

Tratamento do Diabetes Mellitus Não Dependente de Insulina. Orientações Atuais

Maria Elizabeth Rossi da Silva
São Paulo, SP

NIDDM (diabetes mellitus não dependente de insulina ou tipo II) é uma doença crônica de alta prevalência, apresentando complicações a longo prazo frequentes e severas. A alta morbidade e mortalidade resultam principalmente do comprometimento vascular e neurológico. A doença macrovascular confere um risco duas a quatro vezes maior para cardiopatia, acidente vascular cerebral (AVC) e gangrena dos membros inferiores. As complicações microvasculares afetam os olhos e os rins, sendo a causa mais frequente de cegueira e insuficiência renal. A neuropatia periférica e autonômica (relacionada a alterações pressóricas e cardiopatia diabética) são agentes complicadores das alterações micro e macrovasculares¹⁻⁴.

O controle glicêmico apresenta uma relação direta e talvez linear com o desenvolvimento e progressão de nefropatia e retinopatia em IDDM (diabetes mellitus insulino-dependente ou tipo I) e da retinopatia em NIDDM^{2,4-6}. Objetivamente, o nível de hemoglobina glicosilada (HbA1c - melhor parâmetro de controle glicêmico) é um marcador capaz de estimar a chance de ocorrência e progressão da doença microvascular e da neuropatia. O DCCT - *Diabetes Control and Complications Trial*⁴ - e o *Wisconsin Eye Study*⁷ confirmam que toda melhora no nível de HbA1c traduz-se em benefício a qualquer tipo de diabetes, reduzindo sua prevalência.

No entanto, embora as alterações microvasculares e neuropáticas sejam muito importantes no NIDDM, as complicações crônicas mais devastadoras são atribuídas à doença macrovascular. A doença arterial coronária responde por 50-60% da mortalidade no diabetes^{1,2,8}. A grande incidência da doença macrovascular deve-se, além da hiperglicemia, às doenças metabólicas que antecedem o diabetes mellitus manifesto e que compõem a síndrome X - doença multimetabólica com graus variáveis de: intolerância à glicose, obesidade de distribuição central, hipertensão, dislipidemia (aumento de VLDL-triglicérides e diminuição de HDL-colesterol), resistência à insulina, hiperinsulinemia, alteração de fatores de coagulação circulantes (fibrinogênio, PAI-1) e hiperuricemia^{2,9,10}. A todos estes agravantes soma-se a inatividade física.

Diferentemente da doença microvascular, não está

demonstrada, ainda, uma relação inequívoca entre glicemia e doença cardiovascular (DCV). A aterosclerose tem etiologia multifatorial, incluindo fatores genéticos, dificultando uma definição precisa do efeito do controle glicêmico na evolução da DCV⁶. Leve intolerância à glicose, no limite de 5% da distribuição normal da população, é associada a aumento da mortalidade pela DCV¹¹. Nos EUA estima-se que 10-20% da população acima de 50 anos é portadora de NIDDM não diagnosticado, o que explica por que até 29% dos casos novos de diabetes tem retinopatia ou DCV¹².

Por outro lado, a prevalência de DCV em pacientes com tolerância alterada à glicose é semelhante àqueles com NIDDM, a despeito de maior glicemia no último grupo^{6,13}. A associação entre glicemia e prevalência de DCV, verificada no estudo de Framingham em mulheres¹⁴ e no estudo de Anderson e Svaadsudd¹⁵, não foi confirmada por outros autores. Há poucos estudos longos e bem controlados, dificultando uma resposta satisfatória sobre o impacto da normoglicemia na evolução da doença macrovascular nos NIDDM⁶.

A gênese da hiperglicemia envolve uma tríade de anormalidades que inclui aumento da produção hepática de glicose e alteração na secreção e ação da insulina. A severidade e o grau de contribuição desta anomalia são variáveis e estão relacionados à heterogeneidade da expressão metabólica do diabetes. Enquanto no paciente magro, a deficiência da secreção insulínica é o fator predominante, no obeso, predomina a resistência à ação do hormônio e a hiperinsulinemia, que é, no entanto, insuficiente para sobrepujar esta resistência, controlar o aumento da glicemia e dos ácidos graxos livres^{10,16-18}. A perda da primeira fase da secreção de insulina (resposta aguda) é precoce, está sempre presente, e tem forte impacto na homeostase da glicose pós-prandial¹⁶.

