

# Terapêutica não insulínica da Diabetes Mellitus: mais valias...

## *Non insulinic therapy of type 2 Diabetes: the more valuable worth...*

Carla Silva, Zélia Lopes, J.A. Freire Soares

### Resumo

A diabetes mellitus (DM) é uma doença crónica de prevalência crescente. O arsenal terapêutico disponível para tratamento desta doença tem aumentado significativamente na última década, o que se traduz na prática clínica por um maior número de opções terapêuticas e pela necessidade de se tomar decisões cada vez mais complexas. Os autores apresentam uma revisão do mecanismo de acção, efeitos adversos, contra-indicações, eficácia e mais valias de cada classe de fármacos.

Palavras chave: inibidor da  $\alpha$ - glicosidase, secretogogos, biguanidas, tiazolidinedionas, miméticos das incretinas, inibidores da DPP-4.

### Abstract

*Diabetes mellitus is a chronic disease that is increasing in prevalence worldwide.*

*The pharmacological agents available for the treatment of the disease have increased significantly in the last decade, which means a lot of therapeutic options but also complex decisions.*

*In this review the authors evaluate the mechanism of action, side effects, efficacy and advantages of each class of agents.*

*Key words:  $\alpha$ - glycosidase inhibitors, secretogogues, biguanides, thiazolidinediones, incretin mimetics, DPPIV inhibitors.*

### INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) designa um grupo de distúrbios metabólicos que partilham um fenótipo comum: hiperglicemia. As etiologias subjacentes a este processo são várias resultando da interacção de factores genéticos e ambientais. A desregulação metabólica secundária à hiperglicemia sustentada causa aumento progressivo da resistência à acção da insulina nos tecidos periféricos e estimulação da neoglicogénese hepática, efeitos que induzem alterações fisiopatológicas em múltiplos órgãos e sistemas. Deste processo resulta o aparecimento de complicações tardias que implicam importantes compromissos da qualidade de vida e sobrevida dos doentes, para além de custos socio-económicos elevados, impondo um pesado fardo aos indivíduos e à sociedade. Com uma prevalência e incidência crescentes, continuará a ser uma das principais causas de morbilidade e mortalidade.

### FISIOPATOLOGIA DA DIABETES MELLITUS TIPO 2

A DM tipo 2 (DM2) é um distúrbio metabólico caracterizado por dois defeitos major que se completam e potenciam: diminuição da secreção de insulina pela células  $\beta$  do pâncreas e resistência à insulina nos tecidos periféricos (músculo, fígado e tecido adiposo), resultando na incapacidade de utilizar a glicose.

Vários factores parecem contribuir para a sua génese: factores genéticos, outras patologias associadas – hipertensão arterial, dislipidemia, excesso de tecido adiposo visceral – assim como factores endovasculares – estimulação da agregação plaquetária, activação da inflamação vascular, disfunção endotelial e aterosclerose prematura. Os mecanismos moleculares indutores da insulinoresistência não estão completamente definidos. Múltiplos defeitos nos processos de sinalização de receptores transmembranares e /ou intracelulares dos vários órgãos e sistemas, fundamentam a base molecular destes eventos, gerando no seu conjunto um ambiente de glicotoxicidade nefasto, e ele próprio auto-potenciador.<sup>1</sup>

A célula  $\beta$  responde à elevação sustentada dos valores de glicemia com estado de hiperinsulinemia permanente, o que a longo prazo induz a sua falência funcional. A doença resulta assim da acção conjugada de um ambiente de glicotoxicidade, lipotoxicidade e

---

Departamento de Medicina – Serviço de Medicina Interna  
Centro Hospitalar Tâmega e Sousa, EPE – Unidade Padre Américo  
Recebido para publicação a 20.10.08  
Aceite para publicação a 10.04.09

inflamação crónica, associada a uma base genética.

O diagnóstico da DM2 frequentemente é feito, apenas anos ou décadas após o início da insulino-resistência, numa fase tardia da evolução da doença, quando em cerca de metade dos casos, já existem complicações micro e macrovasculares adstritas à própria doença.

Inúmeros estudos comprovaram que a prevenção das complicações se consegue apenas com um controlo glicémico adequado. Em particular, a investigação do *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)* mostrou que a redução de apenas 1 % no valor de hemoglobina glicosilada (Hb A1c) se associa à redução de risco de complicações macro ou microvasculares de 21%.<sup>2</sup> Por outro lado a *American Diabetes Association (ADA)* considera que valores da Hb A1c superiores a 7% favorecem o aparecimento destas complicações, pelo que recomendam como objectivo terapêutico atingir e manter valores mais baixos.<sup>3</sup>

### ANTI-DIABÉTICOS ORAIS

A terapêutica inicial da DM2 inclui para além da instituição de um plano nutricional adequado, um programa de exercício físico regular e a instituição de tratamento medicamentoso em fases cada vez mais precoces.

O arsenal terapêutico disponível é múltiplo e variado, permitindo actuar nas várias fases da disglucemia. Os avanços na terapêutica da DM2 têm mantido grande entusiasmo pelos agentes de administração oral que actuam nos diferentes processos patológicos subjacentes à doença.

As classes terapêuticas de anti-diabéticos orais disponíveis incluem: inibidores da  $\alpha$  – glicosidase, secretogogos, biguanidas, tiazolidinedionas e agonistas dos receptores PPAR  $\alpha/\gamma$ .

