual, fomos divididas em dois grupos, tendo ficado separada das restantes estagiárias. Apesar de no início encarar esse aspeto como um ponto negativo, com o passar do tempo revelou-se ser um ponto bastante positivo e proveitoso, uma vez que, em cada setor, era orientada por um farmacêutico hospitalar que se encontrava focado em me transmitir a informação sobre cada serviço e em esclarecer eventuais dúvidas, permitindo um contacto mais próximo com as atividades realizadas.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Plano Curricular do MICF

O plano de estudos do MICF compreende diversas unidades curriculares, que tem como objetivo fornecer bases nas múltiplas áreas do medicamento. No caso da área de farmácia hospitalar, esta apresenta uma abordagem reduzida ao longo do curso, sendo apenas abordada em essencialmente duas unidades curriculares (Farmácia Clínica, no segundo semestre do quarto ano, e Farmácia Hospitalar, no primeiro semestre do quinto ano). Apesar de nos darem conceitos teóricos sobre a área, o conhecimento adquirido nestas unidades não é suficiente para sermos capazes de exercer as diversas funções da responsabilidade do farmacêutico hospitalar. Durante o estágio senti falta de conhecimento em relação aos medicamentos dispensados apenas em meio hospitalar, pelo que acredito que seria uma mais-valia a abordagem deste tipo de medicamentos em alguma unidade curricular.

3.2.2. Duração do estágio e tempo de permanência em cada setor

O estágio em farmácia hospitalar tem a duração de apenas 280 horas. Embora o plano de estágio me tenha permitido percorrer a maioria dos setores do SGTF e de ter estado duas semanas nos setores da distribuição/farmácia de ambulatório e farmacotecnia, senti que o tempo passado nos restantes setores foi insuficiente para conseguir dominar todos os conhecimentos. Acredito que um estágio mais longo teria permitido uma maior aprendizagem

e conseqüentemente o domínio dos conhecimentos necessários para executar as funções da responsabilidade do farmacêutico hospitalar com autonomia e segurança.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Medicamentos LASA e Medicamentos de Alto Risco

O incorreto uso dos medicamentos pode dar origem a eventos adversos que comprometem a saúde do doente. Por esse motivo, existe a necessidade de garantir a segurança do doente relacionada com a medicação. Existem medicamentos que, pelas suas características, podem causar erros de medicação e danos ao doente, sendo por isso designados de medicamentos de alta vigilância. Dentro desta categoria, destacam-se os medicamentos *Look-Alike Sound-Alike* (LASA), medicamentos que possuem nome ortográfico ou aspeto semelhante (*Look-Alike*) e/ou fonética idêntica (*Sound-Alike*), o que faz com que sejam muitas vezes confundidos, e os medicamentos de alto risco, que apresentam risco elevado de causar danos graves ou até mesmo fatais, caso ocorra um erro no processo da sua utilização, onde se incluem os medicamentos com elevado número de apresentações e concentrações disponíveis. Durante o período em que estive nos serviços farmacêuticos do Hospital Pulido Valente, participei na implementação de uma estratégia que permitisse que os medicamentos LASA e os medicamentos de alto risco fossem facilmente identificados na farmácia das enfermarias, através da utilização de símbolos específicos (ver anexos), tendo como objetivo a diminuição de erros de medicação provocados por uma identificação incorreta destes medicamentos.

3.3.2. Observação do Programa de Acesso ao Medicamento Hospitalar

O Programa de Acesso ao Medicamento Hospitalar (PAM-H) permite a cedência de medicamentos em regime de ambulatório hospitalar e embora tenha sido desenvolvido no contexto da COVID-19 continua em funcionamento, uma vez que a sua implementação aumentou a proximidade entre o farmacêutico e o doente⁵. Através deste programa a medicação dos doentes pode ser entregue na farmácia mais próxima do seu local de residência ou enviada para o domicílio, destinando-se a doentes que, por vários motivos, encontram-se impossibilitados de se deslocar ao hospital para dispensarem os seus medicamentos. De modo a participar neste programa de proximidade o doente necessita de preencher um formulário e tem de solicitar a medicação com quatorze dias de antecedência, pois caso contrário tem de se deslocar à farmácia de ambulatório do CHULN. Durante o estágio tive a oportunidade

de observar a preparação da medicação para os doentes incluídos no PAM-H, realizada pela farmacêutica hospitalar responsável pelo programa.

3.3.3. Participação em formações

O SGTF do CHULN dinamiza diversas formações internas, de forma a assegurar a atualização técnica e científica de todos os seus colaboradores. Assim, durante o período de estágio fui várias vezes convidada a assistir a formações (tabela 1). Considero que a participação em formações tenha sido uma oportunidade, já que me permitiu expandir os meus conhecimentos sobre várias temáticas e estar informada relativamente a novas terapêuticas farmacológicas.

Tabela 1. Presença em formações durante o estágio nos serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE

15 de Junho de 2022	Farmacocinética da Vancomicina: Aspetos Práticos
23 de Junho de 2022	Psoríase: Atualização/ História Natural da Doença, Diagnóstico e Fisiopatologia; Manifestações Clínicas e Impacto no Doente; Dados de Desenvolvimento Clínico do Ilumetri® (Tildracizumab)
23 de Junho de 2022	Nirmatrevir/ Ritonavir (PAXLOVID®)

3.4. Ameaças

3.4.1. Falhas no Sistema Informático

A existência de um sistema informático que permita o acesso fácil e rápido à informação de cada doente por parte dos profissionais de saúde de um hospital, nomeadamente farmacêuticos, é fundamental. Durante a realização do estágio assisti a algumas falhas no sistema informático, denominado Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento, e embora a sua resolução fosse rápida, fazia com que o farmacêutico hospitalar não conseguisse utilizar o sistema de modo a executar as suas tarefas, acabando por atrasar o seu trabalho.

3.4.2. Pouca interação farmacêutico-doente

Ao longo dos dois meses de estágio verifiquei que o contacto do farmacêutico hospitalar com o doente era bastante limitado, exceto na farmácia de ambulatório. No contexto da farmácia clínica, o farmacêutico hospitalar encontra-se apto a realizar o acompanhamento farmacoterapêutico dos doentes internados, através de visitas regulares às

enfermarias e em cooperação com os restantes profissionais de saúde. Embora durante o estágio tenha tido a oportunidade de fazer uma visita aos serviços que tinham Pyxis[®], de modo a compreender o seu funcionamento durante a reposição dos medicamentos, e de ter acompanhado uma farmacêutica numa visita à enfermaria do serviço de pediatria, não presenciei nenhuma visita médica completa, tendo verificado que a presença do farmacêutico nas visitas médicas não é tão frequente quanto desejável.

4. Considerações Finais

A realização do estágio nos serviços farmacêuticos do CHULN correspondeu ao meu primeiro contacto com a área de FH. Durante os 2 meses de estágio pude percorrer praticamente todo o circuito do medicamento e conhecer as várias funções que um farmacêutico hospitalar pode desempenhar num hospital de referência como o CHULN. O farmacêutico hospitalar tem um papel fulcral na garantia do uso racional do medicamento e na melhoria da segurança dos doentes relacionada com medicamentos e produtos de saúde, participando em decisões clínicas, realizando acompanhamento farmacoterapêutico dos doentes internados, esclarecendo questões levantadas por outros profissionais de saúde e contribuindo para uma maior racionalização dos gastos. Apesar da importância do farmacêutico hospitalar, durante o decorrer do estágio verifiquei que o seu papel é ainda subvalorizado, não apresentando um papel tão ativo quanto desejável junto do doente.

Assim, considero que a realização do estágio em FH foi uma experiência desafiante e enriquecedora, tendo-me permitido desenvolver novas competências técnicas e científicas e evoluir a nível profissional e pessoal.

Bibliografia

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Capítulo A: Processos de Suporte**. 2020. [Acedido a 13 de junho 2022] Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpfh_capitulo_i_vfinal_17815111995a8eee5ad0c17.pdf.
2. CONSELHO EXECUTIVO DA FARMÁCIA HOSPITALAR - **Manual da Farmácia Hospitalar**. 2005. [Acedido a 13 de junho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>.
3. CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO LISBOA NORTE - **Missão e Valores**. [Acedido a 13 de junho 2022]. Disponível na Internet: <https://www.chln.min-saude.pt/index.php/o-chln/missao-e-valores>.
4. CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO LISBOA NORTE - **Serviço de Gestão Técnico-Farmacêutica**. [Acedido a 13 de junho 2022]. Disponível na Internet: <https://www.chln.min-saude.pt/index.php/servicos-de-apoio/apoio-clinico/gestao-tecnico-farmacutica>.
5. CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO LISBOA NORTE - **Programa de Acesso ao Medicamento Hospitalar (PAM-H)**. [Acedido a 13 de junho 2022]. Disponível na Internet: <https://www.chln.min-saude.pt/index.php/informacao-aos-utentes/programa-de-acesso-ao-medicamento-hospitalar-pam-h>.

Anexos

Plano do Estágio

CENTRO HOSPITALAR LISBOA NORTE, EPE				HOSPITAL DE SANTAMARIA		Hospital PulidoValente
IMPRESSO Serviço de Gestão Técnico-Farmacêutica	Plano de Estágio			Código IMP/0215.01.SF/13		

ESTAGIÁRIO	BRUNA RAQUEL DE ALMEIDA VASCONCELOS
------------	--------------------------------------------

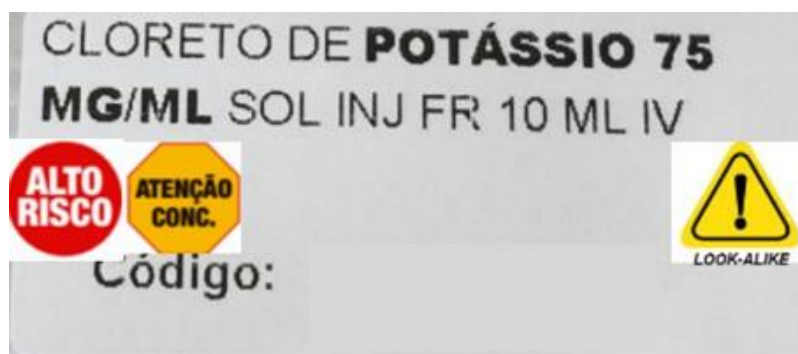
Instituição de Ensino	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
Tipo de Estágio	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
Período de Estágio	02 Maio a 30 Junho 2022

PLANEAMENTO:

Sector(es) do SGTF	Data Inicial	Data Final	Observações
DISTRIBUIÇÃO / FARMÁCIA DO AMBULATÓRIO	02 MAI	17 MAI	12 dias
AQUISIÇÃO DE MEDICAMENTOS	18 MAI		01 dia
FARMÁCIA HOSP. PULIDO VALENTE	19 MAI	24 MAI	04 dias
GESTÃO DA QUALIDADE	25 MAI		01 dia
FARMACOTECNIA	26 MAI	09 JUN	11 dias
INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS / FARMACOCINÉTICA CLÍNICA / ENSAIOS CLÍNICOS / CONTROLO DE QUALIDADE	14 JUN	30 JUN	12 dias

Orientador	<i>An Paula Cardoso</i>	Data	<i>15 fev 2022</i>
Estagiário	<i>Bruna Raquel de Almeida Vasconcelos</i>	Data	<i>02 maio 2022</i>

Exemplo de uma estratégia para evitar erros de medicação causados por medicamentos LASA e medicamentos de alto risco



Medicamentos de alto risco:

risco aumentado de provocar dano significativo ao doente



Medicamentos *Look-Alike* *Sound-Alike* (LASA):

Nome ortográfico e/ou fonético e/ou aspeto semelhantes



Medicamentos em que é necessária a diluição

Parte III

MONOGRAFIA

“A Modulação dos Recetores NMDA Pancreáticos no Tratamento da Diabetes *Mellitus* Tipo 2”

Monografia orientada pela Professora Doutora Sónia Silva Santos

Lista de Abreviaturas

ABD: *Agonist-Binding Domain*

AGL: *Ácidos Gordos Livres*

AKAPs: *A-Kinase Anchoring Proteins*

AMPARs: *Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid Receptors*

AMPK: *Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase*

ATD: *Amino-Terminal Domain*

ATP: *Adenosine Triphosphate*

Bcl-2: *B-Cell Lymphoma 2*

BHE: *Barreira Hematoencefálica*

CaMKK β : *Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase Kinase β*

cAMP: *Cyclic Adenosine Monophosphate*

CHOP: *C/EBP Homologous Protein*

CTD: *Carboxyl-Terminal Domain*

DA: *Doença de Alzheimer*

DAAO: *D-Aminoácido Oxidase*

DMT2: *Diabetes Mellitus Tipo 2*

DPP-4: *Dipeptidil Peptidase-4*

DXM: *Dextrometorfano*

DXO: *Dextrorfano*

EAATs: *Excitatory Amino Acid Transporters*

GLP-1R: *Glucagon-Like Peptide 1 Receptor*

GLUT2: *Glucose Transporter Type 2*

GLUT-4: *Glucose Transporter Type 4*

GSIS: *Glucose-Stimulated Insulin Secretion*

iGluRs: *Ionotropic Glutamate Receptors*

IL-1 β : *Interleucina 1 Beta*

IL-6: *Interleucina 6*

IMC: *Índice de Massa Corporal*

IRS-1: *Insulin Receptor Substrate 1*

KARs: *Kainate Receptors*

K_{ATP}: *ATP Sensitive Potassium Channels*

Kv2.1: *Canal de Potássio Retificador Retardado Dependente da Voltagem*

LPS: Lipopolissacarídeos

MafA: V-maf Musculoaponeurotic Fibrosarcoma Oncogene Homolog A

mGluRs: Metabotropic Glutamate Receptors

NF-KB: Nuclear Factor Kappa Beta

NLRP3: Nucleotide Oligomerization Domain (NOD)-Like Receptor Pyrin Domain-Containing 3

NMDA: N-Methyl-D-Aspartate

NMDARs: N-Methyl-D-Aspartate Receptors

Pdx-I: Pancreatic and Duodenal Homeobox 1

PKA: Protein Kinase A

PKC: Protein Kinase C

RE: Retículo Endoplasmático

ROS: Reactive Oxygen Species

SFKs: Src Family Kinases

SGLT2: Sodium-Glucose Co-Transporter 2

SK4: Intermediate-Conductance Calcium-Activated Potassium Channels

SNC: Sistema Nervoso Central

SNS: Serviço Nacional de Saúde

SR: Serina Racemase

TMD: Transmembrane Domain

TNF- α : Tumor Necrosis Factor Alpha

TRPC4: Transient Receptor Potential Canonical Channel 4

UPR: Unfolded Protein Response

VDCCs: Voltage-Dependent Calcium Channels

Resumo

A diabetes constitui um problema de saúde pública, tendo custos elevados tanto para o sistema de saúde, como para o doente. A diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) representa a forma mais comum de diabetes, correspondendo a mais de 90% de todos os casos. Esta doença pode ser prevenida através de mudanças no estilo de vida, implementando uma dieta equilibrada e exercício físico regular. Apesar disso, a sua incidência tem vindo a aumentar, em grande parte devido ao sedentarismo e à obesidade que caracterizam a sociedade atual. Os fármacos antidiabéticos atualmente disponíveis apresentam algumas limitações, com os seus efeitos adversos a comprometer a adesão à terapêutica. Além disso, a maioria destes fármacos não protege as células β pancreáticas a longo prazo nem consegue impedir a progressão da doença. Por essa razão, são necessários novos alvos farmacológicos e novos fármacos que promovam um melhor controlo glicémico e protejam as células β da morte celular. Os recetores N-metil-D-aspartato (NMDA) do glutamato têm vindo a ser estudados como possíveis alvos terapêuticos na DMT2, uma vez que os neurónios e os ilhéus pancreáticos partilham características em comum e várias linhas celulares β pancreáticas e ilhéus pancreáticos expressam estes recetores. Evidência crescente indica que os recetores NMDA pancreáticos podem ter um papel na regulação da secreção da insulina, embora os resultados sejam controversos. Vários estudos defendem que os recetores NMDA pancreáticos podem diminuir a secreção de insulina estimulada pela glicose (*glucose-stimulated insulin secretion*, GSIS), sugerindo que o antagonismo destes recetores poderá ser útil no tratamento da DMT2. Todavia, um grupo de investigadores verificou recentemente que o co-agonismo dos recetores NMDA pancreáticos com D-serina aumenta a GSIS. Neste sentido, o objetivo da presente revisão monográfica consiste em destacar a compreensão atual sobre o efeito dos recetores NMDA pancreáticos na função das células β e a sua associação com a patogénese da DMT2, bem como analisar o potencial terapêutico da modulação dos recetores NMDA na DMT2.

Palavras-chave: diabetes *mellitus* tipo 2; célula beta pancreática; recetor N-metil-D-aspartato; antagonismo; co-agonismo.

Abstract

Diabetes is a public health problem, with high costs for both the health system and the patient. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is the most common type of diabetes, accounting for more than 90% of all cases. This disease can be prevented through lifestyle changes, implementing a balanced diet and regular exercise. Despite this, its incidence has been increasing, largely due to sedentary lifestyle and obesity that characterize today's society. Currently available antidiabetic drugs have some limitations, with their adverse effects compromising adherence to therapy. Furthermore, most of these drugs do not protect pancreatic β -cells in the long term nor prevent disease progression. For this reason, new pharmacological targets and new drugs are needed to promote better glycaemic control and protect β -cells from cell death. Glutamate N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors have been studied as possible therapeutic targets in T2DM since neurons and pancreatic islets share characteristics in common and several pancreatic β -cell lines and pancreatic islets express these receptors. Growing evidence indicates that pancreatic NMDA receptors may have a role in regulating insulin secretion, although results are controversial. Several studies have shown that pancreatic NMDA receptors can decrease glucose-stimulated insulin secretion (GSIS), suggesting that antagonism of these receptors may be useful in T2DM treatment. However, a group of researchers recently found that co-agonism of pancreatic NMDA receptors with D-serine increases GSIS. The aim of this review is to highlight the current understanding of the effect of pancreatic NMDA receptors on β -cell function and its association with the pathogenesis of T2DM, as well as to demonstrate the therapeutic potential of NMDA receptors modulation in T2DM.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; pancreatic beta cell; N-methyl-D-aspartate receptor; antagonism; co-agonism.

Introdução

A diabetes *mellitus*, também conhecida por diabetes, constitui um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por elevadas concentrações plasmáticas de glicose (hiperglicemia).¹ De acordo com os dados mais recentes da Federação Internacional de Diabetes, cerca de 537 milhões de adultos, entre os 20 e 79 anos, tem diabetes a nível mundial, sendo expectável que este número aumente nos próximos anos e venha a atingir os 700 milhões em 2045. Estima-se que 6,7 milhões de adultos tenham morrido de diabetes ou das suas complicações, a nível mundial, em 2021. Esta doença foi ainda responsável pela despesa em saúde global de aproximadamente 900 mil milhões de euros, no mesmo ano.² Relativamente a Portugal, estima-se que 9,8% da população portuguesa adulta tinha diabetes em 2019, sendo o segundo país com mais casos de diabetes na União Europeia, encontrando-se apenas atrás da Alemanha (10,4%).³ A diabetes tem um papel considerável nas causas de morte em Portugal, tendo sido a causa de 3,8% das mortes ocorridas no ano de 2018.⁴ A diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) representa o tipo mais comum de diabetes, sendo responsável por mais de 90% de todos os casos.⁵ Os indivíduos com DMT2 sofrem de desdiferenciação das células β pancreáticas e perda progressiva da função dos ilhéus e da massa das células β ,⁶ acabando por ter de recorrer a combinações de medicamentos antidiabéticos não insulínicos complexas e até insulina, de modo a controlar os níveis glicémicos. Os fármacos antidiabéticos mais utilizados não conseguem interromper a progressão da disfunção dos ilhéus em indivíduos com DMT2 nem restauram de forma prolongada a função dos ilhéus. Por essa razão, são necessários novos alvos farmacológicos e novos fármacos que mantenham a homeostase da glicose no sangue e normalizem a função dos ilhéus em indivíduos com DMT2, de modo a potenciar os efeitos dos medicamentos atualmente disponíveis.

