O tratamento do diabetes e doenças cardiovasculares: benefícios e riscos do tratamento farmacológico

Antonio Carlos Lerario[1]

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2014;24(4):44-54
RSCESP (72594)-2150

O diabetes tipo 2 (DM2) é uma doença de característica evolutiva e silenciosa muito frequente e a sua prevalência vem aumentando em proporções epidêmicas, cujo maior impacto como problema importante de saúde se relaciona à associação do diabetes com o desenvolvimento da doença cardiovascular, que apresenta fatores etiopatogênicos comuns com o processo aterosclerótico, e é a principal causa de mortalidade e morbidade do paciente diabético. Estudos clínicos randomizados de longa duração têm demonstrado que a hiperglicemia crônica e presença de fatores de risco cardiovasculares associados à síndrome metabólica frequentemente observada na maioria dos pacientes com diabetes se relacionam com o desenvolvimento das complicações macro e microvasculares da doença e manutenção continuada do controle glicêmico e o tratamento dos fatores de risco podem prevenir ou retardar as complicações crônicas do diabetes, especialmente as doenças microvasculares. Nas duas últimas décadas, novos fármacos com diferentes mecanismos de ação têm sido utilizados como ferramentas valiosas para a manutenção do controle glicêmico adequado, retardando o desenvolvimento ou prevenindo a presença de complicações do diabetes, entretanto, a prevenção das complicações cardiovasculares do diabetes depende do diagnóstico e da introdução terapêutica precoce em fases iniciais da história natural da doença e o tratamento deverá ser individualizado, considerando os efeitos colaterais dos medicamentos utilizados em pacientes fragilizados e coronariopatas.

Descritores: angiopatias diabéticas, *diabetes mellitus* tipo 2, *diabetes mellitus* tipo 2/prevenção e controle, doenças cardiovasculares.

Diabetes treatment and cardiovascular diseases: benefits and risks of pharmacologic treatment

Type 2 *diabetes mellitus* (DM2) is a progressive and very frequent disease and its prevalence is increasing in epidemic proportions which have a great impact as a public health problem. Cardiovascular artery diseases (CAD) are the main cause of mortality, morbidity, physical incapacity and worsening in quality of life among individuals with diabetes. Recently, long term randomized clinical studies demonstrated that the development of macro and microvascular complications of diabetes are related to chronic hyperglycemic state and to the presence of cardiovascular risk factors associated to the metabolic syndrome frequently presented in patients with DM2 as well as the therapeutic maintenance of an adequate glycemic control and the correction of cardiovascular risk factors could prevent or reduce the development of diabetes complications. Diabetes pathophysiology knowledge presented an impressive improvement during the last two decades and several new pharmacologic agents were developed for clinical care of diabetic patients reducing or preventing chronic complications, especially microvascular diabetes and neuropathic complications. However, the prevention of macrovascular complications efectivity showed to be not only dependent on strict and continuous intensive glycemic control but also on the concomitant treatment of cardiovascular risk factors, the precocity of treatment introduction and in avoiding hypoglycemic events that are related to increased mortality in patients with CAD. The glycemic treatment goals in elder and frail individuals and in patients with important comorbidities or cardiovascular disease should be individualized to achieve the best global cost benefit.

Descriptors: cardiovascular diseases, *diabetes mellitus*, *diabetes mellitus*, diabetic angiopathies, type 2, type 2/prevention & control.

[1] *Professor Livre Docente de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da USP. Instituto do Coração (Incor-HC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.*
Endereço para correspondência:
Antonio Carlos Lerario. Instituto do Coração do Hospital das Clinicas da FMUSP (Incor-HC) Nucleo de Diabetes e Coração. Av. Dr. Eneas Carvalho de Aguiar, nº 48. Cerqueira Cesar. São Paulo - SP. Brasil. CEP: 05403-900.
E-mail: aclerario@terra.com.br

O *diabetes mellitus* do tipo 2 (DM2) é uma doença evolutiva muito frequente e a sua prevalência vem aumentando nas últimas décadas, atingindo proporções epidêmicas em todo o globo. A sua prevalência, que era estimada em 30 milhões de pessoas na década de 1980, se elevou de uma forma intensa e crescente para 387 milhões de indivíduos acometidos em 2014, valor este superior ao projetado em 2004 para o ano de 2030[1-3]. Segundo as estimativas atuais da *International Diabetes Federation* (IDF), os valores projetados para 2030 atingirão 552 milhões de pessoas diabéticas em todo o mundo. No Brasil, estima-se que atualmente 12% da população adulta acima dos 30 anos de idade e 20% acima dos 60 anos de idade[4]. O principal impacto do diabetes como problema de saúde pública reside nas complicações crônicas resultantes do descontrole metabólico associado à doença, que se manifesta desde fases precoces de sua história natural e que geralmente têm uma evolução insidiosa e assintomática. As complicações crônicas do DM2 constituem um fator importante de morbidade, mortalidade, piora da qualidade de vida e de incapacitação física dos pacientes com diabetes[5].

Entre as complicações crônicas do DM2, a que traz a maior probabilidade de mortalidade e morbidades são as complicações macrovasculares: o acidente vascular cerebral (AVC), o infarto do miocárdio (IM) e a moléstia arterial periférica (MAP)[5,6]. Pacientes com DM2 têm um risco de mortalidade por doença cardiovascular (DCV) de 2 a 4 vezes maior do que os não diabéticos. Em estudo realizado em 2.246 pacientes que apresentaram um quadro de infarto do miocárdio (IM) agudo sem história de IM prévio, no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP (InCor-HC), no período de 1997 a 1999, o diagnóstico prévio de DM2 somente havia sido referido em 12,1% dos pacientes. Entretanto, durante o período de internação na Unidade de Emergência, o diabetes foi diagnosticado em 12,7% e a hiperglicemia de estresse (hiperglicemias casuais superior a 160 mg/dl em pelo menos 3 coletas durante a internação) destes pacientes que desconheciam ter esta condição, demonstrando que alterações do metabolismo carboidrato ocorria em quase 40% dos pacientes (38,4%). Estes números se mostraram mais impressionantes quando analisados especificamente no grupo de mulheres com idades superiores a 60 anos de idade, cuja prevalência das alterações do metabolismo carboidrato atingiu a prevalência de aproximadamente 48% das pacientes[7].

