

As Recentes *Guidelines* para o Tratamento da Diabetes Tipo 2 - Base para as Recomendações Nacionais da SPD

R. Duarte, J. Silva Nunes, J. L. Medina

Grupo de Trabalho para as Recomendações Nacionais do Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2

O Programa Nacional de Controlo da Diabetes existe, em Portugal, desde a década de setenta, tendo sido atualizado e revisto por diversas vezes, sendo, portanto, um dos mais antigos programas nacionais de saúde pública dando origem ao atual Programa Nacional para a Diabetes. As estratégias previstas no Programa Nacional para a Diabetes assentam na prevenção primária da diabetes, através da redução dos fatores de risco conhecidos modificáveis da etiologia da doença, na prevenção secundária, através do diagnóstico precoce e do seu tratamento adequado de acordo com o princípio da equidade, na prevenção terciária, através da reabilitação e reinserção social dos doentes e na qualidade da prestação dos cuidados à pessoa com diabetes.

Os resultados expressos no último relatório do Observatório Nacional da Diabetes apresentam uma prevalência desta doença igual a 12,4% e da hiperglicemia intermédia de 26%. As complicações de natureza microvascular e macrovascular estão presentes em número elevado a que se associam sofrimento humano e despesas significativas.

A escalada crescente na prevalência da diabetes tipo 2, a dificuldade progressiva do seu controlo com a terapêutica farmacológica disponível, aliada ao aparecimento na última década de novos antidiabéticos orais com diferentes mecanismos de ação, justificam uma adequada orientação técnica sobre a sequência de introdução de cada grupo terapêutico. A Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD), como sociedade científica de referencia nacional na área da Diabetologia, tem dado uma colaboração empenhada à Direção-Geral da Saúde (DGS) e ao Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes, acompanhando o interesse demonstrado pela DGS em querer promover a hierarquização da terapêutica da diabetes tipo 2. Esta necessidade reforça a nossa preocupação já evidenciada há alguns anos com a publicação nesta Revista, editada pela Sociedade, do algoritmo terapêutico [Recomendações da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia e Factores de Risco na Diabetes Tipo 2. Revista Portuguesa de Diabetes, 2007; 2(4) Suppl: 5-18]. Esta publicação emergiu do amplo debate entre os sócios e tempo suficiente de escrutínio de opiniões por escrito e teve como base as recomendações da EASD/ADA e as da IDF [Recomendações da “International Diabetes Federation” (IDF) para o Tratamento da Hiperglicemia Pós-prandial] publicadas pouco tempo antes.

Recentemente (2012) foram publicadas as Recomendações (*Position Statement*) para o tratamento da Diabetes tipo 2, elaboradas e discutidas por peritos da ADA (*American Diabetes Association*) e da EASD (*European Association for the Study of Diabetes*). Estas Recomendações representam quase 2 anos

de reflexão sobre o tratamento deste tipo de diabetes, a mais prevalente, e estão centradas na pessoa com diabetes. Foram discutidas e avaliadas por vários especialistas de muitos países e continentes, com a preocupação de criar um plano para reduzir o estado glicémico inadequado e, também, de fornecer um plano de tratamento consistente que sirva o propósito de orientar profissionais não familiarizados com a diabetes, isto é, não especialistas e são um exemplo de solidariedade científica de cada uma das instituições.

- A preocupação principal é dirigida a “como tratar”.
- Visam a individualização do tratamento sem deixar de atender aos alvos a atingir e à existência de comorbilidades.
- A alimentação e a atividade física devem ser adequadamente continuadas como parte importante do tratamento, bem como a educação terapêutica e a importância da pessoa com diabetes como parceiro efetivo.
- Delegam no clínico a tarefa de conhecer bem os fármacos, como usá-los individualmente ou em combinação.
- Os algoritmos parciais são muito práticos.

As novas *guidelines* da ADA/EASD, que aqui se apresentam na sua versão traduzida, têm sido «aceites de uma maneira global e quase entusiástica» e estabelecem o princípio da individualização terapêutica tendo por base critérios clínicos mas, também, pessoais e socioeconómicos, por exemplo.

Estas *guidelines*, que se baseiam na Medicina fundamentada nas necessidades individuais, defendem que o doente deve participar na decisão terapêutica. Este conceito inovador na elaboração deste tipo de Recomendações é um sinal de maturidade e modernidade civilizacional. A participação da pessoa com doença crónica na decisão informada da sua terapêutica é um direito de cidadania e tem como princípio o conceito de «*Empowerment*» pretendendo, com isso, facilitar a adesão à terapêutica. A não adesão é, muito frequentemente, causa de muitos insucessos nos objetivos clínicos e de fracos ganhos em Saúde na doença crónica, em particular, sempre que a terapêutica medicamentosa possa ser múltipla com vários fármacos ou diferentes dosagens.

À luz das recomendações da ADA/EASD, qualquer terapêutica farmacológica deve ser precedida da modificação do estilo de vida: alimentação saudável, controlo de peso e atividade física. A correção do estilo de vida deve ser mantida ao longo de toda a história terapêutica assim como a educação da pessoa com diabetes. Particular atenção na decisão clínica deve ser dada aos idosos, pessoas com comorbilidades e com os obesos

Está preconizado que, na esmagadora maioria dos casos, a metformina deve ser administrada *ab initio*. Este é, aliás, um consenso generalizado em todas as *guidelines*. Nas situações

em que o doente é intolerante à metformina, devem equacionar-se outras alternativas terapêuticas.

Na realidade, não é possível criar recomendações verdadeiramente consensuais sobre as opções de tratamento após a metformina em monoterapia. Estas *guidelines* não estabelecem uma ordem de prescrição, devido à falta de evidência científica de estudos comparativos que demonstrem, de modo claro, a eficácia ou a eficiência de um antidiabético oral em detrimento de outro pois existem muito poucos ensaios clínicos com comparações *head-to-head* entre fármacos, sendo que a maioria dos estudos assentam em demonstrações de não-inferioridade. A comprovar tal facto, em duas publicações recentes, *ACP Clinical Practice on Pharmacologic Treatment of T2D – Ann Intern Med* 2012 - os autores após avaliarem múltiplos estudos clínicos randomizados não encontraram evidências suficientes que favoreçam um fármaco em relação a outro para além da metformina. Na segunda publicação, no *BMJ* 2012; 344, mostra-se através de meta-análises e revisões sistemáticas de estudos randomizados que, por exemplo, os inibidores da DPP-4 só são inferiores em eficácia à metformina, quando em monoterapia e aos agonistas GLP-1, quando comparados em terapêutica dupla com metformina.

Na diabetes tipo 2 (atendendo ao perfil diversificado dos doentes) não é possível, pois, estabelecer recomendações com base em normas técnico-administrativas e algoritmos rígidos. Assim, o algoritmo das recomendações da ADA/EASD é muito elástico em termos de terapêuticas de segunda linha, após a metformina.

Em segunda linha e em associação com a metformina temos as sulfonilureias, as glitazonas, os inibidores DPP-4, os agonistas do recetor GLP-1 e a insulina basal. Dispomos de várias possibilidades terapêuticas, sendo que a preferência farmacológica obedece a critérios de eficácia, segurança, risco de hipoglicemias, efeitos colaterais do tratamento, ganho do peso e custo. Estes parâmetros influenciam a escolha do segundo agente, após a administração da metformina e não representam algum tipo de preferência, a qual deve obedecer a algumas características farmacológicas e ao tipo de doente. Se não se atingirem os objetivos poder-se-á fazer uma associação tripla, entre estes fármacos, até doses múltiplas diárias de insulina.

Estas recomendações, que se destinam, sobretudo, a não especialistas, são acompanhadas de um resumo sintético e claro das indicações de cada fármaco, seus efeitos e benefícios. Por exemplo, o tratamento com sulfonilureias pode ser uma opção válida quando se pretende um efeito potente antes da insulina. Porém, dadas as opções alternativas atuais de tratamento, a sua prescrição pode assentar em mecanismos meramente económicos. Estes fármacos não devem ser uma segunda opção terapêutica num doente idoso, com risco aumentado de hipoglicemias ou com patologia cérebro-cardiovascular, atendendo ao eventual risco de morte. Já os inibidores da DPP-4 correspondem a uma opção mais confortável clinicamente e com indicação para doentes idosos, com risco cardiovascular aumentado, nos quais as hipoglicemias podem provocar mais danos do que um controlo ótimo. As

glitazonas são uma alternativa dirigida a um grupo mais restrito de doentes, de acordo com o seu *ratio* risco/benefício. Cerca de 80% das pessoas com diabetes ou têm pré-obesidade ou são obesas. A prática comum favorece a metformina por causa da perda de peso ou da neutralidade sobre o peso, como acontece com os inibidores DPP-4. Os agonistas do recetor do GLP-1 (liraglutido e exenatido) estão associados a perda de peso, o qual em alguns doentes pode ser substancial. Assim, dentro das escolhas terapêuticas, o algoritmo da ADA/EASD inclui os análogos dos recetores da GLP-1, uma classe de fármacos que, lamentavelmente, ainda não está disponível em Portugal. Estes fármacos têm indicação para doentes com diabetes do tipo 2, com obesidade, sendo, nestes casos, uma opção custo/efetiva em comparação às insulinas de nova geração. Nesta perspetiva, seria importante dispor destes fármacos (exenatido/liraglutido), particularmente, em pessoas diabéticas com IMC ≥ 30 Kg/m² e que não responderam a outras iniciativas farmacológicas. Também a acarbose e as glinidas são referidas como opções possíveis em determinadas situações, embora não estejam incluídos no algoritmo.

Alguns fármacos referenciados no texto, que não no algoritmo (colesevolam, bromocriptina e pramlintida) não têm, ainda, aprovação para uso na diabetes na Europa.

A terapêutica com insulina, em alguns casos, é obrigatória, porque não há limites à sua eficácia. Portanto, numa pessoa com diabetes com valores glicémicos e de HbA1c elevados e sintomática, a insulina deve ser considerada sempre como uma opção, para lá da sua indicação quando falham os antidiabéticos orais. Podemos, ainda, optar pela insulina como segunda opção, associada à metformina, se predominar o princípio da eficácia, quando necessitamos de uma terapêutica eficaz, que reduza os valores de HbA1c.

Os estudos que compararam os benefícios da terapêutica intensiva *versus* terapêutica convencional, revelam resultados controversos e sugerem, inclusivamente, a necessidade de individualizar os objetivos metabólicos. Não se deve procurar atingir uma HbA1c de 6,5% ou de 7% de modo generalizado, porque o risco da terapêutica em alguns doentes ultrapassa os benefícios do bom controlo metabólico, nomeadamente, nos idosos, com patologia cardiovascular estabelecida ou com outras comorbilidades.

Esta posição da ADA/EASD reforça a necessidade de intensificar a terapêutica, caso os objetivos metabólicos (individualizados para cada doente) não sejam alcançados. Os objetivos metabólicos e a terapêutica devem ser adequados a uma série de circunstâncias: idade do doente, tempo de duração da doença, existência ou não de complicações (cardio-cerebrovasculares, risco de hipoglicemias) e aspetos económicos.

Estas *guidelines* da ADA/EASD, após a sua discussão e adaptação para português, serão a base das Recomendações Nacionais a apresentar, em 2013, pela Sociedade Portuguesa de Diabetologia. A grande vantagem destas recomendações é o seu carácter didático, ou seja, não inibem a prescrição e, adicionalmente, auxiliam o clínico a prescrever o medicamento certo ao doente certo.

TRATAMENTO DA HIPERGLICEMIA NA DIABETES TIPO 2: ABORDAGEM CENTRADA NO DOENTE

Posição da American Diabetes Association (ADA) e da European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR (*Diabetes Care*. 2012;35:1364-79 – *Diabetologia*. 2012;55:1577-96)

A gestão da glicemia na diabetes mellitus tipo 2 tem-se tornado cada vez mais complexa e, em certa medida, controversa, com uma diversidade cada vez maior de agentes farmacológicos presentemente disponíveis⁽¹⁻⁵⁾, uma crescente preocupação sobre os seus potenciais efeitos adversos e com novas incertezas relativamente aos benefícios do controlo intensivo da glicemia em termos de complicações macrovasculares⁽⁶⁻⁹⁾. Muitos médicos sentem, consequentemente, alguma perplexidade quanto a quais as melhores estratégias para tratar os seus doentes. Consequentemente, a American Diabetes Association (ADA) e a European Association for the Study of Diabetes (EASD) organizaram uma equipa de trabalho conjunta para examinar os novos dados e desenvolver recomendações para a terapêutica anti-hiperglicémica em adultos, excluindo grávidas, com diabetes tipo 2. Foram desenvolvidas várias *guidelines*, tanto pelos membros destas duas organizações⁽¹⁰⁾ como por outras sociedades e federações^(2,11-15). Foi contudo considerada necessária uma atualização devido à obtenção de novas informações sobre os benefícios/riscos do controlo glicémico, dados recentes sobre a eficácia e segurança de várias novas classes de medicamentos^(16,17) e suspensão/restricção de outros, bem como o crescente interesse em cuidados mais centrados no doente^(18,19). Este documento foi redigido incorporando as melhores evidências disponíveis e, nos casos em que não existia uma base sólida, utilizando a experiência e conhecimentos do grupo de redação e incorporando uma revisão abrangente realizada por outros peritos (referenciados em baixo). O documento refere-se ao controlo da glicemia; esta abordagem requer claramente, contudo, uma contextualização multifatorial da redução do risco. Tal deve-se ao facto de os doentes com diabetes tipo 2 se encontrarem em risco aumentado de morbilidade e mortalidade cardiovascular; o tratamento agressivo dos fatores de risco cardiovasculares (pressão arterial e terapêutica hipolipidemiante e com antiagregantes plaquetários, e abandono dos hábitos tabágicos) deverá produzir benefícios ainda maiores.

Estas recomendações devem ser ponderadas no contexto das necessidades, preferências e tolerâncias de cada doente; a individualização do tratamento constitui a pedra basilar do sucesso. As nossas recomendações são menos prescritivas que as normas orientadoras anteriores, para além de serem menos algorítmicas. Esta alteração decorre da ausência generalizada de investigação sobre eficácia comparativa nesta área. A intenção é, consequentemente, encorajar uma apreciação da natureza variável e progressiva da diabetes tipo 2, do papel específico de cada fármaco, dos fatores relaciona-

dos com o doente e com a doença subjacentes a cada decisão clínica⁽²⁰⁻²³⁾ e das limitações impostas pela idade e pela comorbilidade^(4,6). A implementação destas normas orientadoras deverá requerer clínicos conscientes, que integrem a evidência presentemente disponível com outras limitações e imperativos, no contexto dos fatores específicos do doente.