### Inibidores da $\alpha$ -glicosilase

Os inibidores da  $\alpha$ -glicosidase estão disponíveis desde 1990, sendo a acarbose em Portugal o seu único representante. A acarbose não actua em nenhum mecanismo fisiopatológico específico da diabetes. Exerce a sua acção inibindo competitivamente a  $\alpha$  – glicosilase da bordadura em escova dos enterócitos, enzima que degrada os oligossacarídeos e dissacarídeos em monossacarídeos, forma sob a qual são absorvidos a partir do lúmen intestinal. Desta forma atrasa e reduz a absorção de monossacarídeos para a corrente sanguínea,

diminuído os níveis de glicemia pós-prandial. O seu efeito é predominantemente entérico e é dependente do aporte glicémico, pelo que não induz aparecimento de hipoglicemias. Reduz o valor da Hb A1c entre 0,5%-1,0% traduzindo uma eficácia manifestamente inferior à maioria dos anti-diabéticos orais.<sup>4</sup>

O uso dos inibidores da  $\alpha$  – glicosilase está preconizado em terapêutica combinada, para indivíduos diabéticos com valores elevados de glicemia pós – prandial, potenciando o efeito de outros fármacos.

Dada a sua acção se exercer a nível intestinal podem propiciar o aparecimento de distúrbios gastrointestinais em cerca de 20% dos doentes (flatulência, desconforto abdominal, diarreia e enfiamento), efeitos que são minimizados com a administração em doses baixas, gradualmente tituladas. A sua utilização está contraindicada na presença de doença inflamatória intestinal, cólon irritável, assim como nas insuficiências renal e/ou, hepática moderadas a graves.

### Secretogogos

Os secretogogos incluem as sulfonilureias e as biguanidas e estão disponíveis desde 1955 e 1998, respectivamente. Este tipo de anti-diabéticos actua sobre os mecanismos insulinossecretores que libertam a insulina endógena, partilhando o mesmo mecanismo de acção, apenas diferindo no local de acoplamento ao receptor.

As sulfonilureias activam o canal ATP – sensível ao  $K^+$  da célula  $\beta$ . A sua ligação ao receptor SUR1 da proteína transmembrana tetramérica encerra-o, impedindo o efluxo de potássio e estimulando o influxo de cálcio, o que permite a exocitose das vesículas de insulina pré-formadas.

As sulfonilureias exercem a sua capacidade insulinossecretores de uma forma independente do valor de glicemia sérica, pelo que facilmente induzem hipoglicemias, não interferindo, no entanto, na sensibilidade periférica dos tecidos à insulina. Estão preconizados como terapêutica de primeira linha para indivíduos não obesos, a quem foi feito diagnóstico recente de DM2 e que demonstram ainda capacidade de produção de insulina residual. Permitem reduzir o valor da Hb A1c para valores entre 1,0 – 1,5%. O seu processo de metabolização é hepático e o processo de eliminação é predominantemente renal, pelo que devem ser evitados em doentes com insuficiência hepática moderada a grave e estão contraindicadas na insuficiência renal grave. A segunda geração destes

fármacos demonstra melhor perfil de segurança, de farmacocinética e menos efeitos adversos, em relação aos fármacos da 1ª geração.

As metiglinidas estimulam o receptor transmembranar SUR-1, no seu lócus benzotínico promovendo a exocitose dos grânulos de insulina pelo mesmo mecanismo das sulfunilureias. *Repaglinida* e *nateglinida* estão comercializadas desde 1998 e 2001, respectivamente.

As metiglinidas têm um início de acção mais rápido na sensibilização do receptor, mas uma semi-vida de acção mais curta que as sulfunilureias, do que resulta uma libertação mais fugaz dos grânulos de insulina e conseqüentemente um menor risco de hipoglicemia. Esta característica permite fácil adaptação aos horários das refeições, sendo por isso adequada a sua administração após a alimentação de acordo com a quantidade de alimentos ingeridos. A sua eficácia está demonstrada no controlo da glicemia inter e pós – prandial, reduzindo a Hb A1c entre 0,5 – 1,0%.<sup>5</sup>

A eficácia dos secretogogos é efêmera, pois induzem gradualmente a falência da célula  $\beta$  e a sua conseqüente ineficácia.<sup>6</sup> Também não lhes foi reconhecido qualquer benefício na prevenção de eventos cardiovasculares, atribuindo este facto provavelmente à hiperinsulinemia sustentada que induzem, a que se associa frequentemente o aumento de peso corporal. Sugerem mesmo aumento do risco para ocorrência de eventos, referenciando uma acção nefasta sobre o miocárdio no contexto de isquémia. O UKPDS evidenciou uma redução das complicações microvasculares mas não comprovou benefício em nenhum dos parâmetros cardiovasculares avaliados – mortalidade e prevenção de complicações macrovasculares.<sup>2</sup>

### Biguanidas

Nos anos 20 e 30, foram usados os derivados da guanidina, os precursores das biguanidas, no tratamento da DM2, porém com imensos efeitos laterais adversos. As biguanidas, sintetizadas em 1929, foram introduzidas como anti-diabéticos entre 1957 e 1959. Persistiu apenas a metformina, depois de décadas de experiência e de avaliação de perfil de segurança, onde se comprovou a sua capacidade de reduzir a gluconeogénese hepática, a absorção da glicose intestinal e da insulinoresistência periférica.<sup>7</sup>

A metformina activa a proteína cinase monofosfato (AMPK) hepática e muscular, induzindo a inibição da acetil-coenzima A carboxilase e promovendo a

oxidação dos ácidos gordos. A inibição concomitante do factor de transcrição SREBP-1 permite ainda reduzir a expressão de enzimas lipogénicas, a síntese de triglicerídeos e esteatose hepática. Exercem também uma acção sensibilizadora dos transportadores intracelulares de insulina.

