

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO ORAL DA HIPERGLICEMIA NO DIABETE MELITO TIPO 2

Sandra Pinho Silveiro, Cristiane Leitão, Ariane Coester, Jorge Luiz Gross

RESUMO

Dieta, exercício e redução de peso são a base do tratamento do diabetes melito (DM) tipo 2, uma vez que a maioria desses pacientes são obesos. No entanto, a maior parte dos indivíduos não consegue atingir e manter um controle glicêmico adequado apenas com estas medidas, sendo freqüentemente necessária a prescrição de tratamento farmacológico complementar. As drogas orais para o tratamento do DM tipo 2 são divididas em 5 classes principais: as sulfoniluréias, as biguanidas, as tiazolidinedionas, os inibidores da alfa-glicosidase e as glinidas. Estudos de fase II estão atualmente em curso, avaliando a eficácia e a segurança de novas drogas. A Metformina, representante das biguanidas, é a droga com o melhor perfil de ação, uma vez que além de controlar a glicemia, também diminui o apetite, causa diminuição do peso (ou evita seu aumento) e, sobretudo, é a única droga que promove redução de mortalidade. Dados principais sobre as indicações, mecanismos de ação e efeitos colaterais das drogas mencionadas estão descritos por categoria nesta revisão.

Unitermos: Tratamento DM 2, hipoglicemiantes orais, controle glicêmico.

ABSTRACT

Diet, exercise and weight reduction are the cornerstone of type 2 diabetes mellitus (DM) treatment, since most of these patients are obese. However, the majority of the individuals is not able to achieve and maintain a satisfactory glycemic control employing only these strategies, and the prescription of complementary pharmacological treatment is often necessary. The available oral agents for type 2 diabetes treatment are divided in 5 main classes: sulfonylureas, biguanides, thiazolidinediones, alfa-glycosidase inhibitors and glinides. Phase II studies are presently in course, evaluating the safety and efficacy of new drugs. Metformin belongs to biguanides' class, and is the drug with the best profile, since not only it lowers glycemia, but it also reduces appetite and weight, and, most of all, it is the only drug that diminishes mortality rates. Data regarding indications, mechanisms of action and adverse effects of the above mentioned drugs are describe in the present review.

Keywords: type 2 DM treatment, oral hypoglycemic agents, glycemic control.

Correspondência: Sandra Pinho Silveiro - Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Rua Ramiro Barcelos 2350, prédio 12, 4º andar - 90035-003 Porto Alegre - RS - Brasil - FAX: + 55 51 3332 5188/ 33309100 - e-mail: sandrasilveiro@terra.com.br

MECANISMOS DA HIPERGLICEMIA NO DIABETE MELITO TIPO 2

Apesar dos intensos esforços que vêm sendo empregados para o esclarecimento da patogênese do

diabete melito (DM) tipo 2, os mecanismos básicos permanecem desconhecidos. Estudos epidemiológicos evidenciam uma forte influência genética, embora os padrões de herança ainda não tenham sido definidos. A predisposição genética aliada a determinados fatores

ambientais, como a obesidade, traz à tona o quadro metabólico. O extremo interesse em elucidar os mecanismos promotores da hiperglicemia nestes pacientes advém do fato que a prevalência da doença vem crescendo rápida e progressivamente, representando um dilema econômico e social para os programas de saúde pública. Um dos principais fatores que dificultam o entendimento da patogênese do DM 2 é que a doença não é um processo único, mas sim um conjunto heterogêneo de doenças agrupadas sob uma mesma classificação. No entanto, apesar da complexidade do quadro, identificam-se três anormalidades metabólicas mais importantes: 1) resistência periférica à ação da insulina, tendo como tecido protótipo o músculo esquelético, responsável por 70-80% da captação da glicose, 2) diminuição da secreção pancreática de insulina e 3) aumento da produção hepática de glicose (1,2,3,4). Embora os mecanismos causais da síndrome do DM 2 possam ter variações, a ocorrência do fenômeno final de hiperglicemia envolve combinações em diferentes graus das três anormalidades metabólicas descritas (5).

TRATAMENTO

Os níveis de glicemia ideais a serem atingidos fora da gestação estão representados na tabela 1. Os valores são, por praticidade, generalizados para qualquer indivíduo com diabete. No entanto, situações peculiares devem ser levadas em consideração e pacientes muito idosos, muito jovens e com outras co-morbidades possivelmente terão metas diversas (6).

Tabela 1. Valores alvo da glicemia em pacientes com diabete melito de acordo com as recomendações da ADA

	Objetivo	Necessidade de intervenção
Glicose pré-prandial (mg/dl)	90-130	<90 / >150
Glicose ao deitar (mg/dl)	110-150	<110 / >180
HbA1c (%)	< 7	> 8

Tratamento não medicamentoso

Dieta, exercício e redução de peso são a base do tratamento do DM tipo 2, uma vez que a maioria desses pacientes são obesos. Estudos de curto prazo demonstram

que a perda de peso é associada com a diminuição da resistência insulínica, melhora da glicemia, da dislipidemia e da pressão arterial (6). Dietas para redução de peso devem ser hipocalóricas, com diminuição de 500 a 1000 Kcal/dia da dieta calculada para manutenção de peso (30 Kcal/Kg de peso ideal). A dieta deve apresentar 60-70% de carboidratos, 15-20% de proteínas e menos do que 30% de lipídios, sendo menos de 10% de gordura saturada (7). O benefício da prática regular de exercício físico sobre o metabolismo dos carboidratos e resistência insulínica foi demonstrado em diversos estudos a longo prazo. Recomenda-se a realização de caminhadas de 30 minutos/dia na maioria dos dias da semana (8). Infelizmente, a maioria dos pacientes não consegue atingir um controle glicêmico adequado apenas com intervenções sobre o estilo de vida, sendo necessária a prescrição de tratamento medicamentoso complementar.