Os objetivos básicos no tratamento do diabetes no adulto são: normalizar glicemia e HbA1c - com cautela para evitar a hipoglicemia, a hiperinsulinemia, o ganho de peso e a progressão da aterosclerose - e normalizar lípidos e níveis pressóricos. Compreende várias etapas, requerendo muitas vezes uma equipe multidisciplinar.

Educação e cuidados gerais

Instruir detalhadamente o paciente sobre a doença e suas conseqüências, potencialmente sérias, e estabelecer metas a serem cumpridas quanto às mudanças no estilo de vida e controle metabólico (tab. I). Evitar o fumo, cuidar da higiene, tratar precocemente lesões de pele. Considerar que

a glicemia ideal deve levar em conta a idade, outras doenças, a presença de complicações e circunstâncias de vida, não sendo prudente o controle rigoroso em idosos com coronariopatia, doença cerebrovascular, perda visual acentuada ou insuficiência renal. Pacientes com 20-25 ou mais anos de diabetes após a puberdade, sem complicações, possivelmente também não necessitam controle rigoroso¹⁹.

Segundo a Associação Latino-Americana de Diabetes²⁰ e a *American Diabetes Association*²¹ as metas a serem atingidas para o controle clínico e metabólico estão na tabela I.

Exame clínico geral - Avaliação cardiovascular e neurológica, exame da pele, principalmente nos membros inferiores. Avaliar tônus e trofismo muscular, sensibilidade superficial e vibratória, reflexos aquileu e patelar, pulsos arteriais. Orientar sapatos especiais na presença de calosidades.

Outros exames - Uréia, creatinina, eletrólitos, clearance de creatinina, microalbuminúria, fundo de olho, reação pupilar à luz e acomodação, radiografia de tórax, eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma.

Após controle glicêmico adequado, as determinações de glicemia e HbA1c devem ser feitas a cada 3-4 meses, e as demais, se normais, anualmente.

Dieta

Deve ser individualizada, respeitando aspectos culturais, étnicos e financeiros. É fundamental no controle do diabetes, notadamente das hiperglicemias pós-prandiais, além de favorecer a redução de outros fatores de risco associados à doença vascular aterosclerótica: obesidade, hiperlipemia, hipertensão e hiperinsulinemia^{22,23}. O acesso a uma lista de equivalentes alimentares (quanto à composição e valor calórico) confere flexibilidade à dieta e maior aderência ao tratamento. Todo diabético e seus familiares próximos devem ser instruídos sobre os sinais e sintomas de hipoglicemia

e sobre o uso de carboidratos simples para combater estes episódios.

Cerca de 80% da população diabética é obesa, e, portanto, a dieta é geralmente hipocalórica (20kcal/kg de peso ideal/dia) e fracionada em três ou mais refeições^{18,22}. No entanto, a perda de peso raramente é conseguida ou mantida com dietas muito restritivas, sendo necessário a implementação de outras medidas. Restrição calórica mais moderada, cerca de 250-500 calorias abaixo daquelas correspondentes às necessidades diárias (reduzindo principalmente gordura saturada), e exercícios, podem ter melhor resultado a longo prazo. Na obesidade refratária, agentes serotoninérgicos supressores do apetite ou gastroplastia na obesidade mórbida podem ajudar, embora sua segurança não esteja bem definida. Dietas com valor calórico <400 calorias/dia podem ocasionar arritmia cardíaca e morte prematura²³. As orientações da *American Diabetes Association*²⁴ para a composição da dieta são:

Proteínas - 12 a 20% do total calórico. Maior restrição é imposta aos nefropatas (0,8g/kg/dia). A diminuição precoce do conteúdo protéico da alimentação retarda a progressão da glomerulosclerose e da proteinúria^{23,25,26}. Os efeitos adversos parecem ser observados principalmente com a proteína animal em relação à vegetal²⁷.

Gorduras - Dietas ricas em gordura induzem hiperlipemia, deterioração da tolerância à glicose e resistência à ação da insulina^{22,23,26}. Os lipídeos não devem exceder 20 a 30% do total calórico da dieta, compreendendo valores <10% para as gorduras saturadas (colesterol até 300mg/dia) e o restante complementado com gorduras poliinsaturadas (óleo de soja, milho, girassol) e monoinsaturadas (óleo de oliva, canola, frutas secas, abacate), de menor efeito aterogênico.