Estes mecanismos traduzem-se num controlo glicémico capaz de reduzir valores da Hb A1c entre 1,0-2,0% do valor pré- tratamento, através de um efeito glicose dependente, promovendo a estabilização / perda de peso, a melhoria do perfil lipídico e a redução dos factores prótrombóticos. Estas particularidades permitiram o reconhecimento no trabalho UKPDS da sua indicação quer no controlo da síndrome metabólico quer na redução do risco cardiovascular.<sup>8</sup>

Apesar de bom perfil de tolerabilidade podem ocorrer efeitos adversos, particularmente gastrointestinais em cerca de 15% dos doentes, por redução da absorção de glicose intestinal (flatulência, desconforto abdominal, diarreia, afrontamento), efeitos que revertem com o uso de doses tituladas progressivamente crescentes.<sup>9</sup>

A possibilidade de ocorrência de acidose láctica é um efeito limitante particularmente quando associado a situações que a induzem e potenciam, razão pela qual o seu uso está contra-indicado em indivíduos com insuficiência renal (clearance creatinina <60 ml/min), insuficiência hepática ou cardíaca, quadros infecciosos graves e etilismo crónico.<sup>10,11</sup> A metformina não é um fármaco insulinosecretor pelo que o risco de hipoglicemia praticamente não existe se usado em monoterapia.

Poucos são os estudos de seguimento suficientemente longos que nos permitam comparar a metformina com os outros fármacos (novas sulfunilureias, meglitinidas ou glitazonas). No entanto, existe alguma evidência que a metformina demonstra melhores resultados sobre a glicemia, peso corporal, perfil lipídico e tensão arterial diastólica, particularmente em doentes com elevados índices de massa corporal.<sup>12</sup> O seu uso é recomendado em primeira linha para indivíduos obesos com comprovada insulinoresistência, assim como no tratamento da DM tipo 1 (DM1) e DM2 associada à insulino-terapia, servindo-se do seu efeito “insulino sensibilizante” e desta forma reduzindo as necessidades insulínicas.

### Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas, disponibilizadas desde 2000,

são conhecidas como “sensibilizadores externos”, por reduzirem os níveis de glicemia potenciando a sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina, não sendo evidente qualquer capacidade insulinosecretora. Estes fármacos funcionam como ligandos sintéticos dos receptores nucleares *PPAR*  $\gamma$  (*peroxisome proliferator - activated receptor*  $\gamma$ ) dos adipócitos, células miocárdicas, células musculares esqueléticas e dos hepatócitos, que activam regiões específicas do ADN. A sua acção induz a expressão de genes do metabolismo dos carboidratos e lípidos, a síntese de factores de transcrição e a estimulação da diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos. Destes efeitos resultam o catabolismo dos triglicerídeos séricos e a redução da quantidade de ácidos gordos livres, factos que promovem indirectamente a utilização de glicose pelas células.<sup>13</sup> O processo de diferenciação adipocitária promove a redistribuição do tecido adiposo visceral para o tecido celular subcutâneo, contrariando a tendência de obesidade visceral.

As tiazolidinedionas mostram grande eficácia no controlo da hiperglicemia, reduzindo a HgA1c em 1,0-1,5%, através de um efeito glicose dependente.<sup>14</sup> Para além da sua acção hipoglicemiante e estabilizadora do perfil lipídico, as tiazolidinedionas interferem em muitos outros processos metabólicos promovendo redução da excreção urinária de albumina, dos valores de tensão arterial; demonstrando ainda algum efeito anti-trombótico, promovendo fibrinólise.<sup>15</sup>

O processo de metabolização das tiazolidinedionas ocorre predominantemente no fígado, ao nível dos citocromo P 450, o que contra-indica o seu uso em indivíduos com insuficiência hepática. A sua utilização num regime terapêutico exige doseamento regular dos marcadores de citólise hepática, devendo esta ser descontinuado se se verificar elevação dos valores de transaminases para níveis três vezes superior do normal.<sup>16,17</sup> No entanto estes fármacos demonstram relativa segurança nos doentes com insuficiência renal.

Da experiência clínica verificou-se a propensão destes fármacos em promover diminuição da excreção renal de sódio e água, com consequente sobrecarga hídrica e tendência para formação de edemas periféricos, factores que potenciam o risco de uma descompensação cardíaca em indivíduos susceptíveis. Este facto é ainda mais evidente quando associada a outros anti-diabéticos, pelo que o seu uso está contra-indicado em indivíduos com insuficiência cardíaca classe II-IV da NYHA.<sup>18,19</sup>

