

Terapêutica oral da Diabetes tipo 2

MARIA ROSA GALLEGO *

RESUMO

A diabetes tipo 2 é uma síndrome caracterizada por elevação crónica da glicemia associada a variados graus de insulinoresistência, observáveis desde os estádios precoces de intolerância à glicose. A selecção da terapêutica farmacológica deve basear-se, após o início do tratamento não farmacológico com dieta e exercício adequados, nas características clínicas da pessoa com diabetes, tendo em conta quer a acção e o perfil de risco de cada fármaco, quer o tipo e grav das alterações da glicemia. Os fármacos disponíveis podem agrupar-se consoante a sua principal forma de acção em grupos de actuação em grande parte complementar, pelo que, ao fim de uns anos de evolução da diabetes, será necessária a sua associação terapêutica. O objectivo actual é manter durante a maior parte da evolução uma quasi normo-glicemia tratando as causas subjacentes à sua alteração e poupando o mais possível a função da célula beta.

INTRODUÇÃO

A diabetes afecta mais de 5% da população em Portugal¹ (estimativas de 2003 apontam os 10% para Portugal em 2025), estando identificados, no sistema do cartão nacional de utente 376.513 (3,46%), pela dispensa unívoca do Guia do Diabético nos Centros de Saúde, em 9 de Setembro de 2005.

A prevalência aumenta com a idade, sendo mais frequente em alguns grupos étnicos e nos grupos socio-demográficos mais baixos.^{2,3} Factores genéticos (ex: história familiar) e ambientais (ex: obesidade e sedentarismo) concorrem para a ocorrência da diabetes com um preocupante crescimento nas últimas décadas, apesar da maior atenção no diagnóstico precoce e dos avanços terapêuticos farmacológicos.

A diabetes tipo 2 é uma síndrome complexa, progressiva e de difícil tratamento a longo prazo, caracterizado por elevação crónica da glicemia associada a variados graus de insulinoresistência, observáveis desde os estádios precoces de intolerância à glicose. Enquanto que a insulinoresistência é muito prevalente associada ao sedentarismo e

obesidade, a tolerância à glicose pode manter-se enquanto a secreção de insulina for suficiente para contrabalançar os elevados requerimentos impostos pela resistência à acção da insulina. Uma elevada percentagem das pessoas com diabetes tipo 2 apresentam excesso de peso ou obesidade na altura do diagnóstico e necessitarão de terapêutica farmacológica para atingir e manter o controlo metabólico, apesar de uma alimentação adequada e exercício regular.

A maioria irá necessitar de terapia combinada ao longo da evolução da sua doença enquanto uma proporção considerável necessitará de terapia adjuvante ou de substituição com insulina, traduzindo a perda progressiva da função da célula beta, geralmente associada a resistência à insulina.

O estudo prospectivo UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) demonstrou os benefícios do controlo metabólico intensivo na diabetes tipo 2 recém-diagnosticada. No mesmo estudo, foi menos claro o benefício relacionado com a doença macrovascular, onde nem as sulfonilureias, nem a insulina demonstraram redução significativa de eventos, ao contrário da metformina, no grupo de obesos, que resultou na redução significativa de episódios de enfarte do miocárdio e mortes relacionadas com diabetes.⁴

A importância da acção da terapêutica sobre a aterogénese na diabetes, para além do esperado efeito no controlo glicémico, veio a ser demonstrada no estudo Steno-2,⁵ onde o controlo intensivo dos objectivos metabólicos e tensi-

*Médica de Família no CS VFXira

onais através de terapia multifactorial reduziu o risco de complicações micro e macrovasculares.

A evidência da necessidade de um controlo estrito da normoglicemia (HbA1c 6,5-7%) para redução das complicações microvasculares da diabetes tipo 2, demonstrada no UKPDS, deve ser equacionada em cada caso, tendo em conta a segurança e bem-estar dos doentes e que aquele é apenas um dos aspectos no tratamento, que envolve também o controlo tensional e lipídico.