É interessante mencionar que o diabetes elimina a vantagem usualmente observada nas mulheres no que diz respeito ao risco de óbito na moléstia arterial coronariana, tendo sido observada uma mortalidade 5 a 8 vezes maior do que nas mulheres não diabéticas[6,8]. A observação desse risco excessivo de DCV levou recentemente a se considerar o DM2 como "equivalente de risco cardiovasculares CV", indicando que portadores de diabetes têm um risco para eventos CV semelhante ao de indivíduos não diabéticos com DCV estabelecida (IM). Além disso, possivelmente como parte desse alto risco para DCV, os pacientes com diabetes e com formas mais leves de intolerância à glicose apresentam, com frequência, características da síndrome metabólica (SM), que aumentam acentuadamente o risco de DCV[8]. Um exemplo indicativo do elevado risco relativo maior de eventos ou mortalidade cardiovascular relacionados com o diabetes foi nitidamente demonstrado em um estudo de elevada casuística realizado em uma coorte com enfermeiras (*Nurses Health Study*), em que, em 121.046 mulheres acompanhadas durante 20 anos, o risco de morte por DAC naquelas com diabetes com mais de 15 anos de duração conhecida foi similar ao observado em mulheres com DAC prévia e sem diabetes. Nas pacientes com longa duração do diabetes e sem história de DAC, a probabilidade de falecerem da doença coronariana era aproximadamente 18 vezes maior do que naquelas sem nenhuma dessas condições ao entrarem no estudo. Essa investigação foi a primeira grande evidência documentada de um risco aumentado para os eventos cardiovasculares em pacientes que desenvolveram o DM2, tanto antes como após o diagnóstico clínico da doença[9].

Quais são as estratégias terapêuticas preconizadas para a prevenção ou redução das complicações do diabetes?

Com base nas evidências experimentais e epidemiológicas que indicavam existir uma relação da hiperglicemia crônica característica do diabetes com desenvolvimento das complicações vasculares comumente, foram realizados estudos clínicos multicêntricos randomizados e de longa duração a partir do final da década de 1980 que procuravam não somente confirmar clinicamente a associação do descontrole glicêmico com o desenvolvimento das complicações clínicas do diabetes como também demonstrar que a manutenção terapêutica de um adequado controle glicêmico poderia ser eficaz para a prevenção das complicações crônicas da doença.

Dois principais grandes estudos clínicos randomizados: o DCCT (*Diabetes Complications Control Trial*)[10], e o UKPDS (*United Kingdom Prevention of Diabetes Study*)[11] que se destacaram, foram realizados respectivamente em pacientes com diabetes tipo 1 e com diabetes tipo 2 recém-diagnosticados, e demonstraram, de forma evidente, tanto a relação do grau e tempo da presença da hiperglicemia com o desenvolvimento das complicações crônicas do DM2 como também a efetividade da manutenção do controle glicêmico obtido pelo uso de tratamento intensivo com drogas hipoglicemiantes ou insulina quando comparada a um grupo com tratamento convencional em reduzir as complicações microvasculares e neuropáticas. Entretanto, no estudo UKPDS, a melhoria persistente do bom controle glicêmico não demonstrou redução significativa com o tratamento intensivo com relação à macroangiopatia, cuja significância estatística foi apenas marginal. Baseados nos achados que indicavam, como um todo, uma efetiva redução da incidência de complicações crônicas associadas ao DM2, entidades ligadas ao estudo e melhoria do tratamento do diabetes como a *American Diabetes Association* (ADA),

European Association for Study of Diabetes (EASD), *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) e a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) passaram recomendar, como meta para o tratamento do diabetes, a manutenção de níveis de hemoglobina glicada menores que 7,0 ou 6,5%, valores estes que conferiam uma significante redução de risco para o desenvolvimento de complicações microvasculares[12-14].

Estratégias terapêuticas para a manutenção do controle glicêmico

Mudanças do estilo de vida

Considerando que a resistência à insulina consequente à obesidade constitui o principal fator ambiental desencadeante do diabetes, medidas que estimulem mudanças no estilo de vida, que incluem uma melhor adequação qualitativa e quantitativa nutricional e a prática rotineira de exercícios físicos, têm se mostrado efetivas na melhora da sensibilidade à insulina redução, na redução do peso, na melhora da dislipidemia e do controle glicêmico em pacientes diabéticos, além de poder reduzir de forma significativa a progressão da intolerância à glicose para o diabetes clínico. No estudo *Diabetes Prevention Program* (DPP), mudanças no estilo de vida baseado em uma redução da ingestão calórica e de gorduras e a prática regular de atividade física (150 minutos por semana) resultaram ou em uma perda média de peso corporal de 7% e se associaram a uma redução de 58% na incidência de diabetes clínico após 4 anos de acompanhamento, em pacientes pré-diabéticos[15].

A estratégia da terapia nutricional em pacientes pré-diabéticos e diabéticos obesos visa, a curto prazo, a perda de peso pela utilização de dietas hipocalóricas e redução da quantidade de gorduras, especialmente as saturadas e carboidratos, que devem ser sempre aliadas ao aumento da atividade física. Ao conseguir uma redução do peso, e em pacientes já com peso adequado, são recomendadas dietas normocalóricas, procurando, então, evitar o ganho de peso. Quanto à composição, a dieta do paciente diabético deve evitar o uso de gorduras saturadas e trans, procurando reduzir a dislipidemia e os processos ateroscleróticos, aumentar o conteúdo de fibras, reduzir a ingestão de álcool e monitorar a ingestão de carboidratos ou contar carboidratos, visando obter um melhor controle glicêmico. Em fases mais precoces da história natural do DM2, as mudanças do estilo de vida, além de retardar a evolução da doença, permitem um melhor controle glicêmico e de fatores de risco associados à síndrome metabólica, evitando o tratamento farmacológico com drogas antidiabéticas[16,17]. Quando as mudanças do estilo de vida não se mostrarem suficientes para a obtenção de um controle glicêmico adequado, é indicada a introdução concomitante da terapia farmacológica[18].

Agentes farmacológicos antidiabéticos

Vários agentes farmacológicos para o tratamento do DM2, com diferentes mecanismos de ação, foram desenvolvidos nos últimos anos e novas moléculas atuando em diferentes mecanismos de ação estão sendo pesquisadas. Os antidiabéticos orais disponíveis têm a finalidade de reduzir os níveis glicêmicos ao atuar em diferentes mecanismos fisiopatológicos, podendo ser utilizados isoladamente ou em combinados entre si ou com a insulina, que deverão ser selecionados em função das características clínicas do indivíduo e da fase evolutiva da doença. Além de trazer uma maior facilidade posológica e permitirem a administração oral, podem evitar ações indesejáveis associadas à insulinoterapia como a hipoglicemia e ganho de peso, permitem também uma ação concomitante de correção de diferentes alterações fisiopatológicas do diabetes. Discutiremos a seguir as características, eficácia e segurança dos produtos comercialmente atualmente disponíveis[18].