A avaliação farmacodinâmica e a investigação histológica da acção das tiazolidinedionas estiveram na origem de um novo conceito: preservação funcional da célula  $\beta$  pancreática, ao qual se associou mais tarde o de indução da neogénese das células endócrinas. Estas características pela sua importância e valia passaram a ser considerados e invocados na valorização da sua aplicação clínica, embora sejam ainda objecto de investigação. Neste contexto, foram sendo identificados marcadores de avaliação do grau de funcionalidade e quantificação da massa celular, nomeadamente os níveis de insulina sérica, *HOMA-S* (*homeostasis model assessment*) como marcadores de secreção pancreática, assim como o peptideo- C e percursores moleculares da insulina (fracções 32 e 33 da pró insulina), como indicadores de função das células  $\beta$ .<sup>20</sup> A redução dos níveis de péptido-C, dos percursores moleculares da insulina e dos níveis de insulina sérica objectivada com o uso destes fármacos, revela a capacidade de rentabilização da insulina disponível, evitando a sobrestimulação das células  $\beta$  e desta forma promovendo a preservação celular. O estudo *PROactive* (*PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events*) demonstrou estes dados em relação à pioglitazona.<sup>21</sup> Da mesma forma se indiciou a capacidade da rosiglitazona em inibir a apoptose, mantendo a proliferação celular. Desconhece-se, no entanto, se este efeito decorre de acção directa, por activação dos receptores *PPAR*  $\gamma$  das células pancreáticas ou indirectamente pela normalização dos parâmetros metabólicos e consequente redução das necessidades insulínicas.<sup>22</sup>

### Agonistas dos receptores *PPAR* $\alpha/\gamma$

Os agonistas dos receptores *PPAR*  $\alpha/\gamma$  actuam, tal como as glitazonas nos receptores *PPAR*. A sua acção concomitante nos receptores  $\alpha$  e  $\gamma$ , produz uma redução da resistência à insulina, optimização do perfil lipídico e redução do peso corporal, característica não presente nas glitazonas. Os primeiros estudos realizados com estes fármacos documentaram diminuição do valor da Hb A1c entre 1,05-1,23%, bem como um decréscimo nos triglicerídeos, apolipoproteína B, do colesterol LDL e aumento no colesterol HDL.<sup>23,24</sup>

O uso clínico do *tezaglitazar* mostrou padrões de toxicidade hepática e renal, actuando ainda como inibidor da hematogénese, factos que comprometeram o seu uso clínico.<sup>25-26</sup> O *Muraglitazar* será o 1º desta nova classe de fármacos a ser comercializada, tendo revelado boa tolerância.<sup>27</sup>

**NOVAS PERSPECTIVAS, NOVOS FÁRMACOS**

A experiência clínica mostra que os diferentes grupos de fármacos disponíveis sendo eficazes, induzem em muitos casos não só efeitos adversos, que comprometem a sua tolerabilidade, mas também condicionam uma progressiva perda de eficácia, por não serem capazes de preservar o tecido endócrino pancreático, motivos que obrigam à necessidade de instituir terapêuticas combinadas e/ ou à administração de insulina exógena. Estes factores mantêm a constante necessidade de procura e instigam à criação de novas terapêuticas.

A investigação biomolecular e o conhecimento minucioso dos mecanismos fisiopatológicos da DM2 tem permitido identificar precursores, indutores e inibidores de todo este complexo processo metabólico, que permitiram a síntese por biologia molecular de miméticos, inibidores e modeladores genéticos e moleculares, com vista à criação de novos fármacos. Nos últimos anos foram desenhados e realizados diferentes estudos, alguns ainda a decorrer e em diferentes fases de desenvolvimento, que permitiram a introdução na prática clínica de novos fármacos. Outros tantos anti-diabéticos estão assim na forja de ensaios e estudos. Por representarem uma nova abordagem no tratamento da DM2 salientam-se: os miméticos das incretinas, inibidores da dipeptidil proteinase- IV (DPP-4) e os amilnomiméticos.

**Miméticos das incretinas**

As incretinas são hormonas peptídicas segregadas por células endócrinas do tracto gastrointestinal, estimuladas pela presença de alimentos no intestino delgado. O *GIP* (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) e *GLP-1* (*glucagon-like peptide-1*) são as duas hormonas incretínicas identificadas. A sua acção sobre as células  $\beta$  pancreáticas activa a adenilciclase, induzindo elevação dos níveis de AMPc e do cálcio intracelular e desencadeando a exocitose dos grânulos de insulina. Os estudos de desenvolvimento da aplicação clínica destes mecanismos fisiopatológicos incidiram em particular sobre o *GLP-1* por este ter revelado maior poder de acção.<sup>28</sup>

O efeito dos péptidos intestinais na secreção de insulina pós prandial, foi identificada após se ter constatado que a administração de um bólus de glicose oral provoca um aumento do nível de insulina superior ao que se obtinha pela administração endovenosa da mesma quantidade de glicose. Este efeito integrar-se-

ia na acção do “eixo enteroinsular”, ou seja a produção de insulina pós prandial estimulada directamente por neurotransmissores e pelas incretinas. Esta amplificação da resposta insulínica associada ao aporte de glicose oral, designou-se por “efeito da incretina”.

O *GLP-1* exerce o seu efeito em várias vertentes: permite secreção de insulina activa, desencadeia a transcrição dos genes indutores da sua síntese, inibe a secreção de glucagon, atrasa o esvaziamento gástrico, reduzindo desta forma a sensação de fome e a ingestão de alimentos.<sup>29</sup> Para além disso, mantêm a integridade funcional e induzem a proliferação das células  $\beta$ , suprimindo a sua apoptose.<sup>30-31</sup>

A grande barreira associada à utilização terapêutica destes compostos prende-se pela sua semi-vida muito curta após administração endovenosa, por serem rapidamente neutralizadas pela DPP-4 (dipeptidil peptidase IV) - peptidase transmembranar presente nas células linfocitárias T e B e de forma livre no plasma, que actua clivando resíduos de prolina.

A criação de substâncias miméticas e inibidoras da via do *GPL-1* tornou-se assim um objectivo.