Na presença de níveis elevados de triglicerídeos e LDL-colesterol restringem-se os carboidratos e eleva-se o teor de gordura monoinsaturada para 20% ou mais do valor calórico total²⁴. Considerar, no entanto, que a maior oferta de gordura pode perpetuar ou agravar a obesidade. Já os casos com trigliceridemia >1000mg/dL requerem restrição absoluta de todos os tipos de gordura para reduzir os quilomicrons.

A suplementação alimentar com ácidos graxos essenciais da classe omega-3, conhecidos como óleo de peixe, favorece a redução da trigliceridemia e da pressão arterial (PA), mas pode elevar os níveis de glicose e LDL-colesterol²³. Estudos mais recentes não confirmaram estes efeitos adversos²⁸, mas a eficácia e a segurança destes compostos a longo prazo não está demonstrada.

Os substitutos da gordura, tais como o poliéster de sacarose (olestra) e as micropartículas de proteína do leite e clara de ovo (simplesse) auxiliam na redução da ingestão de lípidos²². Podem causar flatulência e interferir com a absorção de vitaminas. Os seus efeitos a longo prazo não estão bem definidos.

Carboidratos - Embora existam controvérsias sobre a

Tabela I - Critérios de controle clínico e metabólico

	Bom	Razoável	Ruim
Glicemia mg/dL			
jejum	80-115	116-140	>140*
pós-prandial (1-2h)	80-140	141-180	>180
ao deitar	100-140	141-159	>160
Hemoglobina glicosilada(%)	<6,5	6,6-7,5	>7,5
Glicosúria g/L	0	<5	>5
Colesterol total mg/dL	<200	200-239	≥240
HDL			
Homens	≥35		<35
Mulheres	≥45		<45
LDL	<130**	130-159	>160
Triglicerídeos mg/dL	<150	150-200	>200
Índice de massa corpórea			
Homens	20-25	<27	>27
Mulheres	19-24	<26	>26
Pressão arterial	<130/85	<140/90	>140/90

* valores maiores podem ser indicados nos pacientes após os 65 anos, com enfermidades crônicas ou risco de hipoglicemia;
** na presença de doença macrovascular, valores até 100mg/dL.

quantidade e tipos de carboidratos recomendados^{23,29,30}, a orientação atual preconiza uma dieta com alto conteúdo de carboidratos complexos e ricos em fibras (50 a 60%), tais como frutas inteiras, legumes, verduras, grãos e cereais. Melhora-se assim o controle glicêmico e lipídico, a sensibilidade à ação da insulina, além de favorecer a perda de peso^{23,26,30}.

O tipo de carboidrato e a sua apresentação também são importantes. Os alimentos crus ou inteiros tendem a determinar menores glicemias que os cozidos ou moídos. As menores glicemias são obtidas após a ingestão de grãos, e a seguir, frutas. Os carboidratos simples nem sempre são associados a maior resposta glicêmica que os complexos. Exemplos: frutas e leite determinam menores glicemias que o amido; a resposta glicêmica da sacarose é semelhante à do pão, arroz e batata. Desta forma, é permitido o uso de pequenas quantidades de sacarose, não como simples adição à dieta, mas como troca por outros carboidratos, considerando também o teor de gordura, que os doces geralmente contém^{23,26,30}. Tanto a sacarose como a frutose são calóricas (e este valor deve ser considerado no preparo das dietas para prevenir a obesidade), podendo também induzir hipertrigliceridemia e elevação do lactato pós-prandial²³. Há relatos de efeitos adversos da frutose sobre o LDL-colesterol²⁶. Deve-se estimular o uso de adoçantes não calóricos: ciclamato, sacarina, aspartame, acesulfame K e steviosídeo.

Sódio - A recomendação é semelhante à da população geral: 2,4-3g/dia. Nos hipertensos 2g/dia ou menos. Restringir potássio para 60 a 80mEq/dia quando a depuração renal for inferior a 10% da normal.

Álcool - Em doses moderadas (até duas doses) não piora o controle glicêmico e pode melhorar a sensibilidade à ação da insulina e os níveis de HDL-colesterol (HDL2 e HDL3). Deve ser ingerido com as refeições nos pacientes em uso de sulfoniluréia ou insulina para prevenir hipoglicemia. É contra-indicado na gravidez, pancreatite, dislipidemia, hipertensão, neuropatia e obesidade (tem alto valor calórico - 1g de etanol = 7 calorias).