ABORDAGEM CENTRADA NO DOENTE

Comentário: Comparativamente com as “*guidelines*” publicadas previamente, as atuais diferem sobretudo na medida em que são centradas no doente. Estas recomendações sobre a conduta terapêutica enfatizam a necessidade da individualização da terapêutica, tendo em conta as especificidades do doente em causa. Contudo, vão mais longe, colocando o doente como elemento igualmente decisor da conduta terapêutica de que vai ser alvo. Sendo que as alterações do estilo de vida, em termos alimentares e de atividade física, são os pilares da terapêutica da diabetes tipo 2, é necessário uma pessoa motivada e aderente para que se consiga uma eficaz implementação dessas medidas. Mesmo em relação à administração de fármacos, é extremamente importante ter uma pessoa informada e aderente para que se consiga obter os resultados pretendidos, com a correta toma dos fármacos prescritos. Tratando-se de uma doença crónica, torna-se necessário uma compreensão mútua entre prescriptor e pessoa com diabetes. O médico deve estar perfeitamente consciente das indicações e contraindicações de um determinado fármaco, das limitações da sua administração e ser capaz de uma correta avaliação global da pessoa com diabetes que tem pela frente. Esta tem que ter confiança no médico prescriptor. Só uma relação baseada em confiança será garante da implementação de determinado esquema terapêutico.

O aconselhamento baseado na evidência depende da existência de fontes de evidência primárias. Estas só decorrem de resultados de ensaios clínicos com doentes altamente selecionados, recorrendo a estratégias limitadas que não abordam a gama de escolhas disponíveis nem a ordem de uso das terapêuticas adicionais. Mesmo que tal evidência fosse disponibilizada, os dados evidenciariam respostas medianas e não abordariam a questão vital de quem respondeu a qual terapêutica e porquê⁽²⁴⁾. O tratamento centrado no doente é definido como uma abordagem que respeita o doente, e responde às preferências, necessidades e valores individuais do doente, assegurando que estes valores orientam todas as decisões clínicas⁽²⁵⁾. Este deveria ser o princípio orientador dos cuidados de saúde dos indivíduos com doenças crónicas, mas dadas as nossas incertezas em termos de escolha ou sequência de terapêutica, torna-se particularmente apropriado na diabetes tipo 2. Eventualmente, será o doente quem faz as escolhas finais relativamente às suas opções de estilo de vida e, até certo ponto, quem escolhe as intervenções farmacológicas; a sua implementação ocorre no contexto das vidas reais dos doentes e fundamenta-se no consumo de recursos (tanto públicos como privados).

O envolvimento do doente nas decisões médicas constitui um dos princípios fundamentais da medicina baseada na evidência, que obriga à síntese da melhor evidência disponível na literatu-

ra, associada à experiência do médico e às inclinações do próprio doente ⁽²⁶⁾. Durante a consulta clínica, o nível de envolvimento preferido pelo doente deve ser aferido, explorando-se as escolhas terapêuticas – potencialmente através de auxiliares de decisão ⁽²¹⁾. Numa abordagem partilhada da tomada de decisões, o clínico e o doente trabalham como parceiros, trocando informações, e deliberando sobre opções, a fim de atingir um consenso sobre o curso da ação terapêutica ⁽²⁷⁾. Há claros indícios que confirmam a eficácia desta abordagem ⁽²⁸⁾. Convém sublinhar que o envolvimento dos doentes na tomada de decisões sobre a sua saúde poderá potenciar a sua adesão à terapêutica.

FUNDAMENTAÇÃO

Epidemiologia e Impacto sobre os Cuidados de Saúde

Comentário: A prevalência da diabetes tem vindo a aumentar a nível global e Portugal não é exceção. Segundo os últimos dados do Observatório Nacional da Diabetes, estima-se que 12,4% da população portuguesa, entre os 20 e os 79 anos de idade, apresente diabetes. Tal prevalência acaba por ter graves consequências sociais e económicas.

Tanto a prevalência como a incidência da diabetes tipo 2 têm vindo a aumentar em todo o mundo, em especial nos países em desenvolvimento, em conjunto com o aumento das taxas de obesidade e com a ocidentalização dos estilos de vida. A sobrecarga dos serviços de saúde está a disparar para valores incomportáveis, dados os custos associados ao tratamento e às complicações da diabetes. A diabetes tipo 2 continua a ser uma das causas principais de doenças cardiovasculares, cegueira, insuficiência renal em estadios terminal, amputações e hospitalizações. Está ainda associada ao aumento de risco de neoplasias, doenças psiquiátricas graves, défices cognitivos, doença hepática crónica, aceleração da doença articular degenerativa e outras doenças incapacitantes ou que levam à morte.

Relação entre o Controlo da Glicemia e os Resultados Finais

Comentário: Os resultados do estudo ACCORD demonstraram um aumento da mortalidade no braço de controlo intensivo. Estes resultados vieram abalar os alicerces do conceito aceite, pelo menos na generalidade, de que quanto mais baixo melhor, em termos de controlo glicémico. Quase coincidentes com os resultados deste estudo foram os resultados do ADVANCE e do VADT. A apreciação global dos três estudos seria de que a melhoria do controlo metabólico estava associada a menos complicações microvasculares, mas que a agressividade da abordagem terapêutica deveria ter em conta as várias condicionantes da pessoa com diabetes em particular. Os resultados destes três grandes estudos, a maior experiência com as novas classes terapêuticas de agentes antidiabéticos e o grande volume de críticas de que foram alvo as últimas “guidelines” (de 2009) foram os principais fatores conducentes ao arranque dos trabalhos que culminaram com a apresentação das presentes guidelines da ADA/EASD. Está já consagrado que o risco de complicações micro e macrovasculares se encontra relacionado com a glicemia, con-

forme avaliado com base nas determinações da HbA1c; esta situação continua a ser um dos principais focos da terapêutica ⁽²⁹⁾. A realização de estudos clínicos aleatorizados prospectivos documentou as reduções das taxas de complicações microvasculares nos doentes com diabetes tipo 2 tratados para alvos glicémicos mais reduzidos. No UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) ^(30,31), os doentes com diabetes tipo 2 recentemente diagnosticada foram aleatorizados para dois regimes de tratamento. No grupo padrão, a intervenção ao nível do estilo de vida foi a base da terapêutica, recorrendo-se a terapêutica farmacológica exclusivamente quando a hiperglicemia era grave. No braço de tratamento mais intensivo, os doentes foram distribuídos aleatoriamente para tratamento com sulfonilureia ou insulina, tendo um subgrupo de doentes obesos sido aleatorizado para tratamento com metformina. A HbA1c atingida foi 0,9% inferior no regime de tratamento intensivo versus regime de tratamento convencional (7,0% versus 7,9%). Associada a esta diferença no controlo glicémico observou-se uma redução no risco de complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia, neuropatia), com a terapêutica intensiva. A tendência observada neste grupo em termos de taxas reduzidas de enfarte do miocárdio não atingiu significância estatística ⁽³⁰⁾. Em contrapartida, um número substancialmente menor de doentes tratados com metformina apresentou enfarte do miocárdio, e mortalidade relacionada com a diabetes e por todas as causas ⁽³²⁾, apesar de apresentarem uma HbA1c média apenas 0,6% inferior à observada no grupo submetido ao regime de tratamento convencional. O follow-up de 10 anos do UKPDS demonstrou que o benefício relativo de pertencer ao grupo com o regime de tratamento intensivo foi mantido ao longo de uma década, dando origem à emergência de benefícios estatisticamente significativos nos endpoints de doença cardiovascular (DCV) e mortalidade total, nos doentes inicialmente distribuídos pela sulfonilureia/insulina, para além de persistência dos benefícios sobre a DCV com metformina ⁽³³⁾, apesar de os níveis médios de HbA1c entre grupos terem convergido logo após a conclusão do componente aleatorizado do ensaio. Em 2008, em três estudos clínicos de duração mais curta [Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) ⁽³⁴⁾, Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified-Release Controlled Evaluation (ADVANCE) ⁽³⁵⁾, Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) ⁽³⁶⁾] foram referidos efeitos de dois níveis de controlo glicémico sobre os endpoints cardiovasculares em indivíduos de meia-idade e mais idosos, com diabetes tipo 2 diagnosticada e em risco elevado de acidentes cardiovasculares. No ACCORD e no VADT procurou-se obter uma HbA1c <6,0%, utilizando combinações complexas de agentes orais e insulina. No ADVANCE, o objetivo era obter uma HbA1c <6,5%, utilizando uma abordagem menos intensiva fundamentada na sulfonilureia gliclazida. Nenhum dos estudos demonstrou uma redução estatisticamente significativa dos endpoints cardiovasculares primários combinados. Na realidade, observou-se um aumento de 22% da mortalidade total no ACCORD com a terapêutica intensiva, principalmente devido à mortalidade cardiovascular. Tem sido difícil encontrar uma explicação para esta ocorrência,

embora as taxas de hipoglicemia se revelassem três vezes mais elevadas com o tratamento intensivo. Continua por esclarecer, contudo, se a hipoglicemia foi responsável pelos resultados adversos, ou se outros fatores, nomeadamente os ganhos ponderais mais elevados ou simplesmente a maior complexidade da terapêutica, contribuíram também. Nestes estudos clínicos foi sugerido que os doentes sem DCV declarada, com menor duração da doença e com uma HbA1c basal menor obteriam maior benefício com as estratégias terapêuticas mais intensivas. Foram igualmente demonstradas pequenas melhorias de alguns *endpoints* microvasculares. Por último, uma meta-análise dos resultados finais cardiovasculares nestes ensaios sugere que todas as reduções da HbA1c de aproximadamente 1% poderão apresentar-se associadas a uma redução de 15% do risco relativo de enfarte do miocárdio não fatal, embora não exerçam benefícios sobre o AVC ou sobre a mortalidade por todas as causas ⁽³⁶⁾.

Revisão da Patogénese da Diabetes Tipo 2

Comentário: *A diabetes tipo 2 caracteriza-se por um conjunto de fenómenos etiopatogénicos diversos, nomeadamente uma resistência à ação da insulina, um défice relativo/absoluto na capacidade secretora das células β pancreáticas e uma secreção inapropriada de glucagon pelas células α . Obviamente, existem situações em que um desses fatores prevalece sobre os restantes, pelo que a escolha da classe terapêutica a prescrever a uma pessoa com diabetes deve ser individualizada e baseada na fisiopatologia. No caso das associações terapêuticas, e com base no mesmo princípio, os mecanismos de ação dos fármacos antidiabéticos deverão ser complementares.*

Todos os aumentos da glicemia resultam de um influxo de glicose que excede o fluxo de glicose para fora do compartimento plasmático. Em jejum, a hiperglicemia apresenta-se directamente relacionada com um aumento da produção de glicose hepática. Num estado pós-prandial, os picos adicionais da glicose resultam da combinação entre uma supressão insuficiente deste débito de glicose, e um défice de estimulação do sistema de eliminação da glicose, pela insulina, nos tecidos alvo, principalmente no músculo esquelético. Logo que o transporte tubular renal máximo é ultrapassado, a glicosúria restringe, embora não evite, as hiperglicemias adicionais. A função alterada das células dos ilhéus constitui um requisito fundamental e característico da diabetes tipo 2. Nos estádios mais precoces, a produção de insulina é normal ou apresenta-se aumentada em valores absolutos, embora desproporcionadamente baixa para o grau de sensibilidade da insulina, que se apresenta tipicamente reduzido. Contudo, a cinética da insulina, nomeadamente a capacidade das células β pancreáticas libertarem uma quantidade adequada de hormona em resposta ao aumento da glicemia, apresenta-se fortemente comprometida. Esta incompetência funcional dos ilhéus constitui a principal determinante quantitativa da hiperglicemia ⁽³⁷⁾ e progride ao longo do tempo. Além disso, na diabetes tipo 2, as células α pancreáticas apresentam uma hipersecreção de glucagon, o que promove ainda mais a produção de glicose hepática ⁽³⁸⁾. É importante referir que esta disfun-

ção dos ilhéus não é necessariamente irreversível. A potenciação da ação da insulina alivia a sobrecarga da secreção das células β e qualquer intervenção que melhore a glicemia – desde a restrição energética até, surpreendentemente, à cirurgia bariátrica – pode melhorar, em certa medida, a disfunção das células β ⁽³⁹⁾. Mais recentemente, reconheceram-se também alterações no sistema da incretina (representado pelas hormonas intestinais, o péptido I glucagon-like [GLP-1] e o péptido insulínico glicose-dependente [GIP]), na diabetes tipo 2, embora continue por esclarecer se estas alterações serão de natureza primária, ou secundária ⁽⁴⁰⁾. Na maioria dos doentes com diabetes tipo 2, em especial nos doentes obesos, a resistência à insulina nos tecidos alvo (hepáticos, musculares, adiposos, miocárdico) constitui uma característica proeminente. Esta situação culmina numa simultânea sobreprodução e subutilização de glicose. Além disso, o aumento do transporte de ácidos gordos para o fígado favorece a sua oxidação, o que contribui para um aumento da neoglicogénese, enquanto a sobreabundância absoluta de lípidos promove a esteatose hepática ⁽⁴¹⁾.

Os agentes anti-hiperglicémicos são dirigidos a uma ou mais alterações fisiopatológicas da diabetes tipo 2, ou modificam processos fisiológicos relacionados com o apetite ou com a absorção ou excreção de nutrientes. A diabetes tipo 2 constitui uma doença heterogénea tanto em termos de patogénese como de manifestações clínicas – um ponto que deverá ser tido em conta quando se determina a estratégia terapêutica individual ideal.