Tratamento medicamentoso

As drogas orais para o tratamento do DM tipo 2 são divididas em 5 classes principais: as sulfoniluréias, as biguanidas, as tiazolidinedionas, os inibidores da alfa-glicosidase e as meglitinidas. Estudos de fase II estão atualmente em curso, avaliando a eficácia e a segurança de novas drogas.

SULFONILURÉIAS

As sulfoniluréias (SU) foram descobertas incidentalmente há cerca de 60 anos atrás, a partir da observação de que as sulfonamidas causavam hipoglicemia em animais experimentais. Seu uso para o tratamento do DM tipo 2 iniciou na década de 50 (9).

As SU dividem-se em drogas de 1ª e de 2ª geração. As drogas de 1ª geração têm como representante principal a clorpropamida, não mais recomendada para uso no DM, devido à meia-vida prolongada da droga e o conseqüente risco de hipoglicemia. Além disso, no UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), o conhecido estudo europeu que avaliou a eficácia do tratamento intensivo do DM tipo 2, a clorpropamida foi a única SU que não mostrou benefício na prevenção das complicações microvasculares (10, 11,12). O nome comercial e dados farmacológicos das drogas estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2. Mecanismo de ação, dosagem, via de eliminação e efeitos colaterais dos agentes orais para o tratamento do diabetes melito tipo 2.

Droga	Dose diária	Mecanismo de ação	Excreção	Efeitos colaterais	Contra-indicações
<i>Sulfoniluréias</i> Glibenclâmida (Daonil, Euglucon, Lisaglucon) Gliclazida (Diamicron) Glimepirida (Amaryl) Glipizida (Minidiab)	2,5-20mg (1-2x/dia) 30-120mg (1x/dia) 1-8mg (1x/dia) 5-20mg (2x/dia)	Aumento da secreção pancreática de insulina	Metabolização hepática, excreção renal	Hipoglicemia, ganho de peso, icterícia colestática, agranulocitose, anemia aplásica e hemolítica, reações dermatológicas.	Insuficiência hepática e renal
<i>Biguanidas</i> Metformina (Dimefor, Glifage, Glucoformin)	500 mg duas-três vezes ao dia no máximo 2000mg/dia	Aumento da sensibilidade à insulina, diminuição da produção hepática de glicose.		Diarréia, desconforto abdominal, náusea, gosto metálico e anorexia. Raramente acidose láctica, apenas se não respeitadas as contra-indicações.	Insuficiência renal Doença hepática, acidose láctica prévia, insuficiência cardíaca, doença pulmonar crônica com hipóxia. Não deve ser administrada antes de 48h após uso de contraste radiológico. Infarto do miocárdio e sepse.
<i>Inibidores de α glicosidases</i> Acarbose (Glucobay)	25-50mg três vezes ao dia junto com as refeições	Retardo na absorção intestinal de carboidratos	É pouco absorvida	Gastrointestinais (flatulência, diarréia, desconforto abdominal)	
<i>Meglitinidas</i> Repaglinida (Prandin)	0,5 à 4mg, com refeições e lanches, no máximo 16mg/dia	Aumento da secreção pancreática de insulina	Metabolismo hepático e renal	Hipoglicemia	
Nateglinida (Starlix)	60-180mg 3 vezes ao dia, 1à 30 min antes das refeições		Metabolismo hepática e excreção renal		
<i>Tiazolidinedionas</i> Rosiglitazona (Avandia)	4 mg 2 x dia 15 -45mg (1x/dia)	Aumento da sensibilidade à insulina no músculo	Metabolismo hepático	Aumento de peso e edema	Doença hepática ativa e aumento das transaminases, insuficiência cardíaca
Pioglitazona (Actos)					

O mecanismo de ação das SU consiste no aumento da secreção pancreática de insulina através da inibição dos canais de potássio ATP dependentes (K_{ATP}) (13). A droga liga-se com alta afinidade ao receptor SU específico existente na superfície da célula beta pancreática. Esta ligação leva ao fechamento dos canais K_{ATP} , levando a um influxo diminuído de potássio e despolarização da membrana da célula beta. Como resultado, ocorre um aumento do fluxo de cálcio para dentro da célula beta ativando um sistema que causa o deslocamento dos grânulos secretórios para a superfície celular e exocitose da insulina (14).

As SU promovem uma redução da glicemia da ordem de 60-70 mg/dl e da glico-hemoglobina de 1,5% a 2% (tabela 3) (15,16,17). No entanto, anualmente, cerca de 5% a 10% dos pacientes apresentam falência secundária à droga, ou seja, indivíduos que respondiam inicialmente ao tratamento deixam de fazê-lo. Este achado se deve possivelmente à falência progressiva das células beta ou ao diagnóstico final de DM tipo 1 de lenta evolução.

Tabela 3. Efeito dos agentes orais sobre a glicemia, hemoglobina glicosilada e peso corporal

Droga	Redução da glicemia de jejum (mg/dl)	Redução da glico-hemoglobina (%)	Peso corporal
<i>Sulfoniluréias</i>	60-70	1,5-2,0	Aumento
<i>Biguanidas</i>	60-70	1,5-2,0	Diminuição
<i>Inibidores da α glicosidase</i>	20-30	0,7-1,0	Sem efeito
<i>Meglitinidas</i>	60-70	1,5-2,0	Aumento

Os efeitos adversos das SU estão apresentados na tabela 2. Um dos para-efeitos mais comuns é a hipoglicemia, que pode ser grave, incluindo a ocorrência de coma. Algumas drogas potenciam o efeito das SU por deslocá-las das proteínas ligadoras, aumentando a fração livre, como por exemplo as sulfonamidas, o dicumarol, o salicilato e a fenilbutazona (18). Outro efeito indesejável, já que os pacientes alvo são freqüentemente obesos, é o ganho de peso observado, que varia de 2 a 5 kg (15).