Vitaminas e minerais - Pacientes bem controlados "teoricamente" não necessitam suplementação. O uso dos antioxidantes (vitaminas C, E e beta-caroteno) é ainda controverso^{24,26}. Embora os dados epidemiológicos prospectivos sugiram que a suplementação com vitaminas antioxidantes reduza a DCV, sendo o efeito mais evidente para a vitamina E, os estudos randomizados, controlados, não confirmaram estes dados - Jha e col³¹. Deficiências de crômio e magnésio podem piorar a tolerância à glicose e a hipertensão, necessitando monitoração e reposição, se deficientes. Mesmo a ação do magnésio reduzindo as arritmias e a mortalidade no infarto agudo do miocárdio (IAM) é questionada^{32,33}. O controle regular dos níveis de potássio é indicado nos nefropatas e na vigência de diuréticos e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA).

Exercícios

A prática regular de exercícios reduz o peso, a pressão

arterial (PA) e a resistência à insulina, favorece o controle glicêmico e lipídico e promove sensação de bem estar^{34,35}. Os exercícios são preferencialmente aeróbicos, de baixo impacto, a 50-70% da captação máxima de O₂, com duração de 20-45min, pelo menos três vezes por semana, acompanhados por períodos de aquecimento e desaquecimento³⁴.

É fundamental avaliar previamente neuropatia, retinopatia, nefropatia, hipertensão e doença cardíaca isquêmica (naqueles com mais de 35 anos fazer ECG de esforço).

Comparar sempre os efeitos benéficos aos riscos dos exercícios: hipoglicemia, hiperglicemia com cetose, isquemia e arritmia cardíaca, exacerbação da retinopatia e lesão de membros inferiores^{34,35}. Hipoglicemia é um evento raro nos pacientes em uso de hipoglicemiantes orais. Já naqueles tratados com insulina, considerar a duração e intensidade do exercício e a sua interação com a alimentação e o tempo decorrido desde a última dose de insulina. O episódio hipoglicêmico pode ocorrer durante, logo após o treinamento físico, ou ser tardio, 6-15h após o evento. É prudente diminuir a dose de insulina ou ingerir alimentos previamente ao exercício, assim como evitar exercícios logo após a aplicação de insulina regular^{23,33,35}.

Cuidados gerais - Sapatos especiais, inspeção dos pés, evitar os extremos de temperatura, a desidratação e a prática de esportes nos períodos de descompensação diabética. Naqueles com retinopatia, os exercícios associados a movimentos bruscos da cabeça, manobra de Valsalva ou que elevem a PA são desaconselhados.

Drogas hipoglicemiantes

Infelizmente, o enfoque realista do tratamento do NIDDM mostra que dieta e exercícios, embora fundamentais, são pouco postos em prática. Não mais que 10% da população diabética engaja-se nesta terapia e atinge controle glicêmico e metabólico adequados². Desta forma, se esta abordagem terapêutica não for satisfatória após três meses, ou na presença de sinais e sintomas de hiperglicemia, iniciar tratamento medicamentoso.

Há quatro tipos de drogas para o controle glicêmico: sulfoniluréias, biguanidas, inibidores de alfa-glicosidase e insulina, que podem ser utilizadas individualmente ou combinadas. Apresentam mecanismos de ação diversos, repercutindo diferentemente no peso corpóreo, lipidemia, insulínia e resistência à insulina. Assim, têm o potencial de alterar outros fatores de risco da DCV, além da glicemia².

Sulfoniluréias - Aumentam a secreção de insulina. São relativamente baratas, podendo ser usadas 1x dia e raramente causam hipoglicemia. Seu efeito, no entanto, tende a diminuir após vários anos de tratamento. O mecanismo de ação das sulfoniluréias é semelhante: atuam em receptor de membrana, inibindo o efluxo de potássio. A despolarização da membrana favorece o influxo de cálcio e subsequente estímulo da secreção de insulina³⁶.

Ações extrapancreáticas²³, tais como efeito em recep-

tor de insulina, aumento de transportadores de glicose, aumento da secreção de somatostatina (que inibe glucagon), inibição da gliconeogênese hepática e diminuição da adesividade plaquetária não estão todas confirmadas nem definidas como próprias da droga ou decorrentes do melhor controle glicêmico²³.