TERAPÊUTICA ANTI-HIPERGLICÉMICA

Alvos Glicémicos

Comentário: *O aspeto inovador nesta abordagem individualizada da pessoa com diabetes traduz-se, igualmente, nos objetivos terapêuticos. Ao invés de nos nortearmos por um objetivo terapêutico “standard” (6,5% ou 7% segundo as organizações) que, inclusivamente, era utilizado como indicador da qualidade de atendimento à pessoa com diabetes, é preconizado uma individualização desse objetivo. Para a individualização dos objetivos terapêuticos, ter-se-á que ter em conta aspetos particulares da pessoa com diabetes (grau de motivação, capacidades individuais, riscos de eventual hipoglicemia, esperança de vida, comorbilidades presentes), da história natural da doença (duração da doença, existência de complicações tardias) e do meio em que a pessoa com diabetes está inserida.*

Os “Standards of Medical Care in Diabetes” da ADA recomendam a redução da HbA1c para <7,0% na maioria dos doentes para diminuir a incidência de doença microvascular ⁽⁴²⁾. Esta redução pode ser obtida com uma glicose plasmática média de aproximadamente 8,3-8,9 mmol/L (aproximadamente 150-160 mg/dL); em condições ideais, a glicose em jejum e pré-prandial deve ser mantida em valores <7,2 mmol/L (<130 mg/dl) e a glicose pós-prandial em valores <10 mmol/L (<180 mg/dl). Os valores alvo de HbA1c mais rigorosos (por exemplo, 6,0% - 6,5%) podem ser considerados em doentes seleccionados (com doença de duração curta, esperança de

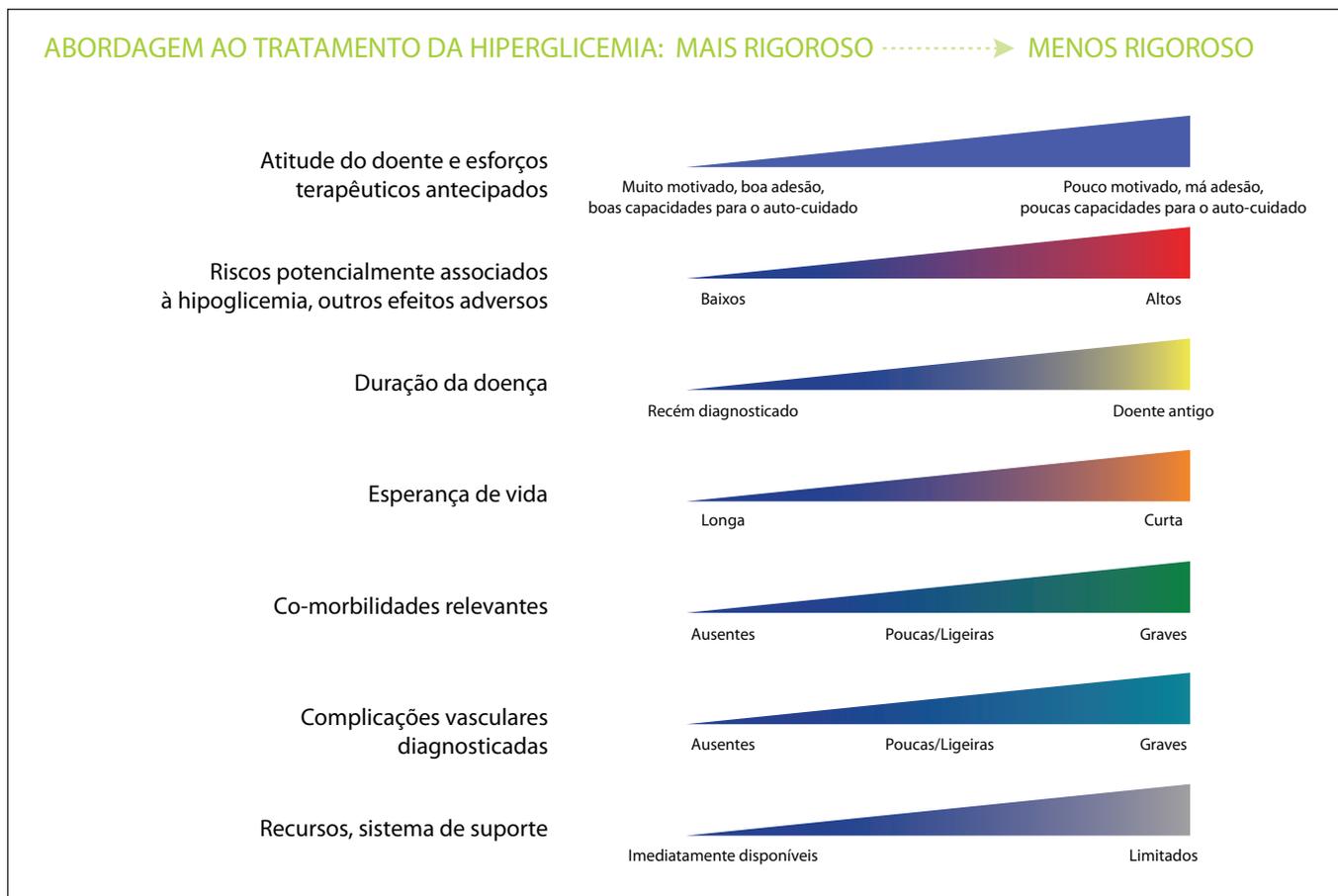


Figura 1 - Representação gráfica dos elementos necessários à tomada de decisão usados para determinar os esforços apropriados para atingir alvos glicémicos. As zonas de maior preocupação relativamente a domínios específicos encontram-se representadas pela posição na rampa. Consequentemente, as características/problemas com tendência para a esquerda justificam esforços mais rigorosos para reduzir a HbA1c, enquanto as da direita são compatíveis com esforços menos rigorosos. Sempre que possível, estas decisões deverão ser tomadas em conjunto com o doente, reflectindo assim as suas preferências, necessidades e valores. Esta “escala” não foi desenvolvida para uma aplicação rígida mas sim como um guia generalizado para ajudar às decisões clínicas. Adaptado, com autorização, de Ismail-Beigi e col. (20).

vida elevada, sem DCV significativa) caso possam ser atingidos sem hipoglicemia significativa ou outros efeitos adversos do tratamento (20,43). Em contrapartida, consideram-se apropriados valores alvo de HbA1c menos rigorosos – nomeadamente de 7,5-8,0% ou mesmo ligeiramente superiores nos doentes com história de hipoglicemia grave, esperança de vida limitada, complicações em estágio avançado e comorbilidades representativas, bem como nos doentes em que o valor alvo seja difícil de atingir apesar de formação intensiva no autotratamento, aconselhamento repetido e doses eficazes de múltiplos agentes redutores da glicose, incluindo a insulina (20,44).

Os resultados acumulados nos estudos clínicos de eventos cardiovasculares na diabetes tipo 2, anteriormente, referidos, sugerem que nem todos beneficiarão de um tratamento agressivo da glicemia. Consequentemente, torna-se importante *individualizar* os alvos do tratamento (5,34-36). Os elementos que poderão orientar o médico na escolha do valor alvo de HbA1c para um doente específico encontram-se indicados na Figura 1. Conforme mencionado anteriormente, aquilo que o doente deseja, bem como os seus valores, deverá ser tido igualmente em conta, uma vez que a obtenção de

algum grau de controlo da glicemia requer uma participação ativa e um compromisso por parte do doente (19,23,45,46). Efectivamente, qualquer valor alvo reflectirá sempre um acordo entre o doente e o médico. Um dos conceitos importantes associados prende-se com o facto de a facilidade com que os alvos mais desejáveis são atingidos influenciará as decisões terapêuticas; logicamente, os valores mais reduzidos são mais atraentes se podem ser atingidos com regimes terapêuticos menos complexos e com poucos ou nenhuns efeitos adversos. É importante referir que utilizar a percentagem de doentes diabéticos que atingem uma HbA1c <7,0% como indicador de qualidade, conforme promulgado por várias organizações de cuidados de saúde, é inconsistente com a ênfase na individualização dos objetivos terapêuticos.

Opções Terapêuticas

Comentário: A base da terapêutica da diabetes tipo 2 continua a ser a intervenção sobre o estilo de vida. Nestas “guidelines” salienta-se a importância destas medidas ao longo de toda a história natural da doença, independentemente de qual ou quais os fármacos que estejam a ser administrados. Por outro lado,

também se admite que as medidas de intervenção sobre o estilo de vida possam ser aplicadas, isoladamente, em doentes altamente motivados e com descontrolo metabólico não muito marcado, antes da introdução de fármacos antidiabéticos.

Estas “guidelines” fazem uma avaliação global dos fármacos que se encontram aprovados para tratamento da diabetes tipo 2.

Contudo, em casos em que existem marcadas diferenças entre os elementos da mesma classe terapêutica, como é o caso das sulfonilureias, tal não é mencionado.

Na avaliação global dos agentes antidiabéticos descritos, é com alguma frustração que damos conta da inexistência, no nosso país, de fármacos com comprovado benefício no tratamento da pessoa com diabetes tipo 2.

Por fim, uma evidente falha é o facto de não se abordar o papel da cirurgia bariátrica/metabólica como arma terapêutica altamente eficaz no controlo e, em alguns casos, na reversão da diabetes tipo 2 em doentes obesos.

Estilo de vida. As intervenções que têm por objetivo exercer impacto sobre os níveis de atividade física e de ingestão de alimentos constituem uma parte fundamental do tratamento da diabetes tipo 2^(47,48). Todos os doentes devem ser alvo de formação geral padronizada sobre a diabetes (individual ou em grupo, preferencialmente utilizando um currículo aprovado) que foque especificamente as intervenções dietéticas e a importância de aumentar o nível de atividade física. Embora seja importante encorajar as alterações terapêuticas do estilo de vida à data do diagnóstico, o aconselhamento periódico deve ser igualmente integrado no programa de tratamento.

A redução do peso, obtida exclusivamente por meios dietéticos ou com intervenção médica ou cirúrgica adjuvante melhora o controlo glicémico e outros fatores de risco cardiovascular. As perdas reduzidas de peso (5-10%) contribuem significativamente para obter uma melhoria do controlo da glicemia. Recomenda-se, conseqüentemente, estabelecer um objetivo de redução de peso, ou pelo menos de manutenção de peso.

O aconselhamento dietético deve ser personalizado⁽⁴⁹⁾. Os doentes devem ser encorajados a ingerir alimentos saudáveis que sejam consistentes com as recomendações dietéticas prevalentes na população em geral e com as preferências e cultura do indivíduo. Deve-se recomendar a preferência de alimentos com teor elevado em fibras (nomeadamente vegetais, fruta, cereais integrais e legumes), de produtos lácteos com baixo teor de gordura e de peixe fresco. Os alimentos altamente energéticos, incluindo os alimentos ricos em gorduras saturadas e as sobremesas e *snacks* doces deverão ser ingeridos com menor frequência e em quantidades menores⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. Os doentes que eventualmente percam peso e mantenham essa perda só o conseguem regra geral após vários ciclos de perdas e recuperação do peso. A equipa responsável pelos cuidados de saúde deve abster-se de julgar mas manter a persistência, revisitando e encorajando frequentemente as alterações terapêuticas dos estilos de vida, conforme se revele necessário.

Dever-se-á promover o máximo de atividade física possível,

tendo como objetivo ideal um mínimo de 150 minutos/semana de atividade moderada, incluindo treino aeróbico, de resistência e de flexibilidade⁽⁵³⁾. Nos indivíduos mais idosos, ou os que apresentem dificuldades de mobilidade, todos os aumentos do nível de atividade são vantajosos, desde que toleráveis do ponto de vista cardiovascular.

À data do diagnóstico, aos doentes altamente motivados com HbA1c já perto do valor alvo (por exemplo <7,5%) deve ser dada a oportunidade de alterar o estilo de vida por um período de 3-6 meses antes de iniciar a farmacoterapia (geralmente com metformina). Os doentes com hiperglicemia moderada ou em que se antecipe que as alterações do estilo de vida não tenham êxito devem iniciar imediatamente o tratamento com um agente anti-hiperglicémico (geralmente metformina) aquando do diagnóstico, que poderá posteriormente ser modificado ou eventualmente interrompido caso as alterações do estilo de vida tenham êxito.

Agentes orais e injetáveis não-insulínicos. No Quadro I resumem-se as propriedades mais importantes dos agentes anti-hiperglicémicos, relevantes na individualização das escolhas dos fármacos para os doentes. O controlo da glicemia tem por objetivo, eventualmente, evitar os sintomas osmóticos agudos da hiperglicemia, evitar a instabilidade da glicemia ao longo do tempo e evitar/retardar o desenvolvimento de complicações da diabetes, sem afetar de forma adversa a qualidade de vida. As informações sobre quais os fármacos específicos que apresentam esta capacidade encontram-se incompletas; a resposta a estas questões requer a realização de estudos clínicos a longo prazo e de grande dimensão – indisponíveis no que diz respeito à maior parte dos fármacos. Os efeitos sobre parâmetros indiretos do controlo glicémico (por exemplo a HbA1c) reflectem geralmente as alterações na probabilidade de desenvolver doença microvascular mas não são necessariamente reflexo de complicações a nível macrovascular. Em especial do ponto de vista do doente, a estabilidade do controlo metabólico ao longo do tempo poderá constituir outro objetivo específico.

A metformina, uma biguanida, continua a ser o fármaco de primeira linha mais utilizado na diabetes tipo 2; o seu mecanismo de ação envolve, predominantemente, a redução da produção de glicose hepática^(54,55). Este medicamento é geralmente considerado neutro em termos de peso durante o uso crónico e não aumenta o risco de hipoglicemia. A metformina encontra-se associada a efeitos secundários iniciais a nível gastrointestinal, aconselhando-se precaução de forma a evitar o seu uso nos doentes em risco de acidose láctica (nomeadamente na insuficiência renal avançada e no alcoolismo), uma rara complicação da terapêutica. Conforme anteriormente referido, este medicamento poderá proporcionar alguns benefícios a nível cardiovascular, embora os dados dos estudos clínicos não apresentem robustez.

A classe de fármacos orais mais antiga é a dos secretagogos da insulina, as sulfonilureias. Estes fármacos estimulam a libertação de insulina através do encerramento dos canais de potássio sensíveis ao ATP nas células β ⁽⁵⁶⁾. Embora eficazes no controlo dos níveis de glicose, o seu uso apresenta-se associado a ganhos ponderais modestos, bem como a risco de

Quadro I - Propriedades dos agentes hipoglicemiantes presentemente disponíveis que poderão orientar as escolhas terapêuticas em doentes específicos com diabetes *mellitus* tipo 2.