A suspeita de que as SU estivessem associadas com um aumento da mortalidade cardiovascular em pacientes tipo 2 surgiu na década de 70, a partir dos achados do “University Group Diabetes Program” (UGDP) (19). Este foi um estudo prospectivo multicêntrico que comparou os efeitos de agentes orais (SU e biguanida), insulina e placebo e descreveu uma incidência aumentada de mortalidade cardiovascular no grupo de drogas orais. Embora tenha havido extensa repercussão destes resultados na época, persistiram inúmeras dúvidas quanto à interpretação subsequente dos achados desfavoráveis das SU. Sem uma definição de consenso quanto à restrição de uso da droga, foi adicionado um “aviso” à embalagem por recomendação do “Food and Drug Administration”. Foi apenas após a publicação dos resultados do UKPDS 33 que as dúvidas do risco foram esclarecidas, já que neste estudo não foi observado aumento de eventos cardiovasculares ou da taxa de mortalidade no grupo com SU (10). Ainda assim, para alguns autores a controvérsia persiste (20,21). Um estudo recente descreve uma maior incidência de eventos coronarianos novos em pacientes DM 2 idosos com infarto do miocárdio prévio tratados com SU quando comparados aos usuários de insulina (22).

As observações de que as SU prejudicam o condicionamento isquêmico e impedem a vasodilatação coronariana em resposta à isquemia reforçam este achado (23). Por outro lado, já foi demonstrado um efeito anti-arrítmico das SU na vigência de isquemia miocárdica (24). Os efeitos cardiovasculares são atribuíveis à ação da droga sobre os canais de K_{ATP} e teoricamente favoreceriam a indicação do uso da SU glibeprida, que possui ação seletiva, agindo apenas sobre os canais de K_{ATP} do pâncreas e não do miocárdio (25). No entanto, estudos específicos são necessários para avaliar o suposto efeito cardioprotetor da glibeprida.

Se as SU não forem suficientes para atingir as metas de controle glicêmico necessárias, drogas orais de outras categorias, como as tiazolidinedionas, inibidores da alfa-glicosidase e biguanidas poderão ser adicionadas ao esquema terapêutico, com exceção das drogas do grupo das meglitinidas (figura 1). O UKPDS evidenciou que o acréscimo da metformina ao esquema de uso prévio da SU mostrou-se associado a um aumento de mortalidade nos usuários da combinação (26), achado também de outro estudo posterior (27). A ADA, no entanto, não restringe o uso da associação até confirmação adicional destes achados iniciais (11).

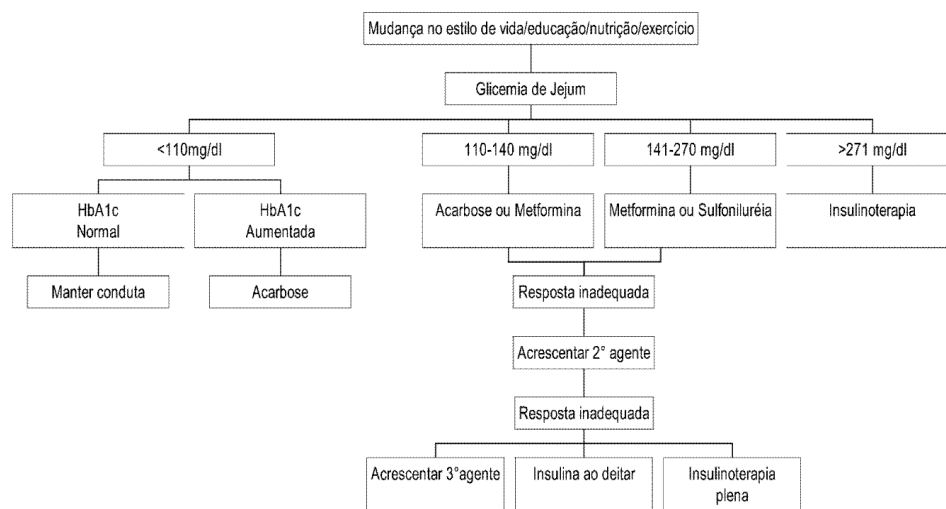


Figura 1: Diretrizes para o tratamento da hiperglicemia no DM tipo2.

BIGUANIDAS

A Metformina é o único antidiabético oral do grupo das biguanidas disponível. A Fenformina, retirada do mercado na década de 70 devido à sua associação com o desenvolvimento de acidose láctica, difere estruturalmente da Metformina que, se utilizada em pacientes com função renal normal, raramente causa esta complicação (incidência de 3-9/ 100000) (17,28-31).

Apesar de ser um antidiabético com décadas de uso, o mecanismo molecular de sua ação não foi totalmente

elucidado. A Metformina promove o aumento da sensibilidade tecidual à ação da insulina, sem afetar a sua produção pancreática. O aumento da sensibilidade do fígado à insulina diminui a produção hepática de glicose através da inibição da gliconeogênese e glicólise, com conseqüente diminuição da glicemia de jejum. A Metformina também atua no tecido muscular, aumentando a captação de glicose e diminuindo a glicemia pós-prandial (17,31,32).

A eficácia da Metformina no controle da hiperglicemia foi demonstrada em diversos ensaios clínicos

(26,33-35). Em estudos controlados por placebo ou tratamento convencional (dieta), a diminuição da glicemia de jejum foi estimada em 70mg/dL e da glico-hemoglobina em 1-2%, resultado semelhante ao encontrado com a utilização de sulfoniluréias. O benefício da associação de Metformina com sulfoniluréias ou insulina também foi documentado, evidenciando-se efeito aditivo (36,37).