O tratamento da pessoa com diabetes recém-diagnosticada e assintomática deve iniciar-se com aconselhamento sobre as alterações ao regime alimentar e exercício físico. O objectivo é a redução do excesso de peso para melhorar a sensibilidade à insulina.

No estudo prospectivo UKPDS verificou-se que menos de 25% dos diabéticos apenas em dieta e exercício conseguem manter um bom controlo (HbA1c <7%) ao fim de nove anos de evolução, pelo que a terapêutica farmacológica se torna necessária. A maioria dos diabéticos necessitará mesmo de terapêutica associada com dois fármacos, ou mesmo de insulinoterapia de substituição, consoante o grau de perda da função da célula beta.

O aconselhamento sobre alterações ao regime alimentar e exercício físico regulares deve ser mantido sempre em associação com a terapêutica farmaco-

lógica iniciada, com o fim de promover uma boa relação ponderal.

Sendo difícil, na prática clínica, determinar com exactidão a patofisiologia clínica subjacente em cada caso, assim como a alteração dominante, deve ter-se como regra que as pessoas de média idade ou idosas com peso variável de normal a excessivo e sedentários ainda possuem produção interna, variável de normal a excessiva, de insulina, ao contrário de uma pessoa emagrecida mais jovem e activa. Por outro lado, as alterações de jejum relacionam-se mais com alterações da insulinoresistência enquanto que as pós-prandiais se relacionam sobretudo com défice de resposta na fase precoce de libertação de insulina face ao estímulo glucídico. A utilização de exames auxiliares de diagnóstico (ex.: péptido C, doseamento de insulina de jejum e pós-sobrecarga, determinação de anticorpos) é onerosa e não apresenta custo-benefício acrescido relativo ao exame clínico, excepto em situações muito específicas ou investigação.

A selecção terapêutica deve basear-se nas características clínicas da pessoa com diabetes, tendo em conta a acção e o perfil de risco de cada fármaco. A resposta aos fármacos não é igual, podendo haver variabilidade inter e intra-individual, quer nos seus efeitos directos como nos acessórios, pelo que a sua titulação deve ser lenta, após iniciar

QUADRO I

MECANISMO E LOCAL PRIMÁRIO DE ACTUAÇÃO⁶

Grupo Farmacológico	Principal alvo da acção	Mecanismo de acção
Segretagogos • Sulfonilureias • Metaglinidas e Não-SUF	• Célula Beta pancreática	• Restauração da 1ª fase de libertação de insulina • Aumento da libertação de insulina
Inibidores da Alfa-Glucosidase	• Intestino Delgado	• Diminuição da absorção dos HC
Sensitizadores • Biguanidas • Tiazolidionas	• Fígado, músculo e tecido adiposo	• Diminuição da produção hepática de glicose • Aumento da sensibilidade dos tecidos periféricos à acção da insulina

com a dose mais baixa, aumentando semanalmente (controlado por autoavaliação) ou trimestralmente (HbA1c), consoante as necessidades.

Os fármacos actualmente disponíveis no mercado nacional podem agrupar-se consoante a sua principal forma de acção em 3 grupos (Quadro 1).

1. Segretagogos – aqueles que promovem a secreção de insulina (Sulfonilureias-SUF e Metaglinidas-METAG)
2. Inibidores da absorção – que atrasam a ingestão dos hidratos de carbono a nível do intestino (inibidores das Alfa-glucosidases - Acarbose)
3. Sensitizadores – aqueles que apresentam alguma acção directa nos tecidos insulino-dependentes, como o fígado, tecido adiposo e músculo (Biguanidas - BIG e Tiazolidonas - TZD)

SECRETAGOGOS

Sulfonilureias

As SUF são os fármacos mais prescritos no nosso país. A sua duração de acção varia entre os metabolitos assim como a sua actividade e eliminação. A maioria é bem absorvida e atinge o plasma entre 2-4h onde circula ligada a proteínas. São metabolizadas no fígado, mas as vias de excreção variam (Quadro 1). O seu mecanismo de acção principal consiste na estimulação da secreção pancreática da insulina através da estimulação dos receptores (SUR)-1, parte de um complexo transmembrana com canais de K⁺ ATP sensíveis, causando a libertação da insulina pré-formada nos grânulos adjacentes à membrana plasmática (primeira fase de libertação de insulina) e aumentando também a translocação dos grânulos de dentro da célula para a periferia (segunda fase da libertação de insulina). Este aumento mantém-se (durante o tempo de acção do fármaco) desde que as células estejam funcionantes.