Classe	Composto(s)	Mecanismo celular	Ações fisiológicas primárias	Vantagens	Desvantagens	Custos
Biguanidas	· Metformina	Ativa a AMP-cinase	· ↓ Produção hepática de glicose	· Ampla experiência · Sem ganho ponderal · Sem hipoglicemia · Provavelmente ↓ eventos C (UKPDS)	· Efeitos secundários gastrointestinais (diarreia, câibras abdominais) · Risco de acidose láctica (raro) · Défice de Vitamina B12 · Múltiplas contraindicações: IRC, acidose, hipoxia, desidratação, etc.	Reduzidos
Sulfonilureias	2a geração · Gliburida/glibenclamida · Glipizida · Gliclazida ^b · Glimepirida	Fecha os canais de K _{ATP} nas membranas plasmáticas das células β	· ↑ Secreção de insulina	· Ampla experiência · ↓ Risco microvascular (UKPDS)	· Hipoglicemia · Ganho ponderal · ? Diminui o pré-condicionamento isquémico do miocárdio · Durabilidade reduzida	Reduzidos
Meglitinidas (glinidas)	· Repaglinida · Nateglinida	Fecha os canais de K _{ATP} nas membranas plasmáticas das células β	· ↑ Secreção de insulina	· ↓ Picos pós-prandiais da glicose · Flexibilidade da dosagem	· Hipoglicemia · Ganho ponderal · ? Diminui o pré-condicionamento isquémico do miocárdio · Regime posológico frequente	Elevados
Tiazolidinedionas (glicazonas)	· Pioglitazona · Rosiglitazona ^c	Ativa o fator de transcrição nuclear PPAR-γ	· ↑ Sensibilidade da insulina	· Sem hipoglicemia · Durabilidade · ↑ C-HDL · ↓ Triglicéridos (pioglitazona) · ? ↓ Eventos CV (ProACTIVE, pioglitazona)	· Ganho ponderal · Edema/insuficiência cardíaca · Fraturas ósseas · ↑ C-LDL (rosiglitazona) · ↑ EAM (meta-análises, rosiglitazona) · ? ↑ Carcinoma vesical (pioglitazona)	Elevados*
Inibidores das α-Glucosidases intestinais	· Acarbose · Miglitol · Voglibose ^{b,d}	Inibe as α-glicosidases intestinais	· Retarda a digestão/absorção intestinal dos hidratos de carbono	· Sem hipoglicemia · ↓ Picos pós-prandiais da glicose · ? ↓ Eventos CV (STOP-NIDDM) · Não-sistémico	· De eficácia geralmente modesta na HbA1c · Efeitos secundários gastrointestinais (flatulência, diarreia) · Esquema de toma frequente	Moderados
Inibidores da DPP-4	· Sitagliptina · Vildagliptina ^a · Saxagliptina · Linagliptina · Alogliptina ^{b,d}	Inibe a atividade da DPP-4, aumentando as concentrações pós-prandiais das incretinas ativas (GLP-1, GIP)	· ↑ Secreção da insulina (dependente da glicose) · ↓ Secreção de glucagon (dependente da glicose)	· Sem hipoglicemia · Bem tolerado	· De eficácia geralmente modesta na HbA1c · Urticária/angioedema · ? Pancreatite	Elevados
Sequestradores dos ácidos biliares ^e	· Colesevelam	Liga-se aos ácidos biliares no intestino, aumentando a produção hepática de ácidos biliares; ? ativação do recetor X do farnesoide (FXR) no fígado	· Desconhecidas · ? ↓ Produção de glicose hepática · ? ↑ Níveis de incretina	· Sem hipoglicemia · ↓ C-LDL	· Eficácia geralmente modesta na HbA1c · Obstipação · ↑ Triglicéridos · Pode ↓ absorção de outros medicamento	Elevados
Agonistas da dopamina-2 ^f	· Bromocriptina (ação rápida) ^d	Ativa os recetores dopaminérgicos	· Modula a regulação hipotalâmica do metabolismo · ↑ Sensibilidade à insulina	· Sem hipoglicemia · ? ↓ Eventos CV (Cycloset Safety Trial)	· Eficácia geralmente modesta na HbA1c · Tonturas/síncope · Náuseas · Fadiga · Rinite	Elevados
Agonistas dos recetores da GLP-1	· Exenatida · Exenatida de libertação prolongada · Liraglutida	Ativa os recetores da GLP-1	· ↑ Secreção da insulina (dependente da glicose) · ↓ Secreção do glucagon (dependente da glicose) · Atrasa o esvaziamento gástrico · ↑ Saciedade	· Sem hipoglicemia · Redução de peso · ? Potencial para melhoria da massa/função das células β · ? Ações protectoras a nível cardiovascular	· Efeitos secundários gastrointestinais (náuseas/vómitos) · ? Pancreatite aguda · Hiperplasia das células C /carcinoma medular da tiróide em animais · Injetável · Requer de formação	Elevados
Miméticos da amilina ^a	· Pramlintida ^d	Ativa os recetores da amilina	· ↓ Secreção do glucagon · Atrasa o esvaziamento gástrico · ↑ Saciedade	· ↓ Picos pós-prandiais da glicose · Redução do peso	· Eficácia geralmente modesta na HbA1c · Efeitos secundários gastrointestinais (náuseas/vómitos) · Hipoglicemia, exceto se a dose de insulina for simultaneamente reduzida · Injetável · Regime de toma frequente	Elevados
Insulinas	· NPH humana · Regular Humana · Lispro · Aspart · Glulisina · Glargina · Detemir · Pré-misturada (diversos tipos)	Ativa os recetores da insulina	· ↑ Utilização da glicose · ↓ Produção hepática da glicose	· Universalmente eficaz · Eficácia teoricamente ilimitada · ↓ Risco microvascular (UKPDS)	· Hipoglicemia · Ganho ponderal · ? Efeitos mitogénicos · Injetável · Requere formação "Estigma" (para os doentes)	Variáveis ^g

a) Uso limitado do EUA/Europa. b) Não licenciado nos EUA. c) Prescrição sob fortes restrições nos EUA; suspensão do mercado na Europa. d) Não licenciado na Europa. e) A disponibilizar como genérico em 2012, antecipando-se reduções significativas de custos. f) Depende do tipo (análogos. Insulina humana) e dosagem. IRC, insuficiência renal crónica; CV, doença cardiovascular; DPP-4, dipeptidil peptidase 4; GIP, péptido insulinotrópico dependente da glicose; GLP-1, péptido I glucagon-like; C-HDL, colesterol das HDL; C-LDL, colesterol das LDL; PPAR, recetor ativado pelo proliferador dos peroxissomas; ProACTIVE, Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (60); STOP-NIDDM, Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (134); UKPDS, UK Prospective Diabetes Study (29-33).

hipoglicemia. Além disso, os estudos demonstraram uma taxa de falência secundária que poderá exceder a observada com outros fármacos, atribuível a uma exacerbação da disfunção dos ilhéus ⁽⁵⁷⁾. Os secretagogos de ação mais curta, as meglitinidas (ou glinidas) estimulam a libertação de insulina através de mecanismos semelhantes, embora se possam associar a menos casos de hipoglicemia ⁽⁵⁸⁾. Estes medicamentos requerem, contudo, dosagens frequentes.

As tiazolidinedionas (glitazonas) são ativadores dos recetores ativados do proliferador do peroxissoma γ ⁽⁵⁹⁾ que melhoram a sensibilidade à insulina nos músculos esqueléticos e reduzem a produção hepática de glicose ^(54,55). Estes medicamentos não aumentam o risco de hipoglicemia e podem apresentar uma eficácia mais duradoura que as sulfonilureias e a metformina ⁽⁵⁷⁾. A pioglitazona exerceu aparentemente um benefício modesto sobre os eventos cardiovasculares, como resultado secundário num ensaio de grande dimensão que envolveu doentes com patologias macrovasculares ⁽⁶⁰⁾. Outro agente desta classe, a rosiglitazona, viu a sua comercialização suspensa devido a preocupações sobre o aumento do risco de enfarte do miocárdio ⁽⁶¹⁾. A pioglitazona foi recentemente associada a um possível aumento do risco de carcinoma vesical ⁽⁶²⁾. Os efeitos secundários reconhecidos das glitazonas incluem ganhos ponderais, retenção de líquidos que pode provocar edema e/ou insuficiência cardíaca nos indivíduos predispostos e aumento do risco de fraturas ósseas ^(57,60).

Os fármacos centrados no sistema das incretinas foram introduzidos mais recentemente ⁽⁶³⁾. Os agonistas do recetor da GLP-1 injetáveis mimetizam os efeitos da GLP-1 endógena, estimulando assim a secreção de insulina pancreática de um modo dependente da glicose, suprimindo o débito de glucagon pancreático, retardando o esvaziamento gástrico e reduzindo o apetite. A sua principal vantagem reside na perda de peso, que é reduzida na maioria dos doentes mas que poderá ser significativa nalguns doentes. As náuseas e vômitos são efeitos secundários limitantes, em especial nas fases iniciais do tratamento. As preocupações relativamente a um aumento do risco de pancreatite continuam por resolver. Os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) orais potenciam as concentrações circulantes de GLP-1 e GIP ativas ⁽⁶⁴⁾. O seu principal efeito parece residir na regulação da secreção de insulina e de glucagon; estes medicamentos são neutros em termos de peso corporal. Tipicamente, nenhuma das classes baseadas nas incretinas causa hipoglicemia quando considerada individualmente.

Dois dos agentes raramente utilizados nos EUA e na Europa incluem os inibidores da α -glucosidase (IAG), que retardam a absorção intestinal dos hidratos de carbono ⁽⁶⁵⁾ e o colesevelam, um sequestrante dos ácidos biliares cujo mecanismo de ação redutora da glicose permanece por esclarecer e cujos benefícios adicionais *major* incluem uma redução do colesterol das LDL ⁽⁶⁶⁾. Ambos exercem efeitos gastrointestinais, principalmente flatulência no caso dos IAG e obstipação com colesevelam. O agonista da dopamina bromocriptina só se encontra disponível nos EUA, como agente anti-hiperglicémico ⁽⁶⁷⁾. O seu mecanismo de ação e papel exato não se encontram devidamente esclarecidos. O agonista da

amilina, pramlintida, está tipicamente reservado para os doentes tratados com insulino-terapia intensiva, geralmente na diabetes *mellitus* tipo 1; este medicamento reduz os picos pós-prandiais da glicose ao inibir a secreção de glucagon e retardar o esvaziamento gástrico ⁽⁶⁸⁾.

A eficácia da redução da glicose com agentes farmacológicos não-insulínicos é considerada elevada para a metformina, as sulfonilureias, glitazonas e agonistas da GLP-1 (redução da HbA1c antecipada aproximadamente 1,0 – 1,5%) ^(1,69,70), e geralmente inferior para as meglitinidas, inibidores da DPP-4, AGIs (inibidores da α -glucosidase), colesevelam e bromocriptina (aproximadamente 0,5 – 1,0%). Contudo, os fármacos mais antigos têm sido tipicamente testados em ensaios clínicos com doentes cuja HbA1c é mais elevada, o que por si só está associado a maiores reduções glicémicas decorrentes dos tratamentos, independentemente do tipo de terapêutica. Nos estudos de comparação directa, todos os efeitos diferenciais observados no controlo da glicose são reduzidos. Consequentemente, as propriedades específicas dos agentes e específicas dos doentes, nomeadamente a frequência de dosagem, os perfis de efeitos secundários, os custos e outros benefícios, determinarão frequentemente o processo de selecção.

Insulina. Dada a disfunção progressiva das células β que caracteriza a diabetes tipo 2, torna-se frequentemente necessário proceder a terapêutica de substituição da insulina ⁽⁷¹⁾. É importante referir que a maioria dos doentes mantém alguma secreção endógena de insulina, mesmo nos estádios mais avançados da doença. Consequentemente, as estratégias mais complexas e intensivas não são, tipicamente, necessárias na diabetes tipo 2 ⁽⁷²⁾.

Idealmente, o princípio do uso da insulina reside na criação de um perfil glicémico o mais normal possível sem ganhos ponderais ou hipoglicemias inaceitáveis ⁽⁷³⁾. Como terapêutica inicial, exceto quando o doente se encontre marcadamente hiperglicémico e/ou sintomático, adiciona-se tipicamente uma insulina “basal” simples ⁽⁷⁴⁾. A insulina basal proporciona uma cobertura relativamente uniforme ao longo do dia e da noite, principalmente para controlo da glicemia ao suprimir a produção da glicose hepática entre as refeições e durante o sono. Podem ser utilizadas tanto as formulações de insulinas de ação intermédia (protamina neutra Hagedorn [NPH]) ou de ação prolongada (insulina glargina [insulina humana A21Gly, B31Arg, B32Arg] ou insulina detemir [insulina humana B29Lys (ϵ -tetradecanoil), desB30]). Estas últimas duas apresentam-se associadas a uma hipoglicemia noturna ligeiramente inferior (insulina glargina, insulina detemir) que com a NPH e possivelmente menor ganho ponderal (insulina detemir), mas são mais dispendiosas ^(75,76). Convém referir que a dosagem destes análogos basais da insulina poderá diferir, sendo que a maioria dos ensaios comparativos demonstra uma necessidade média superior de unidades com insulina detemir ⁽⁷⁷⁾.

Embora a maioria dos doentes com diabetes tipo 2 que requerem insulino-terapia possam ser tratados com êxito com insulina basal em monoterapia, alguns, devido à diminuição progressiva da sua capacidade de secreção de insulina, irão

requerer terapêutica prandial com insulina, com insulinas de ação mais curta. Esta terapêutica é tipicamente proporcionada sob a forma de análogos da insulina rápida, insulina lispro (insulina humana B28Lys, Bw9Pro), insulina aspart (insulina humana B28Asp) ou insulina glulisina (insulina humana B3Lys, B29Glu), que poderão ser administradas imediatamente antes da refeição. Estas insulinas proporcionam um melhor controlo pós-prandial da glicose que a insulina humana normal, menos dispendiosa, cujo perfil farmacocinético a torna menos atraente neste contexto.

Em condições ideais, qualquer programa de tratamento com insulina deverá ser desenhado especificamente para um dado doente, de forma a associar a administração de insulina aos seus hábitos de dieta/exercício e tendências prevalentes de glicemia, determinadas com base na automonitorização. Os efeitos de redução da glicemia antecipados devem ser equilibrados com a conveniência do regime, no contexto de objetivos terapêuticos individuais específicos (Figura 1).

A formação apropriada do doente em termos de monitorização da glicemia, técnica de injeção da insulina, conservação da insulina, reconhecimento/tratamento da hipoglicemia e esquemas para “dia de doença” é fundamental. Sempre que disponíveis, os formadores certificados na diabetes pode ser preciosos na orientação dos doentes ao longo deste processo.

PONTOS-CHAVE

- Os alvos glicémicos e as terapêuticas redutoras da glicemia devem ser individualizadas.
- A dieta, exercício e educação continuam a ser o fundamento de todos os programas de tratamento da diabetes tipo 2.
- Exceptuando os casos em que existam contra-indicações em contrário, a metformina constitui o fármaco de primeira linha ideal.
- Para lá da metformina, os dados disponíveis são limitados. A associação terapêutica com 1-2 agentes orais ou injetáveis é considerada razoável, com o objetivo de minimizar os efeitos secundários sempre que possível.
- Eventualmente, muitos dos doentes irão requerer insulino-terapia, isoladamente ou em associação com outros agentes, para manter o controlo da glicemia.
- Todas as decisões terapêuticas, sempre que possível, deverão ser tomadas conjuntamente com o doente, focando as suas preferências, necessidades e valores.
- A redução abrangente do risco cardiovascular deverá constituir um foco principal da terapêutica.