Sulfonilureias: As sulfonilureias constituem uma classe de fármacos utilizados há aproximadamente 50 anos, cujo mecanismo de ação principal é um secretagogo de insulina, ou seja, sua ação se baseia no estímulo da secreção de insulina pela célula beta pancreática. Ao se ligarem a receptores específicos (receptores SUR) ativam outra unidade a ela acoplada denominada KIR, que promoverá o fechamento do canal de NAK-ATP sensível, despolarizando a membrana celular da célula betapancreática, que resulta na entrada de Ca2+ na célula. Como consequência ao aumento da concentração de cálcio intracelular, ocorre a ativação da liberação de grânulos de insulina para o exterior da célula, aumentando a insulinemia, reduzindo a glicemia. Diversas sulfonilureias foram desenvolvidas, sendo que algumas diferenças nas suas características de ligação, farmacodinâmica e farmocinéticas, foram obtidas em função de sua estrutura molecular. As sulfonilureias mais recentes como a gliclazida e a glimepirida, além de apresentarem maior potência, apresentam melhor facilidade posológica e maior seletividade a receptores pancreáticos. As sulfonilureias se mostram eficazes em reduzir os níveis glicêmicos. Entretanto, devido a sua ação estimuladora da secreção da insulina, promovem maior deposição de glicose intracelular e podem facilitar o ganho de peso e aumentar o risco de hipoglicemia no jejum prolongado ou quando o paciente aumenta a sua atividade física. Por este motivo e pelo seu mecanismo de atuação fisiopatológico, não é a droga de primeira escolha em pacientes obesos e em fases iniciais da doença quando a resistência a insulina é a principal alteração fisiopatológica[18,19].

Glinidas: As glinidas são secretagogos da insulina que não pertencem ao grupo das sulfonilureias. Sua ação é semelhante a das sulfonilureias, promovendo o fechamento dos canais de potássio, que ao despolarizar a membrana da célula beta pancreática causa a abertura dos canais de cálcio que irão estimular a liberação de insulina dos túbulos citoplasmáticos para a circulação, entretanto, se ligam a um sitio diferente do receptor SUR 1 onde se liga a sulfonilureia. Dois tipos de glinidas são atualmente disponíveis comercialmente para o uso clínico 2: a repaglinida, um derivado do acido benzoico, e a nateglinida, que é um derivado da fenilalanina. Por

apresentar maior capacidade de ligação e de desligamento aos seus receptores, as glinidas têm um perfil clínico de ação mais curta que as sulfonilureias, mais apropriadas para o controle das glicemias pós-prandiais, motivo pelo qual são administradas antes das principais refeições. Esta característica é apropriada para pacientes que se alimentam basicamente nas refeições principais e não comem nos intervalos, que potencialmente reduz o risco de hipoglicemias e de ganho de peso. A repaglinida é utilizada em doses de 0,5 a 4 mg em cada refeição, podendo a dosagem ser individualizada em cada refeição em função dos diferentes hábitos alimentares do paciente. A nateglinida, cuja ação hipoglicemiante é mais discreta que a da repaglinida, também utilizada antes de cada refeição principal em dose fixa de 60 ou 120 mg. A sua ação curta é apropriada a pacientes que não têm regularidade no horário das refeições e em idosos com grande variabilidade de esquemas alimentares. Apresenta como efeito colateral o risco de hipoglicemia e o ganho de peso. De forma semelhante à glibenclamida, a repaglinida, por poder também se ligar a receptores de membrana de tecido vascular, pode em pacientes com coronariopatia interferir no pré-condicionamento cardíaco, aumentando o risco cardiovascular. O esquema posológico em múltiplas doses diárias pode dificultar a aderência do paciente ao tratamento[20].

Metformina: A metformina, uma biguanida, é um dos medicamentos antidiabéticos orais mais utilizados para o tratamento do diabetes tipo 2. O seu principal mecanismo de ação é a supressão da secreção hepática, mas também atua na redução da resistência à insulina por aumentar a sensibilidade periférica da insulina e a captação de glicose e fígado, que resultam em redução dos níveis glicêmicos. A sua dosagem utilizada varia entre 500 e 2500 mg/dia, dividida em 2 a 3 doses diárias, mas na sua formulação de absorção ação prolongada pode ser utilizada em uma única dose diária. Os estudos clínicos controlados comparados com placebo indicam redução dos níveis de hemoglobina glicosidada (A1c) entre 1 e 2% na dose máxima preconizada. Utilizada em terapia combinada à sulfonilureia, à meteglinida, à tiazolidenidiona ou a um inibidor da α-glicosidade, foi observada redução adicional de cerca de 1% nos níveis de hemoglobina glicosilada, níveis estes equivalentes aos observados em outras combinações destes agentes. Benefícios cardiovasculares foram observados no estudo UKPDS, que evidenciou no grupo tratado com metiformina após 11 anos de acompanhamento menor risco para todas as causas de óbito, de infarto do miocárdio e de 21 índices compostos de complicações relacionadas ao diabetes quando comparada aos outros esquemas de terapêutica, mesmo tendo alcançado níveis de redução glicêmica semelhantes. Além de sua indicação terapêutica principal, que é o tratamento do DM2, o emprego da metformina tem sido proposto para a prevenção do diabetes em pacientes com pré-diabetes, para a indução da ovulação em pacientes com síndrome dos ovários policísticos. Os principais efeitos adversos associados à metformina são: a acidose lática e a intolerância gastrointestinal. A incidência de acidose lática com a metformina é baixa (3/100.000 pacientes/ano de tratamento), sendo a maioria dos casos relatados observado em pacientes que apresentavam patologias graves como a insuficiência renal, cardíaca e hepática. Queixas de intolerância gastrointestinal ocorrem em cerca de 10 a 20% dos indivíduos em uso de metformina e é associada a sua dose. Os sintomas em geral melhoram quando a dose administrada é reduzida, quando o comprimido é ingerido no meio da refeição ou quando são utilizadas formulações de metformina de absorção retardada. Por não estimular a secreção de insulina, o risco de hipoglicemia com metformina é um raro, sendo geralmente dependente da droga hipoglicemiante a ela combinada. Devido a sua comprovada eficácia, baixo custo e reconhecida segurança, a metformina passou a ser um dos antidiabéticos orais atualmente mais utilizados e a ser considerado como a primeira opção terapêutica para pacientes DM2 recém-diagnosticados Em pacientes com insuficiência renal, pode ocorrer um acúmulo corporal da droga[21,22].

Inibidores da alfa glicosidases: As α-glicosidades (ex: maltase, dextrase, glucoamilase e sucrase) são enzimas presentes na mucosa do aparelho digestivo delgado que desempenham um papel importante na quebra intraluminal de carboidratos complexos em monossacárides como a glicose, que é absorvida através da parede do tubo digestivo para a circulação, elevando os níveis glicêmicos pós alimentares[23]. Visando reduzir os picos glicêmicos pós-alimentares, algumas drogas inibidoras da a-glicosidase como a acarbose, o miglitol e a voglibose foram desenvolvidas para o uso clínico, sendo a acarbose a mais utilizada destes fármacos e única disponível em nosso meio. Após a alimentação, a acarbose bloqueia a hidrólise de oligo- e disacarides em monossacárides predominantemente na metade superior do intestino delgado, durando seu efeito entre 4 a 6 horas. Como consequência, a absorção de polissacárides é retardada, passando a ser feita em partes mais posteriores do intestino[11]. No início do tratamento com a acarbose, pode ser observado o aparecimento de carboidratos no cólon, que podem resultar, neste local, no aumento da fermentação bacteriana relacionada à presença de efeitos adversos gastrintestinais, principalmente a flatulência e o amolecimento das fezes. Por esta razão, é sugerido que se inicie o uso da acarbose com em doses baixas, aumentando-as gradativamente até as doses preconizadas, no sentido de minorar estes efeitos gastrintestinais. Os sintomas tendem a melhorar com o prolongamento do tempo de tratamento por ocorrer um aumento adaptativo das a-glicosidase nas porções distais do intestino delgado. A principal ação terapêutica da acarbose é redução da glicemia pós-prandial, reconhecida como importante fator associado às complicações cardiovasculares; entretanto, como a hiperglicemia pós-prandial é ligada ao controle glicêmico global, a terapia com a acarbose reduz também a glicemia de jejum, reduz a hiperinsulinemia e melhora a sensibilidade a insulina aos seus tecidos alvo. O uso regular da acarbose tem se mostrado seguro, considerando que os poucos efeitos adversos se limitam aos sintomas gastrintestinais. Ao contrário do que

é observado com alguns outros hipoglicemiantes orais, como as sulfonilureias e as tiazolidinedionas, a acarbose não induz o ganho de peso, o que constitui um fator de risco associado a complicações cardiovasculares[23,24].