As sulfoniluréias diferem basicamente quanto à sua meia-vida e potência, mas na dose plena têm eficácia semelhante. Os principais efeitos colaterais são ganho de peso (3-5kg) e hiperinsulinemia. Hipoglicemia é mais frequente com as drogas de ação prolongada: glibenclamida (24h) e clorpropamida (48-72h) - contra-indicadas nos portadores de nefropatia e idosos. Nestes casos, é mais prudente o uso de sulfoniluréias de curta ação (12-24h), tais como a glipizida e gliclazida. A clorpropamida também é contra-indicada na insuficiência cardíaca - potencializa a ação do hormônio anti-diurético causando retenção hídrica. A ação hipoglicemiante das sulfoniluréias pode ser exacerbada por salicilatos, sulfonamidas, fenilbutazona, dicumarol, antagonistas H2 da histamina, anti-depressivos tricíclicos. Seu efeito é reduzido por bloqueadores beta-adrenérgicos, barbitúricos, glicocorticóides e diuréticos não poupadores de potássio²³.

Nos processos isquêmicos do miocárdio, as sulfoniluréias, ao bloquearem os canais de potássio, podem diminuir a vasodilatação, resultando em aumento da resistência vascular, do débito cardíaco e da PA³⁷. Não há ainda dados que justifiquem a mudança da droga para insulina em portadores de coronariopatia, exceto durante o episódio isquêmico agudo.

A taxa de falência à sulfoniluréia é de 6,2% ao ano nos magros e 1,2% nos obesos³⁸. Parte destes pacientes, especialmente os magros, tem anticorpos anti-ilhota de Langerhans e anti-insulina, fenotipo DR3/DR4 e constituem os diabéticos tipo I de início tardio - por agressão pancreática auto-imune. Naturalmente serão hipoinsulinêmicos e irão necessitar insulina após curta duração da doença.

A falência à sulfoniluréia não é um problema relacionado à droga, mas à doença. Portanto, a substituição da sulfoniluréia, a associação de duas sulfoniluréias ou o uso destas drogas em dosagem superior à recomendada não melhora a resposta glicêmica. Ocorre que, muitas vezes, a troca da droga é acompanhada de maior aderência à dieta e exercícios, favorecendo o controle glicêmico e restaurando a capacidade secretora de insulina da célula beta. A reversão da glicotoxicidade explica também porque os pacientes podem voltar a usar sulfoniluréia, pelo menos temporariamente, após período de bom controle com insulina³⁸.

Biguanidas (metformina, fenformina) - Podem ser utilizadas como monoterapia ou associadas a sulfoniluréias. A diminuição média da glicemia (em 60mg/dL) e da Hb.A1c (em 1,5-2%) com o uso da metformina é semelhante à observada com as sulfoniluréias^{2,39,40}, com as vantagens: não causam hipoglicemia ou ganho peso (até favorecem a sua perda), diminuem a insulinemia e os níveis de PAI-1, além de atuarem mais favoravelmente no perfil

lipídico (diminuem LDL-colesterol e triglicérides, e aumentam HDL-colesterol)^{40,41}. São mais caras que as sulfoniluréias e seu efeito também tende a diminuir com o tempo. Os mecanismos de ação das biguanidas não estão bem esclarecidos. Parecem depender principalmente da diminuição da produção hepática de glicose⁴² e supressão da oxidação de lípidos⁴³, embora também possam atuar diminuindo a absorção intestinal de glicose e o apetite, e aumentando a captação de glicose no músculo e tecido adiposo⁴¹. A metformina é a droga mais indicada já que a incidência de acidose láctica é muito maior com fenformina que metformina (0,4 vs 0,03 casos por 1000 pacientes/ano, respectivamente). Para prevenir a acidose láctica, embora rara, evitar seu uso nos portadores de doença renal, cardíaca, hepática ou outros fatores que favoreçam a hipóxia. Não exceder a dose máxima, que no caso da metformina é de 2,5g/dia. Efeitos colaterais gastro-intestinais, especialmente diarreia, anorexia, náusea, podem ocorrer em 30% dos casos e tendem a desaparecer^{4,40}.