Estratégias de Implementação

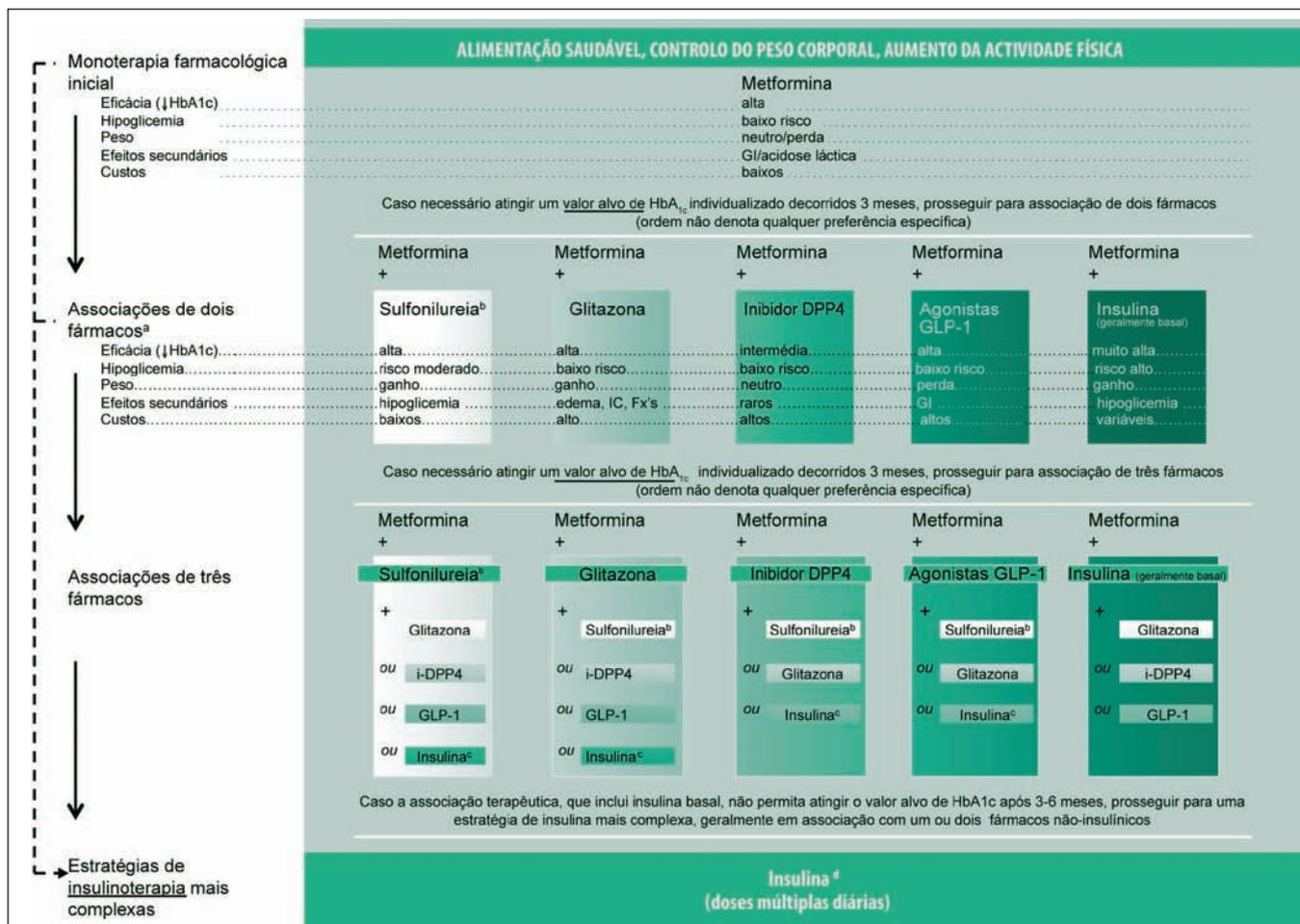
Comentário: Tal como em todas as “guidelines” previamente publicadas, continua a assumir-se a metformina como primeiro fármaco a ser introduzido na terapêutica da diabetes tipo 2. Contudo, e à semelhança do algoritmo de 2009 da “American Association of Clinical Endocrinologists”, assume-se a possibilidade de iniciar uma terapêutica antidiabética dupla quando o descontrolo metabólico é acentuado, à data do diagnóstico. No mesmo sen-

tido, também é assumida a necessidade de insulino-terapia, desde o início, em doentes diagnosticados com marcado descontrolo metabólico.

Numa pessoa que tenha iniciado terapêutica com metformina e que apresente deficiente controlo metabólico, a grande dúvida consiste na escolha do segundo fármaco. Estas “guidelines” são altamente permissivas, permitindo cinco hipóteses de associação (quatro para o caso português). Para a individualização do tratamento, na discussão com a pessoa com diabetes preconiza-se que a escolha tenha por base a eficácia do fármaco, o risco associado de hipoglicemia, o efeito sobre o peso corporal (particularmente importante se a pessoa apresentar pré-obesidade ou obesidade), os efeitos secundários e o seu custo.

Farmacoterapia inicial. É geralmente aceite que a metformina, quando não se encontre contraindicada e seja tolerada, constitui o primeiro fármaco preferencial e de melhor relação custo-eficácia⁽⁴²⁾ (Figura 2 e Figuras Suplementares). É iniciada à altura do, ou pouco após o, diagnóstico, em especial nos doentes em que as intervenções no estilo de vida por si só não tenham atingido, ou se pressuponha que não atinjam, os valores alvo de HbA1c. Devido aos efeitos gastrointestinais frequentes, o tratamento deve ser iniciado com dose reduzida, com titulação gradual. Os doentes com uma HbA1c basal elevada (por exemplo, >9,0%) apresentam uma probabilidade reduzida de atingir um valor alvo próximo do normal com a monoterapia. Poderá ser assim justificável iniciar o tratamento directamente com uma associação de dois agentes não-insulínicos ou com a própria insulina, nestas circunstâncias⁽⁷⁸⁾. Caso o doente apresente sintomas de hiperglicemia significativos e/ou apresente aumentos muito acentuados da glicemia (por exemplo, >16,7 – 19,4 mmol/l [>300 – 350 mg/dl]) ou HbA1c (por exemplo >10,0 – 12,0%), a insulino-terapia deverá ser ponderada desde o início. Este tratamento é mandatário quando se observem características catabólicas e, claro está, caso se observe cetonúria, uma vez que esta denota um profundo défice insulínico. É importante referir que - exceto quando haja sinais de diabetes tipo 1 - logo que os sintomas apresentem melhoria, que a glicotoxicidade seja resolvida e o estado metabólico estabilizado, poderá reduzir-se a insulina de forma parcial ou total, passando a administrar agentes anti-hiperglicémicos não-insulínicos, provavelmente em associação terapêutica.

Caso a metformina não possa ser utilizada, é possível escolher outro fármaco oral, nomeadamente uma sulfonilureia/glinida, pioglitazona, ou um inibidor da DPP-4; em situações pontuais em que o peso corporal seja considerado um aspecto essencial da terapêutica, o tratamento inicial com um agonista dos recetores da GLP-1 pode ser útil. Quando disponíveis, os fármacos menos frequentemente utilizados (IAG, colesevelam, bromocriptina) podem ser também ponderados em doentes seleccionados, embora os seus efeitos glicémicos reduzidos e os seus perfis de efeitos secundários os tornem candidatos menos atraentes. As preferências específicas dos doentes, as suas características, susceptibilidades a efeitos secundários, potencial para aumento ponderal e hipoglicemia deverão desempenhar um papel fundamental na selecção dos fármacos^(20,21). (Ver Figuras Suplementares para



Legenda: i-DPP4, inibidor da DPP-4; Fx, fraturas ósseas; GI, gastrointestinal; GLP-1, agonista dos receptores da GLP-1; IC, insuficiência cardíaca.

a) Ponderar o início neste estadió em doentes com HbA_{1c} muito elevada (por exemplo, >9%).

b) Ponderar o uso de secretagogos de ação rápida, não-sulfonilureia (meglitinidas) em doentes com horários irregulares de refeições ou que desenvolvam hipoglicemia pós-prandial tardia com sulfonilureias.

c) Ver Quadro 1 para mais efeitos adversos e riscos potenciais, na coluna "Desvantagens".

d) Geralmente uma insulina basal (NPH, glargina, detemir) em associação com agentes não-insulínicos.

e) Certos agentes não-insulínicos poderão ser continuados com insulina (ver texto). Consultar a Figura 3 para mais pormenores sobre os regimes. Ponderar o início neste estadió caso o doente apresente hiperglicemia grave (>16,7-19,4 mmol/l [$>300-350$ mg/dL]; HbA_{1c} >10,0-12,0%) com ou sem características catabólicas (perda de peso, cetose, etc.).

Figura 2 - Terapêutica anti-hiperglicémica na diabetes tipo 2: recomendações gerais. Do topo até ao fundo da figura, seqüências potenciais de terapêutica anti-hiperglicémica. Na maioria dos doentes, iniciar com alterações do estilo de vida; a metformina em monoterapia é adicionada na altura do, ou logo após o, diagnóstico (exceto quando haja contraindicações explícitas). Caso o valor alvo de HbA_{1c} não seja atingido decorridos 3 meses, ponderar uma de cinco opções de tratamento associado a metformina: uma sulfonilureia, glitazona, inibidor da DPP-4, agonista dos receptores da GLP-1, ou insulina basal. (A ordem do quadro é determinada pela sua introdução histórica e via de administração e não denota qualquer preferência específica). A escolha é fundamentada nas características do doente e do fármaco, com o objetivo fundamental de melhorar o controlo da glicemia e minimizar os efeitos secundários. A decisão partilhada com o doente poderá ajudar na selecção das opções terapêuticas. A figura indica fármacos frequentemente utilizados nos EUA e/ou Europa. Os secretagogos de ação rápida (meglitinidas) podem ser utilizados como substituto das sulfonilureias. Poderão ser utilizados outros fármacos não indicados (inibidores da α glucosidase, colesevelam, agonistas da dopamina, pramlintida) quando disponíveis em doentes seleccionados, embora estes apresentem eficácia reduzida e/ou efeitos secundários limitantes. Nos doentes com intolerância ao, ou contraindicação para, tratamento com metformina, selecciona-se um fármaco inicial das outras classes indicadas e prossegue-se o tratamento em conformidade. Nestas circunstâncias, embora os ensaios publicados sejam geralmente escassos, é razoável ponderar associações de três fármacos para além da metformina. A insulina deverá ser mais eficaz que a maioria dos agentes como terapêutica de terceira linha, em especial quando a HbA_{1c} é muito elevada (por exemplo, > 9,0%). O regime terapêutico deverá incluir uma insulina basal antes de passar a estratégias mais complexas de administração de insulina (Figura 3). A linha com setas pontilhadas no lado esquerdo da figura denota a opção de uma progressão mais rápida, de uma associação terapêutica de dois fármacos directamente para doses múltiplas diárias de insulina, nos doentes com hiperglicemia grave (por exemplo, HbA_{1c} >10,0-12,0%).

adaptações da Figura 2 que aborda os cenários específicos dos doentes).

Avanço para a associação terapêutica dupla. Na Figura 2 (e nas Figuras Suplementares), indicam-se seqüências potenciais de titulação ascendente da terapêutica de redução da glicemia, para além da metformina. Caso a monoterapia não

permita atingir/manter um valor alvo de HbA_{1c} durante mais de 3 meses, o próximo passo será adicionar um segundo fármaco oral, um agonista dos receptores da GLP-1, ou insulina basal^(5,10). Dever-se-á sublinhar que quanto maior a HbA_{1c}, maior a probabilidade de ser necessário administrar insulina. Em média todos os segundos agentes se encontram tipicamente

associados a uma redução adicional da HbA1c de aproximadamente 1% ^(70,79). Caso não seja demonstrada qualquer redução glicémica clinicamente significativa (ou seja, “não-responder”), após avaliar a adesão, o fármaco em causa deverá ser interrompido e substituído por outro com um mecanismo de ação diferente. Dada a clara escassez de ensaios comparativos da eficácia no longo prazo, não é possível fazer recomendações uniformes sobre qual o melhor agente para associação à metformina ⁽⁸⁰⁾. Consequentemente, dever-se-ão ponderar quais as vantagens e desvantagens dos vários fármacos para cada doente (Quadro 1).

Alguns medicamentos anti-hiperglicémicos levam a um aumento ponderal. Este poder-se-á apresentar associado a agravamentos dos marcadores de resistência à insulina e a risco cardiovascular. As glitazonas poderão constituir uma exceção ⁽⁵⁷⁾; o aumento ponderal associado a esta classe ocorre em associação com uma redução da resistência à insulina. Embora não se disponha de evidências consistentes de que os aumentos do peso corporal nos valores observados com determinadas terapêuticas se traduzam num aumento substancial do risco cardiovascular, continua a ser importante evitar aumentos ponderais desnecessários, através de uma selecção optimizada do medicamento e de uma titulação da dose.

A tolerabilidade global constitui um fator que deve ser tido em conta relativamente a todos os medicamentos. Mesmo as hipoglicemias ocasionais podem ser devastadoras quando graves, ou meramente perturbadoras quando ligeiras ⁽⁸¹⁾. Os efeitos secundários gastrointestinais podem ser tolerados por alguns e por outros, não. A retenção de líquidos pode colocar problemas clínicos ou simplesmente estéticos ⁽⁸²⁾. O risco de fraturas ósseas pode constituir uma preocupação específica nas mulheres pós-menopáusicas ⁽⁵⁷⁾. Deve ser sublinhado que os custos constituem, em muitos contextos, um fator fundamental na selecção dos agentes redutores da glicose. Nas situações em que os recursos disponíveis são limitados, dever-se-ão escolher agentes menos dispendiosos. Dever-se-á ter igualmente em consideração, contudo, todos os efeitos secundários e a eventual necessidade de monitorização, com os seus próprios custos associados. Além disso, a prevenção das complicações mórbidas a longo prazo deverá igualmente reduzir as despesas de longo prazo associadas a esta doença.

Avanço para a associação terapêutica tripla. Alguns estudos demonstraram as vantagens da adição de um terceiro fármaco não-insulínico à associação terapêutica com dois fármacos que não tenha atingido, ou tenha deixado de atingir, o valor alvo glicémico ⁽⁸³⁻⁸⁶⁾. Tal como seria de esperar, presente-mente a resposta mais marcada é obtida geralmente com a insulina. De facto, uma vez que a diabetes se encontra associada a uma perda progressiva das células β , muitos doentes, em especial os que apresentam uma doença de longa duração, necessitarão eventualmente de ser transferidos para o tratamento com insulina, que deverá ser favorecida nas circunstâncias em que o grau de hiperglicemia (por exemplo >8,5%) torne improvável que outro fármaco possa proporcionar benefícios suficientes ⁽⁸⁷⁾. Caso se tente uma associação tera-

pêutica tripla sem inclusão de insulina, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado, e esta abordagem rapidamente abandonada caso se demonstre ser infrutífera. Dever-se-á evitar especificamente períodos de vários meses com hiperglicemia não controlada.

Quando se utilizam associações terapêuticas triplas o principal fator a ter em conta será, obviamente, o uso de agentes com mecanismos de ação complementares (Figura 2 e Figuras Suplementares). O aumento do número de fármacos aumenta o potencial para efeitos secundários e interações medicamentosas, aumenta os custos e exerce um impacto negativo sobre a adesão do doente ao tratamento. A justificação, os benefícios e os efeitos secundários de cada novo medicamento deverão ser discutidos com o doente. As características clínicas dos doentes mais ou menos capazes de responder a associações terapêuticas específicas encontram-se, infelizmente, mal definidas.