No estudo UKPDS, o risco do desenvolvimento do infarto do miocárdio não foi significantemente reduzido nos pacientes tratados com sulfonilureias ou insulina[11]. Além do mais, estudos epidemiológicos têm associado o aumento do risco cardiovascular à glicemia pós-prandial que ocorre principalmente em fases subclínicas da doença e evidências indicativas de que a redução da glicemia pós-prandial é potencialmente útil para a prevenção das alterações cardiovasculares foram demonstradas pelo estudo STOP-NIDDM, cujos resultados mostraram benefícios cardiovasculares ao reduzir a hiperglicemia pós-prandial com a acarbose[24].

Tiazolidenidionas: As tiazolidinedionas ou "glitazonas" fazem parte de uma classe de drogas que reduzem a resistência periférica à insulina por aumentar a sensibilidade da insulina aos seus receptores em fígado, músculo e tecido adiposo, motivo pelo qual são denominadas como drogas sensibilizadoras da insulina. Seus efeitos ocorrem através da sua ligação aos receptores nucleares específicos conhecidos como receptores ativados do proliferador de peroxisomos (PPAR), que resultam na formação de um heterodímero com o receptor X do ácido 9 -cis-retinoicoqueativa em várias regiões do ADN a expressão de genes nucleares envolvidos com a síntese de transportadores de glicose, enzimas envolvidas com a neoglicogenese e a homeostase lipídica. Sua ação é relacionada a uma redução dos ácidos graxos circulantes, aumento da lipogênese, estímulo de produção de adiponectina, redução da resistina e de TNF alfa que, conjuntamente, resultam na redução da resistência à insulina e da lipotoxicidade. Considerando que a resistência à insulina é uma das principais alterações fisiopatológicas do DM2, sua ação em reduzi-la se traduz clinicamente em uma melhoria do controle glicêmico e lipídico. As glitazonas podem ser utilizadas tanto em monoterapia como em combinação a drogas secretagogas da insulina[25,26].

Em vários estudos clínicos randomizados de longa duração, as glitazonas se mostraram eficazes em melhorar o controle glicêmico reduzindo significativamente as alterações microvasculares, sendo, entretanto, a redução de eventos macrovasculares menos evidente, apesar de que estudos que utilizaram a pioglitazona demonstraram uma redução significativa da espessura da camada íntima média e das placas de ateroma. As principais vantagens do uso das glitazonas são: eficácia terapêutica em reduzir a glicemia e a hipertrigliceridemia e aumentar discretamente o HDL, facilidade posológica e a redução da resistência à insulina, que é uma das principais alterações fisiopatológicas do DM2. O aumento de peso corporal, a anemia, o maior risco de fraturas e de osteoporose em mulheres, o edema que contraindica o seu uso em pacientes em insuficiência cardíaca grau 3 ou 4 e maior risco de desenvolver câncer de bexiga constituem os seus principais efeitos colaterais descritos[25,27,28].

Drogas que agem em incretinas: De desenvolvimento mais recente, uma nova classe de fármacos que estimulam a sinalização de receptores de hormônios gastrointestinais denominados incretinas vêm se mostrado eficazes como drogas antidiabéticas. Com base em evidências experimentais que demonstram uma importante ação fisiológica da incretina glucagon likepeptide 1 (GLP-1) produzida pelas células L ileais em resposta à ingestão alimentar na secreção de insulina e glucagon pancreáticos, foi desenvolvida uma nova abordagem terapêutica para o tratamento do diabetes tipo 2 que utiliza compostos sintéticos que mimetizam de forma mais duradoura ou prolongam a ação do GLP-1 natural pelo aumento da vida média plasmática pela inibição de sua da enzima degradadora dipeptidil peptidase IV (DPP IV). Ao aumentar a ação do GLP-1 que em pacientes DM2 é diminuída, o emprego terapêutico destes novos compostos tem demonstrado eficácia em melhorar o controle glicêmico nestes pacientes, em função de sua ação insulinotrópica e bloqueadora da secreção do glucagon[27,28].

Incretinomiméticos: Duas substâncias estão atualmente comercialmente disponíveis para o tratamento do DM2: o exanatide-4, que é um composto natural com estrutura estrutural semelhante ao GLP-1 natural, porém resistente à ação do DPP-IV, que é encontrado na saliva do lagarto *Heloderma suspectum* (Monstro Gila), e o liraglutite, que é um análogo sintético do GLP-1também resistente ao DPP4 obtido pela adição de uma cadeia natural de ácidos graxos à molécula do GLP-1, que permite uma absorção lenta do produto e maior estabilidade e proteção renal. Ambas as preparações demonstraram em estudos efetividade em reduzir os níveis glicêmicos e apresentam como vantagem adicional promover uma perda moderada, mas progressiva, do peso corporal, quando comparadas ao grupo placebo. A redução dos níveis glicêmicos é observada tanto na glicemia de jejum como na pós-prandial, restaurando possivelmente a primeira fase de secreção da insulina. Estas preparações farmacológicas são administradas exclusivamente por meio de injeções por via subcutânea. Enquanto o uso recomendado de exanatide é de duas aplicações ao dia antes do café da manhã e jantar, o liraglutide pode ser aplicado em uma única dose diária. O principal efeito colateral dos incretinomiméticos é a náusea, que é mais observada em fases iniciais do tratamento e em doses posológicas mais elevadas. O risco de hipoglicemias é baixo quando usado em monoterapia, pois sua ação é glicose-dependente, mas deve ser levado em consideração em pacientes que utilizam conjuntamente um secretagogo de insulina. Os incretinomiméticos podem ser utilizados em monoterapia ou combinados a outras drogas antidiabéticas e são contraindicados em pacientes gestantes, com insuficiência renal avançada e doenças gastrointestinais, especialmente com gastroparesia. Foram relatados casos de pancreatite em pacientes utilizando exanatide e liraglutide, mas não existem evidências conclusivas da relação destas drogas com o maior risco para a pancreatite[27,28].