Os recetores N-metil-D-aspartato (*N-methyl-D-aspartate receptors*, NMDARs) têm funções importantes no sistema nervoso central (SNC), sendo responsáveis pela neurotransmissão, aprendizagem e memória.⁷ No entanto, o seu papel no pâncreas é pouco conhecido e controverso. Nos últimos anos, os NMDARs têm sido estudados como possíveis alvos terapêuticos na DMT2, uma vez que os ilhéus pancreáticos partilham várias semelhanças com os neurónios e diversas linhas celulares β pancreáticas e ilhéus pancreáticos expressam estes recetores.

A presente revisão monográfica tem como principal objetivo analisar o papel dos NMDARs pancreáticos na função e sobrevivência das células β e o seu potencial terapêutico na DMT2.

I. Diabetes mellitus tipo 2

A DMT2 é uma doença crônica e multifatorial, representando 90% a 95% de todos os casos de diabetes.⁵ Esta caracteriza-se por hiperglicemia, podendo ter como causa a resistência à insulina por parte de tecidos periféricos, a disfunção das células β pancreáticas ou ambas.⁸ Uma exposição crônica de tecidos não insulino-dependentes a hiperglicemia aumenta a probabilidade de desenvolvimento de complicações, podendo ser distinguidas em dois tipos: complicações microvasculares, nomeadamente retinopatia, nefropatia e neuropatia, e complicações macrovasculares, mais frequentes em diabéticos de longa data, incluindo doença cerebrovascular, doença arterial coronária e doença vascular periférica.^{5,9,10} Esta patologia predomina em adultos e indivíduos obesos, sendo que mais de 80% dos diabéticos tipo 2 têm excesso de peso (índice de massa corporal (IMC) superior a 25kg/m² e inferior a 30kg/m²) ou são obesos (IMC igual ou superior a 30kg/m²).^{11,12} Não obstante, tem-se verificado um crescimento dos casos em crianças e adolescentes, por consequência do aumento dos casos de obesidade infantil e sedentarismo,^{12,13} cada vez mais presentes na nossa sociedade.

I.1. Fisiologia da célula β e fisiopatologia da DMT2

I.1.1. Produção e secreção de insulina pelas células β

As células β pancreáticas são responsáveis pelo controlo de concentrações de glicose no sangue, através da produção e secreção de insulina. A biossíntese de insulina inicia-se com a produção de pré-pró-insulina, contendo uma sequência sinal, no citoplasma da célula β e translocação co-traducional até ao lúmen do retículo endoplasmático (RE), mediante interação entre a sequência sinal e a partícula de reconhecimento do sinal na membrana do RE. A sequência sinal é clivada pela peptidase do sinal, dando origem a pró-insulina, que sofre depois enrolamento proteico no lúmen do RE, com formação de três pontes dissulfeto. Posteriormente, a pró-insulina é libertada para o complexo de Golgi e armazenada em grânulos de secreção, local onde ocorre conversão de pró-insulina em insulina madura através da clivagem do péptido-C.^{14,15}

A secreção de insulina pelas células β encontra-se associada a uma rede complexa de canais iónicos e eventos de sinalização (fig. 5, setas a preto). Na presença de hiperglicemia, a glicose é captada para dentro da célula β através do transportador de glicose do tipo 1 ou do tipo 3, em humanos, ou pelo transportador da glicose do tipo 2, em roedores.¹⁶⁻¹⁸ Após entrada na célula β , a glicose sofre fosforilação pela hexocinase IV, com formação de glicose-6-fostato, sendo depois metabolizada em piruvato durante a glicólise. Posteriormente, ocorre

oxidação mitocondrial do piruvato no ciclo de Krebs, com consequente produção de adenosina trifosfato (*adenosine triphosphate*, ATP). O aumento da razão entre ATP e adenosina difosfato intracelular promove o encerramento dos canais de potássio sensíveis ao ATP (*ATP sensitive potassium channels*, K_{ATP}), com posterior despolarização da membrana plasmática e abertura dos canais de cálcio dependentes da voltagem (*voltage-dependent calcium channels*, VDCCs). O influxo de cálcio induz, por sua vez, a fusão dos grânulos de insulina com a membrana plasmática, resultando, assim, na secreção de insulina.^{19,20}

1.1.2. Mecanismos envolvidos na fisiopatologia da DMT2

A DMT2 caracteriza-se pelo desenvolvimento de resistência à insulina pelos tecidos insulino-dependentes, com redução da captação de glicose por parte do tecido adiposo, fígado e músculo esquelético, e aumento simultâneo e compensatório da produção hepática de glicose, resultando em hiperglicemia. Numa fase inicial, verifica-se hiperestimulação das células β pancreáticas de modo a compensar a resistência à insulina e repor os níveis plasmáticos de glicose, com aumento da produção de insulina (hiperinsulinemia). Todavia, com o avançar do tempo, as células β pancreáticas deixam de conseguir superar o estado de insulino-resistência, sofrendo diminuição da sua massa e função, com consequente desenvolvimento de DMT2.²¹

O tecido adiposo é um órgão endócrino que produz diversas adipocinas, nomeadamente adiponectina, leptina, resistina, fator de necrose tumoral alfa (*tumor necrosis factor alpha*, TNF- α) e interleucina 6 (IL-6). A adiponectina é responsável pela inibição da acetil-coenzima A carboxilase, através da ativação da proteína cinase ativada por adenosina monofosfato (*adenosine monophosphate-activated protein kinase*, AMPK), inibindo a síntese de ácidos gordos, sendo ainda responsável pela β -oxidação mitocondrial de ácidos gordos e diminuição da gliconeogénese hepática. A IL-6 e o TNF- α , por sua vez, são capazes de diminuir a secreção de adiponectina,²² podendo induzir, em conjunto com a resistina, um estado de inflamação crónica de baixo grau e resistência à insulina.²³ O TNF- α é também responsável por fosforilar o substrato do recetor da insulina do tipo I (*insulin receptor substrate 1*, IRS-1) nos resíduos de serina, que ao impedir a interação deste substrato com a subunidade β do recetor da insulina, interrompe a via de sinalização da insulina. Uma fosforilação reduzida dos resíduos de tirosina das proteínas do substrato do recetor da insulina presentes nos tecidos periféricos promove a diminuição da translocação do transportador da glicose tipo 4 para a superfície das células sensíveis à insulina, diminuindo a captação da glicose.²²

Num indivíduo obeso com síndrome metabólica, a leptina, hormona que regula o balanço energético por inibição da fome, encontra-se elevada – resistência à leptina – enquanto

os níveis de adiponectina se encontram diminuídos.²³ Esta disfunção metabólica promove o desenvolvimento de resistência à insulina, que vai contribuir para o aumento da produção hepática de glicose de forma a compensar a falta de energia, com diminuição da captação de glicose e síntese de glicogénio pelo músculo esquelético, e ainda, o aumento da lipólise por ativação da lipase sensível a hormonas presente no tecido adiposo, com consequente degradação de triglicerídeos e aumento dos ácidos gordos livres (AGL) em circulação. Os AGL estimulam os macrófagos a secretar citocinas pró-inflamatórias, podendo ativar as vias de sinalização c-Jun N-terminal cinase e o fator nuclear kappa Beta (NF-KB), através dos recetores do tipo Toll (*Toll-like receptor*, TLR) 2 e 4, que induzem a fosforilação da serina no IRS-1, contribuindo para a resistência à insulina. Além disso, ambientes com elevados níveis de AGL e condições de hiperglicemia podem diminuir a expressão do gene da insulina. As frações lipoproteicas e o metabolismo do colesterol podem contribuir para a disfunção das células β , uma vez que as lipoproteínas de baixa densidade que sofrem oxidação podem diminuir a expressão da pré-pró-insulina, precursor fundamental na síntese da insulina, enquanto as lipoproteínas de muito baixa densidade podem induzir apoptose das células β . Os lípidos podem ainda aumentar a expressão da proteína cinase C (*protein kinase C*, PKC), que inibe a transdução da sinalização da insulina. O excesso de AGL dentro de macrófagos e células β pode ativar o inflamassoma, complexo citoplasmático multiproteico, promovendo a secreção de diversas citocinas, nomeadamente da interleucina 1 beta (IL-1 β), que medeia a secreção de outras citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos, células dos ilhéus e outras células, contribuindo desta forma para o estado de inflamação.¹²

Além do estado inflamatório associado à DMT2, o aumento prolongado de AGL, em conjunto com a hiperglicemia, podem provocar stress do RE, stress oxidativo com produção excessiva de espécies reativas de oxigénio (*reactive oxygen species*, ROS), disfunção mitocondrial e alterações no processo de autofagia. Em conjunto, estes mecanismos são responsáveis pela disfunção das células β , apoptose e desdiferenciação (fig. 1).⁶

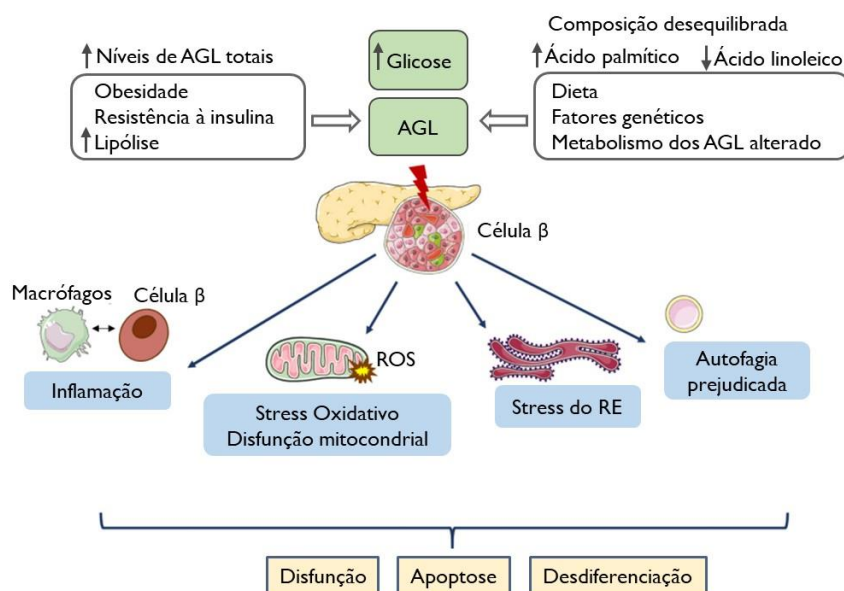


Figura 1. Mecanismos associados à disfunção das células β pancreáticas provocada por glicolipotoxicidade na diabetes mellitus tipo 2. Abreviaturas: AGL, ácidos gordos livres; RE, retículo endoplasmático; ROS, espécies reativas de oxigênio (*reactive oxygen species*). Adaptado de Lytrivi *et al.* (2020).⁶

1.2. Tratamento farmacológico atual

A DMT2 pode ser prevenida através da implementação de medidas não farmacológicas, incluindo mudanças do estilo de vida (dieta hipocalórica e prática regular de exercício físico) e cirurgia bariátrica, de modo a manter a homeostase da glicose.^{24,25} Contudo, indivíduos que desenvolvam DMT2 necessitam de tratamento farmacológico, não existindo uma cura para a diabetes. O tratamento farmacológico atualmente disponível baseia-se em controlar os níveis de glicemia, quer seja ao nível da secreção de insulina, da resistência à insulina ou da reabsorção de glicose pelo rim, e em atrasar ou prevenir o desenvolvimento de complicações (tabela 1). Os fármacos antidiabéticos não insulínicos são usados, na maioria das vezes, em combinação, já que apresentam melhor controlo glicémico e alguns deles têm benefícios a nível cardiovascular, como é o caso dos agonistas do recetor do péptido I semelhante ao glucagon (*glucagon-like peptide 1 receptor*, GLP-IR) e dos inibidores do co-transportador de sódio-glicose tipo 2 (*sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2).²⁶ A metformina, fármaco de primeira linha, tem como efeito adverso mais grave a ocorrência de acidose láctica, enquanto que as sulfonilureias aumentam o risco de hipoglicemia, com ambos os efeitos a poder provocar a morte do indivíduo, caso não sejam tratados atempadamente. Existem, ainda, fármacos que promovem o aumento do peso corporal, como é o caso das sulfonilureias e tiazolidinedionas, podendo piorar a condição de saúde do doente, que na maioria das vezes apresenta excesso de peso ou obesidade. As tiazolidinedionas podem causar também

osteoporose, aumento do risco de insuficiência cardíaca, retenção de líquidos e cancro da bexiga. Os fármacos mais recentes, embora eficazes na redução do peso e com efeitos adicionais que permitem um melhor controlo da hiperglicemia e das suas complicações, apresentam limitações que põem em causa a segurança do doente, nomeadamente os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) e os agonistas do GLP-1R, que apresentam, entre outros, risco de pancreatite aguda, e os inibidores do SGLT2 que podem provocar hipotensão e infeções do trato urinário. Além do mais, a maioria destes fármacos perde eficácia em manter a homeostase da glicose no sangue com o passar do tempo, sendo muitas vezes necessário adicionar terapêutica injetável (insulina), que aumenta o risco de hipoglicemia. O uso de fármacos injetáveis como insulina ou agonistas do GLP-1R pode ainda desencadear reações cutâneas no local de injeção.²⁸

A diabetes tem um impacto económico substancial na economia dos países, nos sistemas de saúde, nos doentes e nos seus familiares, traduzindo-se em custos diretos (cuidados hospitalares, medicamentos, entre outros) e indiretos (por exemplo, diminuição da produtividade).²⁹ Em 2021, a diabetes foi responsável por aproximadamente 900 mil milhões de euros, a nível mundial, de gastos em saúde, acreditando-se que esse valor venha a aumentar, ainda mais, nos próximos anos.² Em relação a Portugal, estima-se que o custo económico anual da diabetes se encontre entre 2,3 e 2,7 mil milhões de euros.³⁰ Os antidiabéticos não insulínicos mais recentes, nomeadamente agonistas do GLP-1R e inibidores do SGLT2, são os que apresentam maior aumento dos encargos para o Serviço Nacional de Saúde (SNS).³¹ Em comparação com os padrões de utilização de outros países europeus, Portugal é dos países que apresenta maior uso de inibidores da DPP-4, quer seja em monoterapia ou em associação, constituindo cerca de 80% dos encargos do SNS, com exceção das insulinas.³²

Além das limitações do tratamento farmacológico e do seu impacto económico, os fármacos antidiabéticos disponíveis não conseguem alterar o curso da doença e os diabéticos tipo 2 acabam por ter de utilizar insulina e regimes complexos que comprometem a adesão à terapêutica. A maioria dos antidiabéticos atuais tem ainda a limitação de não conseguir restaurar de forma prolongada a função e a massa das células β pancreáticas.^{33,34} Existe, portanto, a necessidade de descobrir e desenvolver novos alvos farmacológicos e novos fármacos para o tratamento da DM2 que tenham idealmente menor risco de hipoglicemia e menor incidência de outros efeitos adversos, auxiliem na perda de peso no caso de doentes obesos, diminuam a mortalidade por doenças cardiovasculares, promovam a sobrevivência das células β pancreáticas, de modo a impedir a progressão da disfunção das células β , e, preferencialmente, que consigam reverter a doença.

Tabela 1. Principais classes de antidiabéticos não insulínicos comercializados em Portugal. ^{165,166}

Classe Terapêutica	Mecanismo de ação	Via de Administração	Custo	Efeitos adversos
Biguanidas Metformina	↓ Gliconeogénese hepática ↑ Captação periférica de glicose	Oral	Reduzido	Efeitos gastrointestinais (diarreia e náuseas) Défice de vitamina B12 Risco de acidose láctica
Sulfonilureias Glibenclamida Glipizida Gliclazida Glimepirida	↑ Secreção de insulina	Oral	Reduzido	Risco de hipoglicemia Ganho de peso Risco agravamento de isquemia do miocárdio (Glibenclamida)
Tiazolidinedionas Pioglitazona	↑ Sensibilidade à insulina	Oral	Reduzido	Contraindicado na insuficiência cardíaca congénita Cancro da bexiga Risco de edema Risco de fraturas ósseas Ganho de peso
Inibidores da Dipeptidil Peptidase-4 Sitagliptina Vildagliptina Saxagliptina Linagliptina Alogliptina	↑ Secreção de insulina ↓ Secreção de glucagon	Oral	Elevado	↑ Hospitalização por insuficiência cardíaca (Saxagliptina) Risco de pancreatite aguda (falta de evidência) Risco de cetoacidose diabética (raro)
Inibidores do Co-transportador de Sódio-glicose 2 Dapagliflozina Empagliflozina	Bloqueiam a reabsorção renal de glicose ↑ Glicosúria	Oral	Elevado	↑ Lipoproteínas de baixa densidade (LDL) ↑ Creatinina (transitório) Infeções do trato urinário Hipotensão Risco de gangrena de <i>Fournier</i>
Agonistas do Recetor do Péptido I Semelhante ao Glucagon Exenatido Liraglutido Semaglutido	↑ Secreção de insulina ↓ Secreção de glucagon ↑ Saciedade Retarda o esvaziamento gástrico	Subcutânea	Elevado	Efeitos gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia) Reações cutâneas no local de injeção Risco de pancreatite aguda (falta de evidência)

2. Recetores N-metil-D-aspartato do glutamato

O ácido L-glutâmico, comumente designado por glutamato, é o principal neurotransmissor excitatório do SNC,³⁵ atuando através de recetores membranares classificados em recetores ionotrópicos do glutamato (*ionotropic Glutamate receptors*, iGluRs), permeáveis a catiões,³⁶ e em recetores metabotrópicos do glutamato (*metabotropic Glutamate receptors*, mGluRs), pertencentes à família de recetores acoplados à proteína G.³⁷ Consoante o agonista exógeno que se liga aos iGluRs, estes podem ser divididos em recetores do N-metil-D-aspartato (*N-methyl-D-aspartate*, NMDA)³⁸, recetores do ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (*alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptors*, AMPARs)³⁹ e recetores do cainato (*kainate receptors*, KARs)⁴⁰. Desde a descoberta dos NMDARs que estes têm sido o centro das atenções de muitos neurocientistas, uma vez que regulam a atividade sináptica e têm funções importantes na aprendizagem e memória, através da indução de plasticidade sináptica.⁷ Alterações na função dos NMDARs, quer seja através da ativação excessiva dos NMDARs ou diminuição da sua função, estão na origem de várias doenças neurológicas e psiquiátricas. A estimulação excessiva dos NMDARs induzida por elevadas concentrações extracelulares de glutamato pode contribuir, pelo menos em parte, para a perda de sinapses e morte neuronal em doenças neurodegenerativas, incluindo doença de Alzheimer (DA), doença de Parkinson, doença de Huntington e esclerose lateral amiotrófica.⁴¹⁻⁴⁴ Em contrapartida, uma diminuição da função dos NMDARs encontra-se envolvida na fisiopatologia de doenças como esquizofrenia.⁴⁵ Além de presentes em elevado número no hipocampo e no córtex cerebral,⁴⁶ os NMDARs encontram-se expressos em células e tecidos não neuronais periféricos, nomeadamente no rim, pulmão, trato urinário e nas células β do pâncreas.⁴⁷⁻⁵⁰