As sulfonilureias podem provocar hi-

poplicemia, pois a sua acção inicia-se mesmo com valores de glicemia abaixo do limiar de estimulação da insulina pela glicose (90mg/dl ou 5mmol/L) e mantém-se ao longo da duração da sua semi-vida. O seu efeito máximo eficaz é alcançado clinicamente com doses mais baixas do que as nomeadas pelos fabricantes,⁶ pelo que devem ser iniciadas com a dose mais baixa proposta e monitorizada a sua resposta algumas semanas após. A dose pode ser aumentada com intervalos de 2-4 semanas até o objectivo do valor da glicemia ser atingido. Se ocorrer hipoglicemia ou se o aumento da dose não produzir o efeito desejado, será preferível diminuir a dose e esperar a resposta durante uns dias pois podem ocorrer fenómenos de contra-regulação ou período refractário do receptor por glucotoxicidade.

As hipoglicemias são o maior risco na utilização destes fármacos, razão pela qual todos os diabéticos medicados devem ser educados a reconhecer os seus próprios sintomas e a tratar a hipoglicemia. A hipoglicemia é recidivante e, quando presente, deve ser tratada durante várias horas, sendo por vezes necessário vigiar mais de 24h.⁷ A morbi-mortalidade por hipoglicemia grave causada por sulfonilureias é maior nos agentes de longa duração. Algumas sulfonilureias descritas como causando menos hipoglicemias (Gliclazida e Glimpiride) e novas formulações (*Gliclazida Long Release*) foram criadas para obter efeito hipoglicemiantes semelhantes com menor dose e menos hipoglicemias. Outros efeitos acessórios menos frequentes e geralmente passageiros podem ocorrer (ex.: reacções de hipersensibilidade cutânea) (Quadro2).

Metaglinidas

A recuperação da primeira fase de libertação de insulina tem particular importância no controlo efectivo da glicemia pós-prandial (supressão da produção hepática pós-prandial). Os fármacos de

QUADRO II

INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS COM AS SULFONILUREIAS

Potenciam efeito hipoglicemiante

- Fármacos que desloquem as SUF das suas ligações à albumina (ex: AAS, fibratos e trimetoprim)
- Inibidores competitivos das SUF (ex: álcool, bloqueadores H₂, anticoagulantes)
- Inibidores da excreção urinária das SUF (ex: Probenecid e alopurinol)
- Potenciação dos efeitos hipoglicémicos (ex: AAS e álcool)
- Antagonizam as hormonas de contra-regulação (B bloqueantes, simpatolíticos)

Antagonizam efeito hipoglicemiante

- Fármacos que aumentam o metabolismo das SUF (ex: barbitúricos, rifampicina)
- Fármacos que antagonizam o efeito hipoglicemiante (ex: B bloqueantes)
- Inibidores da secreção ou acção de insulina (ex: tiazidas, diuréticos de ansa, estrogéneos e fenilfenantoína)

rápida acção segretagoga, como a repaglinide, derivado da metaglinida, promovem a regulação através da estimulação rápida de libertação de insulina, ligando-se ao receptor SUF-1 num local distinto das sulfonilureias. Com uma semi-vida rápida provoca a recuperação da primeira fase de libertação e actua numa forma menos sustentada na segunda fase de libertação de insulina, pelo que a sua acção alvo é a hiperglicemia pós-prandial. Mais indicada nas pessoas com estilos de vida mais flexíveis, deve ser tomada pouco antes das refeições, iniciando-se com uma baixa dose e monitorizando a sua titulação através da resposta medida por auto-vigilância e aumentando, se necessário, cada 2 semanas. Podem ser utilizadas em pacientes com alterações da função renal, com cautela. As hipoglicemias são menos frequentes com estes fármacos do que com as sulfonilureias, se tomadas antes da ingestão alimentar.