Inibidores do DPP-4: Apesar de apresentarem menor potência de redução dos níveis glicêmicos que os incretinomiméticos, as gliptinas têm, em contrapartida, a vantagem de maior facilidade posológica por serem administradas por via oral em uma ou duas dosagens diárias e pela comodidade de poder ser ingeridas na forma combinada com a metformina em um único comprimido, além de não causar náuseas. Não apresenta, entretanto, a vantagem de promover a perda de peso como os incretinomiméticos. Os efeitos colaterais são pouco frequentes, sendo nos estudos clínicos relatadas apenas raras queixas de cefaleia, sintomas gastrointestinais e infecções de vias aéreas superiores. Apesar de poderem potencialmente inibir outras dipeptildipeptidases envolvidas me outras reações metabólicas, não tem sido observada uma interferência em outras funções metabólicas devido à seletividade das gliptinas ao DPP IV. São comercializadas atualmente 3 tipos de gliptinas: a vildagliptina (50 mg 2 vezes ao dia), a sitagliptina (100 m uma vez ao dia, a saxagliptina (2,5 a 5,0 mg) em 1 dose diária e a linagliptina, em doses de 5 mg utilizadas 1 vez ao dia. São também disponíveis preparações combinadas das gliptinas com diferentes doses de metformina em um único comprimido, facilitando a sua posologia[28,29].

Inibidores de SGLT2: Os inibidores dos cotransportadores sódio-glicose constituem uma nova classe farmacológica recentemente disponível comercialmente para o tratamento do *diabetes mellitus*. A sua ação terapêutica se baseia na redução das concentrações de glicose plasmática obtida pelo aumento da eliminação de glicose renal (aumento da glicosúria) obtida por meio da inibição de farmacológica do transportador sódio-glicose 2 no túbulo proximal renal, cujo papel fisiológico promove a reabsorção da glicose filtrada pelo glomérulo renal que fisiologicamente. Aumentando a glicosúria, o uso deste fármaco permite uma redução das concentrações de glicose plasmática, melhorando a resistência à insulina e diminuindo os efeitos deletérios conhecidamente associados ao estado de hiperglicemia crônica. Uma vantagem adicional do uso desta medicação reside em uma redução moderada do peso corporal consequente à perda calórica resultante da eliminação da glicose circulante.

Atualmente, 3 produtos desta classe de medicamentos estão sendo disponibilizado no mercado mundial: a dapaglifozina, a canaglifosina e a empaglifozina para uso contínuo, cuja via de administração é oral, em dose única diária. No Brasil, no momento, a única destas drogas disponíveis comercialmente é a dapaglifozina, aguardando-se para o próximo ano o lançamento das demais. Vários estudos clínicos realizados em fase pré-lançamento comercial atestam a eficácia e segurança destes produtos. A dapaglifozina é disponível em comprimidos de 10 mg para ser utilizada em uma dose única diária para uso em monoterapia ou combinada ao usos de outros diabéticos orais. Estudos em pacientes portadores de diabetes por 12, 24 ou 52 semanas resultou em redução dos níveis variáveis de A1c semelhantes ou superiores a outras drogas antidiabéticas orais. Apresentaram como vantagem ao paciente DM2, que usualmente é obeso, uma perda de peso entre 2 a 4 kg em relação ao placebo ou outros medicamentos comparadores resultante de uma perda diária de 200 a 300 kcal promovida pela maior glicosúria. Nos estudos, observou-se com uso deste fármaco um benefício adicional na redução da pressão arterial sistólica (PAS) de até 5 mmHg sem aumento da frequência cardíaca e não foi observada hipotensão ortostática. Como efeitos adversos descritos em estudos com esta classe de fármaco, observou-se maior risco significativo para episódios de hipoglicemias, especialmente quando utilizadas em combinação com drogas estimuladoras da insulina ou insulina. Outro evento adverso relatado em relação ao placebo ou outros fármacos foi a presença mais frequente de infecções urinárias moderadas ou de infecções genitais bacterianas ou fúngicas[29].

Como escolher e combinar o antidiabético oral

O diabetes tipo 2 é uma patologia complexa em que várias alterações fisiopatológicas estão envolvidas e cuja opção terapêutica depende de várias condições clínicas como a idade do paciente, o grau de alteração glicêmica, o peso do paciente, a presença concomitante de outras comorbidades ou complicações da doença, o uso de outros medicamentos, a personalidade do paciente, a aderência ao tratamento e a tolerância dos pacientes ao antidiabético utilizado. Em pacientes obesos em fases iniciais do diabetes, o uso de drogas sensibilizadoras da insulina, como a metformina e as glitazonas, é indicado por estarem melhor relacionados a alterações fisipatológicas associadas a esta fase da doença. Em pacientes com predomínio da glicemia pós-prandial, o uso de inibidores das α-glicosidades, gliptinase e glinidas é indicado por apresentarem um perfil de ação mais adequado a esta alteração e em pacientes com um grau mais acentuado de deficiência de secreção de insulina são indicados os secretagogos da insulina ou a introdução da insulinoterapia. Portanto, é importante adequar a fase da história natural da doença levando também em consideração a aderência ao tratamento que geralmente é relacionada ao grau de facilidade posológica e de tolerância ao medicamento (Figura 1). Na Tabela 1 apresentamos a eficácia observada em diversos estudos de meta-análise clínicos utilizando os AO em monoterapia ou em terapia combinada[18,30,31].

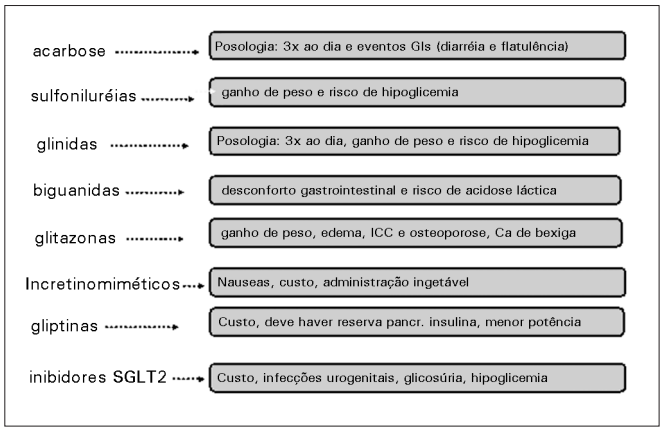

Figura 1. Limitações no uso dos agentes antidiabéticos.

Tabela 1. Agentes antidiabéticos orais disponíveis no Brasil: mecanismos de ação e redução da glicemeia em monoterapia.