Transições para a insulina e titulações de insulina. A maioria dos doentes demonstra relutância em iniciar uma terapêutica injetável mas, quando o médico sente que essa transição é relevante, o encorajamento e a formação adequada poderão ajudar a ultrapassar tal reticência. A insulina é tipicamente iniciada com uma dose reduzida (por exemplo 0,1 – 0,2 U kg⁻¹ dia⁻¹), embora quantidades maiores (0,3 - 0,4 U kg⁻¹ dia⁻¹) sejam consideradas razoáveis nos doentes com hiperglicemias mais graves. A estratégia mais conveniente inclui uma injeção única de insulina basal, dependendo a altura da administração do esquema posológico e do perfil glicémico geral, do doente (Figura 3).

Embora as instruções exaustivas de dosagem se encontrem para lá do âmbito deste documento, a maioria dos doentes podem ser ensinados a proceder a titulações ascendentes da sua própria dose de insulina, com base em vários algoritmos, cada um deles envolvendo essencialmente a adição de um pequeno aumento da dose caso a hiperglicemia se revele persistente ^(74,76,88). Por exemplo, a adição de 1-2 unidades (ou naqueles que já administram doses mais elevadas, aumentos de 5-10%) à dose diária, uma ou duas vezes por semana caso os níveis de glicemia em jejum se encontrem em valores acima do valor alvo pré-estabelecido, constitui uma abordagem razoável ⁽⁸⁹⁾. À medida que o alvo estiver mais próximo, os ajustamentos de dosagem deverão ser menores e ocorrer com menos frequência. Aconselha-se proceder a uma titulação descendente caso se registre alguma hipoglicemia. Durante a autotitulação, poderá ser necessário manter um contacto frequente (por telefone, email) com o médico. Os próprios médicos poderão, claro está, proceder à titulação da insulina basal, embora tal envolva um contacto com o doente mais frequente que o tipicamente disponível na prática clínica de rotina. A automonitorização diária da glicemia é de importância óbvia durante esta fase. Uma vez estabilizada a dose de insulina, a frequência de monitorização deve ser alvo de revisão ⁽⁹⁰⁾.

Dever-se-á ponderar a adição de uma cobertura insulínica prandial ou às refeições, nos casos em que se observem picos pós-prandiais significativos da glicose (por exemplo para >10,0 mmol/l [>180 mg/dl]). Esta adição é sugerida quando

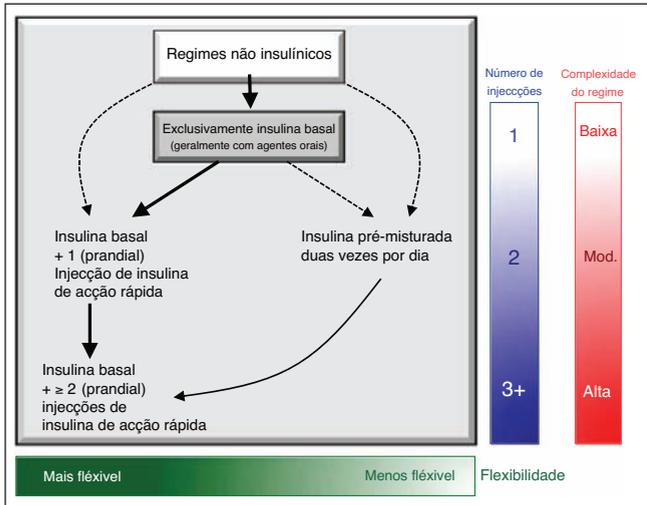


Figura 3 - Estratégias sequenciais de insulina na diabetes tipo 2. A insulina basal administrada isoladamente constitui geralmente o regime inicial ideal, numa dose de 0,1-0,2 unidades/kg de peso corporal, dependendo do grau de hiperglicemia. É geralmente prescrita em conjunto com um ou dois fármacos não-insulínicos. Nos doentes que não se importem de administrar mais que uma injeção e que apresentem níveis mais elevados de HbA1c (0,9%), poder-se-á ponderar igualmente a administração de insulina pré-misturada duas vezes por dia, ou um regime mais avançado de insulina basal + insulina prandial (linhas com setas curvas pontilhadas). Quando a insulina basal se encontrar titulada a um nível aceitável de glicemia em jejum mas a HbA1c permanecer acima do valor alvo, pondere a evolução para uma insulina basal + insulina prandial, consistindo de uma a três injeções de análogos de ação rápida (ver texto para mais pormenores). O uso de uma alternativa de progressão menos estudada, da insulina basal para a insulina pré-misturada duas vezes por dia, poderá ser igualmente tido em conta (linha com setas direitas pontilhadas); caso este tratamento fracasse, dever-se-á alterar o tratamento para insulina basal + insulina prandial. A figura descreve o número de injeções necessárias em cada estágio, bem como a complexidade relativa e a flexibilidade do tratamento. Uma vez iniciada uma estratégia, a titulação da dose de insulina é importante, com ajustamentos posológicos baseados nos níveis de glicemia prevalentes notificados pelo doente. O uso de agentes não-insulínicos poderá continuar, embora os secretagogos da insulina (sulfonilureias, meglitinidas) sejam tipicamente interrompidos quando os regimes mais complexos, para além da insulina basal, são implementados. A formação exaustiva sobre a automonitorização da glicemia, dieta, exercício e prevenção da hipoglicemia, bem como da resposta a esta, é fundamental em todos os doentes submetidos a insulinoterapia.

a glicemia em jejum se encontra dentro dos valores alvo mas a HbA1c permanece acima do objetivo decorridos 3-6 meses de titulação de insulina basal⁽⁹¹⁾. O mesmo deverá aplicar-se caso se registem grandes descidas da glicemia durante a noite ou entre refeições, à medida que a dose de insulina basal for aumentada. Neste cenário, a dose de insulina basal deverá ser obviamente reduzida à medida que se inicia a administração de insulina prandial. Embora a insulina basal seja titulada primariamente em relação à glicemia em jejum, de forma em geral independente da dose total, os médicos deverão ter em conta que a necessidade de terapêutica prandial de insulina será previsível quando a dose diária ultrapassar 0,5 U kg⁻¹ dia⁻¹, em especial à medida que se aproximar de 1 U kg⁻¹ dia⁻¹. A administração de insulina às refeições tem por objetivo diminuir os picos de glicemia pós-prandiais, que podem ser extremos nalguns indivíduos, resultando num controlo inadequado durante o dia. Esta cobertura poderá ser proporcionada por um de dois métodos.

A cobertura prandial mais precisa e flexível é possível com a terapêutica de “basal-bólus”, que envolve a adição, à insulina basal utilizada, de um análogo de insulina de ação rápida antes da refeição. Uma abordagem gradual reside na adição de insulina prandial antes da refeição responsável por picos mais elevados – tipicamente aquela que apresenta maior teor de hidratos de carbono, ou seja, regra geral o jantar⁽⁹²⁾. Os benefícios glicémicos reais destes regimes mais avançados após a insulina basal são geralmente reduzidos nos doentes típicos⁽⁹²⁾. Assim, tal como anteriormente, a individualização da terapêutica é fundamental, incorporando o grau de hiperglicemia que é necessário tratar e as capacidades globais do doente. É conveniente sublinhar que as tendências dos dados de automonitorização poderão revelar-se particularmente úteis na titulação das insulinas e das suas doses, dentro destes regimes mais avançados para optimização do controlo. Um segundo método, talvez mais conveniente mas menos adaptável, envolve insulina “pré-misturada”, composta por uma combinação de uma insulina de ação intermédia com insulina normal ou com um análogo de ação rápida. Tradicionalmente, este tratamento é administrado duas vezes por dia, antes das refeições matinal e noturna. Em geral, quando comparado com a insulina basal administrada individualmente, os regimes pré-misturados tendem a reduzir a HbA1c em maior grau, embora frequentemente à custa de mais hipoglicemia e de um maior aumento ponderal⁽⁹⁴⁾. As desvantagens incluem a incapacidade de titular o componente de ação rápida de forma independente do componente de ação prolongada nestas formulações. Consequentemente, esta estratégia é algo inflexível mas poderá revelar-se apropriada para alguns doentes que se alimentem com regularidade e que possam ter necessidade de uma abordagem simplificada para além do uso da insulina basal^(92,93). (Uma variação mais antiga e menos usada desta estratégia de duas injeções é conhecida como “split-mixed”, envolvendo uma quantidade fixa de insulina intermédia misturada pelo doente com uma quantidade variável de insulina normal ou de um análogo de ação rápida. Esta administração permite uma maior flexibilidade de dosagem).

As mensagens principais de dezenas de estudos clínicos comparativos sobre insulina na diabetes tipo 2 incluem:

1. Todas as insulinas reduzirão a glicemia e a HbA1c.
2. Todas as insulinas se encontram associadas a alguns aumentos ponderais e a algum risco de hipoglicemia.
3. Quanto maiores as doses e mais agressiva a titulação, menor a HbA1c, embora frequentemente acompanhada de uma maior probabilidade de efeitos adversos.
4. Regra geral, os análogos da insulina de ação prolongada reduzem a incidência de hipoglicemia noturna e os análogos de insulina de ação rápida reduzem os picos de glicemia pós-prandiais, quando comparadas com as insulinas humanas correspondentes (NPH, Regular), embora não resultem geralmente em HbA1c significativamente menores em termos clínicos.

A metformina é frequentemente mantida quando se adiciona a insulina basal, tendo os estudos clínicos realizados demonstrado a ocorrência de menores aumentos ponderais

quando estes dois medicamentos são utilizados conjuntamente⁽⁹⁵⁾. Os secretagogos da insulina não parecem proporcionar reduções adicionais da HbA1c, nem prevenção da hipoglicemia ou aumentos ponderais após o tratamento com insulina ser iniciado, em especial depois da dose ser titulada e estabilizada. Quando se administra insulina, a manutenção do secretagogo poderá minimizar a deterioração inicial do controlo da glicemia. Os secretagogos devem ser, contudo, evitados quando se utilizam regimes de insulina prandial. As doses de glitazonas devem ser reduzidas (ou ser interrompidas) para evitar edema e aumentos ponderais excessivos, embora nalguns indivíduos com necessidade de grandes quantidades de insulina devido a resistência grave à insulina, estes sensibilizadores da insulina possam revelar-se muito úteis na redução da HbA1c e na minimização da dose necessária de insulina⁽⁹⁶⁾. Os dados relacionados com os benefícios a nível da glicemia da terapêutica baseada nas incretinas, combinada com a insulina basal têm vindo a acumular-se; a combinação com os agonistas dos recetores da GLP-I pode revelar-se útil nalguns doentes^(97,98). Tal como salientado anteriormente, os custos destes regimes de associação terapêutica mais elaborados devem ser cuidadosamente ponderados.

CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS

Comentário: *Outro dos aspetos inovadores destas “guidelines” é a preocupação com a particularização de certos grupos de pessoas com diabetes tipo 2. Em relação ao fator idade, realça-se a importância da segurança do agente antidiabético, nomeadamente em relação ao risco de desenvolver hipoglicemia. Por outro lado, assume-se que os objetivos terapêuticos podem ser muito menos exigentes no doente idoso. Em relação ao peso, salienta-se a importância de escolher fármacos que não agravem um excesso ponderal já presente. A etnia também pode ser um fator a ter em conta na escolha da classe terapêutica, tendo em conta que algumas etnias caracterizam-se por um predomínio inicial de determinado mecanismo etiopatogénico. Em relação à presença de comorbilidades, salienta-se o risco da terapêutica com agentes hipoglicemiantes em doentes com coronariopatia isquémica (pelo risco de disritmias e de pré-condicionamento isquémico), o risco da pioglitazona na insuficiência cardíaca, a contraindicação ou necessidade de ajuste da terapêutica em fármacos com via de eliminação renal (no caso de insuficiência renal) ou suspensão de fármacos com metabolismo hepático (no caso de insuficiência hepática), bem como a necessidade de preferir fármacos anti-hiperglicemiantes em detrimento de agentes hipoglicemiantes em pessoas com risco elevado de hipoglicemia.*

Idade

Os adultos mais idosos (>65-70 anos) apresentam frequentemente uma sobrecarga maior de doença aterosclerótica, uma função renal reduzida e maior número de comorbilidades^(99,100). Muitos encontram-se em risco de efeitos adversos por politerapias e podem apresentar fragilidades tanto sociais como económicas. A esperança de vida é reduzida, em especial em presença de complicações prolongadas. Es-

tes doentes apresentam também maior probabilidade de apresentar comprometimento por hipoglicemia; por exemplo, a falta de equilíbrio pode dar origem a quedas e fraturas⁽¹⁰¹⁾, e um perfil cardíaco debilitado pode agravar-se e ser catastrófico. Consequentemente, os alvos glicémicos nos idosos com patologias de longa duração e mais complicadas devem ser menos ambiciosos que os indicados para os indivíduos mais jovens e mais saudáveis⁽²⁰⁾. Caso não seja possível atingir os níveis alvo mais baixos através de intervenções simples, uma HbA1c de <7,5-8,0% pode ser considerada aceitável e os valores poderão ter tendência para aumentar à medida que a idade avança e a autonomia, o perfil cognitivo, psicológico e económico e os sistemas de suporte, sofrem um declínio.

Embora as modificações do estilo de vida possam ser implementadas com êxito em todos os grupos etários, nos idosos, a escolha de um fármaco anti-hiperglicémico deve focar-se na segurança deste, tendo em especial atenção a proteção contra a hipoglicemia, a insuficiência cardíaca, a disfunção renal, as fraturas ósseas e as interações medicamentosas. As estratégias que minimizem especificamente os riscos de níveis reduzidos de glicemia deverão ser preferidas.

Em contrapartida, nos doentes mais saudáveis com uma esperança de vida prolongada, o risco de complicações vasculares aumenta ao longo do tempo. Consequentemente, dever-se-á procurar atingir alvos glicémicos menores (por exemplo uma HbA1c <6,5-7,0%) e obter um controlo mais rigoroso do peso corporal, da pressão arterial e dos lípidos circulantes, para evitar ou retardar estas complicações. A redução destes valores requer geralmente o uso de uma associação terapêutica, cuja instituição precoce poderá proporcionar mais hipóteses de modificar o processo patológico e preservar a qualidade de vida.