2.1. Estrutura e funcionamento dos NMDARs

Os NMDARs têm propriedades distintas das subfamílias de AMPARs e KARs, nomeadamente no facto de o seu canal ser bloqueado pelo ião magnésio de uma forma dependente da voltagem, apresentarem maior permeabilidade ao cálcio e terem uma cinética mais lenta, embora essas propriedades possam variar consoante a expressão e a composição das subunidades constituintes do recetor.⁵¹ Contrariamente aos restantes iGluRs, é necessária a presença de um agonista (glutamato) e de um co-agonista (glicina/D-serina) para que os NMDARs atinjam a ativação máxima.⁵² Estes recetores possuem sete subunidades diferentes, sendo divididas em três subfamílias: uma subunidade GluN1, quatro subunidades GluN2 (GluN2A, GluN2B, GluN2C e GluN2D) e um par de subunidades GluN3 (GluN3A e GluN3B), sendo igualmente denominados de NR1, NR2 e NR3, respetivamente.⁵³ Os NMDARs apresentam uma estrutura heteromérica e a junção das quatro subunidades forma o canal iónico central.⁵⁴

Os NMDARs funcionais têm, normalmente, uma estrutura di-heteromérica, composta por duas subunidades GluN1 obrigatórias e duas subunidades GluN2 ou GluN3. No entanto, também podem ter uma estrutura tri-heteromérica, como é o caso dos NMDARs que contêm duas subunidades GluN1, uma subunidade GluN2 e uma subunidade GluN3A (GluN1/GluN2/GluN3A).⁵⁵ Os recetores contendo as subunidades GluN1 e GluN2 são os mais abundantes no SNC e a sua ativação exige dois requisitos: a ligação dos co-agonistas às respetivas subunidades e a despolarização do potencial de membrana, por forma a remover o ião magnésio que bloqueia o canal iónico no estado de repouso.⁵⁶ As subunidades GluN1 e GluN3 são o local de ligação dos co-agonistas glicina e D-serina, enquanto o agonista endógeno glutamato tem afinidade para a subunidade GluN2.⁵⁷ Cada subunidade é constituída por quatro domínios diferentes (fig. 1B), dois deles localizados na região extracelular (domínio amino-terminal (*amino-terminal domain*, ATD) e domínio de ligação ao agonista (*agonist-binding domain*, ABD)), um domínio transmembranar (*transmembrane domain*, TMD) e um domínio intracelular (domínio carboxi-terminal (*carboxyl-terminal domain*, CTD)). O ATD encontra-se envolvido na regulação alostérica, sendo o local de ligação de vários antagonistas seletivos de GluN2B como o ifenprodil⁵⁸, enquanto o ABD contém dois segmentos polipeptídicos (S1 e S2) que formam uma estrutura bilobada constituída por um lobo superior (D1) e um lobo inferior (D2), e o local de ligação dos agonistas e antagonistas competitivos localiza-se na fenda entre os dois lobos.⁵⁴ O TMD é formado por três hélices transmembranares (M1, M3 e M4) e por uma alça de membrana (M2) que faz parte do canal iónico, contendo um resíduo de asparagina que determina a permeabilidade ao cálcio e medeia o bloqueio do magnésio.^{53,56}

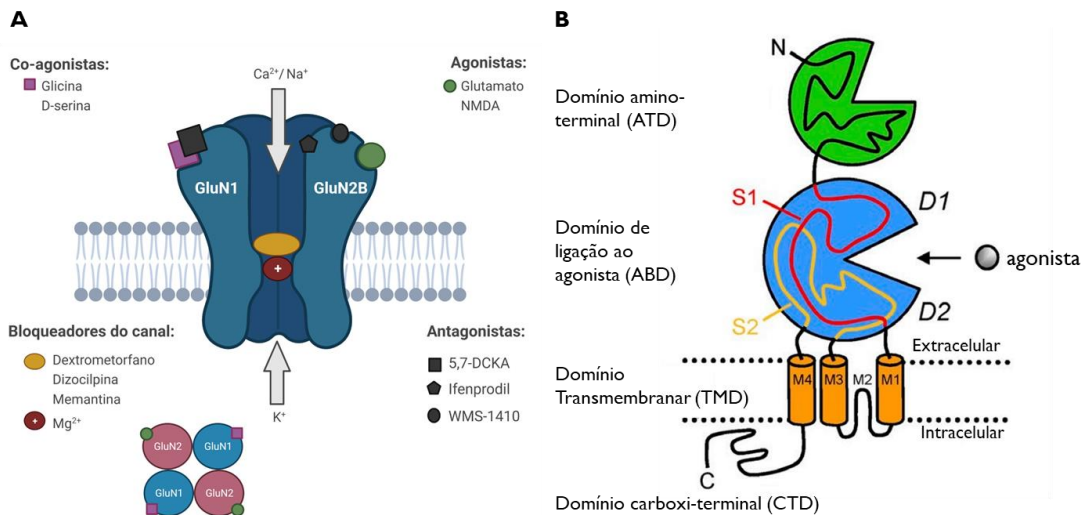


Figura 2. Estrutura e composição dos recetores NMDA. (A) Recetor NMDA contendo GluN1/GluN2B e locais de ligação dos seus antagonistas. Este recetor é composto por duas subunidades GluN1, onde se ligam os co-agonistas (glicina/D-serina) e por duas subunidades GluN2B, local de ligação do agonista endógeno (glutamato). Os antagonistas dos NMDARs podem ser distinguidos em antagonistas competitivos, como é o caso de 5,7-DCKA, antagonista do local de ligação da glicina/D-serina (GluN1), em antagonistas não competitivos, incluindo ifenprodil e o seu derivado WMS-1410 que são seletivos para a subunidade GluN2B, e ainda antagonistas bloqueadores do canal iónico do recetor NMDA, como dextrometorfano, dizocilpina e memantina. Adaptado de Parsons *et al.* (2007)¹⁶⁷. [Criado em BioRender.com] (B) Representação da composição das subunidades dos NMDARs. Cada subunidade é composta por quatro domínios: domínio amino-terminal (*amino-terminal domain*, ATD), domínio de ligação do agonista (*agonist-binding domain*, ABD), domínio transmembranar (*transmembrane domain*, TMD) e domínio carboxi-terminal (*carboxyl-terminal domain*, CTD), sendo este último o único que se encontra no interior da célula. Abreviaturas: Ca²⁺, cálcio; 5,7-DCKA, 5,7-dichlorokynurenine acid; K⁺, potássio; Mg²⁺, magnésio; Na²⁺, sódio; NMDA, N-metil-D-aspartato (*N-methyl-D-aspartate*); NMDARs, recetores NMDA (*NMDA receptors*). Adaptado de Hansen *et al.* (2018).⁵⁴

3. Comparação entre os neurónios e as células β

Os neurónios e as células β pancreáticas apresentam diversas características em comum, incluindo a expressão de genes idênticos, mecanismos semelhantes de libertação de hormonas e neurotransmissores, bem como semelhanças na defesa contra o stress oxidativo.⁵⁹⁻⁶¹ Além disso, a DA partilha vários mecanismos patológicos com a DMT2, nomeadamente acumulação de placas amilóides, stress oxidativo, inflamação, stress do RE e morte celular.⁶²⁻⁶⁶ Em analogia com as células nervosas, os ilhéus pancreáticos (ou ilhéus de Langerhans), aglomerado de células endócrinas onde se incluem as células α secretoras de glucagon, células β secretoras de insulina, células δ secretoras de somatostatina e células F secretoras de polipéptido pancreático, são inervados e expressam recetores para diversos neurotransmissores, incluindo ácido gama-aminobutírico e glutamato, de maneira semelhante à formação de conexões sinápticas no SNC.⁶⁷⁻⁷⁰ Tal como os neurónios libertam neurotransmissores em resposta à estimulação neuronal, as células β pancreáticas também são eletricamente excitáveis, produzindo potenciais de ação em resposta a certos estímulos, como níveis

elevados de glicose.⁷¹ As células β têm ainda a particularidade de expressar componentes do sistema de sinalização do glutamato, onde se incluem transportadores vesiculares do glutamato, transportadores de aminoácidos excitatórios (*excitatory amino acid transporters*, EAATs) e múltiplos recetores de superfície celular, em especial AMPARs, NMDARs e mGluRs.^{50,72-75}

Apesar das semelhanças encontradas, existem algumas diferenças no efeito que o glutamato exerce no SNC e no pâncreas. Por um lado, a existência de barreira hematoencefálica (BHE) faz com que o glutamato proveniente do sangue não tenha praticamente acesso às células nervosas.⁷⁶ Por outro lado, os ilhéus pancreáticos apresentam uma rede de capilares densa e fenestrada, e quase todas as células β contactam com os capilares, estando expostas a concentrações plasmáticas de 50 a 100 μ M de glutamato.⁷⁶⁻⁷⁸ Mais ainda, os NMDARs são expressos em quantidade significativamente menor nas células β do que nos neurónios, não sendo necessários para o normal funcionamento das células β , embora possam modular a fisiologia e viabilidade destas células.⁷⁹⁻⁸²

4. Modulação dos NMDARs no tratamento da DMT2

Dos vários alvos terapêuticos que têm vindo a ser estudados para o tratamento da DMT2, o recetor NMDA é um dos mais invulgares, já que foi, durante anos, associado ao SNC. A perceção das semelhanças entre os neurónios e os ilhéus pancreáticos tem permitido aos cientistas utilizar os conhecimentos da neurologia para compreender os efeitos dos NMDARs nas células β pancreáticas.

A descoberta da expressão de NMDARs funcionais em linhas celulares β e em ilhéus de Langerhans ocorreu em meados dos anos noventa, com resultados contraditórios no que diz respeito ao papel dos NMDARs na secreção de insulina. O uso do NMDA, análogo sintético do glutamato, tanto aumentou a secreção de insulina em linhas celulares β e ilhéus pancreáticos de rato,^{50,83} como não teve qualquer efeito em ilhéus pancreáticos isolados.⁸⁴ Desde então, têm vindo a ser realizados estudos *in vitro* e *in vivo* com o intuito de entender o papel dos NMDARs na função das células β e a possível relação destes recetores com a fisiopatologia da DMT2 (tabela 2).

Tabela 2. Expressão e ação dos NMDARs em linhas celulares β e ilhéus pancreáticos. 50.79-81.83-85

Expressão das subunidades dos NMDARs	Sistema	Efeitos	Referências
GluN1, GluN2C e GluN2D (expressão muito baixa de GluN2C)	Células MIN6	NMDA/glicina despolarizou as células e induziu correntes iônicas, aumentou a concentração de cálcio intracelular (dependente do tempo de exposição) e aumentou a GSIS	Gonoi et al., 1994
GluN1, GluN2A, GluN2C e GluN2D (expressão baixa de GluN2A e 2C)	Ilhéus pancreáticos de rato	NMDA não estimulou a secreção de insulina em ilhéus isolados NMDA/glicina aumentou a concentração de cálcio intracelular e despolarizou as células β pancreáticas individuais	Inagaki et al., 1995
GluN1 e GluN2D	Células RINm5F		
GluN1	Células MIN6, HIT T15 e RINm5F Ilhéus pancreáticos de rato	NMDA/glicina aumentou a GSIS, mas a resposta foi pequena Glutamato não teve efeito na GSIS	Molnár et al., 1995
GluN1	Ilhéus pancreáticos de murganho Células INS-IE	Deleção de Grin1 ⁽⁴⁾ diminuiu a expressão de GluN1 e aumentou a GSIS sem alterar a secreção basal de insulina NMDA não afetou a GSIS MK-801, dextrometorfano e dextrorfano aumentaram a GSIS	Marquard et al., 2015
GluN1, GluN2A-2D (expressão das subunidades diferem consoante o sistema)	Pâncreas de rato Pâncreas de murganho Células RINm5F Células MIN6	Tratamento prolongado com NMDA inibiu a viabilidade celular e diminuiu a GSIS (efeitos eliminados pela deleção de Grin1 ⁽⁴⁾) em células RINm5F MK-801 diminuiu a expressão de citocinas pró-inflamatórias e inibiu a degradação de I- κ B, a produção de ROS e a expressão do inflamassoma NLRP3 em células MIN6 expostas a elevadas concentrações plasmáticas de glicose	Huang et al., 2016
GluN1, GluN2A, GluN2C, GluN2D (expressão baixa de GluN2A, 2C e 2D)	Ilhéus pancreáticos de rato	Memantina melhorou a função das células β em murganhos diabéticos MK-801 ou deleção de Grin1 ⁽⁴⁾ preveniu a disfunção induzida por elevadas concentrações plasmáticas de glicose em linhas celulares β pancreáticas e em ilhéus de ratos	
GluN1, GluN2A, GluN2B e GluN2D	Células INS-1 832/13	Leptina potenciou a função dos NMDARs pancreáticos através da fosforilação mediada por Src cinase da subunidade GluN2A, desencadeando a translocação de canais de potássio para a superfície celular; hiperpolarização do potencial de membrana e diminuição da GSIS	Cochrane et al., 2020
GluN1, GluN2A e GluN2B	Fração da membrana das células INS-1 832/13		
GluN1, GluN2A-2D e GluN3A	Ilhéus pancreáticos de murganho C57Bl/6j	NMDA/D-serina potenciou a GSIS sem afetar a secreção basal de insulina em ambos os ilhéus, mas foi necessária maior concentração de D-serina em murganhos C57 para aumentar a GSIS	Lockridge et al., 2021
GluN1, GluN2A-2D	Ilhéus pancreáticos de murganho FVB	A potenciação da secreção de insulina por NMDA/D-serina foi perdida nos ilhéus de murganho C57 com deleção de Grin1 ⁽⁴⁾ Murganhos fêmeas C57 com deleção de Grin1 eram intolerantes à glicose GSIS diminuída em ilhéus de murganhos C57 com deleção de Grin1 mais jovens, mas não em mais velhos	

⁽⁴⁾ Gene que codifica a subunidade GluN1

Abreviaturas: I- κ B, Inibidor do fator nuclear kappa B (*inhibitor of nuclear factor kappa B*); GSIS, Secreção de insulina estimulada pela glicose (*glucose-stimulated insulin secretion*); NLRP3, Recetor semelhante ao domínio de oligomerização de nucleótidos contendo um domínio de pirina 3 (*nucleotide oligomerization domain (NOD)-like receptor pyrin domain-containing 3*); NMDA, N-metil-D-aspartato (*N-methyl-D-aspartate*); NMDARs, Recetores NMDA (*NMDA receptors*); ROS, Espécies reativas de oxigénio (*reactive oxygen species*).

4.1. Antagonismo dos NMDARs pancreáticos

A maioria dos estudos sobre a importância dos NMDARs na função e viabilidade das células β defende que a estimulação dos NMDARs no pâncreas pode contribuir para a disfunção das células β ^{82,85-87} e diminuição da secreção de insulina^{79,80,82,85,86,88,97-99}. Alguns autores sugerem ainda que a leptina pode potencializar a função dos NMDARs e contribuir para a diminuição da GSIS.^{89,90} Em contrapartida, o tratamento com antagonistas dos NMDARs, nomeadamente dextrometrorfano (DXM)^{79,90}, dizocilpina (MK-801)^{79,82,85,86}, memantina^{85,86} e WMS-1410⁸⁷, tem demonstrado proteger as células β dos efeitos induzidos pela ativação dos NMDARs pancreáticos, indicando que antagonizar os NMDARs pode ser benéfico no tratamento da DMT2.

4.1.1. Efeitos da ativação dos NMDARs na função das células β

A concentração de glutamato no sangue encontra-se aumentada em condições de hiperglicemia, algo que se verifica tanto na linha celular β de insulinoma de rato RINm5F, secretora de insulina⁹¹, como em murganhos e indivíduos com DMT2.⁸⁵ Tal pode ser justificado pela descoberta de que o glutamato é produzido nas células β através do *shuttle* malato-aspartato, após estimulação da glicose.^{92,93} A libertação deste aminoácido, por exemplo através do transporte reverso mediado por EAATs presentes na membrana das células β ⁷³, pode promover a sobre-estimulação dos NMDARs pancreáticos, de maneira semelhante à excitotoxicidade do glutamato verificada nos neurónios.

A exposição prolongada das células β a hiperglicemia prejudica a função e sobrevivência destas células (glicotoxicidade) e contribui para o desenvolvimento de DMT2.⁹⁴ Num modelo *in vitro* que estudou o efeito da glicotoxicidade nas células β ,⁸⁵ o uso de antagonistas não competitivos dos NMDARs bloqueadores do canal iónico dependentes da voltagem, incluindo MK-801, que apresenta elevada afinidade e é usado apenas em laboratório por causa dos seus efeitos adversos⁹⁵, e memantina, que tem baixa a moderada afinidade e é utilizado no tratamento dos sintomas da DA moderada a grave⁹⁶, atenuou os efeitos provocados por glicotoxicidade (diminuição da GSIS, da expressão do gene da insulina e dos fatores de transcrição *pancreatic and duodenal homeobox 1* (Pdx-1) e *V-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog A* (MafA) e da quantidade de ATP intracelular e aumento da expressão de caspase-3 clivada e da apoptose), com MK-801 a ser mais eficaz do que memantina, indicando que o aumento da libertação de glutamato induzido por elevadas concentrações plasmáticas de glicose pode ativar os NMDARs pancreáticos e piorar a disfunção das células β induzida por glicotoxicidade.

A inflamação crônica de baixo grau têm um papel importante na patogênese da DMT2.^{97,98} Os marcadores inflamatórios, incluindo citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β) e quimiocinas, encontram-se aumentados em indivíduos obesos e com DMT2, sendo considerados fatores de risco para o desenvolvimento de DMT2.⁹⁸ Além disso, existe evidência de que os NMDARs podem regular a inflamação em tecidos neuronais e não neuronais.⁹⁹ O tratamento com MK-801 em células MIN6, linha celular β de insulinoma de murganho capaz de secretar insulina¹⁰⁰, teve efeitos benéficos na função das células β , uma vez que diminuiu a expressão de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-1 β), a degradação do inibidor do fator de transcrição NF-kB e a expressão do recetor semelhante ao domínio de oligomerização de nucleótidos contendo um domínio de pirina 3 (*nucleotide oligomerization domain (NOD)-like receptor pyrin domain-containing 3*, NLRP3) induzidas por glicotoxicidade.⁸⁵ O uso de memantina também melhorou a função dos ilhéus em murganhos diabéticos e indivíduos com DMT2, tendo aumentado a GSIS e a expressão dos genes envolvidos na função das células β (insulina, Pdx-1 e MafA), enquanto que a expressão do TNF- α e da IL-1 β estava diminuída.^{79,85} Estes resultados mostram que a ativação excessiva dos NMDARs pancreáticos, induzida pelo aumento da libertação de glutamato em condições de hiperglicemia, pode causar inflamação através do aumento das citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-1 β) e da ativação do NF-kB e do inflamassoma NLRP3, acentuando a disfunção das células β .