O tratamento com Metformina provoca outros efeitos benéficos, como diminuição dos triglicerídeos em 10%, diminuição do LDL em 15 % e diminuição da tendência à trombose presente nos pacientes diabéticos, através da diminuição do ativador do plasminogênio plasmático (17).

A Metformina é a droga antidiabética com o melhor perfil de ação, uma vez que além de controlar a glicemia, também diminui o apetite, causa diminuição do peso (ou evita seu aumento) e foi a única droga que promoveu redução da mortalidade no UKPDS (26).

Os principais efeitos adversos da Metformina são gastrointestinais, como gosto metálico, náuseas, dor abdominal e diarreia, podendo acometer 50% dos pacientes. Na maioria das vezes são autolimitados e podem ser evitados com o aumento gradual da medicação (250-500mg/dia, no jantar, com aumentos de dose a cada 7-14 dias). Somente 5% dos pacientes não toleram a medicação, nos quais o tratamento deve ser interrompido. A hipoglicemia é um evento raro nos pacientes em monoterapia com Metformina. O risco de ocorrência de acidose láctica é muito pequeno se forem respeitadas suas contra-indicações: insuficiência renal (creatinina > 1,4 mg/dl em mulheres e > 1,5 mg/dl em homens; em pacientes com nefropatia clínica, isto é, com proteinúria e creatinina normal não se recomenda seu uso, devido ao risco de piora progressiva da função renal), hipoxemia tecidual (doença pulmonar com hipoxemia, sepse, vasculopatia periférica grave e insuficiência cardíaca confirmada), doença hepática grave e alcoolismo (17,28-31). A Metformina deve ser suspensa no dia da realização de exames com contraste nefrotóxico, devido ao risco de indução de insuficiência renal aguda, e pode ser reiniciada 2 dias após o exame, desde que a dosagem de creatinina de controle seja normal.

TIAZOLIDINEDIONAS

É uma nova classe de antidiabéticos orais que atua diminuindo a resistência insulínica. Existem três representantes: a Troglitazona, retirada do mercado em 2000 devido à sua relação com dano hepatocelular idiossincrático, a Rosiglitazona e a Pioglitazona.

O mecanismo de ação das tiazolidinedionas é decorrente da sua ligação a receptores nucleares (receptor γ proliferador-ativador do peroxisoma - PPAR γ) que

regulam genes envolvidos no metabolismo dos lipídios (17,31,32). Esses receptores são encontrados principalmente no tecido adiposo e em pequena quantidade no músculo (31). O aumento da sensibilidade à insulina ocorre por efeito direto, através do aumento da fosforilação do receptor tirosina-quinase da insulina no tecido muscular, acarretando aumento dos transportadores de glicose GLUT 4, e indiretamente pela sua ação no tecido adiposo (31,38,40-42). Os agonistas PPAR γ diminuem a lipólise e promovem a diferenciação dos adipócitos, resultando na diminuição da liberação de substâncias que inibem a ação da insulina, como ácidos graxos livres, fator de necrose tecidual α e resistina. Outro efeito do tratamento com as tiazolidinedionas é a redistribuição da gordura corporal, com aumento da gordura subcutânea (e aumento de peso) e apoptose do tecido adiposo visceral (17,31). Apresentam pouco efeito sobre a diminuição da produção hepática de glicose, só observado com o uso de doses elevadas das medicações, e não alteram a produção pancreática de insulina, embora alguns estudos tenham evidenciado capacidade de prolongar a sobrevivência da célula β pancreática (17).

A eficácia clínica das tiazolidinedionas foi demonstrada em ensaios clínicos controlados por placebo com seu uso isolado ou em associação com outras drogas. A diminuição média de glicemia foi de 40-60mg/dl e 1% da glicohemoglobina (32,42-44). As tiazolidinedionas diminuem os triglicerídeos em 10-20% e aumentam o HDL em 5-10%. Alguns estudos demonstraram aumento do LDL em 10-15% com o uso de Rosiglitazona, mas este resultado parece refletir a diminuição do LDL pequeno e denso e aumento de LDL maior e menos aterogênico. Foi observada pequena redução da pressão arterial e aumento da fibrinólise com melhora da função endotelial e diminuição da proliferação endotelial, porém a relevância clínica destes achados não foi ainda demonstrada (17). Não existem estudos que avaliem o efeito das tiazolidinedionas sobre as complicações crônicas e mortalidade de pacientes com DM.

Os efeitos adversos mais comuns incluem aumento de peso (2-3kg) e edema, com desenvolvimento de edema de pulmão em alguns casos (tabela 2). A retenção hídrica também é evidenciada pela diminuição do hematócrito por hemodiluição. O efeito adverso mais grave observado é a hepatotoxicidade. A incidência estimada de dano hepático com a Troglitazona é de 1:8.000-1:20.000 e foram relatadas 60 mortes por insuficiência hepática e 10 transplantes de fígado decorrentes do seu uso (45). Este evento adverso parece estar restrito à Troglitazona. No entanto, recomenda-se a monitorização de enzimas hepáticas mensalmente no primeiro ano de uso da medicação e suspensão do uso se ocorrer aumento de transaminases durante o tratamento com Rosiglitazona e Pioglitazona.

As tiazolidinedionas são consideradas drogas de segunda linha para o tratamento do diabete, apropriadas para uso em combinação com outros agentes orais. O seu uso em monoterapia não é recomendado, visto que são menos eficazes, mais caras e com menor experiência de uso do que as sulfoniluréias e biguanidas.