Fármacos vulgarmente usados na clínica diária podem potenciar a acção segretagoga e provocar uma hipoglicemia ou antagonizá-la e alterar o efeito hipoglicémico, agravando o controlo metabólico (Quadro 2). O álcool e o AAS podem interagir e agravar ou precipitar uma hipoglicemia. Os anticoagulantes

dicumarínicos competem com o metabolismo da SUF devendo as doses de ambos ser reajustadas aquando da sua utilização simultânea. Fármacos que interferem com a acção do enzima 3A4 do citocromo P 459 podem aumentar o metabolismo hepático da repaglinide, tal como este pode ser inibido pelos antifúngicos (ketonazole e miconazole) e antibacterianos (eritromicina) sendo as restantes interações semelhantes com as das SUF.⁸

O tratamento inicial da diabetes com SUF ou repaglinide terá como efeito uma baixa da glicemia de jejum na ordem dos 60-70mg/dl, consoante o valor médio daquela na altura do diagnóstico, e da HbA_{1c} de 1-2%.⁹ O aumento ponderal poderá rondar os 2-4 kg (7% do peso, UKPDS). A hipoglicemia é a complicação mais séria e frequente destes fármacos, sendo menor com as SUF de 2ª geração, em particular com a glimepiride e a gliclazide, e com a repaglinide.

Inibidores das Alfa-Glucosidases

Os inibidores das alfa-glucosidases das vilosidades intestinais atrasam a absorção dos hidratos de carbono, bloqueando competitivamente as dissacaridases e dificultando a clivagem dos oligossacáridos em monossacáridos. Desta forma, reduzem as concentrações de insulina pós-prandial, atenuando a elevação

da glicemia pós-prandial. Também modificam a secreção dos peptídeos inibidor gástrico GI e *Glucagon-like 1*, cujo papel na acção da homeostase da glicose pelos inibidores das alfa-glucosidasases não é ainda muito claro.

A acarbose (ACARB) é um pseudotetrassacárido com grande afinidade para o receptor das alfa-glucosidasases na bordadura do intestino delgado, e que bloqueia de forma reversível a hidrólise enzimática dos polissacáridos atrasando a sua digestão.

O atraso na digestão dos oligossacáridos no intestino delgado aumenta o conteúdo de carboidratos no cólon, promovendo a fermentação bacteriana, com metabolização daqueles em ácidos gordos de cadeia curta, resultando em aumento da produção de gases com maior flatulência, desconforto abdominal, dores e eventual diarreia.

Pelo seu mecanismo de acção devem ser tomados 15 minutos antes das refeições e iniciados em baixa dose ao deitar, com titulação lenta de várias semanas, sendo a dose máxima determinada pelo grau dos efeitos acessórios gastrointestinais no doente até 300mg/dia.

São principalmente indicados na diabetes com hiperglicemias pós-prandiais moderadas (<180mg/dl) e com glicemias de jejum normais não controladas apenas pela dieta e exercício. Promovem uma descida da glicemia pós-prandial média de 54mg/dl e da HbA1c em 0,5-1,5%. Não alteram a secreção de glicose pelo que não provocam hipoglicemia e não apresentam interações medicamentosas clinicamente relevantes.¹¹

A acarbose demonstrou no estudo STOP-NIDDM (*Study TO Prevent Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) evitar a progressão para diabetes no grupo de risco de intolerantes à glicose oral, diminuindo, também, o risco relativo de doença cardiovascular.¹⁰

Não causando directamente hipoglicemia, estes fármacos exigem que se trate o doente em hipoglicemia (ex.: na

terapia combinada) com glicose oral.