Inibidores da alfa-glicosidase (acarbose, miglitol)

-São pseudo oligosacarídeos e inibidores competitivos potentes das alfa-glicosidasas das vilosidades intestinais, enzima essencial na quebra de amido, dextrinas, maltose e sacarose em monossacarídeos absorvíveis. A acarbose (avaliada em vários estudos multicêntricos) ao retardar a liberação da glicose dos carboidratos complexos e dissacarídeos reduz os níveis de glicose (em 40-56mg) e insulina pós-prandiais e da HbA1c em 0,5-1%^{44,45-56}. Deve ser administrada antes das refeições (100-600mg/dia) - não age em jejum. Raramente causa hipoglicemia e tende a diminuir o peso. Efeitos colaterais: diarreia, flatulência, cólica, desconforto e distensão abdominal (que melhoram com a redução de ingestão de carboidratos), aumento de transaminases (reversível com a suspensão da droga)⁴⁴. Em relação aos lípidos, há relatos de diminuição⁴⁴, ou não alteração⁴⁷. Têm efeito hipoglicemiante inferior aos da sulfoniluréias. São úteis principalmente naqueles casos com hiperglicemia pós-prandial.

A maior oferta de agentes farmacológicos com mecanismos de ação diversos, e a dificuldade de controle adequado do diabetes com um único agente tem favorecido a associação de drogas. Esta encarece o tratamento e dificulta a aderência, mas melhora o controle e reduz os efeitos colaterais frente às menores doses administradas de cada agente.

Cerca de 10-15% da população diabética é tratada apenas com dieta e exercício. A proporção de pacientes tratados com um único agente oral decai de 65% para 25% após 15 anos³⁹. Pacientes com hiperglicemia discreta devem ser tratados só com uma droga. Sulfoniluréias e biguanidas têm eficácia semelhante como monoterapia inicial e superior à acarbose^{2,39,40,48}. A escolha depende das características do paciente. No NIDDM obeso é mais interessante iniciar com metformina ou acarbose. Quando ocorre falência a uma droga, há pouca vantagem de trocar por outra oral. Vale tentar a associação de sulfoniluréia com metformina ou acarbose³⁹.

Os estudos de associação de drogas são em número ainda limitado e por períodos curtos - a maioria tem seguimento máximo de seis meses - mas têm mostrado resultados encorajadores. A metformina e a acarbose potencializam o efeito das sulfoniluréias, minimizam o ganho de peso e a hiperinsulinemia e, quando utilizadas em dose máxima, diminuem a glicemia de jejum em 25-30%, a HbA1c em 0,8-1,3%, melhoram o perfil lipídico e não aumentam a incidência de hipoglicemia^{46,47}.

Há pouca experiência ainda com a associação metformina - acarbose (esta última pode interferir com absorção da metformina, além de agravar os seus efeitos gastro-intestinais).

Insulina - Os estudos de longa duração⁴⁸⁻⁵⁰ mostram a falência a longo prazo do tratamento dietético e dos hipoglicemiantes orais. De uma maneira geral, após 15 anos de doença, cerca de 60% da população diabética vai necessitar insulina.

Esta dificuldade em manter controle adequado ao longo dos anos pode refletir a falência progressiva da célula beta e também a piora da resistência à insulina, decorrente de: alterações no peso e distribuição de gordura, idade, diminuição de atividade física e drogas (diuréticos, betabloqueadores, glicocorticóides, etc)^{6,17}. Nestes casos mantém-se o hipoglicemiante oral e introduz-se a terapia insulínica ao deitar. Esta, reduzindo a glicemia de jejum (diminui a produção hepática de glicose), favorece a ação da droga oral nas glicemias pós-prandiais¹⁷. Tal abordagem é mais fácil e melhor aceita que o tratamento com insulina de depósito (que requer duas ou mais doses, associada a insulina regular) e permite reduzir a dose de insulina em até 50%. Cerca de 20-40% dos pacientes com falência à dose máxima de hipoglicemiante oral responde bem a esta terapia. Determina menores insulinemias durante o dia e é associada a menor ganho de peso⁵¹.

Indicações da associação¹⁷: paciente obeso, diabético após os 35 anos, e com duração de doença <10-15 anos, glicemia jejum <250-300mg/dL e com evidência de capacidade secretora residual de insulina (peptídeo C basal >0,6ng/mL e após estímulo com glucagon >1,2ng/mL).