INIBIDORES DA ALFA-GLICOSIDASE INTESTINAL

A acarbose é a droga representante deste grupo. Inibe, por competição, uma enzima do intestino delgado, a alfa-glicosidase, que quebra dissacarídeos e carboidratos mais complexos em monosacarídeos (46-48), o que leva a um aumento do tempo de absorção dos carboidratos, pois eles passam a ser absorvidos em partes mais distais do intestino delgado e cólon. Assim, um retardo na entrada de glicose na circulação sistêmica permite que as células beta tenham mais tempo para secretar insulina em resposta ao aumento de glicose plasmática (49,50). Além disso, parece que a acarbose aumenta a sensibilidade à insulina, o que poderia ser explicado pelo aumento da liberação de peptídeo “glucagon-like” no intestino, o qual altera a sensibilidade à insulina (51,52) ou ainda pela alteração da digestão dos produtos dos carboidratos, como ácidos graxos, os quais também diminuem a sensibilidade à insulina (53).

O efeito maior da acarbose é nos níveis de glicemia pós-prandial, tendo pouca ação sobre a glicemia de jejum (49,50). Isto poderia teoricamente acarretar uma vantagem, já que a hiperglicemia pós-prandial vem sendo associada com elevação da mortalidade cardiovascular (54). No entanto, não há estudos que tenham comprovado a efetividade desse medicamento na redução de complicações crônicas. A acarbose tem capacidade de reduzir a HbA1c em aproximadamente 0,5% à 1% comparada com placebo (55-66). A acarbose parece melhorar indiretamente a secreção pancreática de insulina (67).

A droga não promove hipoglicemia, ganho de peso, nem má-absorção intestinal. Causa pequena redução nos triglicérides e nos níveis de insulina pós-prandial, mas não modifica os níveis de LDL ou de HDL (49,68-70).

Os efeitos adversos incluem flatulência, desconforto abdominal e diarreia. Ocorrem em 30% dos pacientes, podendo levar à suspensão da droga, embora a tendência seja a de diminuir com a continuidade do uso (46,48). Os efeitos gastrointestinais da acarbose se devem ao seu mecanismo de ação, que leva a uma demora na absorção de carboidratos (46), fornecendo substrato para fermentação pela flora do cólon (71). Há relatos de aumento de aminotransferase com doses de 200 à 300mg de acarbose, que retorna ao normal após a suspensão do medicamento. É contra-indicada em pacientes com doença inflamatória intestinal, concentração plasmática de creatinina maior do que 2,0 mg/dL ou cirrose (46,48).

Raramente são usados como monoterapia devido ao seu efeito redutor de glicemia moderado, embora possam ser usados dessa forma em pacientes com início recente de DM tipo 2 que tenham hiperglicemia de jejum leve (46-53). São mais usados em combinação com insulina, sulfoniluréias ou metformina propiciando uma redução entre 0,5 e 0,8% nos níveis da HbA1c (72) e de 25 à 31 mg/dL da glicemia de jejum (46-53).

A dose inicial é baixa, da ordem de 25mg 1 ou 2 vezes ao dia para diminuir os efeitos gastrointestinais e aumentar a adesão ao tratamento (73). Tem dosagem máxima de 75-100mg 2 ou 3 vezes ao dia e deve ser administrada no início da refeição para ser efetiva. É importante que o paciente seja orientado quanto aos efeitos colaterais da medicação para que persista com o tratamento (73). Em caso de hipoglicemia resultante do uso concomitante de Insulina ou sulfoniluréia com acarbose, essa deve ser revertida com consumo de glicose e não carboidrato (70).

SECRETAGOGOS DE INSULINA NÃO-SULFONILURÉIAS

São drogas similares às sulfoniluréias, pois agem sobre os canais de K voltagem-dependente da célula beta, embora em receptores distintos. Têm uma meia-vida curta, o que resulta em um breve estímulo à secreção de insulina (74). O aumento da glicemia pós-prandial é atenuado pela secreção imediata de insulina após a ingestão da refeição (75). A insulina é secretada em menor quantidade horas após a refeição, tendo menor risco de hipoglicemia durante o período pós-prandial tardio (76) quando comparada com as sulfoniluréias (77). Não há estudos que comprovem a eficácia dessas drogas a longo prazo na diminuição de riscos macro e microvasculares. Uma desvantagem é que elas tem que ser usadas em horários mais frequentes, junto com as refeições. Podem ser usadas como monoterapia ou em associação com metformina (77).

Repaglinida: é um derivado do ácido benzóico que aumenta a secreção de insulina na presença de glicose. Tem eficácia semelhante a das sulfoniluréias de ação intermediária (glibenclamida e gliclazida) (77- 83). A eficácia parece ser igual a da metformina (84), mas maior do que a da troglitazona (85). Tem efeito aditivo à metformina (84). É absorvida e eliminada rapidamente por metabolismo hepático, por isso deve ser administrada antes de cada refeição (86) e deve ser usada com cuidado em pacientes com função hepática comprometida (82,83). Pode ser usada sem o padrão original de dieta três vezes ao dia, sem comprometer o controle ou aumentar o risco de efeitos adversos (87). Para pacientes que não foram previamente tratados, o uso de repaglinida diminui a HbA1c em 1,7 a 1,8%. A dose inicial de repaglinida é de 0,5 mg 3 vezes ao dia, administrada 15 min antes das refeições. A dose máxima diária é de 16mg. Não é contra-indicada em pacientes com insuficiência renal (82,83).

Nateglinida: é um derivado da D- fenilalanina que aumenta a sensibilidade da célula beta à glicose plasmática de forma dose dependente e tem concentração máxima no sangue 30-60min após a dose (88). Tem pouco efeito quando ministrada em jejum (89), embora possa aumentar mais o estímulo da refeição à produção de insulina do que outros secretagogos. Parece ser um secretagogo um pouco menos potente do que as sulfoniluréias (80), embora apresente melhor controle da glicose na hora da refeição do que a glibenclâmida, por apresentar aumento da liberação precoce da insulina (90). Tem absorção gastrointestinal rápida, devendo ser administrada minutos antes das refeições. A nateglinida sofre metabolização, mas o composto íntegro também é eliminado na urina e por isso a droga deve ser usada com cuidado em pacientes com função renal comprometida (17).