A *exatinida* é um péptido de 39 aminoácidos, derivado da saliva do monstro Gila, que mimetiza a acção das incretinas (predominantemente *GPL-1*), sendo no entanto resistente à neutralização da DPP-4. É o primeiro de uma geração de anti-diabéticos injectáveis, com eficácia comprovada na homeostasia glicémica, promotor de sensibilidade à insulina e estabilizador do peso. A acção insulínica do *GLP-1* é glicodependente, sendo activado para valores de glicemia superiores a 5 mmol/l, o que lhe confere um baixo risco de hipoglicemia.<sup>32</sup> Reduz o valor da Hb A1c entre 0,7-1,1% e as suas características permitiram aprová-lo para terapêutica combinada com metformina e/ ou sulfonilureias. A sua capacidade de preservar e induzir proliferação das células  $\beta$ , bem como neogénese dos ilhéus pancreáticos a partir de células precursoras, em modelos in vitro e in vivo, conferiu-lhes desde logo uma mais valia.<sup>33</sup>

Disponíveis apenas há cerca de dois anos, a avaliação inicial da sua tolerabilidade e perfil de segurança, mostraram-se bastante aceitáveis, estando descrito como efeitos indesejáveis apenas maior incidência de náuseas na fase inicial do tratamento, que regridem espontaneamente com a sua manutenção.

A avaliação dos resultados às 82 semanas de terapêutica mostra redução dos níveis da Hb A1c em cerca de 48% dos pacientes para valores inferiores a

7%, com controlo glicémico sustentado nos resultados preliminares. Foi ainda evidente a redução progressiva do peso corporal ( $-4,4\% \pm 0,3\text{Kg}$ ).<sup>34</sup> O seu uso está contra-indicado em doentes com insuficiência renal crónica terminal (clearance creatinina  $<30\text{ mL/min}$ ).<sup>35</sup>

A *liraglutida* é também um análogo do GLP-1, desempenhando muitas das acções endógenas desta incretina: reduz hiperglicemia em jejum e pós prandial, suprime a produção de glucagon. Um dos estudos de fase 2 mostrou redução da Hb A1c de 0,8%, quando comparado com placebo.<sup>34</sup>

### Inibidores da DPP-4

A *sitagliptina*, *saxagliptina* e *vidagliptina*, são os inibidores da enzima proteolítica (DPP-4). A sua acção induz o aumento dos níveis de GLP-1 e a consequente redução dos picos de glicemia pós-prandial, inibem o glucagon e a produção hepática de glicose. Da mesma forma, promovem o processo de regeneração celular, de diferenciação e a neogénese das células  $\beta$  pancreáticas. O tratamento com sitagliptina permite um incremento no ratio pró-insulina/ insulina e da capacidade da célula  $\beta$  de produzir esta hormona.<sup>36</sup> No entanto, não mostraram qualquer efeito na redução do peso corporal ou da insulinoresistência, ao contrário dos miméticos das incretinas. Permitem alcançar reduções do valor da Hb A1c em cerca de 0,7-1,1%, acarretando também baixo risco de hipoglicemia. Os sintomas gastrointestinais são, também os efeitos adversos mais vezes apontados (atraso no esvaziamento gástrico, náuseas e vômitos).

Podem ser associados às biguanidas, sulfonilureias ou tiazolidinedionas. O uso simultâneo com outros compostos que apresentam mecanismos de acção complementares é sem dúvida uma mais valia. A neutralidade em relação ao peso corporal e o baixo risco de induzir hipoglicemia parece atractivo neste contexto. O conceito de preservação e regeneração das células pancreáticas inerente a estes fármacos, poderá vir a indicá-los em terapêuticas de primeira linha ainda numa fase precoce da doença, mantendo o tecido celular num nível de funcionalidade tão longo quanto possível.<sup>37</sup> No entanto, estabelecer a sua prioridade na linha de terapêutica, está dependente de estudos a longo prazo que permitam avaliar a durabilidade do controlo glicémico e a sua real eficácia na preservação da funcionalidade celular.

### Amilnomiméticos

A amilina pode ser referida como “irmã gémea” da insulina, pelo facto de serem segregadas conjuntamente em resposta ao estímulo hiperglicémico. A redução desta hormona está patente também nos doentes insulinoquentes, quer na DM1 quer na DM2, com células  $\beta$  disfuncionantes. A acção destas duas hormonas é complementar, cabendo à amilina a função de modular a velocidade de influxo de glicose para o interior da célula no período pós prandial, a supressão da produção de glucagon e lentificação do esvaziamento gástrico, aumentando a sensação de saciedade. A reposição da amilina permite melhor controlo da glicemia pós prandial.

O *pramlintide* é um análogo sintético da amilina, produzindo os mesmos efeitos fisiológicos e de forma equipotente, mas ao contrário da hormona endógena não tem propensão para agregação em partículas insolúveis. Têm um efeito anti-hiperglicémico e não hipoglicemiante, reduzindo os valores de glicemia pós prandial para intervalos considerados fisiológicos. O pramlintide favorece a redução do peso corporal de forma proporcional ao índice de massa corporal (IMC), mantendo estabilidade em indivíduos com baixos índices, mesmo sob efeito concomitante de plano de restrição alimentar e prática de exercício físico regular. A sua eficácia permite uma diminuição do valor da Hb A1c em 0,3-0,6 %. Está indicado como terapêutica adjuvante em doentes insulino-tratados (conjuntamente com a insulina administrada à refeição), associada ou não com sulfonilureias e/ou metformina.<sup>38</sup>

Os eventos hipoglicémicos, embora raros, podem ocorrer nas primeiras 4- 6 semanas de terapêutica, particularmente nos doentes DM1, coincidindo com a fase de maior intolerabilidade ao fármaco e com o aparecimento de efeitos adversos (náuseas, vômitos, anorexia).