Sensitizadores

A insulinoresistência é uma alteração metabólica predominante na maioria dos diabéticos e não se reduz ao metabolismo glucídico, atingindo a regulação de outros aspectos do metabolismo intermediário (ex: lipólise), implicando-a na patogénese da diabetes tipo 2 e da doença metabólica cardiovascular.¹¹

Biguanidas

Usadas (fenformina, buformina, metformina) desde os anos 50, foram progressivamente retiradas do mercado por aumento do risco de lactoacidose, restando actualmente apenas a metformina. A experiência de longos anos veio a ser completada pelos resultados favoráveis obtidos no UKPDS, onde, para um mesmo controlo glicémico, obteve, no subgrupo dos obesos, redução significativa da mortalidade por diabetes e enfarte do miocárdio.⁵

A metformina apresenta vários efeitos metabólicos, alguns deles ainda não totalmente compreendidos, que lhe conferem benefícios para além do efeito sobre a glicose: a nível celular melhora a sensibilidade na sinalização via pós-receptor para a insulina. No fígado suprime a libertação hepática de glicose, diminui a sua utilização mediada pela insulina, o *turnover* esplâncnico da glicose e a utilização dos ácidos gordos livres (AGL). Melhora o perfil lipídico reduzindo os triglicéridos (TG), os AGL e os LDL-colesterol, aumentando ligeiramente os HDL. A metformina diminui as necessidades de insulina endógena e exógena e reduz as suas concentrações plasmáticas. A nível vascular, diminui os níveis do inibidor do activador do plasminogénico (PAI1), aumenta a fibrinólise e melhora a função endotelial.

A metformina diminui as concentrações plasmáticas de glicose sem causar hipoglicemia, pois não estimula a célula beta pancreática, sendo habitual

uma descida ligeira das concentrações de jejum de insulina. A sua acção predominante é na redução do excesso de produção hepática de glicose (acção inibidora sobre a neoglicogénese e glicogénólise) assim como na redução da oxidação dos AGL e redução dos TG circulantes. De forma geral os seus efeitos resultam na redução da insulinoresistência e do efeito tóxico da hiperglicemia (glucotoxicidade) e dos AGL (lipotoxicidade) na diabetes tipo 2.

A metformina é uma biguanida hidrofílica estável, absorvida rapidamente e eliminada por via renal ao fim de 12h, pelo que a insuficiência renal se torna uma contra-indicação (deve ser usada com cautela a partir de valores de *clearance* de creatinina de 60ml/min, devendo ser interrompida em valores abaixo de 40ml/min).

A terapêutica com metformina reduz a glicemia de jejum em 70mg/dl e a HbA1c em 1,5-2% nas pessoas com diabetes¹². O seu efeito é dependente da existência de alguma insulina endógena, independente do peso e da duração da diabetes e não provoca hipoglicemia directamente, nem aumento de peso. Terapêutica de escolha na diabetes tipo 2 do diabético com excesso de peso ou obeso, pode ser igualmente efectiva nos normoponderais.

Deve ser iniciada em doses baixas (500 mg), de início ao deitar, com titulação lenta de semanas para evitar os efeitos acessórios gastro-intestinais. A dose máxima efectiva é de 2 g sendo a dose máxima absoluta de 3 g¹³. Durante o tratamento prolongado deve vigiar-se as funções hepática, cardíaca e renal para evitar o perigo de lactoacidose que, apesar de não elevado, é maior nos doentes debilitados com alterações mais graves daquelas.¹⁴

Tiazolidionas

As TZD, cuja acção foi descrita no início das décadas de 80, melhoram a sensibilidade à insulina através de acções

moduladoras na regulação da transcrição de genes insulino-sensibilizadores, resultante da estimulação do receptor nuclear do proliferador activado gama (PPAR γ), dos quais são agonistas sintéticos potentes. Muitos dos genes activados ou suprimidos pelas TZD estão envolvidos no metabolismo dos lípidos e dos hidratos de carbono. A estimulação dos PPAR γ pelas TZD promove a diferenciação dos pre-adipócitos e a consequente lipogénese, efeito que promove ou aumenta os efeitos locais da insulina e reduz a concentração e circulação dos ácidos gordos não esterificados, através da sua captação celular. As TZD reduzem a produção e actividade do factor necrosante tumoral- α do adipócito, implicado na insulino-resistência aumentam a captação periférica de glucose via transportador-4 da glucose no músculo esquelético. A redução dos níveis plasmáticos de insulina e dos triglicéridos circulantes são mecanismos adicionais na melhoria da sensibilidade à acção da insulina também verificados durante a utilização das TZD, que, tal como a metformina, necessitam da presença daquela para promover um efeito anti-hiperglicémico significativo.