DROGAS EM INVESTIGAÇÃO

“Glucagon-like peptide-1”: O “glucagon-like peptide 1” (GLP-1) é um hormônio liberado na circulação gastrointestinal em resposta à refeição. É um fator importante na regulação dos níveis de glicose plasmática, já que estimula a secreção e a biossíntese da insulina através de sua ligação aos receptores GLP-1 da membrana da célula-beta, inibe a secreção do glucagon, além de lentificar o esvaziamento gástrico (5,91). Diversos estudos recentes demonstram a eficácia da infusão do GLP-1 na redução da glicemia de pacientes com DM 2, tanto em uso isolado ou em combinação com a metformina (92-95). A vantagem do uso do GLP-1 é que, como os seus efeitos são dependentes de níveis elevados de glicose e desaparecem quando a glicemia retorna ao normal, a droga não causa hipoglicemia. No entanto, como o GLP-1 é rapidamente inativado pela enzima dipeptidil peptidase IV (DPP-IV), a infusão subcutânea ou endovenosa contínua é a única maneira de administrar a droga atualmente (92,93). Neste sentido, inibidores da atividade da DPP-IV, capazes, portanto, de prolongar a ação do GLP-1, vêm sendo desenvolvidos e estudos em indivíduos com DM 2 estão atualmente em curso para avaliar sua segurança e eficácia (95).

Agonistas PPAR α/γ : a ativação de receptores PPAR α (receptor a proliferador-ativador do peroxisoma), os quais são expressos principalmente no fígado, promove redução nos níveis de triglicérides e elevação nos níveis de HDL através da estimulação de genes envolvidos no metabolismo lipídico e oxidação de ácidos graxos. Os fibratos são agonistas PPAR α empregados no tratamento da hiperlipidemia (96,97).

Já a ativação de receptores γ , que por sua vez são expressos predominantemente no tecido adiposo, são responsáveis pela melhora da sensibilidade à insulina e otimização da utilização da glicose. As tiazolidinedionas, descritas nas sessões anteriores, são representantes desta

categoria, sendo utilizadas formalmente para o tratamento do DM tipo 2 (40,98).

Agonistas PPAR α/γ vêm sendo desenvolvidos com o objetivo de tratamento simultâneo do DM tipo 2 e dislipidemia e ensaios clínicos iniciais sugerem boa tolerância e efeitos farmacológicos favoráveis nestes pacientes. Atualmente estudos duplo-cego, randomizados vêm sendo conduzidos em pacientes DM 2.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003;46:3-19.
2. Cerasi E. Insulin deficiency and insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM: is a divorce possible? *Diabetologia* 1995; 38: 992-997.
3. Shephard PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action. Implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341:248-257.
4. Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. Non-insulin-dependent diabetes mellitus – a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med* 1996; 334:777-783.
5. Matthaes S, Stumvoll M, Kellerer M, Häring H-U. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocrine Reviews* 2000;21:585-618.
6. ADA-Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *American Diabetes Association Diabetes Care* 2002; 25 (suppl): S50-S60.
7. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2002; 25:148-198.
8. Diabetes mellitus and exercise. *American Diabetes Association. Diabetes Care* 2003; 25 (suppl): S64-S68.
9. Loubatiere A. The hypoglycemic sulfonamides: history and development of the problem from 1942 to 1955. *Ann NY Acad Sci* 1957; 71: 4-11.
10. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive glycaemic control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
11. American Diabetes Association: Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002; 25 (suppl 1):S28-S32.
12. McCormack J, Greenhalgh T. Seeing what you want to see in randomised controlled trials: versions and perversions of UKPDS data. *Br Med J* 2000; 320: 1720-1723.

13. Siconolfi-Baez L, Banerje MA, Lebovitz HE. Characterization and significance of sulfonylurea receptors. *Diabetes Care* 1992; 13: 2-8.
14. Polonsky K: The beta-cell in diabetes: from molecular genetics to clinical research. *Diabetes* 1995; 44: 705-717.
15. Schade DS, Jovanovic L, Schneider J. A placebo-controlled, randomized study of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus for whom diet therapy is unsuccessful. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 636-641.
16. Simonson DC, Kourides IA, Feinglos M, Shamooh H, Fischette CT. Efficacy, safety, and dose-response characteristics of glipizide gastrointestinal therapeutic system on glycemic control and insulin secretion in NIDDM: results of two multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials: the Glipizide Gastrointestinal Therapeutic System Study Group. *Diabetes Care* 1997; 20: 597-606.
17. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. *JAMA* 2002;287: 360-372.
18. Seltzer HS. Drug-induced hypoglycemia. A review of 1418 cases. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18: 163-183.
19. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes* 1970; 19 (suppl 2): 747-830.
20. Brady PA, Terzic A. The sulfonylurea controversy: more questions from the heart. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 950-956.
21. Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL, Grill DE, Terzic A, Holmes DR Jr: Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *Am Coll Cardiol* 1998; 33: 119-124.
22. Aronow WS, Ahn C. Incidence of new coronary events in older persons with diabetes mellitus and prior myocardial infarction treated with sulfonylureas, insulin, metformin, and diet alone. *Am J Cardiol* 2001;88: 556-557.
23. Cleveland JC Jr, Meldrum DR, Cain BS, Banerjee A, Harken AH. Oral sulfonylurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. Two paradoxes revisited. *Circulation* 1997; 96: 29-32.
24. Cacciapuoti F, Spiezia R, Bianchi U, Lama D, D'Avino M, Varrichio M. Effectiveness of glibenclamide on myocardial ischemic ventricular arrhythmias in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1991;67: 843-847.
25. Langtry HD, Balfour JA. Glimepiride. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 1998;55(4) : 563-584.
26. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
27. Olsson J, Lindberg G, Gottsater M, et al. Increased mortality in Type II diabetic patients using sulphonylurea and metformin in combination: a population-based observational study. *Diabetologia* 2000;43:558-560.
28. Stang MR, Wysowski D, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 1999;22: 925-927.
29. Cohen RD, Woods HF. Metformin and lactic acidosis (letter). *Diabetes Care* 1999; 22:1010.
30. Sulkin TV, Bosman D, Krentz AJ. Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 925-928.
31. Lebovitz HE. Oral therapies for diabetic hyperglycemia. *Endocrinol and Metab Clin of North Am* 2001; 30(4): 909-933.
32. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Int Med* 1999; 131: 281-303.
33. 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). *JAMA* 1999; 281: 2005-2012.
34. Johansen K. Efficacy of metformin in treatment of NIDDM: meta-analysis. *Diabetes Care* 1999; 22:33-37.
35. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002;137:25-33.
36. Chapentier G, Fleury F, Kabir M, Vaur L, Halimi S. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine* 2001; 18: 828-834.
37. Avilés-Santa L, Sinding J, Raskin P. Effects of metformin in patients with poorly controlled insulin treated type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131: 182-188.
38. Hofmann CA, Colca JR. New oral thiazolidinedione antidiabetic agents act as insulin sensitizers. *Diabetes Care* 1992, 15: 1075-1078.
39. Schoonjans K, Auwerx J. Thiazolidinediones: an update. *Lancet* 2000, 355:1008-1010.
40. Kobayashi M, Iwanishi M, Egawa K, Shigeta Y. Pioglitazone increases insulin sensitivity by activating insulin receptor kinase. *Diabetes* 1992; 41, 476-483.
41. Ciaraldi TP, Kong APS, Chu NV, et al. Regulation of glucose transport and insulin signaling by troglitazone or metformin in adipose tissue of type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002; 51:30-36.
42. Yang C, Chang TJ, Chang JC, et al. Rosiglitazone (BRL 49653) enhances insulin secretory response via phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Diabetes* 2001; 50:2598-2602.
43. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M. Improved glycemic control and enhanced insulin sensitivity in type 2 diabetic subjects treated with pioglitazone. *Diabetes Care* 2001; 24: 710-719.

44. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 1695-1702.
45. Gale EAM. Lessons from the glitazones: a story of a drug development. *Lancet* 2001; 357:1870-1875.
46. Clissold SP, Edwards C. Acarbose. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs* 1988; 35:214-243.
47. Lebovitz HE. A new oral therapy for diabetes management: Alpha-glucosidase inhibition with acarbose. *Clinical Diabetes* 1995;13:99-103.
48. Krentz AJ, Ferner RE, Bailey CJ. Comparative tolerability profiles of oral antidiabetic agents. *Drug Saf* 1994;11:223-241.
49. Goke B, Herman-Rinke C. The evolving of alfa-glucosidase inhibitors. *Diabetes Metab Res Ver* 1998;6:132-145.
50. Lebowitz HE. Alfa-glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabetes Rev* 1998;6:132-145.
51. Qualmann CH, Nauck MA, Holst JJ, Orskov C, Creutzfeldt W. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in response to luminal sucrose from upper and lower gut: a study using alpha-glucosidase inhibitor (acarbose). *Scand J Gastroenterol* 1995;30: 892-896.
52. Nauck MA, Holst JJ, Willmas B, Schmiegel W. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) as a new therapeutic approach for type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105:187-195.
53. Meneilly GS, Ryan EA, Radziuk J, Lau DCW, Yale JF, Morais J, et al. Effect of acarbose on insulin sensitivity in elderly patients with diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1162-1167.
54. Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry: Honolulu Heart Program. *Diabetes* 1987;36:689-692.
55. Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, metformin, or placebo in dietary-treated NIDDM patients: the Essen-II Study. *Am J Med* 1997;103:483-490.
56. Hanefeld M, Fisher S, Schulze J, et al. Therapeutic potential of acarbose as first-line drug in NIDDM insufficiently treated with diet alone. *Diabetes Care* 1991;14:732-737.
57. Hotta N, Kabuta H, Sano T, et al. Long-term effect of acarbose on glycaemic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a placebo-controlled double-blind study. *Diabetic Med* 1993;10:134-138
58. Santeusanio F, Ventura MM, Contandini S, Compagnucci P, Moriconni V, Zaccarini P. Efficacy and safety of two different doses of acarbose in non-insulin-dependent patients treated by diet alone. *Diabetes Nutr Metab* 1993;6:147-154.
59. Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB. Long-term efficacy and safety of acarbose in the treatment of obese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1994;154:2442-2448.
60. Chiasson JL, Jossu RG, Hunt JÁ, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1994;121:928-935.
61. Coniff RF, Shapiro JA, Robbins D, et al. Reduction of glycosilated hemoglobin and pos prandial hyperglycemia by acarbose in patients with NIDDM. A placebo-controlled dose-comparison study. *Diabetes Care* 1995; 18:817-824.
62. Braun D, Schonherr U, Mitzkat H-J. Efficacy of acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes: a double-blind study conducted in general practice. *Endocrinol Metab* 1996;3:275-280.
63. Fischer S, Hanefeld M, Spengler M, Boheme K, Temelkova-Kurktschiev T. European study on dose-response relationship of acarbose as a first-line drug in non-insulin-dependent diabetes mellitus: efficacy and safety of low and high doses. *Acta Diabetol* 1998;35:34-40.
64. Johnston PS, Feig PU, Coniff RF, Krol A, Kelley DE, Mooradian AD. Chronic treatment of African-American type 2 diabetic patients with alpha-glucosidase inhibition. *Diabetes Care* 1998;21:416-422.
65. Scott R, Lintott CJ, Zimmet Campbell L, Bowen K, Welbom T. Will acarbose improve the metabolic abnormalities of insulin-resistant type 2 diabetes mellitus? *Diabetes Res Clin Pract* 1999;43:179-185.
66. Hasche H, Mertes G, Bruns C, et al. Effects of acarbose treatment in type 2 diabetic patients under dietary training: a multicenter double-blind, placebo controlled, 2-year study. *Diabetes Nutr Metab* 1999;12:277-285.
67. Delgado H, Lehmann T, Bobbioni-Harsch E, Ybarra J, Golay A. Acarbose improves indirectly both insulin resistance and secretion in obese Type 2 Diabetic patients. *Diabetes Metab* 2002;28:195-200.
68. Hillebrand I, Boehme K, Frank G, Fink H, Berchtold P. The effects of the a-glucosidase inhibitor BAY g 5421 (Acarbose) on meal-stimulated elevations of circulating glucose, insulin and triglyceride levels in man. *Res Exp Med (berl)* 1979;175:81-5.
69. Bayraktar M, Van Thiel, Adaiar N. A comparison of acarbose versus metformin as an adjuvant therapy in sulfonylurea-treated NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996;19:252-4.
70. Johnston OS, Coniff RF, Hoogwerf BJ, Santiago JV, Pi-Sunyer FX, Krol A. Effects of the carbohydrase inhibitor miglitol in sulfonylurea-treated NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994;17:20-29.