As células β apresentam baixa expressão de enzimas antioxidantes, razão pela qual são altamente sensíveis ao stress oxidativo.¹⁰¹ Quando a produção de ROS, que ocorre essencialmente na mitocôndria, supera a capacidade antioxidante celular, ocorre disfunção mitocondrial, sendo considerada um fator central para a disfunção das células β no desenvolvimento de DMT2.^{102,103} No SNC, o aumento do influxo de cálcio induzido pela ativação excessiva dos NMDARs também pode causar disfunção mitocondrial e stress oxidativo.¹⁰⁴ O tratamento prolongado com NMDA comprometeu a função mitocondrial das células β *in vitro*, tendo aumentado a concentração de cálcio intracelular e a produção de ROS mitocondriais, induzido despolarização do potencial de membrana mitocondrial e alterado a expressão da fosforilação oxidativa. Verificou-se ainda que na presença de MK-801, a produção de ROS encontrava-se diminuída, algo que já tinha sido verificado anteriormente em células RINm5F expostas a concentrações plasmáticas de glicose elevadas.^{82,85} A disfunção mitocondrial e a redução da expressão dos complexos I e IV da fosforilação oxidativa, causadas pelo tratamento prolongado com NMDA, diminuiu ainda a síntese de ATP em células MIN6, traduzindo-se numa redução da GSIS. O tratamento com NMDA também induziu apoptose em células MIN6 e ilhéus primários de ratos pela via apoptótica mitocondrial, nomeadamente

através da indução do mediador da morte celular que interage com *B-cell lymphoma 2* (Bcl-2) e da proteína X associada a Bcl-2, ambos com efeitos pró-apoptóticos, e diminuição da proteína Bcl-2 anti-apoptótica, com posterior clivagem de caspase-3 e morte celular.⁸² Visto que o antagonismo dos NMDARs reduz o número de células apoptóticas induzidas por glicotoxicidade *in vitro* e *in vivo*^{79,85} e a glicotoxicidade é um dos estímulos para o desenvolvimento de DMT2, a apoptose das células β induzida pela ativação prolongada dos NMDARs pancreáticos pode contribuir para a patogênese da DMT2.

A ativação do fator de transcrição NF- κ B pode ocorrer através de vários estímulos, nomeadamente lipopolissacarídeos (LPS) provenientes da microbiota intestinal, encontrando-se associada ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, desenvolvimento de resistência à insulina e morte das células β induzida por citocinas.¹⁰⁵ Os LPS inibem a expressão gênica das células β , incluindo o fator de transcrição Pdx-I, importante na transcrição do gene da insulina e para a função das células β pancreáticas, de maneira dependente do TLR4 e pela via de sinalização de NF- κ B em ilhéus pancreáticos.¹⁰⁶ A ativação prolongada dos NMDARs em células MIN6 também reduziu a expressão de Pdx-I, que pode ser justificada, em parte, pela ativação de NF- κ B, tendo afetando a expressão e a secreção de insulina.⁸²

As células β possuem um RE muito desenvolvido, uma vez que este organito celular é responsável pelo enrolamento, transporte e processamento da insulina recém-sintetizada. Em condições de hiperglicemia, a produção aumentada de insulina estimulada pela glicose excede a capacidade de enrolamento do RE e causa stress do RE, havendo ativação crónica da resposta a proteínas desenroladas (*unfolded protein response*, UPR) e apoptose das células β .¹⁰⁷ A apoptose induzida pelo stress crónico do RE deve-se, em parte, à proteína homóloga C/EBP (*C/EBP homologous protein*, CHOP) induzida pela UPR.¹⁰⁸ A ativação dos NMDARs pancreáticos também induz stress do RE através do fator de transcrição CHOP nas células β , tanto *in vitro* como *in vivo*, sendo ainda responsável pelo aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β e TNF- α),⁸⁶ demonstrando que a ativação dos NMDARs pode resultar na disfunção das células β através da indução de stress do RE mediado por CHOP. Observou-se também que o antagonismo dos NMDARs melhorou o stress do RE induzido por elevadas concentrações plasmáticas de glicose, tanto *in vitro* com MK-801, como *in vivo* usando memantina.⁸⁶

Em conjunto, estes resultados indicam que a ativação excessiva dos NMDARs pode promover a disfunção das células β através de vários mecanismos associados à fisiopatologia da DMT2, quer seja através da indução de stress oxidativo e disfunção mitocondrial ou de stress do RE, com consequente diminuição da GSIS e apoptose das células β , aumentando a

evidência de que o antagonismo dos NMDARs pode impedir a disfunção das células β e o desenvolvimento de DMT2. Embora estes resultados aumentem a evidência de que a ativação dos NMDARs pancreáticos pode ser prejudicial para as células β , os estudos que utilizam NMDA (agonista exógeno) para ativar os NMDARs pancreáticos apresentam a limitação de não utilizarem co-agonista (glicina ou D-serina) e para que ocorra ativação dos NMDARs é necessária a presença do co-agonista e do agonista (glutamato).

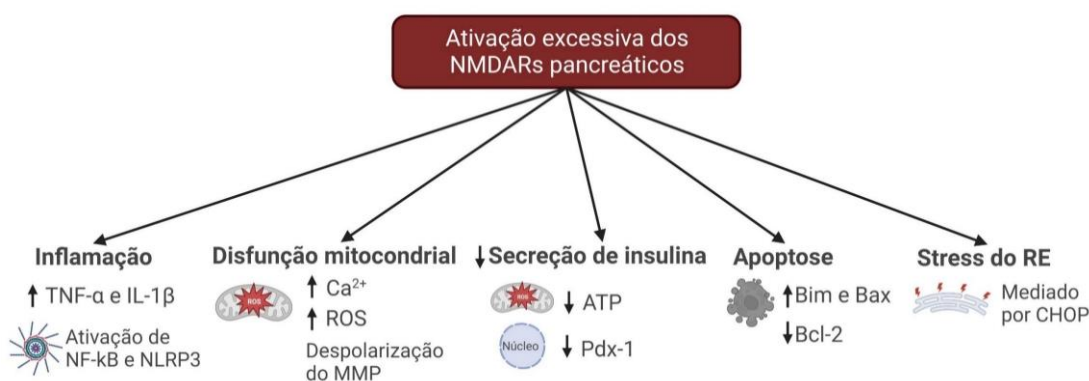


Figura 3. Efeitos da ativação excessiva dos NMDARs pancreáticos na função das células β . Abreviaturas: ATP, adenosina trifosfato (*adenosine triphosphate*); Bax, proteína X associada a Bcl-2 (*Bcl-2-associated X protein*); Bcl-2, *B-cell lymphoma 2*; Bim, mediador da morte celular que interage com Bcl-2 (*Bcl-2 interacting mediator of cell death*); Ca^{2+} , cálcio; CHOP, proteína homóloga C/EBP (*C/EBP homologous protein*); IL-1 β , interleucina-1 β ; MMP, Potencial de membrana mitocondrial (*mitochondrial membrane potential*); NF- κ B, Fator nuclear kappa B (*nuclear factor kappa B*); NLRP3, Recetor semelhante ao domínio de oligomerização de nucleótidos contendo um domínio de pirina 3 (*nucleotide oligomerization domain (NOD)-like receptor pyrin domain-containing 3*); NMDARs, Recetores N-metil-D-aspartato (*N-methyl-D-aspartate receptors*); Pdx-1, *Pancreatic and duodenal homeobox 1*; RE, retículo endoplasmático; ROS, Espécies reativas de oxigénio (*reactive oxygen species*); TNF- α , Fator de necrose tumoral α (*tumour necrosis factor α*). [Criado em BioRender.com]

4.1.2. Influência dos NMDARs na secreção de insulina

Estudos realizados *in vitro* e *in vivo*, baseados na inibição genética e farmacológica dos NMDARs pancreáticos⁷⁹, vieram demonstrar que estes recetores podem estar envolvidos na regulação da libertação de insulina e no controlo da glicemia. Um dos fármacos mais utilizados nesses estudos foi o DXM, um medicamento antitússico não sujeito a receita médica. O DXM é um antagonista não competitivo dos NMDARs de baixa afinidade que atua através do bloqueio do canal iónico dos NMDARs dependente da voltagem. Este fármaco é rapidamente metabolizado no fígado pela enzima citocromo P450 2D6 (CYP2D6) e convertido no seu principal metabolito ativo, dextrorfano (DXO), um antagonista não competitivo dos NMDARs mais potente.¹⁰⁹ O DXM tem bons perfis de segurança e eficácia, não causando dependência quando utilizado nas doses recomendadas (dose máxima diária recomendada: 120mg).^{110,111}

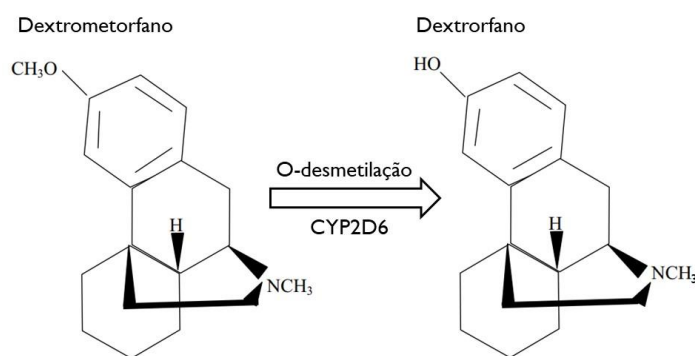


Figura 4. Estrutura química do dextrometorfano e do seu principal metabolito ativo dextrorfano. Adaptado de Siu e Drachtman (2007).¹¹⁰

Marquard *et al.* (2015)⁷⁹ constataram que tanto a deleção do gene *Grin1*, que codifica a subunidade obrigatória *GluN1*, como o antagonismo dos NMDARs aumentaram a GSIS, sem alterar a secreção de insulina basal, em células β e ilhéus de murganhos, em ilhéus de humanos e em células de insulinoma de rato INS-IE, tendo aumentado igualmente a sobrevivência das células dos ilhéus. O uso de DXM mostrou ter efeitos promissores na função das células β , tendo aumentado a GSIS e a tolerância à glicose em murganhos, e a combinação do seu principal metabolito, DXO, com exendina-4 (agonista do GLP-1R), resultou no aumento significativo da GSIS em ilhéus de murganhos e humanos. Num modelo de murganhos com DMT2 (murganhos db/db, isto é, murganhos com DMT2 sem recetores da leptina funcionais¹¹²), o tratamento prolongado com 3 mg/ml de DXM mostrou melhorar a quantidade de insulina produzida pelas células β e aumentar a massa das células α e β pancreáticas, além de diminuir o número de células apoptóticas dos ilhéus pancreáticos, em comparação com 1 mg/ml de DXM, sugerindo que o uso de DXM pode retardar ou até interromper o desenvolvimento de DMT2. Além dos estudos pré-clínicos, também foram realizados ensaios clínicos para avaliar o efeito do DXM em pessoas com DMT2. Num ensaio clínico de fase IIa que avaliou o efeito do DXM e amantadina, outro bloqueador do canal iónico dos NMDARs, em indivíduos do sexo masculino com DMT2 a fazer tratamento com metformina, verificou-se que, tal como nos estudos em murganhos, o tratamento com DXM aumentou as concentrações plasmáticas de insulina, sem causar hipoglicemia, e melhorou a tolerância à glicose. O tratamento com DXM não reduziu as concentrações plasmáticas de glucagon, em comparação com placebo, excluindo a hipótese de que a redução da glicemia pelo DXM se devia a uma diminuição dos níveis de glucagon.⁷⁹ Foi ainda realizado outro ensaio clínico de fase IIa que investigou o efeito do DXM em conjunto com sitagliptina em diabéticos tipo 2 do sexo masculino a fazer monoterapia com metformina, tendo sido observado que o DXM melhorou o efeito do inibidor da DDP-4 em reduzir os níveis de glicose no sangue e aumentou

de forma significativa as concentrações de insulina no sangue, durante a primeira fase de uma prova de tolerância à glicose oral, em comparação com sitagliptina sozinha.¹¹³ Estas observações apoiam a hipótese de que a ativação dos NMDARs pancreáticos diminui a GSIS e a sobrevivência dos ilhéus, além de sugerirem que o uso de antagonistas dos NMDARs pode ser benéfico no tratamento adjuvante da DMT2.

De acordo com esta teoria^{79,114}, os NMDARs expressos nas células β podem atuar como reguladores de *feedback* negativo da secreção de insulina (fig. 5), evitando a libertação excessiva desta hormona pelas células β em condições de elevados níveis de glicose no sangue. Além disso, em condições de hiperglicemia e inflamação induzidas pela obesidade, os NMDARs pancreáticos podem sofrer sobre-estimulação e contribuir para a morte das células β . Na presença de baixos níveis de glicose, os NMDARs das células β encontram-se saturados pelo glutamato, proveniente das células α ¹¹⁵ ou das células β ⁷³, e pelo co-agonista glicina (ou D-serina), mas não se encontram ativados, uma vez que a membrana da célula β não se encontra despolarizada. Só quando há concentrações plasmáticas de glicose suficientemente elevadas para despolarizar a membrana da célula β é que os NMDARs são ativados, resultado da remoção do íon magnésio que no estado de repouso bloqueia o canal iónico do recetor NMDA. Após ativação, os NMDARs induzem a abertura de canais de potássio, nomeadamente canais de potássio ativados pelo cálcio de condutância intermédia (*intermediate-conductance calcium-activated potassium channels*, SK4) e canais K_{ATP} , tal como se verifica em determinados neurónios.^{116,117} A ativação dos canais SK4 pode ser explicada pelo influxo de iões de cálcio através dos NMDARs pancreáticos ativados.¹¹⁸ Os canais K_{ATP} são, por sua vez, ativados por segundos mensageiros, por exemplo, óxido nítrico, possivelmente sintetizado através da ativação do recetor NMDA.^{117,119} A ativação dos canais de potássio (SK4 e K_{ATP}) através dos NMDARs expressos nas células β desencadeia o efluxo de potássio, traduzindo-se na repolarização da célula β despolarizada, no encerramento dos VDCCs e na consequente redução da GSIS, embora esse efeito seja mascarado pela forte despolarização induzida por concentrações plasmáticas de glicose elevadas.

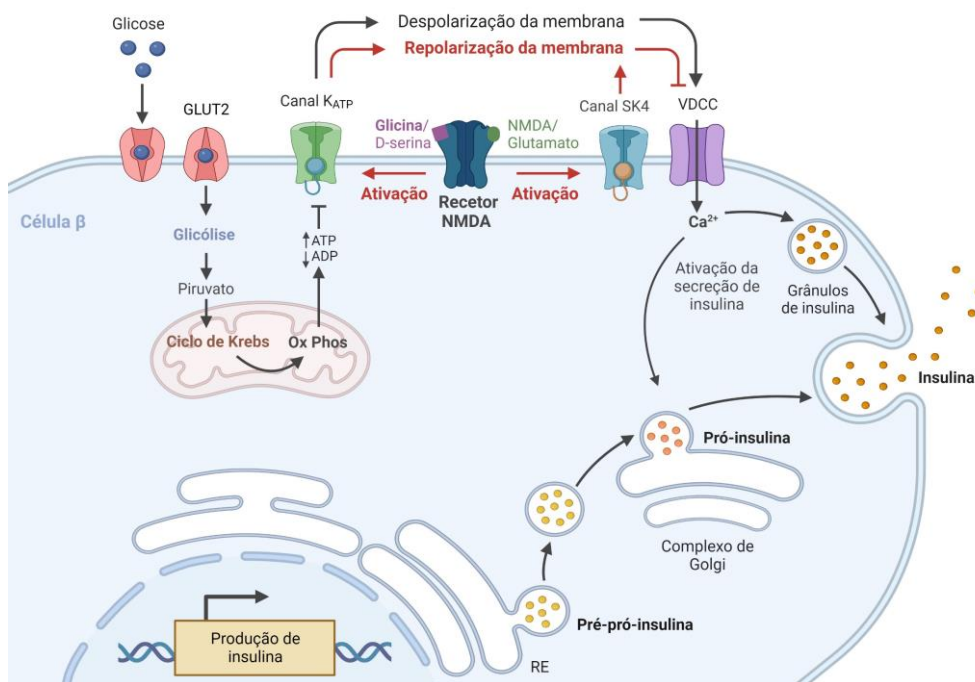


Figura 5. Modelo relativo à diminuição da secreção de insulina pelos recetores NMDA pancreáticos (setas a vermelho). De acordo com esta hipótese, os recetores NMDA diminuem a secreção de insulina através da ativação de canais de potássio, nomeadamente canais K_{ATP} e SK4, com consequente repolarização da membrana plasmática e inibição dos VDCCs, canais responsáveis pela entrada de cálcio na célula β . As setas a preto ilustram o mecanismo de secreção de insulina estimulada pela glicose. Abreviaturas: ATP, adenosina trifosfato (*adenosine triphosphate*); Ca^{2+} , cálcio; Canal K_{ATP} , canal de potássio sensível ao ATP (*ATP-sensitive potassium channel*); Canal SK4, canais de potássio ativados por cálcio de condutância intermédia (*intermediate conductance calcium-activated potassium channel 4*); ER, retículo endoplasmático (*endoplasmic reticulum*); GLUT2, transportador da glicose do tipo 2 (*type 2 glucose transporter*); NMDA, N-metil-D-aspartato; Ox Phos, fosforilação oxidativa (*oxidative phosphorylation*); VDCCs, canais de cálcio dependentes da voltagem (*voltage-dependent calcium channels*). Adaptado de Marquard et al. (2015).⁷⁹ [Criado em BioRender.com]

Apesar dos resultados aparentemente promissores do DXM em aumentar a secreção de insulina pelas células β , um estudo posterior que procurou investigar o mecanismo de ação do DXM e do seu metabolito DXO nos NMDARs pancreáticos veio demonstrar que estes fármacos aumentam a secreção de insulina mesmo na presença de baixas concentrações plasmáticas de glicose (3 mM) e que doses elevadas de DXM diminuem significativamente a GSIS.¹²⁰ Tal pode ser explicado pelo facto do DXM interagir com outros canais, para além dos NMDARs, e provocar alterações inesperadas na secreção de insulina, nomeadamente pelo bloqueio direto dos canais K_{ATP} , apresentando por isso risco de hipoglicemia, e por diminuir, de forma transitória, a entrada de cálcio através dos canais de cálcio do tipo L (VDCCs).¹²⁰ Embora o uso de DXM tenha mostrado ter efeitos positivos como antidiabético em alguns estudos, é necessária precaução ao considerar o uso de DXM no tratamento da DMT2, até porque o metabolismo do DXM nem sempre ocorre de forma completa, podendo haver variações inter-individuais no seu metabolismo¹²¹ e acumulação deste fármaco em pessoas que apresentem polimorfismos genéticos em CYP2D6 ou que tomem medicamentos que inibam

esta enzima¹²², tornando o seu efeito imprevisível. De modo a continuar a investigar o papel do NMDARs nas células β e o potencial terapêutico dos antagonistas do NMDARs no tratamento da DMT2Em alternativa ao DXM, devem ser utilizados compostos que sejam seletivos das subunidades dos NMDARs ou que não possuam a estrutura central do DXM.