A reposição da hormona amilina através do seu análogo às refeições, como adjuvante de terapêutica insulínica, melhora o perfil glicémico e reduz o peso corporal, sem necessidade de incremento da dose de insulino-terapia, através de mecanismos que se complementam.<sup>39</sup>

### UMA VERTENTE PRÁTICA...

O trabalho UKPDS, o mais longo estudo realizado com antidiabéticos orais, continua a ser um marco de referência nesta área. O estudo comparativo entre te-

rapêutica com metformina vs sulfunilureia vs insulina, decorreu durante 10,7 anos, tendo-se demonstrado que em todos os ramos se atingiu um melhor controlo glicémico com eficácias sobreponíveis entre as diversas classes de fármacos.<sup>40</sup> Quando comparado em relação à incidência de eventos vasculares, os doentes tratados com metformina obtiveram menor número de eventos que os grupos tratados com sulfunilureias ou com insulina, evidenciando-se diferenças significativas quer na mortalidade global quer na por enfarte do miocárdio.<sup>41</sup>

Um estudo comparativo em relação à eficácia e segurança dos anti-diabéticos (entre sulfunilureias de 2ª geração, biguanidas, tiazolidinedionas, meglitinidas e  $\alpha$ - glicosidase), reavaliando vários parâmetros intermediários -Hb A1c, perfil lipídico, peso e efeitos adversos -, concluiu que os grupos tratados com metformina e sulfunilureias mostravam maior vantagem. Para além disso beneficiavam de um menor custo, melhor documentação em estudos científicos e a longa experiência na prática clínica.<sup>42</sup> Baseados nestes critérios mostrou-se que a metformina é tão ou mais eficaz que os demais e as sulfunilureias de 2ª geração confirmaram o seu perfil de eficácia e segurança, aparte de um maior risco de hipoglicemia. As tiazolidinedionas são uma classe de fármacos única no tratamento da DM tipo2, actuando primordialmente no processo de insulinoresistência. Revelaram menor tendência para hipoglicemia e efeito benéfico no colesterol HDL, mas menor eficácia no controlo metabólico, aumento de peso e maior incidência de descompensação cardíaca.

O estudo *PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events)* evidenciou o benefício da pioglitazona na redução de vários factores de risco cardiovascular.<sup>43</sup> O mesmo resultou do estudo *RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes)*, em que também não se documentou aumento do risco cardiovascular da rosiglitazona, em relação à metformina ou às sulfunilureias.<sup>44</sup> A avaliação da acção dos vários fármacos em relação aos parâmetros cardíacos (mortalidade e morbidade), não evidencia diferença significativa entre eles, à excepção do maior risco de insuficiência cardíaca em doentes sob tiazolidinedionas.

No estudo *DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication)* a rosiglitazona mostrou benefícios na prevenção da progressão da doença, dados que foram corroborados

quando comparado este fármaco com metformina e gliburida, no estudo *ADOPT (Diabetes Outcome Progression Trial)*.<sup>45</sup> No entanto em todos persiste o efeito de classe, constatando-se o aumento de peso corporal por retenção hídrica e consequentemente maior incidência de insuficiência cardíaca, factores que a longo prazo comprometem a manutenção do tratamento. Os estudos clínicos mostram inequivocamente esta característica de forma transversal nos vários grupos de risco: pré- diabéticos, com ou sem patologia cardiovascular, em doentes diabéticos com clínica documentada de insuficiência cardíaca com ou sem alteração estrutural. No entanto, parece não se traduzir no aumento da mortalidade.<sup>19</sup> Assim, no contexto actual, a pioglitazona e rosiglitazona não devem ser considerados terapêuticas de primeira linha, estando indicados no tratamento da DM2, em monoterapia, nos doentes que não toleram a metformina ou se contra – indicada ou em terapêutica combinada com sulfunilureias e metformina.

O controlo do peso é uma faceta importante na gestão da diabetes mellitus. Várias classes de fármacos se associam ao aumento de peso corporal: secretogogos, tiazolidinedionas e a própria insulina. Apenas a metformina, miméticas das incretinas, os inibidores da DPP-4 e os da  $\alpha$ - glicosidase têm efeito estabilizador ou redutor do peso corporal, sendo este mais significativo, particularmente no caso da metformina, quando em terapêutica combinada com sulfunilureia ou insulina.<sup>46</sup>

O estudo *ADOPT* indicou ainda que mulheres sob terapêutica com rosiglitazona evidenciavam maior incidência de fracturas ósseas quando comparadas com o uso da metformina ou sulfunilureias.<sup>47</sup> Estes dados carecem ainda de confirmação. No entanto a evidência de que o descontrolo metabólico interfere de forma directa no equilíbrio hormonal é um dado cada vez mais veemente. A hiperinsulinemia resultante da insulinoresistência induz produção exagerada de testosterona e diminuiu a síntese de globulinas hepáticas, aumentando a concentração de testosterona sérica total e livre. A terapêutica com metformina reduz a hiperinsulinemia e os níveis de testosterona, aumentando os níveis de estradiol e permitindo reduzir hirsutismo, normalizar ciclos menstruais e induzir ovulação em doentes com síndrome de ovários poliquísticos. As glitazonas parecem também ter algum efeito benéfico nestes doentes.