71. Mishkin D, Mishkin S. Colonic flora and fermentation: a new frontier for exploration. *Can J Gastroenterol* 1997;11:626-628.
72. Holman RR, Cull C, Turner R. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over three years. *Diabetes Care* 1999; 22:960-964.
73. Catalan VS, Couture JA, Leloir J. Predictors of persistence of use of the novel antidiabetic agent acarbose. *Arch Intern Med* 2001;161:1106-1112.
74. Perfetti R, Ahmad A. Novel sulfonylurea drugs to promote the secretion of insulin. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:218-223.
75. Hirschberg Y, Karara AH, Pietri AO, McLead JF. Improved control of mealtime glucose excursions with coadministration of nateglinide and metformin. *Diabetes Care* 2000;23:349-353.
76. Natrass M, Lauritzen T. Review of prandial glucose regulation with repaglinide : a solution to the problem of hypoglycaemia in the treatment of type 2 diabetes? *Int J Obs Relat Metab Disord* 2000;24(suppl3):S21-S31.
77. Marbury T, Huang WC, Strange P, Lebowitz H. Repaglinide versus glyburide: a one-year comparison trial. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;43:155-166.
78. Jovanovic L, Dailey G III, Huang WC, Strange P, Goldstein BJ. Repaglinide in type 2 diabetes: a 24 week, fixed-dose efficacy and safety study. *J Clinical Pharmacol* 2000;40:49-57.
79. Goldberg RB, Einhorn D, Lucas Cp, et al. A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1897-1903.
80. Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, Guitard C. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care* 2000;23:202-207.
81. Wolffenbittel BH, Landgraf R. A 1-year multicenter randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes: Dutch and German Repaglinide Study Group. *Diabetes Care* 1999;22:463-477.
82. Schwartz SL, Goldberg RB, Strange P. Repaglinide in type 2 diabetes a randomized double blind, placebo-controlled, dose response study. Repaglinide Study Group (abstract). *Diabetes* 1998;47:345-351.
83. Berger S, Strange P. Repaglinide: a novel and hypoglycemic agent in type 2 diabetes mellitus: a randomized placebo-controlled, double blind, fixed-dose study Repaglinide Study Group (abstract) *Diabetes* 1998;47(suppl 1):A118.
84. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 119-124.
85. Raskin P, Jovanovic L, Berger S, Schwartz S, Woo V, Ratner R. Repaglinide/Troglitazone combination therapy: improved glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:979-983.
86. Schmitz O, Lund S, Andersen PH, Jonler M, Porksen N. Optimizing insulin secretagogue therapy in patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind study with repaglinide. *Diabetes Care* 2002; 25: 342-346.
87. Moses RG, Gomis R, Frandsen KB, Schlienger JL, Dedov I. Flexible meal-related dosing with repaglinide facilitates glycemic control in therapy-naïve type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:11-15.
88. Hanfeld M, Bouter KP, Dickinson S, Guitard C. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care* 2000; 23:202-207.
89. Keilson L, Mather S, Walter YH, Subramanian S, Mcleod JF. Synergistic effects of nateglinide and meal administration on insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1081-1086.
90. Hollander PA, Schwartz SL, Gatlin MR, Haas SJ, Zheng H, Foley J. Importance of Early Insulin Secretion. *Diabetes Care* 2001; 24:983-988
91. Nauck MA, Weber I, Bach I, Richter S, Orskov C, Holst JJ, Schmiegel W. Normalization of fasting glycaemia by intravenous GLP-1 ([7-36 Amide] or [7-37]) in type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 937,945.
92. Zander M, Taskiran M, Toft-Nielsen M-B, Madsbad S, Holst JJ. Additive glucose-lowering effects of glucagon-like peptide-1 and metformin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 720-725.
93. Meneilly GS, McIntosh CHS, Pederson RA, et al. Effect of glucagon-like peptide 1 on non-insulin-mediated glucose uptake in the elderly patient with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24: 1951-1956.
94. Larsen J, Hylleberg B, Ng K, Damsbo P. Glucagon-like peptide-1 infusion must be maintained for 24 h/day to obtain acceptable glycemia in type 2 diabetic patients who are poorly controlled on sulphonylurea treatment. *Diabetes Care* 2001; 24: 1416-1421.
95. Holst JJ, Deacon CF. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. *Diabetes* 1998;47: 1663-1670.
96. Vamecq J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and their implications in disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2000;7: 8-18.
97. Fruchart C, et al. Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1998; 8: 9133-917.
98. Vamecq J, Latruffe N. Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *Lancet* 1999; 354: 141-148.