4.1.3. Modulação de NMDARs com a subunidade GluN2B

Os efeitos desencadeados pela ativação dos NMDARs pancreáticos dependem do tempo de exposição, uma vez que a ativação aguda destes recetores em ilhéus de murganhos não promoveu grandes alterações na secreção de insulina, enquanto uma ativação prolongada diminuiu a GSIS, sem alterar de forma significativa a concentração de cálcio citosólico.⁸⁷ Essa diminuição pode ser explicada pelo aumento da taxa de apoptose das células dos ilhéus, uma vez que um conjunto de estudos demonstrou que a estimulação excessiva dos NMDARs expressos nas células β pode induzir stress oxidativo, através do aumento da produção de ROS, e stress do RE, comprometendo a viabilidade celular.^{82,86} Tendo em conta que o DXM tem efeitos inespecíficos nos VDCCs e canais de K_{ATP} , um grupo de investigadores avaliou o potencial terapêutico do antagonismo dos NMDARs contendo GluN2B, subunidade que se encontra associada a excitotoxicidade no SNC¹²³, em proteger as células β da morte celular induzida pela ativação dos NMDARs pancreáticos.⁸⁷ Para isso, foi utilizado o antagonista da subunidade GluN2B dos NMDARs WMS-1410 (fig. 6), composto derivado do ifenprodil (um dos primeiros compostos a antagonizar a subunidade GluN2B com elevada afinidade¹²⁴), que apresenta elevada seletividade, maior tempo de semi-vida do que o ifenprodil e boa tolerabilidade *in vivo*.¹²⁵ WMS-1410 mostrou ter efeitos protetores contra o stress celular induzido por NMDA, tendo diminuído parcialmente a apoptose.⁸⁷

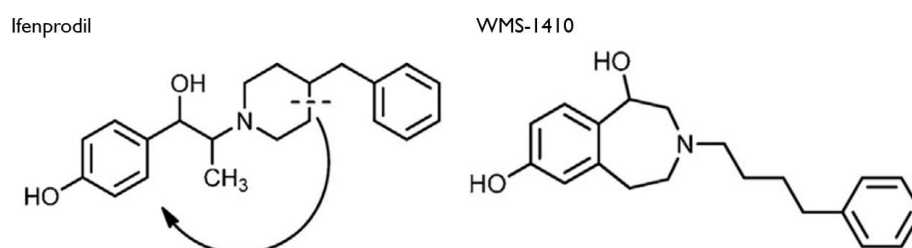


Figura 6. Desenvolvimento do WMS-1410. O WMS-1410 é sintetizado a partir do ifenprodil por clivagem de uma ligação C-C do anel de piperidina e reconexão da cadeia etil livre ao anel de benzeno, dando origem a um anel de sete membros. Abreviatura: C, carbono. Adaptado de Falck *et al.* (2014).¹⁶⁸

Dietas ricas em lípidos, nomeadamente em ácidos gordos saturados, como ácido palmítico (também conhecido por palmitato), encontram-se associadas ao desenvolvimento de obesidade e DMT2. A exposição crónica das células β ao palmitato resulta em morte celular, no aumento da secreção de insulina basal e na diminuição da GSIS,⁶ razão pela qual é um dos modelos *in vitro* de lipotoxicidade das células β mais usado. Num modelo *in vitro* glicolipotóxico que mimetizou o efeito *in vivo* da glicose e dos lípidos na função das células β , verificou-se que WMS-1410 e Ro 25-698, outro antagonista potente e seletivo dos NMDARs contendo GluN2B¹²⁶, diminuíram significativamente a apoptose em ilhéus isolados. Num outro modelo com concentrações elevadas de glicose e palmitato, em ilhéus inteiros, WMS-1410 não conseguiu recuperar a GSIS e preservar a resposta secretora, embora tenha recuperado parcialmente a viabilidade celular, com a glicolipototoxicidade a reduzir de forma considerável o conteúdo de insulina, mesmo na presença de WMS-1410.⁸⁷ Ainda que este antagonista seletivo da subunidade GluN2B proteja as células β contra o stress oxidativo e apoptose em modelos de glicolipototoxicidade *in vitro*, o facto de várias subunidades dos NMDARs se encontrarem expressos nas células β (tabela 2) e não apenas GluN2B, e de menos de metade das células β expressarem a subunidade obrigatória GluN1⁸⁹, faz com que a modulação dos NMDARs pancreáticos, incluindo aqueles que têm GluN2B, não consiga proteger as células β de todos os efeitos induzidos por glicolipototoxicidade. São, no entanto, necessários mais estudos *in vivo* que permitam avaliar a eficácia dos moduladores da subunidade GluN2B na manutenção dos níveis glicémicos na DMT2.

4.1.4. Papel dos NMDARs na sinalização pancreática da leptina

Tem sido demonstrado ao longo de mais de vinte anos que a leptina, hormona responsável por regular o peso corporal e a homeostase da glicose¹²⁷, possui um efeito negativo na secreção de insulina. A produção excessiva de leptina, principalmente pela gordura abdominal, em indivíduos obesos, pode modificar diretamente a secreção de insulina, podendo estar envolvida no desenvolvimento de síndrome metabólica.¹²⁸

Apesar da secreção de insulina ser ativada pela despolarização da membrana da célula β , devido à estimulação da glicose, para haver suspensão da secreção de insulina é necessário que o potencial de membrana celular retome a um estado de repouso hiperpolarizado. Um dos canais responsáveis pela repolarização da membrana celular é o canal de potássio retificador retardado dependente da voltagem (Kv2.1), cuja deleção nas células β aumenta a duração do potencial de ação, o influxo de cálcio e a secreção de insulina.¹²⁹ Foi demonstrado que a leptina promove a translocação dos canais K_{ATP} e canais Kv2.1 para a superfície celular

nas células β pancreáticas através da AMPK, pela ativação a montante da proteína cinase cinase dependente de cálcio-calmodulina β (*calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase β* , CaMKK β), também designada CaMKKII.¹³⁰ No entanto, o mecanismo pelo qual a leptina ativa a CaMMK β não era conhecido até há pouco tempo. Embora Park *et al.* (2013)¹³¹ defendessem que o influxo de cálcio através do canal do recetor de potencial transitório 4 (*transient receptor potential canonical channel 4*, TRPC4) era o mecanismo mais provável, foi observado posteriormente que a inibição de TRPC4 era incapaz de prevenir a translocação dos canais K_{ATP} e Kv2.1 para a membrana plasmática⁸⁹, sugerindo que o mecanismo de ativação da CaMMK β pela leptina poderia ser desencadeado pelos NMDARs presentes nas células β , uma vez que o influxo de cálcio através dos NMDARs, no SNC, encontra-se associado à ativação da CaMMK β para induzir potenciação de longa duração¹³². Considerando essa hipótese, foi demonstrado que os NMDARs pancreáticos são necessários para o influxo de cálcio induzido pela leptina, com o influxo de cálcio a promover a ativação da CaMKK β , que fosforila e ativa a AMPK, responsável pela despolimerização de actina dependente da proteína cinase A (*protein kinase A*, PKA) e translocação dos canais K_{ATP} e Kv2.1 para a superfície da célula β .⁸⁹ A expressão aumentada dos canais Kv2.1, induzida pela ativação dos NMDARs, diminui os potenciais de ação¹³⁰, facilitando a repolarização da membrana, enquanto o aumento do número de canais K_{ATP} facilita a hiperpolarização da membrana, limitando o influxo de cálcio dependente da voltagem e inibindo desta forma a secreção de insulina.⁸⁹

No cérebro, as modificações pós-transducionais provenientes da fosforilação podem regular tanto a translocação, como a localização e a função dos NMDARs.¹³³ As caudas citoplasmáticas do CTD das subunidades dos NMDARs (fig. 1B), nomeadamente das subunidades GluN2A e GluN2B, podem ser fosforiladas em resíduos de serina/treonina e/ou tirosina por um grupo amplo de cinases, onde se incluem a cinase dependente de ciclina 5, PKA, PKC, CaMKK β e proteínas tirosina cinases.¹³⁴ A fosforilação de resíduos de tirosina em GluN2A por cinases da família Src (*Src family kinases*, SFKs) aumenta a atividade dos NMDARs.¹³⁵ Considerando que um dos eventos de sinalização a jusante da estimulação do recetor da leptina (Ob-R), no SNC, consiste na ativação de Src¹³⁶, o mesmo podia acontecer com a sinalização da leptina nas células β pancreáticas. Com base nesse princípio, foi descoberto recentemente que a modulação dos NMDARs pancreáticos pela leptina requer a ativação de Src e consequente fosforilação da subunidade GluN2A nos resíduos tirosina 1292 e tirosina 1387, de modo a aumentar a translocação dos canais K_{ATP} e Kv2.1 para a superfície da célula β , hiperpolarizar o potencial de membrana das células β e diminuir a secreção de insulina (fig. 7). Adicionalmente, verificou-se que as células β de murganhos db/db e de dadores

humanos diabéticos obesos não responderam à leptina, mas hiperpolarizaram em resposta ao NMDA, sugerindo que os NMDARs podem ser potenciais alvos para superar a resistência à leptina nas células β de diabéticos obesos.⁸⁰

Apesar de estes estudos terem aumentado o conhecimento sobre o mecanismo de sinalização da leptina nas células β , o papel da PKA, por exemplo, continuava mal estabelecido. A PKA consiste numa serina/treonina cinase, composta por duas subunidades reguladoras e duas subunidades catalíticas, cuja ativação requer a presença de adenosina monofosfato cíclico (*cyclic adenosine monophosphate*, cAMP).¹³⁷ Esta enzima interage com proteínas de ancoragem de cinase A (*A-kinase anchoring proteins*, AKAPs) que direcionam a PKA para compartimentos específicos, incluindo a membrana plasmática.¹³⁸ Nesse sentido, Cochrane *et al.* (2021)¹³⁹ deram um novo significado a PKA, uma vez que descobriam que o aumento da atividade de PKA, após estimulação da leptina, requer AKAP79/150 localizada na membrana celular e que a leptina aumenta a concentração de cAMP num local próximo da AKAP79/150. Além da leptina, acredita-se que o aumento da atividade da PKA também pode ser induzido pela AMPK, através do aumento da concentração de cAMP localizada perto de AKAP79/150, possivelmente a partir da ativação de uma adenilato ciclase, com consequente despolimerização da actina e translocação dos canais de potássio (fig. 7).¹³⁹

Estes resultados realçam a importância dos NMDARs pancreáticos na regulação da excitabilidade das células β , fornecendo um novo modelo para a regulação da secreção de insulina, através da ativação dos NMDARs expressos nas células β , e reforçando o potencial terapêutico do antagonismo destes recetores no tratamento da DMT2.

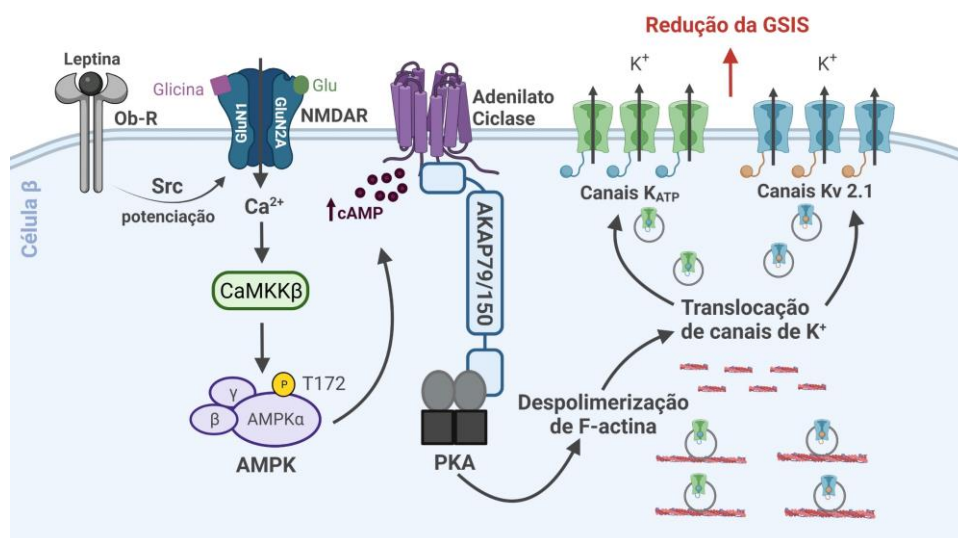


Figura 7. Modelo proposto para a regulação da secreção de insulina através da sinalização da leptina e da ativação dos NMDARs pancreáticos. Abreviaturas: AMPK, proteína cinase ativada por adenosina monofosfato (*adenosine monophosphate-activated protein kinase*); AKAP, proteína de ancoragem de cinase A (*A-kinase-anchoring protein*); CaMKK β , proteína cinase cinase dependente de cálcio/calmodulina β (*calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase β*); cAMP, adenosina monofosfato cíclico (*cyclic adenosine monophosphate*); Canal K_{ATP}, canal de potássio sensível a adenosina trifosfato (*adenosine triphosphate-sensitive potassium channel*); Canal Kv2.1, canal de potássio retificador retardado dependente da voltagem (*voltage-gated delayed-rectifier-type potassium channel*); Glu, glutamato; GSIS, secreção de insulina estimulada pela glicose (*glucose-stimulated insulin secretion*); K⁺, potássio; NMDAR, recetor N-metil-D-aspartato (*N-methyl-D-aspartate receptor*); Ob-R, recetor da leptina (*leptin receptor*); PKA, proteína cinase A (*protein kinase A*). Adaptado de Wu et al. (2017).⁸⁹ [Criado em BioRender.com]

4.2. Co-agonismo dos NMDARs pancreáticos com D-serina

Os estudos que defendem que a atividade dos NMDARs pancreáticos tem uma ação prejudicial na GSIS usam na maioria das vezes o co-agonista glicina.^{79,80,87,89,90} No entanto, tanto glicina como D-serina podem funcionar como co-agonistas para, em conjunto com o agonista glutamato, ativar os NMDARs no SNC. Estes co-agonistas apresentam diferentes afinidades no cérebro, uma vez que a D-serina tem maior afinidade para NMDARs com a subunidade GluN2A sinápticos e a glicina apresenta maior afinidade para NMDARs com GluN2B extrassinápticos⁵⁷, além da D-serina ser um ativador dos NMDARs mais potente do que glicina em diversos tipos de células.^{140,141}

A D-serina é um aminoácido não-proteinogénico⁸¹ sintetizado a partir de L-serina pela enzima Serina Racemase (SR) e metabolizado pela enzima D-Aminoácido Oxidase (DAAO)¹⁴², tendo um papel importante como modulador na neurotransmissão mediada pelos NMDARs, plasticidade sináptica, neurotoxicidade e migração celular¹⁴³. Além de presente no SNC, a D-serina encontra-se identificada no pâncreas de murganhos¹⁴⁴ e de ratos^{145,146} e várias proteínas necessárias para a sua sinalização são expressas nos ilhéus pancreáticos, levantando a hipótese de que o co-agonismo com D-serina pode participar na ativação dos NMDARs expressos nos ilhéus pancreáticos.

4.2.1. Evidências da presença de D-serina nas células β

Até ao momento não é conhecido qual dos dois co-agonistas é dominante nas células β . No entanto, acredita-se que a D-serina esteja presente nos ilhéus pancreáticos, já que foi detetada em pâncreas murganhos e ratos, e pelo menos duas proteínas transportadoras da D-serina (transportadores de aminoácido neutro de alanina, serina, cisteína e treonina do tipo 1 e 2) são expressas nesse tecido.¹⁴⁷ O transportador da glicina do tipo 1 e transportadores de aminoácidos neutros acoplados ao sódio, responsáveis pela depuração de glicina, que inibe a enzima SR, também são expressos em ilhéus e células β humanas e de murganhos.¹⁴⁷ No

entanto, o transportador da glicina do tipo 2, com função importante nas sinapses glicinérgicas no cérebro¹⁴⁸, também se encontra presente em células β de humanos¹⁴⁹, tornando difícil afirmar que a D-serina é o principal co-agonista presente nas células β . Ainda assim, a enzima SR parece estar presente tanto em células α ¹⁵⁰ como em células β ¹⁵¹, pelo que estas células poderiam participar na sinalização parácrina e autócrina da D-serina, respetivamente. Considerando esta hipótese, a D-serina poderia ser libertada das células β em resposta a uma estimulação limitada da GSIS, com consequente aumento da GSIS, através de um mecanismo de feedback positivo, tal como se verifica com outros mecanismos intracelulares.¹⁵² Em contrapartida, a sobre-estimulação das células β , em conjunto com a libertação exagerada de D-serina, podem ativar mecanismos de proteção que limitam a excitabilidade das células β , como a endocitose dos NMDARs e/ou vias de sinalização não ionotrópicas dependentes do recetor NMDA.¹⁵³

4.2.2. Efeitos do co-agonista D-serina na secreção de insulina

Lockridge *et al.* (2021)⁸¹ observaram que, em condições adequadas de ativação dos NMDARs presentes nas células β , o co-agonismo dos NMDARs com D-serina promove uma melhoria nos níveis de glicose e de insulina no sangue em modelos *in vivo* e potencia a GSIS e a excitação da membrana das células β e a GSIS em modelos *in vitro*, embora todos estes resultados tenham sido dependentes do contexto, com diferenças ao nível da idade, do sexo e do murganho usado.⁸¹

Contrariamente à hipótese de que a ativação dos NMDARs diminui a GSIS, este modelo sugere que a estimulação dos NMDARs pela D-serina potencia a GSIS de forma aguda, através de um feedback positivo (fig. 8). De acordo com esta hipótese, para que a D-serina tenha efeito é necessário que estejam presentes determinadas condições de ativação dos NMDARs, nomeadamente concentrações elevadas de glicose, para estimular a despolarização da membrana da célula β , o agonista NMDA/glutamato e o co-agonista D-serina, para além da expressão da subunidade GluN1, local de ligação da D-serina. Assim, na presença de NMDA (agonista exógeno) ou de glutamato (agonista endógeno) e de D-serina (co-agonista) no espaço extracelular, e durante despolarização intracelular suficiente para remover o íon magnésio, ocorre entrada de íons de cálcio e de sódio através do canal que despolariza, ainda mais, a membrana plasmática, com aumento do influxo de cálcio através dos VDCCs, nomeadamente canais de cálcio do tipo L, aumentando assim a libertação de insulina pelas células β .