Peso

A maioria dos indivíduos com diabetes tipo 2 apresenta pré-obesidade ou obesidade (aproximadamente 80%)⁽¹⁰²⁾. Nestes doentes, a intervenção intensiva sobre o estilo de vida pode melhorar a forma física, o controlo glicémico e os fatores de risco cardiovasculares, com alterações relativamente pequenas do peso corporal⁽¹⁰³⁾. Embora se pense que a resistência à insulina constitua o motor predominante da diabetes nos doentes obesos, estes apresentam na realidade um grau semelhante de disfunção dos ilhéus observado nos doentes com menor peso corporal⁽³⁷⁾. Consequentemente é provável que os obesos sejam mais suscetíveis de requerer polimedicação^(20,104). Embora a prática comum tenha favorecido o uso de metformina nos doentes mais pesados, dada a sua neutralidade em termos de aumentos/perdas ponderais, este fármaco apresenta uma eficácia idêntica nos indivíduos magros⁽⁷⁵⁾. As glitazonas, em contrapartida, parecem ser mais eficazes nos doentes com IMC mais elevado, embora os ganhos ponderais associados façam delas, paradoxalmente, uma opção menos atrativa nestes casos. Os agonistas dos recetores da GLP-I apresentam-se associados a reduções de peso⁽³⁸⁾, que nalguns doentes poderão ser substanciais. A

cirurgia bariátrica constitui uma opção cada vez mais popular na obesidade grave. A diabetes tipo 2 regride frequentemente de forma rápida após estas intervenções. A maioria dos doentes é capaz de interromper alguns, ou mesmo todos, os seus medicamentos anti-hiperglicémicos, embora se desconheça qual a durabilidade deste efeito ⁽¹⁰⁵⁾.

Nos doentes magros, deve ser ponderada a possibilidade de diabetes autoimune latente do adulto (LADA), uma forma lentamente progressiva da diabetes tipo 1. Estes indivíduos, embora apresentem uma hiperglicemia ligeira, apresentam normalmente resposta a agentes orais, desenvolvendo eventualmente hiperglicemias mais graves que requerem regimes intensivos de insulina ⁽¹⁰⁶⁾. A determinação dos títulos dos autoanticorpos associados aos ilhéus (por exemplo, anti-GAD) pode ajudar à sua identificação, encorajando uma transição mais rápida para a insulino-terapia.

Diferenças Sexuais/Raciais/Étnicas/Genéticas

Embora algumas das características raciais e étnicas que potenciam o risco da diabetes sejam bem conhecidas [maior resistência à insulina nos Latinos ⁽¹⁰⁷⁾, mais disfunção das células β nos Leste-Asiáticos ⁽¹⁰⁸⁾], a utilização destas informações para desenvolver estratégias terapêuticas optimizadas ainda está nos seus primeiros passos. Esta situação não será surpreendente se tivermos em conta o padrão de hereditariedade poligénica da doença. Efetivamente, embora emparelhar o mecanismo de ação do fármaco com as causas subjacentes de hiperglicemia num dado doente possa parecer lógico, existem poucos dados comparativos de estratégias fundamentados nesta abordagem ⁽¹⁰⁹⁾. Há algumas exceções, envolvendo principalmente variantes monogénicas que são com frequência confundidas com diabetes tipo 2, tais como a *Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY)*, da qual muitas formas respondem preferencialmente às sulfonilureias ⁽¹¹⁰⁾. Embora não se observem diferenças proeminentes na resposta a vários fármacos anti-hiperglicémicos, alguns efeitos secundários (por exemplo perda de massa óssea com as glitazonas) poderão ser relevantes na mulher.

Comorbilidades

Coronariopatia. Dada a frequência com que os doentes com diabetes tipo 2 desenvolvem aterosclerose, consideram-se importantes as estratégias ótimas de tratamento dos doentes já diagnosticados, ou em alto risco de desenvolver doença das artérias coronárias (DAC). Uma vez que a hipoglicemia pode exacerbar a isquémia do miocárdio, e causar distúrbios ⁽¹¹¹⁾, os medicamentos que podem predispor os doentes para este efeito adverso devem ser, se possível, evitados. Contudo, caso seja necessário atingir os níveis alvo glicémicos, os doentes deverão ser instruídos sobre a forma de minimizar os riscos. Tendo em vista os possíveis efeitos sobre os canais de potássio a nível do coração, tem sido considerada a hipótese de que algumas sulfonilureias agravam a isquémia do miocárdio através de mecanismos que pré-determinam a ocorrência de isquémia ⁽¹¹²⁾; não foi no entanto ain-

da comprovada a verdadeira relevância clínica deste pressuposto. A metformina pode ter alguns benefícios cardiovasculares e deveria ser um fármaco útil no contexto da DAC, não fossem as contraindicações prevalentes ⁽³²⁾. Num estudo único, a pioglitazona demonstrou reduzir moderadamente os eventos cardiovasculares *major* em doentes com patologias macrovasculares já diagnosticadas. Pode por essa razão ser também tida em conta, exceto em presença de insuficiência cardíaca ⁽⁶⁰⁾. Em relatórios muito preliminares, a terapêutica com agonistas dos recetores da GLP-1 e com inibidores da DPP-4 tem-se apresentado associada a melhorias do risco, ou fatores de risco, cardiovasculares; não existem contudo dados de longo prazo relacionados com os resultados clínicos ⁽¹¹³⁾. São muito poucos os dados sugestivos de que as AGIs ⁽¹¹⁴⁾ e a bromocriptina ⁽¹¹⁵⁾ possam reduzir os eventos cardiovasculares.

Insuficiência cardíaca. Com uma população envelhecida e as recentes reduções da mortalidade após enfarte do miocárdio, o doente diabético com insuficiência cardíaca progressiva constitui um cenário cada vez mais comum ⁽¹¹⁶⁾. Esta população apresenta desafios únicos, decorrentes da sua politerapia, hospitalizações frequentes e contraindicações para vários agentes. As glitazonas devem ser evitadas ^(117,118). A metformina, previamente contraindicada na insuficiência cardíaca pode ser agora utilizada caso a disfunção ventricular não seja grave, se o perfil cardiovascular do doente é estável e se a função renal é normal ⁽¹¹⁹⁾. Conforme mencionado, os efeitos cardiovasculares das terapêuticas à base de incretinas, incluindo os efeitos sobre a função ventricular, estão presentemente a ser investigados ⁽¹²⁰⁾.

Doença renal crónica. A doença renal é altamente prevalente na diabetes tipo 2, e a insuficiência renal funcional moderada a grave (TFG <60 ml/min) ocorre em cerca de 20-30% dos doentes ^(121,122). O indivíduo com insuficiência renal progressiva encontra-se em risco de hipoglicemia, que é multifatorial. A insulina e, em certa medida, as hormonas da incretina, são eliminadas mais lentamente, tal como os fármacos anti-hiperglicémicos com excreção renal. Consequentemente, poderá ser necessária uma redução da dose, com observação das contraindicações e avaliação cuidadosa das consequências (hipoglicemia, retenção de líquidos, etc.).

As normas orientadoras da prescrição vigentes presentemente nos EUA advertem contra o uso de metformina em doentes com uma creatinina sérica >133 mmol/l (>1,5 mg/dl) nos homens ou 124 mmol/l (>1,4 mg/dl) nas mulheres. A metformina é eliminada por via renal e têm sido descritos casos de acidose láctica em doentes com insuficiência renal ⁽¹²³⁾. Discute-se presentemente, contudo, se estes limiares não serão excessivamente restritivos e se os doentes com insuficiência renal ligeira a moderada poderiam obter mais benefícios que desvantagens com o uso de metformina ^(124,125). No Reino Unido, as normas orientadoras do *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* são menos restritivas e mais fundamentadas na evidência que as utilizadas nos EUA, permitindo, regra geral, TFG de 30 ml/min, e recomendando a redução da dose com valores de 45 ml/min ⁽¹⁴⁾. Considerando os valores estimados das TFG, que são hoje em dia

amplamente notificados, estas normas orientadoras parecem ser muito razoáveis.

A maioria dos secretagogos da insulina sofrem uma depuração renal significativa (as exceções incluem repaglinida e nateglinida) e o risco de hipoglicemia é, conseqüentemente, mais elevado nos doentes com insuficiência renal crónica (IRC). Na maioria destes agentes, é fundamental uma precaução extrema nos graus mais elevados de insuficiência renal. A gliburida (conhecida como glibenclamida na Europa), que apresenta uma duração de ação prolongada e metabolitos ativos, deve ser especificamente evitada neste grupo. A pioglitazona não é eliminada por via renal e, conseqüentemente, não se observam restrições para o seu uso na IRC. A retenção de líquidos pode constituir, contudo, um problema. Entre os inibidores da DPP-4, a sitagliptina, vildagliptina e saxagliptina partilham uma eliminação renal proeminente. Perante uma situação de IRC avançada, torna-se necessária uma redução da dose. A exceção corresponde à linagliptina, que é predominantemente eliminada por via entero-hepática. O recetor dos agonistas da GLP-1, exenatida, encontra-se contraindicado na IRC 4-5 (TFG <30 ml/min), por ser eliminado por via renal; a segurança da liraglutida não se encontra devidamente estabelecida na IRC, embora os estudos de farmacocinética realizados sugiram que os níveis de fármaco não são afetados, dado que a sua depuração não requer função renal.

A insuficiência renal grave encontra-se associada a uma eliminação mais lenta de todas as insulinas. As doses deverão ser, conseqüentemente, tituladas de forma cuidadosa, com noção do potencial para perfis de atividade mais prolongados.

Disfunção hepática. Os indivíduos com diabetes tipo 2 apresentam com frequência esteatose hepática e outros tipos de patologia hepática ⁽¹²⁶⁾. Há indícios preliminares de que os doentes com fígado gordo poderão beneficiar do tratamento com pioglitazona ^(45,127,128). Este medicamento não deverá ser utilizado num indivíduo com patologia hepática ativa ou com níveis de alanino-transaminase acima de 2,5 vezes o limite superior normal. Nos doentes com esteatose mas com alterações mais ligeiras dos testes de função hepática, este sensibilizador da insulina poderá revelar-se vantajoso. As sulfonilureias raramente causam alterações dos testes de função hepática, mas não se encontram especificamente contraindicadas; as meglitinidas podem ser igualmente utilizadas. Caso a doença hepática seja grave, os secretagogos devem ser evitados devido ao risco aumentado de hipoglicemia. Nos doentes com patologia hepática ligeira, os fármacos à base de incretina podem ser prescritos, exceto em caso de história concomitante de pancreatite. Não existem restrições na utilização de insulina em doentes com insuficiência hepática constituindo, na realidade, a opção ideal nos doentes com patologias em estadios avançados.

Hipoglicemia. Durante muito tempo pensou-se que a hipoglicemia na diabetes tipo 2 seria um pouco relevante, uma vez que é menos frequente que na diabetes tipo 1. Tem vindo a tornar-se, contudo, uma preocupação crescente, principalmente com base nos resultados dos estudos clínicos recentes e nalguns indícios transversais de aumento do risco de

disfunção cerebral nos doentes em que os episódios se repetem. No estudo ACCORD, a frequência de hipoglicemias tanto *minor* como *major* foi elevada nos doentes submetidos a tratamento intensivo – três vezes superior à associada ao tratamento convencional ⁽¹²⁹⁾. Continua por esclarecer, contudo, se a hipoglicemia é mais perigosa nos doentes idosos e se ocorre com uma frequência consistentemente superior à medida que os alvos glicémicos são reduzidos. A hipoglicemia pode conduzir a disritmias, mas também pode provocar acidentes e quedas (que são tendencialmente mais perigosas nos idosos) ⁽¹³²⁾, tonturas (e, eventualmente, quedas), confusão (que podem levar a erros de administração de outras terapêuticas), ou infeção (com aspiração durante o sono, conduzindo a pneumonia). É possível que a hipoglicemia seja sistematicamente subnotificada como causa de morte, pelo que a sua verdadeira incidência poderá ser maior. Talvez de modo igualmente importante, as conseqüências adicionais de episódios frequentes de hipoglicemia incluem incapacidade laboral e desgaste da autoconfiança do doente (bem como da sua família e dos seus prestadores de cuidados) quanto à sua capacidade de independência. Conseqüentemente, nos indivíduos em risco, a selecção dos fármacos deverá favorecer os agentes que não precipitem tais eventos e, regra geral, os valores alvo da glicemia deverão ser moderados.

Comentário: *No sentido de uma ainda maior individualização terapêutica, a possibilidade futura de avaliação do determinismo genético na resposta a cada fármaco antidiabético proporcionaria uma maior e mais eficaz resposta terapêutica. Mas isso será futuro provavelmente bem longínquo. Num futuro bem mais próximo, seria importante conhecer aprofundadamente os efeitos extraglicémicos dos agentes antidiabéticos. Assumindo-se que a diabetes é um equivalente de risco coronário, é de extrema importância conhecer o efeito de cada fármaco/classe terapêutica sobre o risco cardiovascular, particularmente com as novas classes terapêuticas.*

DIRECÇÕES FUTURAS/NECESSIDADES DE INVESTIGAÇÃO

No tratamento anti-hiperglicémico da diabetes tipo 2, o volume de evidências comparativas até à data é relativamente escasso, em especial em termos da monoterapia com metformina ⁽⁷⁰⁾. Existe uma necessidade significativa de estudos de investigação da efetividade comparativa de elevada qualidade, não só em termos do controlo da glicemia mas também dos custos e dos resultados finais que são mais importantes para os doentes – qualidade de vida, evitar morbidades e complicações que limitam a sobrevivência, em especial as doenças cardiovasculares ^(19,23,70). Serão igualmente necessários mais dados sobre o conceito de durabilidade da eficácia (frequentemente associada à preservação das células β), que servirá para estabilizar o controlo metabólico e reduzir a sobrecarga terapêutica futura dos doentes. É muito provável que a farmacogenética venha a determinar as decisões terapêuticas no futuro, permitindo ao médico recomendar uma terapêutica individual para cada doente com base na previsão da resposta e da susceptibilidade a efeitos adver-

sos. São necessários mais dados clínicos sobre o modo como o fenótipo e outras características do doente/doença determinarão as escolhas medicamentosas. À medida que são introduzidos no mercado novos medicamentos na farmacopeia da diabetes tipo 2, os seus benefícios e segurança deverão ser demonstrados em estudos clínicos *versus* as melhores terapêuticas atualmente disponíveis, cuja dimensão e duração sejam suficientes para proporcionar dados significativos sobre resultados finais igualmente significativos. Sabemos, contudo, que as comparações diretas de todas as associações terapêuticas e permutações possíveis serão impraticáveis ⁽¹³³⁾. A escolha informada e a perícia de clínicos experientes serão sempre, conseqüentemente, necessárias.