Medicamento	Mecanismo de ação	Redução de glicemia de jejum (mg/dl)	Redução da A1c (%)	Efeitos sobre o peso corporal
Sulfonilureias	Aumento da secreção de insulina	60-70	1,5-2,0	Aumento
Repaglinida	Aumento da secreção de insulina	60-70	1,5-2,0	Aumento
Nateglinida	Aumento da secreção de insulina	20-30	0,7-1,0	Aumento
Metformina	Aumento da sensibilidade à insulina predominante no fígado	60-70	1,5-2,0	Diminuição
Glitazonas	Aumento da sensibilidade no músculo	35-40	1,0-1,5	Aumento
Acarbose	Retardo da absorção de carboidratos	20-30	0,7-1,0	Sem efeito
incretinomiméticos	Analogo da incretina estimulando a secreção de insulina	30	0,8-1,2	Diminuição
Inibidores da DPP4	Inibem a degradação do GLP1 aumentando a secreção de insulina e redução do glucagon	20	0,6-0,8	Sem efeito
Inibidores da SFLT2	Aumento da glicosúria	30	0,5-1,0	Diminuição

Procurando uniformizar as condutas e obter maior eficácia terapêutica visando reduzir as complicações crônicas da doença, algumas recomendações e algoritmos são preconizados por associações médicas voltadas ao diabetes como a IDF, EASD, ADA e a SBD, que têm como estratégia comum o maior rigor de manutenção da hemoglobina glicada em níveis iguais ou menores que 6,5 e 7,0%, por meio do emprego dos diferentes recursos terapêuticos disponíveis. Os algoritmos geralmente recomendam a introdução de ações terapêuticas que procurem corrigir as causas fisiopatológicas mais ligadas à fase da história natural da doença e de uma forma crescente passam a adotar um esquema terapêutico mais agressivo à medida que o controle metabólico não é alcançado[12,13,30].

Insulinoterapia no DM2

A insulinoterapia em pacientes DM2 é indicada quando as metas do controle glicêmico não é obtido por meio de mudanças no estilo de vida e o uso de antidiabéticos orais em monoterapia ou em terapia combinada com vários AO. Considerando poder existir em vários destes pacientes uma reserva pancreática de insulina e que muitos pacientes podem apresentar algum temor ou resistência ao uso da insulina, a introdução da insulinoterapia poderá ser iniciada pela introdução de uma insulina basal em complementação ao tratamento com as outras drogas antidiabéticas. Considera-se basal a insulina *neutral protamine Hagedorn* (NPH) e os análogos de ação prolongada (glargina, detemir ou degludeca) por terem um perfil de ação plano sem picos e maior duração de ação. A meia-vida da insulina detemir se prolonga de acordo com o aumento da dose. Apesar de que a eficácia em atingir as metas glicêmicas pelo emprego da insulina NPH pode ser alcançada quando adequadamente utilizadas quando comparadas à insulinização com análogos de ação prolongada, estas exibem maior previsibilidade no controle glicêmico que a NPH, além de estarem associadas a menor risco de hipoglicemia noturna[31-36].

Agentes antidiabéticos orais + insulina basal: Naqueles pacientes com DM2 e glicemia de jejum persistentemente elevada, com HbA1c acima do valor alvo máximo desejável, apesar do uso de doses máximas de terapêutica oral combinada (dois ou três antidiabéticos orais (ADOs), a insulinoterapia deve ser iniciada. Quando do início da insulinoterapia combinada, a medicação oral deve ser mantida na mesma dosagem (eventualmente reduzida). Uma única dose de insulina NPH ou análogo de ação prolongada (glargina ou detemir) ao deitar é considerada a estratégia preferencial para início de insulinoterapia no DM2 em uso de ADO. Nessa estratégia, é habitual descontinuar o uso de secretagogos por via oral. Entretanto, poderá ser benéfico manter os agentes sensibilizadores da insulina em combinação com a insulinoterapia. A terapia combinada de insulina e metformina ou insulina e glitazonas (pioglitazona) tem permitido controle glicêmico efetivo com doses menores de insulina. Entretanto, cabe ressaltar que a terapêutica combinada de glitazonas e insulina está associada a aumento do peso corporal e edema, podendo aumentar o risco de insuficiência cardíaca congestiva (ICC)[32,33].

Insulinoterapia plena no DM2: Nos pacientes com DM2 em tratamento combinando drogas orais e insulina basal cujos controles estão inadequados deve-se partir para a insulinização plena, na qual há vários esquemas. Na insulinização plena existe a necessidade de fornecer insulina basal para cobrir as necessidades de insulina entre as refeições e bloquear a gliconeogênese hepática. Ao mesmo tempo, é essencial administrar uma insulina de ação rápida (insulina Regular ou R) ou ultrarrápida (lispro, asparte ou glulisina) antes das refeições durante o dia para cobrir as incursões glicêmicas pós-prandiais (bolusprépranDial). Portanto, para que possamos

disponibilizar uma insulinização adequada, deveremos utilizar esquemas que utilizem concomitantemente insulinas de ação e rápida. A forma mais tradicional utilizando insulina NPH e rápida consiste na administração de uma dose noturna ao deitar (insulina *bedtime*) ou de duas doses (antes do café e ao deitar) de NPH suplementada de doses de insulina rápida ou ultrarrápida antes das refeições principais (duas a três doses diárias), sendo o esquema de insulinização determinado pelos hábitos alimentares, atividade física do paciente e pela monitorização das glicemias capilares basal, pré- e pós-prandiais do paciente. O esquema preferencial atualmente preconizado é a insulinização basal/bolus, que consiste na administração de uma ou duas doses de insulina basal complementadas por bolus de análogos de insulina ultra rápida antes das refeições monitoradas pelas glicemias capilares determinadas em glicosímetros realizadas antes das refeições principais. O uso de bombas portáteis de infusão contínua de insulina se baseia no esquema basal/bolus, sendo a insulinização basal realizada por uma infusão subcutânea contínua complementada por infusão em bolus comandada realizada pelo paciente no painel da bomba de insulina. Para os pacientes que necessitam de ambos os tipos de insulinas e que não desejem ou não possam fazer a mistura de NPH com regular ou NPH com os análogos ultrarrápidos (lispro e asparte), pré-misturas de insulinas de ação rápida (regular) ou ultrarrápida (análogos da insulina: lispro ou asparte) com as de ação intermediária estão disponíveis nas proporções 75/25, 70/30 e 50/50% de insulina lenta/rápida. As associações de insulinas ou de análogos podem ser administradas duas ou três vezes ao dia: antes do café da manhã e do jantar ou antes das três refeições principais. As combinações de doses fixas de insulina nas pré-misturas constituem uma maneira mais simples de fornecer as insulinas basal e prandial, mas não permitem que a dosagem de cada componente possa ser ajustada separadamente[34-36].

Como prevenir a macroangiopatia diabética?