As TZD, tanto a rosiglitazona quanto a pioglitazona, são rapidamente absorvidas (ligeiramente atrasadas pela ingestão de alimentos) e metabolizadas pelo fígado, sendo os seus metabolitos maioritariamente excretados pela biliar, não interferindo de forma significativa no metabolismo de outras drogas. Podem ser usadas em monoterapia ou em terapia combinada com a metformina e/ou sulfonilureias. A resposta terapêutica apresenta variabilidade pessoal mas tem o seu efeito máximo por volta das 12 semanas. A terapêutica com as TZD reduz a glicemia de jejum em 30-40mg/dl e a HbA1c em 0,5-1,5% nas pessoas com diabetes.¹⁵ A rosiglitazona pode causar ligeiro aumento em ambas LDL e HDL-colesterol sem alteração significativa dos *ratios* LDL: HDL e T:HDL,

QUADRO III

TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA ORAL

Designação Genérica	Nome comercial	Duração de acção	Excreção	Dose diária (RCM)	Diminuição da Gij	Diminuição da HbA1c	Custo
SEGRETAGOGOS							
Sulfonilureias							
1ª GERAÇÃO							
Tolbutamida	Rastinon®	12h	R100%	500-2000	36-72 mg/dl	1,5-2%	+
Clorpropamida	Diabinese®	24h	R90%	100-500	36-72 mg/dl	1,5-2%	+
2ª GERAÇÃO							
Glibenclamida (Gliburida)	Daonil® Euglucon®	24h	R50% B50%	2,5-15	36-72 mg/dl	1,5-2%	+
Glipizida	Glibinese® Minidiab®	10/16h	R80% B20%	2,5-20	36-72 mg/dl	1,5-2%	+
Gliborunida	Glutrid®	16/24h	R70% B30%		36-72 mg/dl	1,5-2%	+
Gliclazida	Diamicon®	12h	R70%	40-320	36-72 mg/dl	1,5-2%	+
	DiamiconLM30®	24h**	B30%	30-120			++
Gliquidona	Glurenor®	12/16h	R5% B95%	15-180	36-72 mg/dl	1,5-2%	+
Glimepiride	Amaryl®	24h	R50%	1-6	36-72 mg/dl	1,5-2%	+
	Glimial®		B50%				
	Diapirid®						
Metaglinidas							
Nateglinide	Starlix®	12h	B 100%	60-120 mg/dl	36-72 mg/dl	1,5-2%	++
INIBIDORES DA ABSORÇÃO DE GLUCOSE							
Inibidores da Alfa-Glucosidase							
Acarbose	Glucobay 50 e 100®	3-6h	R10% F90%	50-300	Gpp 20/54 mg/dl	0,5-1,5%	++
SENSITIZADORES							
Biguanidas							
Metformina	Glucophage 500®	12h	R	500-3000	60-70 mg/dl	1,5-2%	+
	Stagid®						
	Risidon 850®						
	Risidon1000®						
Tiazolidionas							
Rosiglitazone	Avandia®	24h	R B	2-8	35-40 mg/dl	0,5-1,5%	+++
Pioglitazone	Actos®	24h	R B	15-45	35-40 mg/dl	0,5-1,5%	+++

enquanto a pioglitazona não parece ter grande efeito sobre o colesterol total e parece reduzir os triglicéridos circulantes. Ambas TZD reduzem a proporção das LDL de pequenas bolhas e baixa densidade muito aterogénicas. A distri-

buição da gordura corporal parece ser alterada com aumento da gordura subcutânea por depósitos de pequenos adipócitos insulino-sensíveis e diminuição da gordura visceral. Para além destas acções as TZD também reduzem ligei-

ramente a pressão arterial, promovem a fibrinólise e melhoram a função endotelial. Estas acções das TZD parecem ter importância na redução das complicações macrovasculares da diabetes¹⁶ e no atraso do declínio da célula beta pancreática.¹⁷