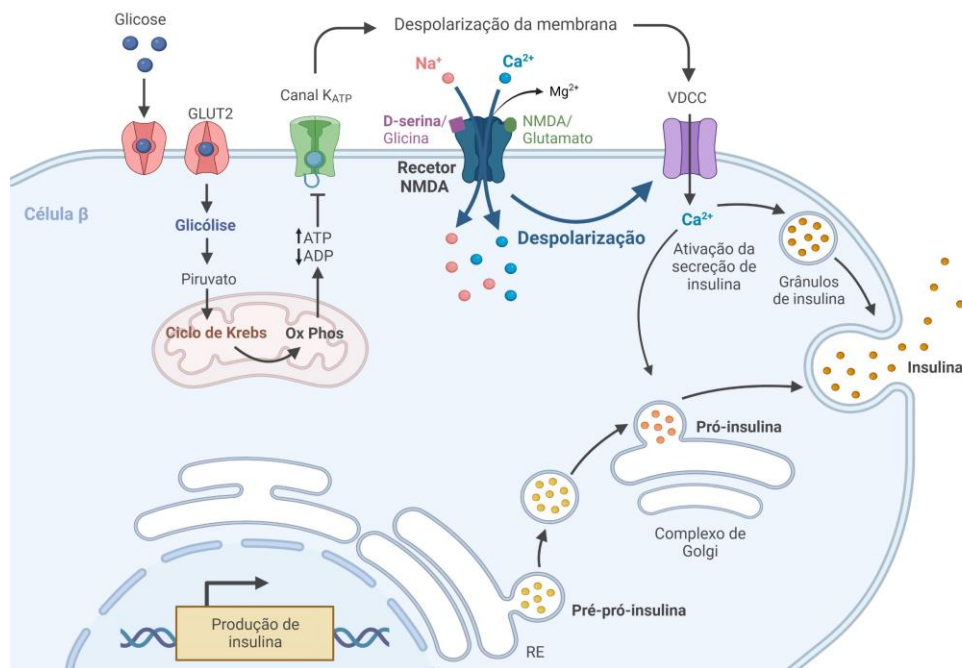


Figura 8. Modelo excitatório da ativação dos receptores NMDA com D-serina nas células β (setas a azul-escuro). Esta teoria sugere que a ativação aguda dos NMDARs pelo co-agonista D-serina promove o aumento da excitação da membrana da célula β e, conseqüentemente, da GSIS. Abreviaturas: ADP, adenosina difosfato (*adenosine diphosphate*); ATP, adenosina trifosfato (*adenosine triphosphate*); Ca^{2+} , cálcio; Canal de K_{ATP} , canal de potássio sensível ao ATP (*ATP-sensitive potassium channel*); GLUT2, transportador da glicose do tipo 2 (*glucose transporter 2*); GSIS, secreção de insulina estimulada pela glicose (*glucose-stimulated insulin secretion*); Na^{+} , sódio; NMDA, N-metil-D-aspartato; OxPhos, fosforilação oxidativa (*oxidative phosphorylation*); RE, retículo endoplasmático; VDCC, canal de cálcio dependente da voltagem (*voltage-dependent calcium channel*). Adaptado de Lockridge, et al. (2021).⁸¹ [Criado em BioRender.com]

No entanto, verifica-se que o efeito da D-serina em potenciar a GSIS depende da dose: com doses baixas e agudas ativa os NMDARs presentes na superfície celular, com conseqüente despolarização da membrana das células β e doses mais elevadas e de uso prolongado reduz a excitabilidade e função das células β .⁸¹ Num outro estudo, os efeitos da suplementação com D-serina também dependeram da dose, verificando-se que concentrações baixas de D-serina (0,1%) melhoraram a GSIS e causaram hiperinsulinemia, ao passo que a suplementação crônica (0,5-1%) promoveu alterações na homeostase da glicose através da redução da GSIS, resultando em hiperglicemia e hipoinsulinemia.¹⁵⁴ São várias as hipóteses que tentam justificar a diferença de efeitos da D-serina consoante a dose, nomeadamente mudanças secundárias na plasticidade da membrana provenientes da estimulação por D-serina, de forma idêntica ao verificado no SNC, onde doses elevadas repetidas de D-serina promoveram a endocitose do receptor NMDA¹⁵⁵, ou pelo aumento da translocação de canais K_{ATP} para a superfície da célula desencadeado pela própria ativação dos NMDARs.^{80,89} Devem ser igualmente considerados os efeitos exteriores ao receptor NMDA, uma vez que a D-serina pode passar a BHE quando são usadas concentrações elevadas ou repetidas, podendo ativar, por exemplo, NMDARs

presentes no núcleo paraventricular do hipotálamo e aumentar as concentrações plasmáticas de glicose através do controlo da gliconeogénese hepática¹⁵⁶ ou da modulação adrenérgica da secreção de insulina.^{154,157}

4.2.3. Diferenças na GSIS relacionadas com o sexo e a idade

Estudos revelaram que animais *knockout* para o gene *Grin1*, gene que codifica a subunidade obrigatória GluN1 do recetor NMDA apresentavam um aumento da GSIS, estando em concordância com a hipótese de que os NMDARs pancreáticos regulam negativamente a secreção de insulina.⁷⁹ No entanto, um modelo semelhante de deleção de *Grin1* apresentou diferenças no fenótipo consoante o sexo e a idade do murganho utilizado. Por um lado, houve um pequeno aumento, embora estatisticamente significativo, da GSIS em murganhos machos sem o gene *Grin1*, de forma semelhante ao modelo anterior, mas isso já não se verificou com murganhos fêmeas com deleção de *Grin1*, que apresentaram intolerância à glicose. Verificou-se também, de forma semelhante a outro modelo transgénico¹⁵⁸, uma reversão na secreção de insulina com a idade, com a GSIS a estar deprimida nos murganhos mais jovens e a apresentar um ligeiro aumento nos animais mais velhos. Embora não se saiba a razão destes resultados, poderá estar na sua origem uma alteração associada à idade no papel do desenvolvimento dos NMDARs, como já foi sugerido para outros tecidos⁵¹, ou poderá ser uma consequência de adaptações realizadas por células β em desenvolvimento que não têm NMDARs desde o início da gestação.

4.2.4. Influência da subunidade GluN3A na função das células β

A variedade de resultados associada aos efeitos dos NMDARs nas células β pode ainda ser justificada pela possibilidade das células β expressarem NMDARs tri-heteroméricos não clássicos (GluN1/GluN2/GluN3A), uma vez que se observou um aumento dos transcritos de *Grin3A* em resposta a hiperglicemia prolongada em células MIN6¹⁵⁹ e um polimorfismo de nucleótido único nesse gene foi associado à disfunção das células β e ao desenvolvimento de diabetes *mellitus* pós-transplante renal.^{160,161} A glicina e a D-serina têm efeitos diferentes na subunidade GluN3A, com a primeira a ter, por um lado, elevada afinidade para esta subunidade e ativar o canal dos NMDARs numa concentração baixa e, por outro, baixa afinidade para GluN1, inibindo os NMDARs quando presente em elevada, e a segunda funcionar como antagonista da glicina, inibindo o canal dos NMDARs.^{162,163} Os NMDARs contendo GluN3A apresentam baixa sensibilidade ao bloqueio do magnésio, podendo sofrer ativação tónica na ausência de potenciais de ação. Verifica-se também que no cérebro, a expressão de GluN3A

varia com a idade, sendo mais elevada no desenvolvimento pós-natal e sofrendo uma redução acentuada na idade adulta.¹⁶⁴ Embora várias características dos NMDARs contendo GluN3A observadas no SNC apoiem a hipótese da presença de um subconjunto de NMDARs nas células β e possam justificar em parte os resultados divergentes, são necessários mais estudos que investiguem se alguns destes mecanismos contribuem para a função da D-serina nos ilhéus e se a regulação dos NMDARs no pâncreas também é dependente do contexto.

5. Conclusão e Perspetivas Futuras

O papel que os NMDARs pancreáticos podem desempenhar na função das células β ainda não é totalmente compreendido. Existe evidência crescente que sugere que os NMDARs pancreáticos participam na regulação da insulina e a sua modulação nas células β pode ser benéfica no tratamento da DMT2. Embora os estudos sobre o uso de antagonistas dos NMDARs no tratamento da DMT2 tenham apresentado resultados promissores, é necessária prudência antes de considerar o seu uso, nomeadamente do DXM, uma vez que este possui efeitos inesperados na secreção de insulina. Além disso, os estudos que investigaram a influência da ativação do NMDA e dos NMDARs na secreção da insulina apresentam resultados heterogéneos. Tal pode ser explicado pelo facto da maioria dos estudos não usar co-agonista ou utilizar apenas glicina como co-agonista, além de utilizarem condições de ativação dos NMDARs pouco específicas. As variações no tempo de exposição, na concentração do NMDA ou da glicose e diferenças nas espécies e modelos utilizados podem contribuir igualmente para a grande variedade de resultados apresentados.

São necessários mais estudos que confirmem qual dos co-agonistas medeia a atividade dos NMDARs pancreáticos e se, tal como se verifica no SNC, podem existir subpopulações de NMDARs no pâncreas, isto é, que possuam diferenças ao nível das características de ativação e subunidades, da função e localização. De modo a aumentar a compreensão dos efeitos dos NMDARs nas células β , todos os requisitos necessários à ativação dos NMDARs devem ser considerados e deve ser realizada uma escolha adequada do modelo *in vivo* e ambiente *in vitro*, por forma a garantir resultados mais credíveis.

Bibliografia

1. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION - **Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus**. *Diabetes Care*. 37:Supplement 1 (2014) 81–90.
2. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION - **IDF Diabetes Atlas**. 10ª Edição. Bruxelas, Bélgica: International Diabetes Federation, 2021. [Acedido a 20 de agosto de 2022]. Disponível na Internet: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf
3. OECD - **Health at a Glance 2021: OECD Indicators**. 2021. [Acedido a 20 de agosto de 2022]. Disponível na internet: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2021_ae3016b9-en.
4. SOCIEDADE PORTUGUESA DE DIABETOLOGIA - **Diabetes: Factos e Números – O Ano de 2016, 2017 e 2018**. 2019. [Acedido a 20 de agosto de 2022]. Disponível na Internet: https://www.spd.pt/images/uploads/20210304-200808/DF&N-2019_Final.pdf
5. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE - **2. Classification and Diagnosis of Diabetes : Standards of Medical Care in Diabetes — 2022**. *Diabetes Care*. 45:Supplement 1 (2022) S17–S38.
6. LYTRIVI, M.; CASTELL, A.; POITOUT, V.; CNOP, M. - **Recent insights into mechanisms of β -cell lipo- and glucolipototoxicity in type 2 diabetes**. *Journal of Molecular Biology*. 432:5 (2020) 1514-1534.
7. LAU, C.; ZUKIN, R. - **NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders**. *Nature Reviews Neuroscience*. 8:6 (2007) 413–426.
8. KANWAL, A.; KANWAR, N.; BHARATI, S.; SRIVASTAVA, P.; SINGH, P.; AMAR, S. - **Exploring New Drug Targets for Type 2 Diabetes: Success, Challenges and Opportunities**. *Biomedicines*. 10:2 (2022) 1–18.
9. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE - **12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2022**. *Diabetes Care*. 45:Supplement 1 (2022) S185–S194.
10. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE - **10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022**. *Diabetes Care*. 45:Supplement 1 (2022) S144–S175.
11. NIANOGO, R.; ARAH, O. - **Forecasting Obesity and Type 2 Diabetes Incidence and Burden: The ViLA-Obesity Simulation Model**. *Frontiers in Public Health*. 10:4 (2022) 1–13.
12. TAN, S.Y.; WONG, J.L.M.; SIM, Y.J.; YOUNG, S.; ELHASSAN, S.; TAN, S.H.; LIM, G.; TAY, N.; ANNAN, N.; BHATTAMISRA, S.K.; CANDASAMY, M. - **Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention**. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 13:1 (2019) 364–372.
13. SAHOO, K.; SAHOO, B.; CHOUDHURY, A.K.; SOFI, N.Y.; KUMAR, R.; BHADORIA, A.S. - **Childhood obesity: causes and consequences**. *Journal of Family Medicine and Primary*

Care. 4:2 (2015) 187–192.

14. LIPSON, K.L.; FONSECA, S.G.; ISHIGAKI, S.; NGUYEN, L.X.; FOSS, E.; BORTELL, R.; ROSSINI, A.A.; URANO, F. - **Regulation of insulin biosynthesis in pancreatic beta cells by an endoplasmic reticulum-resident protein kinase IRE1**. *Cell Metabolism*. 4:3 (2006) 245–254.

15. VASILJEVIĆ, J.; TORKKO, J.M.; KNOCH, K.; SOLIMENA, M. - **The making of insulin in health and disease**. *Diabetologia*. 63:10 (2020) 1981–1989.

16. DE VOS, A.; HEIMBERG, H.; QUARTIER, E.; HUYPENS, P.; BOUWENS, L.; PIPELEERS, D.; SCHUIT, F. - **Human and rat beta cells differ in glucose transporter but not in glucokinase gene expression**. *Journal of Clinical Investigation*. 96:5 (1995) 2489–2495.

17. MCCULLOCH, L. J.; VAN DE BUNT, M.; BRAUN, M.; FRAYN, K.N.; GLOYN, A.L. - **GLUT2 (SLC2A2) is not the principal glucose transporter in human pancreatic beta cells: Implications for understanding genetic association signals at this locus**. *Molecular Genetics and Metabolism*. 104:4 (2011) 648–653.

18. BERGER, C.; ZDZIEBLO, D. - **Glucose transporters in pancreatic islets**. *European Journal of Physiology*. 472:9 (2020) 1249–1272.

19. ASHCROFT, F.M.; PROKS, P.; SMITH, P.A.; AMMALA, C.; BOKVIST, K.; RORSMAN, P. - **Stimulus-secretion coupling in the pancreatic beta-cell**. *Journal of Cellular Biochemistry*. 55:S1994A (1994) 54–65.

20. RORSMAN, P.; BRAUN, M. - **Regulation of insulin secretion in human pancreatic islets**. *Annual Review of Physiology*. 75 (2013) 155–179.

21. CERF, M. E. - **Beta cell dysfunction and insulin resistance**. *Frontiers in Endocrinology*. 4:37 (2013) 1–12.

22. BASTARD, J.; MAACHI, M.; LAGATHU, C.; KIM, M.J.; CARON, M.; VIDAL, H.; CAPEAU, J.; FEVE, B. - **Recent advances in the relationship between obesity**. *European Cytokine Network*. 17:3 (2006) 4–12.

23. ARTASENSI, A.; PEDRETTI, A.; VISTOLI, G.; FUMAGALLI, L. - **Type 2 diabetes mellitus: A review of multi-target drugs**. *Molecules*. 25:8 (2020) 1–20.

24. KOLB, H.; MARTIN, S. - **Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes**. *BMC Medicine*. 15:131 (2017) 1–11.

25. FISHER, D.P.; JOHNSON, E.; HANEUSE, S.; ARTERBURN, D.; COLEMAN, K.J.; O'CONNOR, P.J.; O'BRIEN, R.; BOGART, A.; THEIS, M.K.; ANAU, J.; SCHROEDER, E.B.; SIDNEY, S. - **Association between Bariatric Surgery and Macrovascular Disease Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Severe Obesity**. *JAMA*. 320:15 (2018) 1570–1582.

26. BROWN, J.M.; EVERETT, B.M. - **Cardioprotective diabetes drugs: what cardiologists need to know**. *Cardiovascular Endocrinology and Metabolism*. 8:4 (2019) 96–105.

27. HERMANS, M.P.; BROTONS, C.; ELISAF, M.; MICHEL, G.; MULS, E.; NOBELS, F. -

Optimal type 2 diabetes mellitus management: The randomised controlled OPTIMISE benchmarking study: Baseline results from six European countries. *European Journal of Preventive Cardiology*. 20:6 (2013) 1095–1105.

28. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE - **9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022.** *Diabetes Care*. 45:Supplement 1 (2022) S125–S143.

29. TAYLOR, S.I. - **The high cost of diabetes drugs: Disparate impact on the most vulnerable patients.** *Diabetes Care*. 43:10 (2020) 2330–2332.

30. ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA - **O Valor do Diagnóstico para o Sistema de Saúde e para o Cidadão: O caso da Diabetes.** 2020. [Acedido a 20 de agosto de 2022]. Disponível na Internet: https://www.apifarma.pt/wp-content/uploads/2019/02/Brochura_OValorDoDiagnostico_Diabetes_30Jan20.pdf

31. AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - **Meio Ambulatório: Monitorização do Consumo de Medicamentos em Dezembro 2021.** 2021. [Acedido a 20 de agosto de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/4373142/dezembro/10c6aafe-bdf6-7601-9cf3-9e190f801531?version=1.0>

32. FURTADO, C.; OLIVEIRA, R. - **Consumo de Antidiabéticos 2000-2013: Uma análise ao consumo e diferenças entre práticas médicas ao nível nacional e internacional.** 2014. [Acedido a 20 de agosto de 2022]. Disponível na Internet: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Relatorio_Diabetes+%281%29.pdf/3f2760f3-69a7-4185-93b4-5f7730c49914

33. WELTERS, A.; KLÜPPEL, C.; MRUGALA, J.; WÖRMEYER, L.; MEISSNER, T.; MAYATEPEK, E.; HEISS, C.; EBERHARD, D.; LAMMERT, E. - **NMDAR antagonists for the treatment of diabetes mellitus—Current status and future directions.** *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 19:Supplement 1 (2017) 95–106.

34. SCHOLZ, O.; WELTERS, A.; LAMMERT, E. - **Role of NMDA receptors in pancreatic islets.** *Receptors*. 30 (2017) 121–134.

35. REINER, A.; LEVITZ, J. - **Glutamatergic Signaling in the Central Nervous System: Ionotropic and Metabotropic Receptors in Concert.** *Neuron*. 98:6 (2018) 1080–1098.

36. TWOMEY, E.C.; SOBOLEVSKY, A.I. - **Structural Mechanisms of Gating in Ionotropic Glutamate Receptors.** *Biochemistry*. 57:3 (2018) 267–276.

37. NISWENDER, C.M.; CONN, P. J. - **Metabotropic glutamate receptors: Physiology, Pharmacology, and Disease.** *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 50 (2010) 295–322.

38. BONACCORSO, C.; MICALE, N.; ETTARI, R.; GRASSO, S.; ZAPPALÀ, M. - **Glutamate Binding-Site Ligands of NMDA Receptors.** *Current Medicinal Chemistry*. 18:36 (2011) 5483–5506.

39. DERKACH, V.A.; OH, M.C.; GUIRE, E.S.; SODERLING, T.R. - **Regulatory mechanisms of AMPA receptors in synaptic plasticity.** *Nature Reviews Neuroscience*. 8:2 (2007) 101–113.

40. LERMA, J.; MARQUES, J.M. - **Kainate receptors in health and disease.** *Neuron.* 80:2 (2013) 292–311.
41. MOTA, S.I.; FERREIRA, I.L.; REGO, A.C. - **Dysfunctional synapse in Alzheimer's disease - A focus on NMDA receptors.** *Neuropharmacology.* 76:PART A (2014) 16–26.
42. IOVINO, L.; TREMBLAY, M. E.; CIVIERO, L. - **Glutamate-induced excitotoxicity in Parkinson's disease: The role of glial cells.** *Journal of Pharmacological Sciences.* 144:3 (2020) 151–164.
43. LEVINE, M.S.; CEPEDA, C.; ANDRÉ, V.M. - **Location, Location, Location: Contrasting Roles of Synaptic and Extrasynaptic NMDA Receptors in Huntington's Disease.** *Neuron.* 65:2 (2010) 145–147.
44. SPALLONI, A.; NUTINI, M.; LONGONE, P. - **Role of the N-methyl-d-aspartate receptors complex in amyotrophic lateral sclerosis.** *Biochimica et Biophysica Acta.* 1832:2 (2013) 312–322.
45. NAKAZAWA, K.; SAPKOTA, K. - **The origin of NMDA receptor hypofunction in schizophrenia.** *Pharmacology and Therapeutics.* 205 (2020) 1–14.
46. COTMAN, C.; MONAGHAN, D. - **Multiple Excitatory Amino Acid Receptor Regulation of Intracellular Ca²⁺. Implications for Aging and Alzheimer's Disease.** *Annals of the New York Academy of Sciences.* 568:1 (1989) 138–148.
47. VALDIVIELSO, J.M.; ERITJA, A.; CAUS, M.; BOZIC, M. - **Glutamate-Gated NMDA Receptors: Insights into the Function and Signaling in the Kidney.** *Biomolecules.* 10:7 (2020) 1–18.
48. DICKMAN, K.G.; YOUSSEF, J.G.; MATHEW, S.M.; SAID, S.I. - **Ionotropic Glutamate Receptors in Lungs and Airways: Molecular Basis for Glutamate Toxicity.** *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* 30:2 (2004) 139–144.
49. GONZALEZ-CADAVID, N.F.; RYNDIN, I.; VERNET, D.; MAGEE, T.R.; RAJFER, J. - **Presence of NMDA Receptor Subunits in the Male Lower Urogenital Tract.** *Journal of Andrology.* 21:4 (2000) 566–578.
50. MOLNÁR, E.; VARADI, A.; MCILHINNEY, R.A.J.; ASHCROF, S.J.H. - **Identification of functional ionotropic glutamate receptor proteins in pancreatic β -cells and in islets of Langerhans.** *FEBS Letters.* 371:3 (1995) 253–257.
51. KEHOE, L.A.; BERNARDINELLI, Y.; MULLER, D. - **GluN3A: An NMDA Receptor Subunit with Exquisite Properties and Functions.** *Neural Plasticity.* 2013:145387 (2013) 1–12.
52. KRITIS, A.A.; STAMOULA, E.G.; PANISKAKI, K.A.; VAVILIS, T.D. - **Researching glutamate – induced cytotoxicity in different cell lines: A comparative/collective analysis/study.** *Frontiers in Cellular Neuroscience.* 9:91 (2015) 1–18.
53. PAOLETTI, P.; BELLONE, C.; ZHOU, Q. - **NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease.** *Nature Reviews Neuroscience.* 14:6 (2013) 383–400.