A metformina persiste assim como tratamento de

primeira linha pelo seu perfil de segurança, eficácia e tolerabilidade, a longa experiência clínica acumulada, para além de um custo acessível. Os novos fármacos, sendo mais dispendiosos apresentam efeitos similares ou inferiores quer no que diz respeito ao controlo metabólico quer na incidência de complicações micro ou macrovasculares.<sup>12,42</sup>

Os anti-diabéticos orais quando usadas em associação permitem melhor controlo metabólico mas ao mesmo tempo despoletam maior incidência de efeitos adversos, excepto quando usados em doses baixas.<sup>42</sup>

São ainda escassos, inconclusivos e contraditórios, os estudos em relação aos novos fármacos. Denota-se maior consensualidade nos resultados em estudos efectuados em monoterapia, divergindo sobre múltiplas variáveis quando comparados em terapêuticas combinadas.

Os primeiros estudos demonstram que quando comparada a associação de sitagliptina vs glipizida a um regime de metformina em monoterapia em doentes DM2, se verificou uma redução da Hb A1c sobreponível nos dois ramos, após 52 semanas de tratamento. Para além disso a sitagliptina registou menor incidência de hipoglicemias e redução de peso (diferença de cerca de 2,5Kg) em relação à glipizida.<sup>(48)</sup>

A associação de sitagliptina com pioglitazona (vs sitagliptina e placebo), também mostrou melhoria do perfil glicémico, bem como aumento do ratio proinsulina/ insulina, no entanto em ambos os ramos do estudo se verificou aumento do peso.<sup>49</sup>

O tratamento de 24 semanas com tesaglitazar vs pioglitazona obteve os mesmos resultados no controlo metabólico, apenas se salientando elevação de creatinina sérica em doentes sob terapêutica com tesaglitazar, sendo este um efeito dose dependente.<sup>50</sup>

O lugar reservado a cada fármaco nas linhas de tratamento da diabetes mellitus depende ainda de um longo e afincado trabalho, que os estudos de investigação clínica aliados à evidência da experiência clínica irão estipular e definir. O conhecimento desta realidade permite-nos seleccionar criteriosamente para cada indivíduo o plano terapêutico que melhor se lhe adequa às características e particularidades que lhe são inerentes, particularmente o seu “fenótipo metabólico”.

## CONCLUSÃO

As directrizes apontam como valores alvo para um

adequado controlo metabólico em doentes com DM2, valores da Hb A1c de 7% ou ainda menores (< 6,5%), em cerca de 6- 12 meses de tratamento, após diagnóstico inicial. Uma abordagem multidisciplinar é importante quando nos propomos atingir os objectivos preconizados, sendo fundamental a mudança dos hábitos e estilos de vida, como pedra angular de todo o processo, e que não deve nunca ser desencorajada. A terapêutica combinada de anti-diabéticos, e destes com insulina deve ser considerada cada vez mais precocemente, já que a combinação de fármacos em doses sub terapêuticas se mostrou mais eficaz do que o uso de doses máximas em regime de monoterapia na correcção metabólica, bem como no protelar de complicações micro e macrovasculares, que acarretam consequências dramáticas para o doente. ■

## Bibliografia

1. Fonseca VA. Management of diabetes mellitus and insulin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2003; 92(suppl):50J-60J.
2. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2003;26 (suppl 1): S28-S32.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2007. *Diabetes Care*. 2007 Jan;30 Suppl 1:S4-S41.
4. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. *JAMA* 2002;287:360-72.
5. Cheng AY, Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ* 2005;172(2):213-226. Review
6. Del Prato S, Bianchi C, Marchetti P. beta-cell function and anti-diabetic pharmacotherapy. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23(7):518-27. Review
7. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002; 137:25-33.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352:854-865.
9. Koski RR. Practical review of oral antihyperglycemic agents for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Educ*. 2006 ;32(6):869-876. Review.
10. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. [Cochrane review]. In: *The Cochrane Library*; Issue 4, 2004.
11. Stades AM, Heikens JT, Erkelens DW, Holleman F, Hoekstra JB. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. *J Intern Med* 2004;255 (2): 179-187.
12. Sáenz Calvo A, Fernández Esteban I, Mataix Sanjuán A, Ausejo Segura M, Roqué M, Moher D. [Metformin for type-2 diabetes mellitus. Systematic review and meta-analysis] *Aten Primaria* 2005; 36(4):183-91. Review. Spanish
13. Peters AL. Using thiazolidinediones: rosiglitazone and pioglitazone in clinical practice. *Am J Manag Care* 2001; 7(3 Suppl):S87-95; quiz S96-7. Review.
14. Luna B, Feinglos MN. Oral agents in the management of type 2 diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2001; 63(9):1747-1756.
15. Tack CJ, Smits P. Thiazolidinedione derivatives in type 2 diabetes mellitus. *Neth J Med* 2006; 64(6):166-174. Review.
16. Avandia. In: *Physicians' Desk Reference* [electronic version]. Greenwood Village, Colo: Thomson Micromedex 2006.
17. Actos. In: *Physicians' Desk Reference* [electronic version]. Greenwood Village, Colo: Thomson Micromedex 2006.