Um aumento de peso de 1-4 kg de média pode ser observado, na terapêutica com TZDs, estabilizando aos 6-12M. A ocorrência de edema pode agravar em indivíduos mais susceptíveis, uma insuficiência cardíaca subjacente, pelo que, naqueles, deve ser dado com monitorização cuidada ou evitado o seu uso. Pode ocorrer uma anemia com diminuição média de 1 g de hemoglobina.

Devido ao seu elevado custo e à necessidade de monitorização da função hepática e cardíaca, estes medicamentos não surgem como primeira linha, apesar de, paradoxalmente, serem mais efectivos quando usados como tal nos recém-diagnosticados.¹⁸

Terapia Combinada

Grande parte das pessoas com diabetes não alcança os objectivos terapêuticos apenas com o regime alimentar e exercício adequados associados a um fármaco em monoterapia.

A maioria dos factores que influenciam o metabolismo da glicose (secreção de insulina, balanço de glicose hepática e captação e utilização periférica de glicose) encontra-se alterada em grau variável na diabetes tipo 2. Havendo evidência clínica objectiva não só da necessidade de obter um controlo metabólico de HbA1c < 7% para evitar as complicações crónicas da diabetes como da dificuldade de o obter com qualquer fármaco em monoterapia, a utilização das acções complementares de dois ou mais agentes anti-hiperglicémiantes surge como lógica. A maioria das combinações dos agentes orais já foi estudada e resultou em reduções de HbA1c adicionais,¹³ devendo combinar-se dois agen-

tes com acções complementares.

A combinação dos inibidores da alfa-glucosidase, como a acarbose com segretagogos ou insulino-sensitizadores é útil quando se pretendem efeitos adicionais sobretudo na redução da glicemia pós-prandial. As TZD e metformina melhoram a sensibilidade à insulina por diferentes mecanismos e parecem actuar primariamente em diferentes órgãos (a biguanida no fígado e as TZD no músculo esquelético). A associação de metformina a segretagogos (sulfonilureias e metaglinidas) melhora a insulina de jejum e pós-prandial. No entanto todas estas combinações perdem efectividade à medida que a célula beta diminui a sua produção interna pois só funcionam na presença de insulina. Quando a terapêutica oral combinada alcança a dose máxima eficaz e o controlo não consegue manter-se há, então, a necessidade de ponderar a associação de insulina exógena, para poupar a função da célula beta mantendo alguma produção basal, quer na situação de grande insulinoresistência (geralmente nos indivíduos obesos) ou na depleção progressiva.

Cerca de 5-10% dos adultos com diabetes, geralmente magros, irão desenvolver uma diabetes tipo 1 com necessidade de insulinoterapia ao fim de 5-7 anos, apesar de, na altura do diagnóstico, aparentarem uma diabetes tipo 2.

A insulinoresistência pode ter suspeita clínica (obesidade central, acantose nigricans, hipertensão, elevação dos triglicéridos plasmáticos e redução das HDL-colesterol) e, caso se ache mesmo necessário, pode ser comprovada pela determinação do peptído C plasmático em jejum e após sobrecarga (a determinação da insulinémia é mais onerosa e deve ser guardada para investigação ou em casos muito especiais).

A maioria dos antidiabéticos orais alcança o seu efeito máximo a dois terços da dose prescrita pelo fabricante e quando um não consegue baixar a gli-

cemia para o valor alvo, raramente a alteração para outro apresenta algum benefício. A associação de fármacos, combinando agentes com ações complementares, resultará numa melhoria dos valores de HbA1c.