54. HANSEN, K.B.; YI, F.; PERSZYK, R.E.; FURUKAWA, H.; WOLLMUTH, L.P.; GIBB, A.J.; TRAYNELIS, S.F. - **Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors.** *Journal of General Physiology.* 150:8 (2018) 1081–1105.
55. ULBRICH, M.H.; ISACOFF, E.Y. - **Rules of engagement for NMDA receptor subunits.** *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 105:37 (2008) 14163–14168.
56. SANZ-CLEMENTE, A.; NICOLL, R.A.; ROCHE, K.W. - **Diversity in NMDA receptor composition: many regulators, many consequences.** *Neuroscientist.* 19:1 (2013) 62–75.
57. MOTHET, J.; BAIL, M.L.; BILLARD, J. - **Time and space profiling of NMDA receptor co-agonist functions.** *Journal of Neurochemistry.* 135:2 (2015) 210–225.
58. TAJIMA, N.; KARAKAS, E.; GRANT, T.; SIMOROWSKI, N.; DIAZ-AVALOS, R.; GRIGORIEFF, N.; FURUKAWA, H. - **Activation of NMDA receptors and the mechanism of inhibition by ifenprodil.** *Nature.* 534:7605 (2016) 63–68.
59. MARTENS, G.A.; JIANG, L.; HELLEMANS, K. H.; STANGE, G.; HEIMBERG, H.; NIELSEN, F.C.; SAND, O.; VAN HELDEN, J.; GORUS, F.K.; PIPELEERS, D.G. - **Clusters of Conserved Beta cell Marker Genes for Assessment of Beta Cell Phenotype.** *PLoS ONE.* 6:9 (2011) 1–15.
60. EBERHARD, D. - **Neuron and beta-cell evolution: Learning about neurons is learning about beta-cells.** *BioEssays.* 35:7 (2013) 584.
61. JAIN, D.; JAIN, R.; EBERHARD, D.; EGLINGER, J.; BUGLIANI, M.; PIEMONTE, L.; MARCHETTI, P.; LAMMERT, E. - **Age-and diet-dependent requirement of DJ-1 for glucose homeostasis in mice with implications for human type 2 diabetes.** *Journal of Molecular Cell Biology.* 4:4 (2012) 221–230.
62. SHOGHI-JADID, K.; AGDEPPA, E.D.; ERCOLI, L.M.; READ, S.; PETRIC, A. - **Localization of Neurofibrillary Tangles and Beta-Amyloid Plaques in the Brains of Living Patients With Alzheimer Disease.** *The American Journal of Geriatric Psychiatry.* 10:1 (2002) 24–35.
63. JURGENS, C.A.; TOUKATLY, M.N.; FLIGNER, C.L.; UDAYASANKAR, J.; SUBRAMANIAN, S.L.; ZRAIKA, S.; ASTON-MOURNEY, K.; CARR, D.B.; WESTERMARK, P.; WESTERMARK, G.T.; KAHN, S.E.; HULL, R.L. - **β -Cell Loss and β -Cell Apoptosis in Human Type 2 Diabetes Are Related to Islet Amyloid Deposition.** *The American Journal of Pathology.* 178:6 (2011) 2632–2640.
64. ROSALES-CORRAL, S.; TAN, D.; MANCHESTER, L.; REITER, R.J. - **Diabetes and Alzheimer Disease, Two Overlapping Pathologies with the Same Background: Oxidative Stress.** *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2015:985845 (2015) 1–14.
65. SANTOS, L.E.; FERREIRA, S.T. - **Crosstalk between endoplasmic reticulum stress and brain inflammation in Alzheimer's disease.** *Neuropharmacology.* 136:Pt B (2018) 350–360.
66. MUSTAPHA, S.; MOHAMMED, M.; AZEMI I, A.K.; JATAU, A.I.; SHEHU, A.; MUSTAPHA, L.; ALIYU, I.M.; DANRAKA, R.N.; AMIN, A.; BALA 9,10, A.A.; AHMAD, W.A.N.W. RASOOL, A.H.G.; MUSTAFA, M.R.; MOKHTAR, S.S. - **Current Status of Endoplasmic Reticulum**

Stress in Type II Diabetes. *Molecules*. 26:14 (2021) 1–16.

67. AHRÉN, B. - **Autonomic regulation of islet hormone secretion - Implications for health and disease.** *Diabetologia*. 43:4 (2000) 393–410.

68. RODRIGUEZ-DIAZ, R.; ABDULREDA, M.H.; FORMOSO, A.L.; GANS I.; RICORDI, C.; BERGGREN, P.; CAICEDO, A. - **Innervation Patterns of Autonomic Axons in the Human Endocrine Pancreas.** *Cell Metabolism*. 14:1 (2011) 45–54.

69. BORBONI, P. PORZIO, O.; FUSCO, A.; SESTI, G.; LAURO, R.; MARLIER, L.N. - **Molecular and cellular characterization of the GABAA receptor in the rat pancreas.** *Molecular and Cellular Endocrinology*. 103:1–2 (1994) 157–163.

70. BRICE, N.L.; VARADI, A.; ASHCROFT, S. J.H.; MOLNAR, E. - **Metabotropic glutamate and GABAB receptors contribute to the modulation of glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic beta cells.** *Diabetologia*. 45:2 (2002) 242–252.

71. SHYR, Z.A.; WANG, Z.; YORK, N.W.; NICHOLS, C.G.; REMEDI, M.S. - **The role of membrane excitability in pancreatic β -cell glucotoxicity.** *Scientific Reports*. 9:1 (2019) 1–12.

72. BAI, L.; ZHANG, X.; GHISHAN, F.K. - **Characterization of vesicular glutamate transporter in pancreatic α - and β -cells and its regulation by glucose.** *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. 284:5 (2003) 808–814.

73. FELDMANN, N.; DEL RIO, R.M.; GJINOVCIC, A.; TAMARIT-RODRIGUEZ, J.; WOLLHEIM, C.B.; WIEDERKEHR, A. - **Reduction of plasma membrane glutamate transport potentiates insulin but not glucagon secretion in pancreatic islet cells.** *Molecular and Cellular Endocrinology*. 338:1–2 (2011) 46–57.

74. WU, Z.; ZHU, L.; ZOU, N.; BOMBEEK, L.K.; SHAO, C.; WANG, N.; WANG, X.; LIANG, L.; XIA, J.; RUPNIK, M.; SHEN, Y. - **AMPA Receptors Regulate Exocytosis and Insulin Release in Pancreatic β Cells.** *Traffic*. 13:8 (2012) 1124–1139.

75. STORTO, M.; CAPOBIANCO, L.; BATTAGLIA, G.; MOLINARO, G.; GRADINI, R.; RIOZZI, B.; DI MAMBRO, A.; MITCHELL, K.J.; BRUNO, V.; VAIRETTI, M.P.; RUTTER, G.A.; NICOLETTI, F. - **Insulin Secretion Is Controlled by mGlu5 Metabotropic Glutamate Receptors.** *Molecular Pharmacology*. 69:4 (2006) 1234–1241.

76. HAWKINS, R.A. - **The blood-brain barrier and glutamate.** *The American Journal of Clinical Nutrition*. 90:3 (2009) 867–874.

77. LAMMERT, E.; GU, G.; MCLAUGHLIN, M.; BROWN, D.; BREKKEN, R.; MURTAUGH, L.C.; GERBER, H.; FERRARA, N.; MELTON, D.A. - **Role of VEGF-A in Vascularization of Pancreatic Islets.** *Current Biology*. 13:12 (2003) 1070–1074.

78. COHRS, C.M.; CHEN, C.; JAHN, S.R.; STERTMANN, J.; CHMELOVA, H.; WEITZ, J.; BÄHR, A.; KLYMIUK, N.; STEFFEN, A.; LUDWIG, B.; KAMVISSI, V.; WOLF, E.; BORNSTEIN, S.R.; SOLIMENA, M.; SPEIER, S. - **Vessel Network Architecture of Adult Human Islets Promotes Distinct Cell-Cell Interactions In Situ and Is Altered After Transplantation.** *Endocrinology*. 158:5 (2017) 1373–1385.

79. MARQUARD, J.; OTTER, S.; WELTERS, A.; STIRBAN, A.; FISCHER, A.; EGLINGER, J.;

- HEREBIAN, D.; KLETKE, O.; KLEMEN, M.S.; STOŽER, A.; WNENDT, S.; PIEMONTI, L.; KÖHLER, M.; FERRER, J.; THORENS, B.; SCHLISS, F.; RUPNIK, M.S.; HEISE, T.; BERGGREN, P.; KLÖCKER, N.; MEISSNER, T.; MAYATEPEK, E.; EBERHARD, D.; KRAGL, M.; LAMMERT, E. - **Characterization of pancreatic NMDA receptors as possible drug targets for diabetes treatment.** *Nature Medicine*. 21:4 (2015) 363–372.
80. COCHRANE, V.A.; WU, Y.; YANG, Z.; ELSHEIKH, A.; DUNFORD, J.; KIEVIT, P.; FORTIN, D.A.; SHYNG, S. - **Leptin modulates pancreatic β -cell membrane potential through Src kinase-mediated phosphorylation of NMDA receptors.** *Journal of Biological Chemistry*. 295:50 (2020) 17281–17297.
81. LOCKRIDGE, A.; GUSTAFSON, E.; WONG, A.; MILLER, R.F.; ALEJANDRO, E.U. - **Acute D-Serine Co-Agonism of β -Cell NMDA Receptors Potentiates Glucose-Stimulated Insulin Secretion and Excitatory β -Cell Membrane Activity.** *Cells*. 10:1 (2021) 1–21.
82. HUANG, X.; YUE, S.; LI, C.; HUANG, Y.; CHENG, Q.; LI, X.; HAO, C.; WANG, L.; XU, J.; JI, M.; CHEN, C.; FENG, D.; LUO, Z. - **A Sustained Activation of Pancreatic NMDARs Is a Novel Factor of β -Cell Apoptosis and Dysfunction.** *Endocrinology*. 158:11 (2017) 3900–3913.
83. GONOI, T.; MIZUNO, N.; INAGAKI, N.; KUROMI, H.; SEINO, Y.; MIYAZAKI, J.; SEINO, S. - **Functional Neuronal Ionotropic Glutamate Receptors Are Expressed in the Non-neuronal Cell Line MIN6.** *Journal of Biological Chemistry*. 269:25 (1994) 16989–16992.
84. INAGAKI, N.; KUROMI, H.; GONOI, T.; OKAMOTO, Y.; ISHIDA, H.; SEINO, Y.; KANEKO, T.; IWANAGA, T.; SEINO, S. - **Expression and role of ionotropic glutamate receptors in pancreatic islet cells.** *Federation of American Societies for Experimental Biology*. 9:8 (1995) 686–691.
85. HUANG, X.; LI, C.; PENG, X.; GUO, J.; YUE, S.; LIU, W.; ZHAO, F.; HAN, J.; HUANG, Y.; YANG-LI; CHENG, Q.; ZHOU, Z.; CHEN, C.; FENG, D.; LUO, Z. - **An excessive increase in glutamate contributes to glucose-toxicity in β -cells via activation of pancreatic NMDA receptors in rodent diabetes.** *Scientific Reports*. 7:44120 (2017) 1–14.
86. HUANG, X.; LIU, W.; ZHOU, Y.; SUN, M.; SUN, C.; ZHANG, C.; TANG, S. - **Endoplasmic reticulum stress contributes to NMDA-induced pancreatic β -cell dysfunction in a CHOP-dependent manner.** *Life Sciences*. 232:116612 (2019) 1–7.
87. GRESCH, A.; HURTADO, H.N.; WORMEYER, L.; DE LUCA, V.; WIGGERS, R.; SEEBOHM, G.; WUNSCH, B.; DUFER, M. - **Selective Inhibition of NMDA Receptors with GluN2B Subunit Protects β Cells against Stress-Induced Apoptotic Cell Death.** *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 379:3 (2021) 235–244.
88. ŠTERK, M.; BOMBEEK, L.K.; KLEMEN, M.S.; RUPNIK, M.S.; MARHL, M.; STOŽER, A.; GOSAK, M. - **NMDA receptor inhibition increases, synchronizes, and stabilizes the collective pancreatic beta cell activity: Insights through multilayer network analysis.** *PLOS Computational Biology*. 17:5 (2021) 1–29.
89. WU, Y.; FORTIN, D.A.; COCHRANE, V.A.; CHEN, P.; SHYNG, S. - **NMDA receptors**

mediate leptin signaling and regulate potassium channel trafficking in pancreatic B-cells. *Journal of Biological Chemistry*. 292:37 (2017) 15512–15524.

90. SCHOLZ, O.; OTTER, S.; WELTERS, A.; WÖRMAYER, L.; DOLENŠEK, J.; KLEMEN, M.S.; POHOREC, V.; EBERHARD, D.; MRUGALA, J.; HAMACHER, A.; KOCH, A.; SANZ, M.; HOFFMANN, T.; HOGEBACK, J.; HEREBIAN, D.; KLÖCKER, N.; PIECHOT, A.; MAYATEPEK, E.; MEISSNER, T.; STOŽER, A.; LAMMERT, E. - **Peripherally active dextromethorphan derivatives lower blood glucose levels by targeting pancreatic islets**. *Cell Chemical Biology*. 379:3 (2021) 235–244.

91. BARGSTEN, G. - **Cytological and immunocytochemical characterization of the insulin secreting insulinoma cell line RINm5F**. *Archives of Histology and Cytology*. 67:1 (2004) 79–94.

92. MAECHLER, P.; WOLLHELM, C.B. - **Mitochondrial glutamate acts as a messenger in glucose-induced insulin exocytosis**. *Nature*. 402:6762 (1999) 685–689.

93. GHENI, G.; OGURA, M.; IWASAKI, M.; YOKOI, N.; MINAMI, K.; NAKAYAMA, Y.; HARADA, K.; HASTOY, B.; WU, XI.; TAKAHASHI, H.; IMURA, K.; MATSUBARA, T.; HOSHIKAWA, R.; HATANO, N.; SUGAWARA, K.; SHIBASAKI, T.; INAGAKI, N.; BAMBA, T.; MIZOGUCHI, A.; FUKUSAKI, E.; RORSMAN, P.; SEINO, S. - **Glutamate Acts as a Key Signal Linking Glucose Metabolism to Incretin/cAMP Action to Amplify Insulin Secretion**. *Cell Reports*. 9:2 (2014) 661–673.

94. BENSELLAM, M.; LAYBUTT, D.R.; JONAS, J. - **The molecular mechanisms of pancreatic β -cell glucotoxicity: Recent findings and future research directions**. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 364:1–2 (2012) 1–27.

95. OLNEY, J.W.; LABRUYERE, J.; PRICE, M.T. - **Pathological Changes Induced in Cerebrocortical Neurons by Phencyclidine and Related Drugs**. *Science*. 244:4910 (1989) 1360–1362.

96. KISHI, T.; MATSUNAGA, S.; OYA, K.; NOMURA, I.; IKUTA, T.; IWATA, N. - **Memantine for Alzheimer's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-analysis**. *Journal of Alzheimer's Disease*. 60:2 (2017) 401–425.

97. REHMAN, K.; AKASH, M.S.H. - **Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked?** *Journal of Cellular Biochemistry*. 118:11 (2017) 3577–3585.

98. ESSER, N.; LEGRAND-POELS, S.; PIETTE, J.; SCHEEN, A.J.; PAQUOT, N. - **Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes**. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 105:2 (2014) 141–150.

99. LI, Y.; LIU, Y.; PENG, X.; LIU, W.; ZHAO, F.; FENG, D.; HAN, J.; HUANG, Y.; LUO, S.; LI, L.; YUE, S.J.; CHENG, Q.; HUANG, X.; LUO, Z. - **NMDA Receptor Antagonist Attenuates Bleomycin-Induced Acute Lung Injury**. *PLoS ONE*. 10:5 (2015) 1–14.

100. ISHIHARA, H.; ASANO, T.; TSUKUDA, K.; KATAGIRI, H.; INUKAI, K.; ANAI, M.; KIKUCHI, M.; YAZAKI, Y.; MIYAZAKI, J.I.; OKA, Y. - **Pancreatic beta cell line MIN6 exhibits characteristics of glucose metabolism and glucose-stimulated insulin secretion similar to those of normal islets**. *Diabetologia*. 36:11 (1993) 1139–1145.

101. HARMON, J.S.; BOGDANI, M.; PARAZZOLI, S.D.; MAK, S.S.M.; OSEID, E.A.; BERGHMANS, M.; LEOEUF, R.C.; ROBERTSON, R.P. - **β -Cell-Specific Overexpression of Glutathione Peroxidase Preserves Intranuclear MafA and Reverses Diabetes in db/db Mice.** *Endocrinology*. 150:11 (2009) 4855–4862.
102. SERGI, D.; NAUMOVSKI, N.; HEILBRONN, L.K.; ABEYWARDENA, M.; O'CALLAGHAN, N.; LIONETTI, L.; LUSCOMBE-MARSH, N. - **Mitochondrial (Dys)function and Insulin Resistance: From Pathophysiological Molecular Mechanisms to the Impact of Diet.** *Frontiers in Physiology*. 10:532 (2019) 1–20.
103. MA, Z.A.; ZHAO, Z.; TURK, J. - **Mitochondrial Dysfunction and β -Cell Failure in Type 2 Diabetes Mellitus.** *Experimental Diabetes Research*. 2012:703538 (2012) 1–11.
104. ALBERDI, E.; SÁNCHEZ-GÓMEZ, M.V.; CAVALIERE, F.; PÉREZ-SAMARTÍN, A.; ZUGAZA, J.L.; TRULLAS, R.; DOMERCQ, M.; MATUTE, C. - **Amyloid β oligomers induce Ca²⁺ dysregulation and neuronal death through activation of ionotropic glutamate receptors.** *Cell Calcium*. 47:3 (2010) 264–272.
105. CATRYSSSE, L.; VAN LOO, G. - **Inflammation and the Metabolic Syndrome: The Tissue-Specific Functions of NF- κ B.** *Trends in Cell Biology*. 27:6 (2017) 417–429.
106. AMYOT, J.; SEMACHE, M.; FERDAOUSSI, M.; FONTÉS, G.; POITOUT, V. - **Lipopolysaccharides Impair Insulin Gene Expression in Isolated Islets of Langerhans via Toll-Like Receptor-4 and NF- κ B Signalling.** *PLoS ONE*. 7:4 (2012) 1–9.
107. KATAOKA, H.U.; NOGUCHI, H. - **ER Stress and β -Cell Pathogenesis of Type 1 and Type 2 Diabetes and Islet Transplantation.** *Cell Medicine*. 5:2–3 (2013) 53–57.
108. SONG, B.; SCHEUNER, D.; RON, D.; PENNATHUR, S.; KAUFMAN, R.J. - **Chop deletion reduces oxidative stress, improves β cell function, and promotes cell survival in multiple mouse models of diabetes.** *The Journal of clinical investigation*. 118:10 (2008) 3378–3389.
109. TAYLOR, C.P.; TRAYNELIS, S.F.; SIFFERT, J.; POPE, L.E.; MATSUMOTO, R.R. - **Pharmacology of dextromethorphan: Relevance to dextromethorphan/quinidine (Nuedexta®) clinical use.** *Pharmacology and Therapeutics*. 164 (2016) 170–182.
110. SIU, A.; DRACHTMAN, R. - **Dextromethorphan: A Review of N-methyl-D-aspartate Receptor Antagonist in the Management of Pain.** *CNS Drug Reviews*. 13:1 (2007) 96–106.
111. PERRY, P.J.; FREDRIKSEN, K.; CHEW, S.; IP, E.J.; LOPES, I.; DOROUDGAR, S.; THOMAS, K. - **The Effects of Dextromethorphan on Driving Performance and the Standardized Field Sobriety Test.** *Journal of Forensic Sciences*. 60:5 (2015) 1258–1262.
112. SURIANO, F.; VIEIRA-SILVA, S.; FALONY, G.; ROUMAIN, M.; PAQUOT, A.; PELICAEN, R.; RÉGNIER, M.; DELZENNE, N.M.; RAES, J.; MUCCIOLI, G.G.; VAN HUL, M.; CANI, P.D. - **Novel insights into the genetically obese (ob/ob) and diabetic (db/db) mice: two sides of the same coin.** *Microbiome*. 9:147 (2021) 1–20.
113. MARQUARD, J.; STIRBAN, A.; SCHLISS, F.; SIEVERS, F.; WELTERS, A.; OTTER, S.; FISCHER, A.; WNENDT, S.; MEISSNER, T.; HEISE, T.; LAMMERT, E. - **Effects of**

dextromethorphan as add-on to sitagliptin on blood glucose and serum insulin concentrations in individuals with type 2 diabetes mellitus: A randomized, placebo-controlled, double-blinded, multiple crossover, single-dose clinical trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 18:1 (2016) 100–103.