18. Nesto RW, Bell D, Bonow RO et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004; 27:256-263.
19. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Lancet* 2007; 370(9593):1129-1136. Review.
20. Donnelly R. Effect of pioglitazone on the drivers of cardiovascular risk in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2007; 61(7):1160-1169. Epub 2007 May 18. Review.
21. Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E; PROactive Study investigators. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events (PROactive 10). *Am Heart J*. 2008 Apr; 155(4):712-7. Epub 2008 Feb 21. Erratum in: *Am Heart J*. 2008; 156(2):255.
22. Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. Thiazolidinediones improve beta-cell function in type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292(3):E871-883. Epub 2006 Nov 14.
23. Fagerberg B, Schuster H, Birketvedt GS, Tonstad S, Ohman KP, Gause-Nilsson I; SIR Study Group. Improvement of postprandial lipid handling and glucose tolerance in a non-diabetic population by the dual PPARalpha/gamma agonist, tesaglitazar. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4(3): 174-180.
24. Fagerberg B, Edwards S, Halmos T, Lopatynski J, Schuster H, Stender S, Stoa-Birketvedt G, Tonstad S, Halldórsdóttir S, Gause-Nilsson I. Tesaglitazar, a novel dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/gamma agonist, dose-dependently improves the metabolic abnormalities associated with insulin resistance in a non-diabetic population. *Diabetologia* 2005; 48(9): 1716-1725.
25. Göke B, Gause-Nilsson I, Persson A; GALLANT 8 Study Group. The effects of tesaglitazar as add-on treatment to metformin in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4(3): 204-213.
26. Ratner RE; The Diabetes Prevention Program Research. An update on the Diabetes Prevention Program. *Endocr Pract* 2006;12 Suppl 1:20-24. Review.
27. Buse JB, Rubin CJ, Frederich R, Viraswami-Appanna K, Lin KC, Montoro R, Shockey G, Davidson JA. Muraglitazar, a dual (alpha/gamma) PPAR activator: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week monotherapy trial in adult patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2005; 27(8): 1181-1195.
28. Barnett A. DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2006;60 (11):1454-1470. Review.
29. Meier JJ, Gallwitz B, Salmen S et al. Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 2719-2725.
30. Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 and the islet beta-cell: augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. *Endocrinology* 2003; 144: 5145-5148.
31. Brubaker PL, Drucker DJ. Minireview: glucagon-like peptides regulate cell proliferation and apoptosis in the pancreas, gut, and central nervous system. *Endocrinology* 2004; 145: 2653-9. 2006; 445: 9-18.
32. Kim D, MacConell L, Zhuang D, Kothare PA, Trautmann M, Fineman M, Taylor K. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30 (6): 1487-1493.
33. Gleeson JM, Berenbeim DM, Gilkin RJ. Incretin mimetics: promising new therapeutic options in the treatment of type 2 diabetes. *J Manag Care Pharm*. 2005 ; 11 (7 Suppl):S2-13; quiz S14-15.
34. Hinnen D, Nielsen LL, Waninger A, Kushner P. Incretin mimetics and DPP-IV inhibitors: new paradigms for the treatment of type 2 diabetes. *J Am Board Fam Med*. 2006; 19 (6):612-620. Erratum in: *J Am Board Fam Med* 2007; 20(2):240.
35. Linnebjerg H, Kothare PA, Park S, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *Br J Clin Pharm* 2006 In press.
36. Florentin M, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Sitagliptin in clinical practice: a new approach in the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9(10):1705-1720. Review.
37. Barnett A. DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2006; 60(11):1454-1470. Review.
38. Singh-Franco D, Robles G, Gazze D. Pramlintide acetate injection for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007; 29(4):535-562. Review.
39. Ratner RE, Dickey R, Fineman M, Maggs DG, Shen L, Strobel SA, Weyer C, Kolterman OG. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycaemic and weight control in Type 1 diabetes mellitus: a 1-year, randomized controlled trial. *Diabet Med* 2004; 21(11):1204-1212.
40. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999 ;281 (21): 2005-2012.
41. Schnell O, Standl E. Impaired glucose tolerance, diabetes, and cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2006;12 Suppl 1:16-19. Review.
42. Bolen S, Wilson L, Vassy J, Feldman L, Yeh J, Marinopoulos S, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Oral Diabetes Medications for Adults with Type 2 Diabetes. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2007
43. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Goly A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive investigators. 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;366 (9493): 1279-1289.
44. Komajda M, Curtis P, Hanefeld M, Beck-Nielsen H, Pocock SJ, Zambanini A, Jones NP, Gomis R, Home PD; RECORD Study Group. Effect of the addition of rosiglitazone to metformin or sulfonylureas versus metformin/sulfonylurea combination therapy on ambulatory blood pressure in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial (the RECORD study). *Cardiovasc Diabetol* 2008; 7:10.
45. [Glitazones and congestive heart failure: update on PROactive, ADOPT, DREAM and RECORD clinical trials] *Rev Med Suisse*. 2007;3(122):1876, 1878-83. Review. French.
46. Goly A. Metformin and body weight. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(1):61-72. Epub 2007 Jul 24. Review
47. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, Kravitz BG, Yu D, Heise MA, Aftring RP, Viberti G; Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) Study Group. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care*. 2008; 31(5):845-851. Epub 2008 Jan 25.
48. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(2):194-205.
49. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P; Sitagliptin Study 019 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006; 28(10): 1556-1568.
50. Bays H, McElhatten J, Bryzinski BS; GALLANT 6 Study Group. A double-blind, randomised trial of tesaglitazar versus pioglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4(3):181-193.