Apesar de ser reconhecida a existência de uma ligação entre hiperglicemia e risco cardiovascular e de ter sido demonstrada uma relação direta do risco com a elevação dos níveis de hemoglobina glicada, poucas eram as evidências obtidas por estudos clínicos que indicam que o controle glicêmico permitia reduzir a incidência das complicações cardiovasculares. No estudo UKPDS, apesar de se mostrar efetivo em reduzir as complicações microvasculares, a redução dos níveis de hemoglobina glicada de 8% para 7% não mostrou uma significante diminuição dos eventos cardiovasculares em uma primeira análise, exceto em um subgrupo de pacientes tratados com metformina, cujo risco cardiovascular foi menor[11]. Para melhor elucidar a discrepância entre nos resultados dos benefícios da manutenção do bom controle glicêmico entre os riscos macro e microvasculares, foram realizados em seguida uma série de novos estudos clínicos utilizando um melhor desenho do estudo e introdução de novas drogas antidiabéticas e o uso concomitante de uma terapêutica que visava reduzir outros fatores de risco cardiovasculares associados ao diabetes e a síndrome metabólica. No estudo Steno, que comparou não somente o controle glicêmico, mas também a intensificação do tratamento de todos os fatores de risco, como dislipidemia e hipertensão arterial, foi demonstrada redução do risco cardiovascular e de eventos microvasculares em torno de 50%[37]. Vale lembrar que estes dois estudos foram realizados em pacientes recém-diagnosticados.

Dos estudos que utilizaram por longo prazo um controle glicêmico associado ao tratamento da hipertensão e da dislipidemia, destacaram-se três importantes estudos que compararam o tratamento intensivo *vs.* convencional da glicemia em relação específica aos desfechos cardiovasculares: o ACCORD (*Action to Control Cardivascular Risk in Diabetes*)[38], o ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preteraxand Diamicron Modified Release Controlled Evaluation*)[39] e o VADT (*Diabetes Trial of Glicemic Controland Complications in Diabetes Mellitus Type 2*)[40]. As características dos participantes dos estudos são típicas de adultos com diabetes do tipo 2: idade de 60 a 66 anos, duração do diabetes de 8 a 10 anos, e média da hemoglobina glicada de 7,2% a 9,5%. Aproximadamente de 30 a 40% tinham história de doença macrovascular prévia e os 3 estudos analisaram o efeito do controle glicêmico intensivo em pacientes com ou sem doença macro vascular preexistente.

No estudo ADVANCE, os desfechos foram compostos de eventos micro e macrovasculares e as bases fisiopatológicas das complicações são diferentes. Além disso, neste estudo, outros fatores de risco não foram bem controlados: metade dos pacientes não recebeu aspirina e/ou estatina. No estudo ACCORD, o seguimento mais curto, devido à suspensão do grupo intensivo, acabou sendo um fator limitante e a combinação de drogas para alcançar o controle glicêmico ideal foi bastante evidente (tiazolidinedionas, sulfonilureias, metformina e insulina), o que pode causar sérios eventos adversos. A causa inesperada do aumento da mortalidade no grupo intensivo não ficou esclarecida, apesar da elevada combinação de drogas e do aumento da hipoglicemia neste grupo[41]. No estudo VADT, em ambos os grupos, todos os participantes foram tratados rigorosamente da hipertensão e da dislipidemia, a dieta e a mudança dos hábitos de vida foram intensificados, e mesmo assim a diferença de 1,5% na A1c entre os grupos intensivo e convencional não se mostrou significativa na redução dos eventos cardiovasculares entre os dois grupos.

Contrariando as expectativas previstas, como observado no estudo UKPDS, a contribuição do controle da glicemia na redução dos eventos macrovasculares nestes estudos foi muito pequena, pelo menos nos primeiros anos de tratamento, observando-se no estudo ACCORD maior risco de mortalidade de pacientes no grupo com tratamento intensivo e rigoroso do controle glicêmico. Por outro lado, uma informação discrepante a estes resultados foi obtida quando pela análise dos resultados obtidos de um grupo de pacientes arrolados no estudo UKPDS que continuaram a ser acompanhados por 10 anos adicionais, que indicou uma redução estatisticamente significante de complicações cardiovasculares[42] (Tabela 2).

Tabela 2. Grandes estudos clínicos realizados na última década: características dos pacientes incluídos e desfechos.

	UKPDS† (n = 3867)	ADVANCE‡ (n = 11,140)	ACCORD§ (n = 10,251)	VADT# (n = 1791)
	Progressão da Doença			
Duração do diabetes (anos)	0	8	10	11,5
Média da $HbA_{1c\ iniciai\ (\%)}$	7,1	7,5	8,3	9,4
Média da GJ inicial (mmol/L)	144	153	174,6	205,2
Idade média (anos)	53	66	62	60
Microangiopatia	↓	↓	↓=	=
Macroangiopatia	↓	=	↑	=

GJ: Glicemia jejum; † UKPDS Group. Lancet 1998;352:837-853; ‡ ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med 2008;358:2560-2572; § ACCORD Study Group. N Engl J Med 2008;358:2545-2559; # Meyers C, et al. Am J Cardiol 2006;98:63-65.

Lições aprendidas dos grandes estudos clínicos

A análise conjunta dos dados obtidos dos novos estudos clínicos trouxe vários ensinamentos para o estabelecimento de uma atualização das metas para o tratamento que deverão ser individualizadas, especialmente em relação aos pacientes idosos, com complicações cardiovasculares:

1. O tratamento do diabetes não deve ser restrito ao bom controle glicêmico, mas também do tratamento concomitante dos fatores de risco não glicêmicos que acompanham o diabetes, como hipertensão, dislipidemia e hipercoagulabilidade. Portanto, fica bem clara a necessidade do uso de aspirina, estatina e de hipotensores para que seja obtida uma redução do risco, além da mudança de hábitos (cessar o tabagismo, a pratica de esportes e perda de peso)[30,31,37].
2. É de suma importância também o rastreamento precoce da doença aterosclerótica no diabetes, por meio de dosagens bioquímicas e de métodos de imagem como o escore de cálcio e a ultrassonografia das carótidas com a medida do CIMT, principalmente na detecção da aterosclerose subclinica[43].
3. Fica também clara a necessidade de se tratar o diabetes intensivamente desde o seu início, uma vez que o controle mais rigoroso da glicemia introduzido após um tempo decorrido da doença em que as complicações já tenham se instalado não se mostrou eficaz em reduzir o risco cardiovascular. A avaliação do estudo UKPDS após 10 anos mostrou uma contínua redução no risco de complicações microvasculares, de infarto do miocárdio e morte de qualquer causa no grupo que foi tratado intensivamente ao diagnóstico, apesar da perda do controle glicêmico com o passar do tempo[42]. A ideia sugerida pelos resultados destes estudos (Accord, Advance e VADT) é a de que existe uma "memória metabólica", hipótese feita por Ceriello et al.[44], em que o tratamento adequado começou tarde demais em pacientes com diabetes há muitos anos, já com uma memória metabólica ruim. A memória metabólica é um mecanismo no qual os produtos da glicação avançada são capazes de modificar o DNA da mitocôndria em determinados tecidos, levando a uma série de reações com produção excessiva de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio que vão levar às complicações crônicas do diabetes, e este processo não se modifica facilmente com o tratamento[44].
4. Uma análise posterior dos estudos RECORD e ACCORD complementados de outros estudos prospectivos demonstraram que o aumento da mortalidade de pacientes diabéticos com coronariopatias e idosos está provavelmente relacionado ao maior risco de hipoglicemias e que pacientes com valores de hemoglobina muito baixos apresentam riscos compatíveis com os observados em pacientes com hemoglobinas glicadas elevados[41,45].
5. É importante ter cautela em relação ao desenvolvimento de hipoglicemias e outros eventos adversos em pacientes com outras comorbidades ou em uso de polifarmacos devido à possível interação medicamentosa[12,41].
6. As metas de hemoglobinas glicadas atualmente preconizadas em *guidelines* conjuntas da ADA/EASD consideram que as metas de controle glicêmico determinado pela hemoglobina deverão ser individualizadas em pacientes idosos, com comorbidades, que incluem os pacientes com alterações cardiovasculares estabelecidas, admitindo-se metas de A1c um pouco mais elevadas (entre 7 e 8%) por apresentarem maior risco para hipoglicemias, que constitui um fator de mortalidade, devendo-se avaliar o custo-benefício do controle glicêmico muito rigoroso[12].