A utilização de três ou mais agentes, apesar de apelativa, tem pouca evidência clínica que a valide, sendo que a associação de um terceiro agente oral raramente reduz a HbA1c < 7% se na altura o controlo for >8%.¹⁹

Recomendações:²⁰

Iniciar apenas a terapia farmacológica após verificação de que as medidas de regime alimentar e exercício não foram suficientes para manter os níveis de glicose, mantendo-as durante todo o período terapêutico e monitorizando a resposta cada 2 a 6M.

Iniciar com metformina, a não ser que haja evidência de insuficiência renal, titulando a dose lentamente durante semanas (iniciando à noite) para evitar os efeitos secundários gastrointestinais.

Iniciar as sulfonilureias quando a metformina não consegue controlar as concentrações de glicemia dentro dos valores desejados. Escolha um fármaco de menor custo e vigie se a hipoglicemia for um problema. Inicie autovigilância e promova o autocontrolo contra as hipoglicemias. As sulfonilureias de dose única devem ser equacionadas. Os segretagogos de curta duração podem ser uma opção nas pessoas com estilos de vida muito variáveis.

Iniciar TZD quando as concentrações de glicose não forem controladas em associação com metformina, com sulfonilureia (quando houver intolerância à biguanida) ou mesmo com ambas. Vigiar a probabilidade de agravamento de insuficiência cardíaca prévia e o desenvolvimento de edema.

Iniciar os inibidores das alfa-glucosidases, quer em associação, quer nos que apresentem intolerância a outras

terapêuticas.

Aumentar as doses lentamente e associar outro agente até que se obtenham as glicemias alvo. Considerar que o grau de deterioração sugere a necessidade de insulino terapia precoce.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Portugal. Ministério da Saúde. Departamento de Estudos e Planeamento da Saúde. Inquérito Nacional de Saúde. Lisboa: DEPS; 2000.
2. Kumari M, Head J, Marmot M. Prospective study of social and other risk factors for incidence of type 2 diabetes in the Whitehall II study. *Arch Intern Med* 2004 Sep 27; 164 (17): 1873-80.
3. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 2nd ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2003.
4. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998 Sep 12; 352 (9131): 837-53.
5. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen JV, Parving HH, Pederson O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003 Jan 30; 348 (5): 383-93.
6. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005; 65 (3): 385-411.
7. Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, El-Kebbi IM. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2001 Jul 9; 161 (13): 1653-9.
8. Lebovitz HE, Melander A. Sulphonylureas: Basic aspects and clinical uses. In: De Fronzo RA, Ferrarini E, Keen H, Zimmet P (editors). *International Textbook of Diabetes Mellitus*, 3rd ed. Colchester: Wiley; 2004. p. 1028-35.
9. Koski RR. Oral antidiabetic agents: a comparative review. *J Pharm Pract* 2004; 17(1): 39-48.
10. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for the prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002 Jun 15; 359 (9323): 2072-7.
11. Krentz AJ. Insulin resistance. Oxford: Blackwell Science; 2002.

12. Cusi K, DeFronzo R. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetes Reviews* 1998; 6 (2): 89-131.
13. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA* 2002 Jan 16; 287 (3): 363-72.
14. Koski RR. Oral antidiabetic agents: a comparative review. *J Pharm Pract* 2004; 17 (1) 39-48.
15. Yki-Jarvinen H. Thiazolidiones. *N Eng J Med* 2004 Sep 9; 351 (11): 1106-18.
16. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdman E, Benedetti MM, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005 Oct 8; 366 (9493): 1279-89.
17. Bell DS. Beta-cell rejuvenation with thiazolidiones. *Am J Med* 2003 Dec 8; 115 Suppl 8A: 20S-23S.
18. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study: the Pioglitazone 001 Study group. *Diabetes Care* 2000 Nov; 23 (11): 1605-11.
19. Lebovitz HE. *Therapy for diabetes mellitus and related disorders*. Alexandria (VA): American Diabetes Association; 2004.
20. International Diabetes Federation Task Force. *Clinical Guidelines for type 2 diabetes*. Brussels: International Diabetes Federation; 2005.