BIBLIOGRAFIA

1. Bolen S, Feldman L, Vassy J et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2007; 147: 386–399.
2. Bergenstal RM, Bailey CJ, Kendall DM. Type 2 diabetes: assessing the relative risks and benefits of glucose-lowering medications. *Am J Med.* 2010; 123(374): e9–e18.
3. Nyenwe EA, Jerkins TV, Umpierrez GE, Kitabchi AE. Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Metabolism.* 2011; 60: 1–23.
4. Nolan JJ. Consensus guidelines, algorithms and care of the individual patient with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2010; 53: 1247–1249.
5. Blonde L. Current antihyperglycemic treatment guidelines and algorithms for patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2010; 123(3 Suppl):S12–S18.
6. Greenfield S, Billimek J, Pellegrini F et al. Comorbidity affects the relationship between glycemic control and cardiovascular outcomes in diabetes: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 854–860.
7. Matthews DR, Tsapas A. Four decades of uncertainty: landmark trials in glycaemic control and cardiovascular outcome in type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2008; 5: 216–218.
8. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care.* 2009; 32: 187–192.
9. Yudkin JS, Richter B, Gale EA. Intensified glucose control in type 2 diabetes – whose agenda? *Lancet.* 2011; 377: 1220–1222.
10. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia.* 2009; 52: 17–30.
11. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. International Diabetes Federation, Brussels. 2005.
12. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract.* 2009; 15: 540–559.
13. Berard LD, Booth G, Capes S, Quinn K, Woo V. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes.* 2008; 32:S1–S201.
14. NICE. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes: NICE Clinical Guideline 87: National Institute for Health and Clinical Excellence. 2009.
15. Home P, Mant J, Diaz J, Turner C. Management of type 2 diabetes: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2008; 336: 1306–1308.
16. Davidson JA. Incorporating incretin-based therapies into clinical practice: differences between glucagon-like Peptide 1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85: S27–S37.
17. DeFronzo RA. Current issues in the treatment of type 2 diabetes. Overview of newer agents: where treatment is going. *Am J Med.* 2010; 123: S38–S48.
18. Murad MH, Shah ND, van Houten HK et al. Individuals with diabetes preferred that future trials use patient-important outcomes and provide pragmatic inferences. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64: 743–748.
19. Glasgow RE, Peeples M, Skovlund SE. Where is the patient in diabetes performance measures? The case for including patient-centered and self-management measures. *Diabetes Care.* 2008; 31: 1046–1050.
20. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tikkin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med.* 2011; 154: 554–559.
21. Mullan RJ, Montori VM, Shah ND et al. The diabetes mellitus medication choice decision aid: a randomized trial. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 1560–1568.
22. Scherthaner G, Barnett AH, Betteridge DJ et al. Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. *Diabetologia.* 2010; 53: 1258–1269.
23. Gandhi GY, Murad MH, Fujiyoshi A et al. Patient-important outcomes in registered diabetes trials. *JAMA.* 2008; 299: 2543–2549.
24. Smith RJ, Nathan DM, Arslanian SA, Groop L, Rizza RA, Rotter JI. Individualizing therapies in type 2 diabetes mellitus based on patient characteristics: what we know and what we need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 1566–1574.
25. Committee on Quality of Health Care in America: Institute of Medicine. Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century. The National Academies Press, Washington. 2001.
26. Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ, Cook DJ, Green L, Naylor CD et al. Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the Users' Guides to patient care. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA.* 2000; 284: 1290–1296.
27. Tsapas A, Matthews DR. N of 1 trials in diabetes: making individual therapeutic decisions. *Diabetologia.* 2008; 51: 921–925.
28. Shah ND, Mullan RJ, Breslin M, Yawn BP, Ting HH, Montori VM. Translating comparative effectiveness into practice: the case of diabetes medications. *Med Care.* 2010; 48: S153–S158.
29. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000; 321: 405–412.

30. Turner RC, Holman RR, Cull CA et al. Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998; 352: 837–853.
31. UKPDS Group. UK Prospective Diabetes Study VIII: study design, progress and performance. *Diabetologia*. 1991; 34: 877–890.
32. Turner RC, Holman RR, Cull CA et al. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998; 352: 854–865.
33. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1577–1589.
34. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545–2559.
35. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2560–2572.
36. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009; 52: 2288–2298, Erratum 52:2470.
37. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. Beta-cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 493–500.
38. Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med*. 2011; 124:S3–S18.
39. Ferrannini E. The stunned beta cell: a brief history. *Cell Metab*. 2010; 11: 349–352.
40. Nauck MA. Unraveling the science of incretin biology. *Am J Med*. 2009; 122: S3–S10.
41. Groop LC, Ferrannini E. Insulin action and substrate competition. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1993; 7: 1007–1032.
42. ADA. Standards of medical care in diabetes–2011. *Diabetes Care*. 2011; 34(Suppl 1):S11–S61.
43. Akalin S, Berntorp K, Ceriello A et al. Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control. *Int J Clin Pract*. 2009; 63: 1421–1425.
44. Lee SJ, Eng C. Goals of glycemic control in frail older patients with diabetes. *JAMA*. 2011; 305: 1350–1351.
45. Ahmed MH, Byrne CD. Current treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab*. 2009; 11: 188–195.
46. May C, Montori VM, Mair FS. We need minimally disruptive medicine. *BMJ*. 2009; 339: b2803.
47. Anderson JW, Kendall CW, Jenkins DJ. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with metaanalysis of clinical studies. *J Am Coll Nutr*. 2003; 22: 331–339.
48. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2067–2073.
49. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008; 31 (Suppl 1): S61–S78.
50. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006; 144: 485–495.
51. Gordon NF, Salmon RD, Franklin BA et al. Effectiveness of therapeutic lifestyle changes in patients with hypertension, hyperlipidemia, and/or hyperglycemia. *Am J Cardiol*. 2004; 94: 1558–1561.
52. Wing RR, Tate DF, Gorin AA, Raynor HA, Fava JL. A self-regulation program for maintenance of weight loss. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1563–1571.
53. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*. 2001; 286: 1218–1227.
54. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*. 1996; 334: 574–579.
55. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13: 221–228.
56. Bryan J, Crane A, Vila-Carriles WH, Babenko AP, Aguilar-Bryan L. Insulin secretagogues, sulfonylurea receptors and K(ATP) channels. *Curr Pharm Des*. 2005; 11: 2699–2716.
57. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2427–2443.
58. Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron MA. PRESERVE-β: two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2093–2099.
59. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1106–1118.
60. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1279–1289.
61. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 1191–1201.
62. Lewis JD, Ferrara A, Peng T et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2011; 34: 916–922.
63. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006; 368: 1696–1705.
64. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13: 7–18.
65. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, de Grauw WJ. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; Issue 4. Art. no.: CD005061. doi:10.1002/14651858.CD005061.pub2.
66. Fonseca VA, Handelsman Y, Staels B. Colesevelam lowers glucose and lipid levels in type 2 diabetes: the clinical evidence. *Diabetes Obes Metab*. 2010; 12: 384–392.

67. DeFronzo RA. Bromocriptine: a sympatholytic, D2- dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34: 789–794.
68. 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: 535–562.
69. Peters A. Incretin-based therapies: review of current clinical trial data. *Am J Med*. 2010; 123: S28–S37.
70. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med*. 2011; 154: 602–613.
71. Jabbour S. Primary care physicians and insulin initiation: multiple barriers, lack of knowledge or both? *Int J Clin Pract*. 2008; 62: 845–847.
72. Bergenstal RM, Johnson M, Powers MA et al. Adjust to target in type 2 diabetes: comparison of a simple algorithm with carbohydrate counting for adjustment of mealtime insulin glulisine. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1305–1310.
73. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2002; 45: 937–948.
74. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1736–1747.
75. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P.A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1269–1274.
76. Riddle MC. The Treat-to-Target Trial and related studies. *Endocr Pract*. 2006; 12(Suppl 1): 71–79.
77. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008; 51: 408–416.
78. Simonson GD, Cuddihy RM, Reader D, Bergenstal RM. International Diabetes Center treatment of type 2 diabetes glucose algorithm. *Diabetes Management*. 2011; 1: 175–189.
79. Gross JL, Kramer CK, Leitao CB et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011; 154: 672–679.
80. Karagiannis T, Paschos P, Paletas P, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012; 344: e1369.
81. Cryer PE. Severe iatrogenic hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007; 3: 4–5.
82. Loke YK, Kwok CS, Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and metaanalysis of observational studies. *BMJ*. 2011; 342: d1309.
83. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1083–1091.
84. Zinman B, Gerich J, Buse JB et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*. 2009; 32: 1224–1230.
85. Roberts VL, Stewart J, Issa M, Lake B, Melis R. Triple therapy with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin and a thiazolidinedione: results of a 30-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther*. 2005; 27: 1535–1547.
86. Bell DS, Dharmalingam M, Kumar S, Sawakhande RB. Triple oral fixed-dose diabetes polypill versus insulin plus metformin efficacy demonstration study in the treatment of advanced type 2 diabetes (TriED study-II). *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13: 800–805.
87. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart JA, Soltes-Rak E, Dailey G. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naive patients. *Diabetes Care*. 2006; 29: 554–559.
88. Yki-Jarvinen H, Juurinen L, Alvarsson M et al. Initiate Insulin by Aggressive Titration and Education (INITIATE): a randomized study to compare initiation of insulin combination therapy in type 2 diabetic patients individually and in groups. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1364–1369.
89. Davies M, Storms F, Shutler S, Bianchi-Biscay M, Gomis R. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1282–1288.
90. Garber AJ. The importance of titrating starting insulin regimens in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2009; 11(Suppl 5): 10–13.
91. Owens DR, Luzio SD, Sert-Langeron C, Riddle MC. Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month ‘proof-of-concept’ study. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13: 1020–1027.
92. Davidson MB, Raskin P, Tanenberg RJ, Vlainic A, Hollander P.A stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and basal insulin treatment failure. *Endocr Pract*. 2011; 17: 395–403.
93. Raccach D. Options for the intensification of insulin therapy when basal insulin is not enough in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2008; 10(Suppl 2): 76–82.
94. Ilag LL, Kerr L, Malone JK, Tan MH. Prandial premixed insulin analogue regimens versus basal insulin analogue regimens in the management of type 2 diabetes: an evidence-based comparison. *Clin Ther*. 2007; 29: 1254–1270.
95. Aviles-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.
96. Strowig SM, Raskin P. Combination therapy using metformin or thiazolidinediones and insulin in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2005; 7: 633–641.
97. Buse JB. Type 2 diabetes mellitus in 2010: individualizing treatment targets in diabetes care. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7: 67–68.
98. Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Jarvinen H et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2010; 12: 167–177.
99. Del Prato S, Heine RJ, Keilson L, Guizard C, Shen SG, Emmons RP. Treatment of patients over 64 years of age with type 2 diabetes: experience from nateglinide pooled database retrospective analysis. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2075–2080.
100. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective

- tive cohort study. *Lancet*. 2006; 368: 29–36.
101. Nelson JM, Dufraux K, Cook PF. The relationship between glycemic control and falls in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55: 2041–2044.
102. Sluik D, Boeing H, Montonen J et al. Associations between general and abdominal adiposity and mortality in individuals with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol*. 2011; 174: 22–34.
103. Unick JL, Beavers D, Jakicic JM et al. Effectiveness of lifestyle interventions for individuals with severe obesity and type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. *Diabetes Care*. 2011; 34: 2152–2157.
104. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2005; 65: 385–411.
105. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2009; 122: 248–256, e5.
106. Davis TM, Wright AD, Mehta ZM et al. Islet autoantibodies in clinically diagnosed type 2 diabetes: prevalence and relationship with metabolic control (UKPDS 70). *Diabetologia*. 2005; 48: 695–702.
107. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 427–436.
108. Chen KW, Boyko EJ, Bergstrom RW et al. Earlier appearance of impaired insulin secretion than of visceral adiposity in the pathogenesis of NIDDM. 5-Year follow-up of initially nondiabetic Japanese-American men. *Diabetes Care*. 1995; 18: 747–753.
109. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2003; 46: 3–19.
110. Malecki MT, Mlynarski W. Monogenic diabetes: implications for therapy of rare types of disease. *Diabetes Obes Metab*. 2008; 10: 607–616.
111. Nordin C. The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia*. 2010; 53: 1552–1561.
112. Riveline JP, Danchin N, Ledru F, Varroud-Vial M, Charpentier G. Sulfonylureas and cardiovascular effects: from experimental data to clinical use. Available data in humans and clinical applications. *Diabetes Metab*. 2003; 29: 207–222.
113. Sulistio M, Carothers C, Mangat M, Lujan M, Oliveros R, Chilton R. GLP-1 agonist-based therapies: an emerging new class of antidiabetic drug with potential cardioprotective effects. *Curr Atheroscler Rep*. 2009; 11: 93–99.
114. Hanefeld M, Schaper F. Acarbose: oral anti-diabetes drug with additional cardiovascular benefits. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008; 6: 153–163.
115. Gaziano JM, Cincotta AH, O'Connor CM, Ezrokhi M, Rutty D, Ma ZJ et al. Randomized clinical trial of quick-release bromocriptine among patients with type 2 diabetes on overall safety and cardiovascular outcomes. *Diabetes Care*. 2010; 33: 1503–1508.
116. Masoudi FA, Inzucchi SE. Diabetes mellitus and heart failure: epidemiology, mechanisms, and pharmacotherapy. *Am J Cardiol*. 2007; 99: 113B–132B.
117. 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: 1129–1136.
118. Chaggar PS, Shaw SM, Williams SG. Review article: thiazolidinediones and heart failure. *Diab Vasc Dis Res*. 2009; 6: 146–152.
119. Tahrani AA, Varughese GI, Scarpello JH, Hanna FW. Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? *BMJ*. 2007; 335: 508–512.
120. Inzucchi SE, McGuire DK. New drugs for the treatment of diabetes: part II: incretin-based therapy and beyond. *Circulation*. 2008; 117: 574–584.
121. Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. *Diabetes Care*. 2011; 34: 1329–1336.
122. Koro CE, Lee BH, Bowlin SJ. Antidiabetic medication use and prevalence of chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. *Clin Ther*. 2009; 31: 2608–2617.
123. Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health—is metformin a case in point? *Diabetologia*. 2005; 48: 2454–2459.
124. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care*. 2011; 34: 1431–1437.
125. Nye HJ, Herrington WG. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin Pract*. 2011; 118: c380–c383.
126. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis*. 2007; 11: 1–16, vii.
127. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Metaanalysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011; 43: 617–649.
128. Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, van Waesberghe JH, Diamant M, Heine RJ. Incretin mimetics as a novel therapeutic option for hepatic steatosis. *Liver Int*. 2006; 26: 1015–1017.
129. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011; 364: 818–828.
130. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010; 340: b4909.
131. Riddle MC. Counterpoint: intensive glucose control and mortality in ACCORD—still looking for clues. *Diabetes Care*. 2010; 33: 2722–2724.
132. Berlie HD, Garwood CL. Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. *Ann Pharmacother*. 2010; 44: 712–717.
133. Rodbard D. The combinatorics of medications precludes evidence-based algorithms for therapy. *Diabetologia*. 2010; 53: 2456–2457.
134. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003; 290: 486–494.