114. OTTER, S.; LAMMERT, E. - **Exciting Times for Pancreatic Islets: Glutamate Signaling in Endocrine Cells.** *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 27:3 (2016) 177–188.

115. CABRERA, O.; JACQUES-SILVA, M.C.; SPEIER, S.; YANG, S.; KÖHLER, M.; FACHADO, A.; VIEIRA, E.; ZIERATH, J.R.; KIBBEY, R.; BERMAN, D.M.; KENYON, N.S.; RICORDI, C.; CAICEDO, A.; BERGGREN, P. - **Glutamate Is a Positive Autocrine Signal for Glucagon Release.** *Cell Metabolism*. 7:6 (2008) 545–554.

116. ISAACSON, J.S.; MURPHY, G.J. - **Glutamate-Mediated Extrasynaptic Inhibition: Direct Coupling of NMDA Receptors to Ca²⁺-Activated K⁺ Channels.** *Neuron*. 31:6 (2001) 1027–1034.

117. SHEN, K.; JOHNSON, S.W. - **Ca²⁺ Influx through NMDA-Gated Channels Activates ATP-Sensitive K⁺ Currents through a Nitric Oxide-cGMP Pathway in Subthalamic Neurons.** *The Journal of Neuroscience*. 30:5 (2010) 1882–1893.

118. DÜFER, M.; GIER, B.; WOLPERS, D.; KRIPPEIT-DREWS, P.; RUTH, P.; DREWS, G. - **Enhanced Glucose Tolerance by SK4 Channel Inhibition in Pancreatic β -Cells.** *Diabetes*. 58:8 (2009) 1835–1843.

119. MIYOSHI, H.; NAKAYA, Y.; MORITOKIB, H. - **Nonendothelial-derived nitric oxide activates the ATP-sensitive K⁺ channel of vascular smooth muscle cells.** *FEBS letters*. 345:1 (1994) 47–49.

120. GRESCH, A.; DÜFER, M. - **Dextromethorphan and Dextrorphan Influence Insulin Secretion by Interacting with KATP and L-type Ca²⁺ Channels in Pancreatic β -Cells.** *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 375:1 (2020) 10–20.

121. PFAFF, G.; BRIEGEL, P.; LAMPRECHT, I. - **Inter-individual variation in the metabolism of dextromethorphan.** *International Journal of Pharmaceutics*. 14:2–3 (1983) 173–189.

122. YU, A.; HAINING, R.L. - **Comparative contribution to dextromethorphan metabolism by cytochrome P450 isoforms in vitro: Can dextromethorphan be used as a dual probe for both CYP2D6 and CYP3A activities?** *Drug Metabolism and Disposition*. 29:11 (2001) 1514–1520.

123. MONY, L.; KEW, J.N.; GUNTHORPE, M.J.; PAOLETTI, P. - **Allosteric modulators of NR2B-containing NMDA receptors: molecular mechanisms and therapeutic potential.** *British Journal of Pharmacology*. 157:8 (2009) 1301–1317.

124. AMICO-RUVIO, S.A.; PAGANELLI, M.A.; MYERS, J.M.; POPESCU, G.K. - **Ifenprodil Effects on GluN2B-Containing Glutamate Receptors.** *Molecular pharmacology*. 82:6 (2012) 1074–1081.

125. TEWES, B.; FREHLAND, B.; SCHEPMANN, D.; SCHMIDTKE, K.; WINCKLER, T.; WÜNSCH, B. - **Conformationally constrained NR2B selective NMDA receptor**

antagonists derived from ifenprodil: Synthesis and biological evaluation of tetrahydro-3-benzazepine-1,7-diols. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 18:22 (2010) 8005–8015.

126. FISCHER, G.; FISCHER, G.; MUTEL, V.; TRUBE, G.; MALHERBE, P.; KEW, J.N.; MOHACSI, E.; HEITZ, M.P.; KEMP, J.A. - **Ro 25-6981, a Highly Potent and Selective Blocker of N-Methyl-D-aspartate Receptors Containing the NR2B Subunit. Characterization *in Vitro*.** *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 283:3 (1997) 1285–1292.

127. COVEY, S.D.; WIDEMAN, R.D.; MCDONALD, C.; UNNIAPPAN, S.; HUYNH, F.; ASADI, A.; SPECK, M.; WEBBER, T.; CHUA, S.C.; KIEFFER, T.J. - **The pancreatic β cell is a key site for mediating the effects of leptin on glucose homeostasis.** *Cell Metabolism*. 4:4 (2006) 291–302.

128. KIEFFER, T.; HELLER, R.S.; LEECH, C.A.; HOLZ, G.G.; HABENER, J.F. - **Leptin Suppression of Insulin Secretion by the Activation of ATP-Sensitive K^+ Channels in Pancreatic β -Cells.** *Diabetes*. 46:6 (1997) 1087–1093.

129. JACOBSON, D.A.; KUZNETSOV, A.; LOPEZ, J.P.; KASH, S.; CARINA, E.; PHILIPSON, L.H. - **Kv2.1 Ablation Alters Glucose Induced Islet Electrical Activity, Enhancing Insulin Secretion.** *Cell Metabolism*. 6:3 (2007) 229–235.

130. WU, Y.; SHYNG, S.; CHEN, P. - **Concerted Trafficking Regulation of Kv2.1 and KATP Channels by Leptin in Pancreatic β -Cells.** *The Journal of Biological Chemistry*. 290:50 (2015) 29676–29690.

131. PARK, S.; RYU, S.; YU, W.; EUN, Y.; JI, Y.; OH, K.; SOHN, J.; LIM, A.; JEON, J.; LEE, H.; LEE, K.; LEE, S.; BERGGREN, P.; JEON, J.; HO, W. - **Leptin promotes KATP channel trafficking by AMPK signaling in pancreatic β -cells.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 110:31 (2013) 12673–12678.

132. LISMAN, J.; YASUDA, R.; RAGHAVACHARI, S. - **Mechanisms of CaMKII action in long-term potentiation.** *Nature Reviews Neuroscience*. 13:3 (2012) 169–182.

133. SALTER, M.W.; KALIA, L.V. - **SRC KINASES: A HUB FOR NMDA RECEPTOR REGULATION.** *Nature Reviews Neuroscience*. 5:4 (2004) 317–328.

134. CHEN, B.; ROCHE, K.W. - **Regulation of NMDA Receptors by Phosphorylation.** *Neuropharmacology*. 53:3 (2007) 362–368.

135. ZHENG, F.; GINGRICH, M.B.; TRAYNELIS, S.F.; CONN, P.J. - **Tyrosine kinase potentiates NMDA receptor currents by reducing tonic zinc inhibition.** *Nature Neuroscience*. 1:3 (1998) 185–191.

136. SHANLEY, L.J.; IRVING, A.J.; HARVEY, J. - **Leptin Enhances NMDA Receptor Function and Modulates Hippocampal Synaptic Plasticity.** *The Journal of Neuroscience*. 21:24 (2001) 1–6.

137. TAYLOR, S.S.; ZHANG, P.; STEICHEN, J.M.; KESHWANI, M.M.; KORNEV, A.P. - **PKA: Lessons Learned after Twenty Years.** *Biochimica et Biophysica Acta*. 1834:7 (2013) 1271–1278.

138. WONG, W.; SCOTT, J.D. - **AKAP SIGNALLING COMPLEXES: FOCAL**

- POINTS IN SPACE AND TIME.** Nature reviews. Molecular cell biology. 5:12 (2004) 959–970.
139. COCHRANE, V.A.; YANG, Z.; DELL'ACQUA, M.L.; SHYNG, S. - **AKAP79/150 coordinates leptin-induced PKA signaling to regulate KATP channel trafficking in pancreatic β -cells.** Journal of Biological Chemistry. 296:100442 (2021) 1–16.
140. STEVENS, E.R.; GUSTAFSON, E.C.; SULLIVAN, S.J.; ESGUERRA, M.; MILLER, R.F. - **Light-evoked NMDA receptor-mediated currents are reduced by blocking D-serine synthesis in the salamander retina.** Neuroreport. 21:4 (2010) 239–244.
141. ANDERSON, M.; SUH, J.M.; KIM, E.Y.; DRYER, S.E. - **Functional NMDA receptors with atypical properties are expressed in podocytes.** American journal of physiology. Cell physiology. 300:1 (2011) 22–32.
142. FUCHS, S.A.; BERGER, R.; KLOMP, L.W.; DE KONING, T.J. - **D-Amino acids in the central nervous system in health and disease.** Molecular Genetics and Metabolism. 85:3 (2005) 168–180.
143. MACKAY, M.B.; KRAVTSENYUK, M.; THOMAS, R.; MITCHELL, N.D.; DURSUN, S.M.; BAKER, G.B. - **D-Serine: Potential Therapeutic Agent and/or Biomarker in Schizophrenia and Depression?** Frontiers in psychiatry. 10:25 (2019) 1–9.
144. HORIO, M.; KOHNO, M.; FUJITA, Y.; ISHIMA, T.; INOUE, R.; MORI, H. - **Levels of D-serine in the brain and peripheral organs of serine racemase (Srr) knock-out mice.** Neurochemistry International. 59:6 (2011) 853–859.
145. IMAI, K.; FUKUSHIMA, T.; SANTA, T.; HOMMA, H.; HUANG, Y.; SHIRAO, M.; MIURA, K. - **Whole body autoradiographic study on the distribution of ^{14}C -D-serine administered intravenously to rats.** Amino Acids. 15:4 (1998) 351–361.
146. MIYOSHI, Y.; HAMASE, K.; OKAMURA, T.; KONNO, R.; KASAI, N.; TOJO, Y.; ZAITSU, K. - **Simultaneous two-dimensional HPLC determination of free d-serine and d-alanine in the brain and periphery of mutant rats lacking d-amino-acid.** Journal of Chromatography B. 879:29 (2011) 3184–3189.
147. ZHOU, Y.; WAANDERS, L.F.; HOLMSETH, S.; GUO, C.; BERGER, U.V.; LI, Y.; LEHRE, A. C.; LEHRE, K.P.; DANBOLT, N.C. - **Proteome Analysis and Conditional Deletion of the EAAT2 Glutamate Transporter Provide Evidence Against a Role of EAAT2 in Pancreatic Insulin Secretion in Mice.** The Journal of Biological Chemistry. 289:3 (2014) 1329–1344.
148. ZAFRA, F.; IBÁÑEZ, I.; GIMÉNEZ, C. - **Glycinergic transmission: glycine transporter GlyT2 in neuronal pathologies.** Neuronal Signaling. 1:1 (2017) 1–10.
149. YAN-DO, R.; DUONG, E.; MANNING FOX, J.E.; DAI, X.; SUZUKI, K.; KHAN, S.; BAUTISTA, A.; FERDAOUSSI, M.; LYON, J.; WU, X.; CHELEY, S.; MACDONALD, P.E.; BRAUN, M. - **A Glycine-Insulin Autocrine Feedback Loop Enhances Insulin Secretion From Human β -Cells and Is Impaired in Type 2 Diabetes.** Diabetes. 65:8 (2016) 2311–2321.
150. LOCKRIDGE, A.D.; BAUMANN, D.C.; AKHAPHONG, B.; ABRENICA, A.; MILLER, R. F.; ALEJANDRO, E.U. - **Serine racemase is expressed in islets and contributes to the**

regulation of glucose homeostasis. *Islets.* 8:6 (2016) 195–206.

151. NDIAYE, F.K.; ORTALLI, A.; CANOUIL, M.; HUYVAERT, M.; SALAZAR-CARDOZO, C.; LECOEUR, C.; VERBANCK, M.; PAWLOWSKI, V.; BOUTRY, R.; DURAND, E.; RABEARIVELU, I.; SAND, O.; MARSELLI, L.; KERR-CONTE, J.; CHANDRA, V.; SCHARFMANN, R.; POULAIN-GODEFROY, O.; MARCHETTI, P.; PATTOU, F.; BDERRAHMANI, A.; FROGUEL, P.; BONNEFOND, A. - **Expression and functional assessment of candidate type 2 diabetes susceptibility genes identify four new genes contributing to human insulin secretion.** *Molecular Metabolism.* 6:6 (2017) 459–470.

152. FU, Z.; R. GILBERT, E.R.; LIU, D. - **Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes.** *Current Diabetes Reviews.* 9:1 (2012) 25–53.

153. RAJANI, V.; SENGAR, A.S.; SALTER, M.W. - **Tripartite signalling by NMDA receptors.** *Molecular Brain.* 13:1 (2020) 1–7.

154. SUWANDHI, L.; HAUSMANN, S.; BRAUN, A.; GRUBER, T.; HEINZMANN, S.S.; GÁLVEZ, E.J. BUCK, A.; LEGUTKO, B.; ISRAEL, A.; FEUCHTINGER, A.; HAYTHORNE, EL.; STAIGER, H.; HENI, M.; HÄRING, H.U.; SCHMITT-KOPPLIN, P.; WALCH, A.; CÁCERES, C.G.; TSCHÖP, M.H.; RUTTER, G.A.; STROWIG, T.; ELSNER, M.; USSAR, S. - **Chronic D-serine supplementation impairs insulin secretion.** *Molecular Metabolism.* 16 (2018) 191–202.

155. NONG, Y.; HUANG, Y.Q.; JU, W.; KALIA, L.V.; AHMADIAN, G.; WANG, Y.T.; SALTER, M.W. - **Glycine binding primes NMDA receptor internalization.** *Nature.* 422:6929 (2003) 302–307.

156. KALSBECK, A.; LA FLEUR, S.; VAN HEIJNINGEN, C.; BUIJS, R.M. - **Suprachiasmatic GABAergic Inputs to the Paraventricular Nucleus Control Plasma Glucose Concentrations in the Rat via Sympathetic Innervation of the Liver.** *The Journal of Neuroscience.* 24:35 (2004) 7604–7613.

157. PORTE, D. - **Sympathetic Regulation of Insulin Secretion.** *Archives of Internal Medicine.* 123:3 (1969) 252–260.

158. SOESANTO, Y.; LUO, B.; PARKER, G.; JONES, D.; COOKSEY, R.C.; MCCLAIN, D.A. - **Pleiotropic and Age-Dependent Effects of Decreased Protein Modification by O-Linked N-Acetylglucosamine on Pancreatic β -Cell Function and Vascularization.** *The Journal of Biological Chemistry.* 286:29 (2011) 26118–26126.

159. DURNING, S.P.; FLANAGAN-STEET, H.; PRASAD, N.; WELLS, L. - **O-linked β -N-Acetylglucosamine (O-GlcNAc) Acts as a Glucose Sensor to Epigenetically Regulate the Insulin Gene in Pancreatic Beta Cells.** *The Journal of Biological Chemistry.* 291:5 (2016) 2107–2118.

160. MCCAUGHAN, J.A.; MCKNIGHT, A.J.; MAXWELL, A.P. - **Genetics of New-Onset Diabetes after Transplantation.** *Journal of the American Society of Nephrology.* 25:5 (2014) 1037–1049.

161. CHAND, S.; MCKNIGHT, A. J.; SHABIR, S.; CHAN, W.; MCCAUGHAN, J.A.; MAXWELL, A.P.; HARPER, L.; BORROWS, R. - **Analysis of single nucleotide**

polymorphisms implicate mTOR signalling in the development of new-onset diabetes after transplantation. *BBA Clinical.* 5 (2016) 41–45.

162. CHATTERTON, J.E.; AWOBULUYI, M.; PREMKUMAR, L.S.; TAKAHASHI, H.; TALANTOVA, M.; SHIN, Y.; CUI, J.; TU, S.; SEVARINO, K.A.; NAKANISHI, N.; TONG, G.; LIPTON, S.A.; ZHANG, D. - **Excitatory glycine receptors containing the NR3 family of NMDA receptor subunits.** *Nature.* 415:6873 (2002) 793–798.

163. TAKARADA, T.; TAKAHATA, Y.; IEMATA, M.; HINOI, E.; UNO, K.; HIRAI, T.; YAMAMOTO, T.; YONEDA, Y. - **Interference With Cellular Differentiation by D-Serine Through Antagonism at N-Methyl-D-Aspartate Receptors Composed of NR1 and NR3A Subunits in Chondrocytes.** *Journal of Cellular Physiology.* 220:3 (2009) 756–764.

164. PÉREZ-OTAÑO, I; LARSEN, R.S.; WESSELING, J.F. - **Emerging roles of GluN3-containing NMDA receptors in the CNS.** *Nature Reviews Neuroscience.* 17:10 (2016) 623–635.

165. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE - **9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022.** *Diabetes Care.* 45:1 (2022) S125–S143.

166. DAVIES, M.J.; D’ALESSIO, D.A.; FRADKIN, J.; KERNAN, W.N.; MATHIEU, C.; MINGRONE, G.; ROSSING, P.; TSAPAS, A.; BUSE, WEXLER, D.J.; BUSE, J.B. - **Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).** *Diabetes Care.* 41:2 (2018) 2669–2701.

167. PARSONS, C.G.; STÖFFLER, A.; DANYSZ, W. - **Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system - too little activation is bad, too much is even worse.** *Neuropharmacology.* 53:6 (2007) 699–723.

168. FALCK, E.; BEGROW, F.; VERSPOHL, E.J.; WÜNSCH, B. - **In vitro and in vivo biotransformation of WMS-1410, a potent GluN2B selective NMDA receptor antagonist.** *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 94 (2014) 36–44.