Referências

1. International Diabetes Federation. Diabetes atlas. 6th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2014.
2. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al.; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Glucose). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2-7 million participants. Lancet. 2011;378(9785):31-40. PMID: 21705069 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60679-X
3. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care. 1998;21(9):1414-31. DOI: http://dx.doi.org/10.2337/diacare.21.9.1414
4. Moraes SA, Freitas IC, Gimeno SG, Mondini L. Diabetes mellitus prevalence and associated factors in adults in Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil, 2006: OBEDIARP Project. Cad Saude Publica. 2010;26(5):929-41. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2010000500015
5. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyörälä K, Pyörälä M, Forhan A, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. Diabetes Care. 1998;21(3):360-7. DOI: http://dx.doi.org/10.2337/diacare.21.3.360
6. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms: the Kelly West Award Lecture 2008. Diabetes Care. 2010;33(2):442-9. DOI: http://dx.doi.org/10.2337/dc09-0749
7. Lerario AC, Coretti FM, Oliveira SF, Betti RT, Bastos Mdo S, Ferri Lde A, et al. The prevalence of diabetes and stress hyperglycemia in the acute myocardial infarction patients. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008;52(3):465-72. PMID: 18506271 DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302008000300006
8. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med. 1998;339(4):229-34. DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199807233390404
9. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2002;25(7):1129-34. DOI: http://dx.doi.org/10.2337/diacare.25.7.1129
10. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med. 2005;353(25):2643-53. DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa052187
11. Intensive blood-glucose 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(9131):837-53. PMID: 9742976
12. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes-2014. Diabetes Care. 2014;37 Suppl 1:S5-13. DOI: http://dx.doi.org/10.2337/dc14-er03
13. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM, Cobin RH, Handelsman Y, et al.; AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. Endocr Pract. 2007;13 Suppl 1:1-68. DOI: http://dx.doi.org/10.4158/EP.13.S1.1
14. Oliveira JE, Vencio S, eds. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2014-2015. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014.
15. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346(6):393-403. PMID: 11832527 DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012512
16. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, et al.; American Diabetes Association; North American Association for the Study of Obesity; American Society for Clinical Nutrition. 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(8):2067-73. DOI: http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.8.2067
17. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, et al.; American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. Diabetes Care. 2003;26 Suppl 1:S51-61.
18. Lerario AC, Chacra AR, Pimazoni-Netto A, Malerbi D, Gross JL, Oliveira JE, et al. Algorithm for the treatment of type 2 diabetes: a position statement of Brazilian Diabetes Society. Diabetol Metab Syndr. 2010;2(1):35. DOI: http://dx.doi.org/10.1186/1758-5996-2-35
19. Del Prato S, Pulizzi N. The place of sulfonylureas in the therapy of type 2 diabetes mellitus. Metabolism. 2006;55(5 Suppl 1):S20-7. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2006.02.003
20. Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(2):CD004654.
21. Schwartz S, Fonseca V, Berner B, Cramer M, Chiang YK, Lewin A. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006;29(4):759-64. PMID: 16567811 DOI: http://dx.doi.org/10.2337/diacare.29.04.06.dc05-1967
22. Cusi K, Consoli A, DeFronzo RA. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(11):4059-67. PMID: 8923861
23. van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, Rutten GE, van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 2005;28(1):154-63. DOI: http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.1.154
24. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA. 2003;290(4):486-94. PMID: 12876091 DOI: http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.4.486
25. Inzucchi SE. Oral antyhyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus: scientific review. JAMA. 2002;287(3):360-72. PMID: 11790216 DOI: http://dx.doi.org/10.1001/jama.287.3.360
26. Lebovitz HE, Banergi MA. Resistance and its treatment drug with thiazolidenidiones. Recent Prog Horm Res. 2001;56;265-94.
27. 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(9548):1696-705. PMID: 17098089 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69705-5
28. Chia CW, Egan JM. Incretin-based therapies in type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(10):3703-16. PMID: 18628530 DOI: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-2109
29. Fujita Y, Inakagi N. Renal sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a novel therapeutic approach to treatment of type 2 diabetes: Clinical data and mechanism of action. J Diabetes Investig. 2014;5(3):256-75.
30. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes/AC Farmacêutica; 2009. p.39-46.
31. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al.; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2009;32(1):193-203. DOI: http://dx.doi.org/10.2337/dc08-9025
32. Eskessen S, Kelsberg G, Hitchcock K, Lo V. Clinical inquiries: what is the role of combination therapy (insulin plus oral medication) in type 2 diabetes? J Fam Pract. 2006;55(11):1001-3.

33. Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, Holman RR, Farmer AJ. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta--analyses. Diabetologia. 2009;52(10):1990-2000. PMID: 19644668 DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s00125-009-1468-7
34. Goudswaard AN, Stolk RP, Zuitthoff P, de Valk HW, Rutten GE. Starting insulin in type 2 diabetes: continue oral hypoglycemic agents? A randomized trial in primarycare. J Fam Pract. 2004;53(3)393-9.
35. Yki-Järvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2001;24(4):758-67. DOI: http://dx.doi.org/10.2337/diacare.24.4.758
36. Qayyum R, Bolen S, Maruthur N, Feldman L, Wilson LM, Marinopoulos SS, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of premixed insulin analogues in type 2 diabetes. Ann Intern Med. 2008;149(8):549-59. PMID: 18794553 DOI: http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-149-8-200810210-00242
37. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(6):580-91. PMID: 18256393 DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0706245
38. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2545-59.
39. ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2560-72. DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802987
40. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009;360(2):129-39. PMID: 19092145 DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0808431
41. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Lancet. 2010;375(9713):481-9. PMID: 20110121 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61969-3
42. 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(15):1577-89. PMID: 18784090 DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0806470
43. Wajchenberg BL, Lerario AC, Betti RT. O diabetes e a doença cardiovascular: métodos diagnósticos da doença coronariana em pacientes diabéticos tipo 2. In: Tratado de endocrinologia clínica. 2a ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014. p.555-81.
44. Ceriello A, Inhat MA, Thorpe JE. Clinical review 2: The "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(2):410-5. DOI: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-1824
45. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al.; RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. Lancet. 2009;373(9681):2125-35. PMID: 19501900 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60953-3