Administrar insulina intermediária (L, NPH ou ultralenta) ao deitar, entre 22-24h. Iniciar com 5-10U no paciente magro e 10-15U no obeso e aumentar a cada 3-4 dias até glicemia de jejum entre 70-140mg/dL. Após ajuste da glicemia da manhã, monitorar pós-refeições para avaliar o efeito do hipoglicemiante oral.

Se as glicemias durante o dia não estiverem adequadas, suspender o hipoglicemiante oral e administrar duas doses de insulina. Geralmente o regime de duas doses de insulina pré-mistura (70:30 ou 80:20) no café e jantar, permite um bom controle glicêmico sem risco de hipoglicemia (exceto nos magros, mais sensíveis à insulina). Outra possibilidade é administrar insulina NPH ou ultralenta ao deitar associada a insulina regular às refeições. Fazer monitoração em casa, pré e 2h pós-refeições, ao deitar e às 3h da manhã, até acerto da dose. Os ajustes diários no regime de terapia insulínica permitem prevenir hipoglicemias e

melhoram o sentimento de auto-controle sobre a doença. A seguir, auto-monitoração, ao menos uma vez por semana. O paciente deve ser orientado a interpretar e a agir na vigência de glicemias inadequadas, efetuando ajustes na dose de insulina frente a exercícios, variações na alimentação e na sensibilidade à insulina (muitas vezes inexplicável). Um algoritmo é útil.

Quanto à questão "A terapia que atinge normoglicemia previne ou retarda complicações crônicas?" esta não pode ser respondida satisfatoriamente, ainda, pois há poucos estudos a longo prazo e bem controlados. É provável que a terapia intensiva com insulina vá ter um impacto nas complicações microvasculares e neurológicas dos NIDDM, semelhante ao que ocorreu com os IDDM. No entanto, as diferenças fisiopatológicas e metabólicas entre as duas formas de diabetes e os poucos estudos não permitem uma conclusão definitiva. Almeja-se glicemia média de 155mg/dL e HbA1c até 7,2%¹⁹. No entanto, os riscos de hipoglicemia, ganho de peso (5-10kg), agravamento da retinopatia e, talvez, hiperinsulinemia, favorecendo o aumento dos eventos cardiovasculares, devem pesar na decisão de implementar esta terapia, especialmente frente às altas doses de insulina que os pacientes tendem a receber (em média 1U/kg/dia)^{6,17,52}. A escolha do tratamento farmacológico deve se basear no estado clínico do paciente, com atenção aos efeitos adversos da terapia e/ou a baixa possibilidade de se beneficiar com ela, no caso de paciente com DCV ou o idoso. *ODiabetes Control and Complications Trial-DCCT*⁴ e o *University Group Diabetes Program-UGDP*⁵⁰ não detectaram aumento dos eventos cardiovasculares com a terapia insulínica, mas no *Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes (VA CSDM)*⁵³, os pacientes em tratamento intensivo com insulina tiveram duas vezes mais eventos cardiovasculares incluindo IAM, ICC, AVC, amputação e morte. A maior indicação do controle glicêmico rigoroso com insulina seria para o NIDDM relativamente jovem, com baixo risco de hipoglicemia e com potencial de benefício maior quanto à prevenção de complicações.

Nos idosos (>70 anos), com menor expectativa de vida, pode-se aceitar um grau moderado de hiperglicemia na vigência de hipoglicemiante oral. Manter glicemias <180mg/dL ou tratar ocasionalmente, apenas para prevenir sintomas de glicosúria, depleção de fluidos e eletrólitos, astenia, susceptibilidade a infecções e alterações cognitivas. Se necessário, usar dose única de insulina lenta, NPH ou pré-mistura pela manhã.

O potencial aterogênico da hiperinsulinemia é ainda questão em debate. Embora hiperinsulinemia seja um marcador de risco cardiovascular, principalmente em homens, uma relação direta causa-efeito não foi demonstrada¹⁷.

Controle pressórico

Hipertensão tem alta prevalência em NIDDM - 50% ou mais³. No estudo de Rancho Bernardo³, o risco relativo de morte cardiovascular para homens e mulheres sem diabetes mellitus - de 2,1 e 1,9 - elevava-se para 3,0 e 9,9, res-

pectivamente, para os dois fatores de risco associados. A hipertensão aumenta a incidência de AVC isquêmico, DCV, hipertrofia de ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca e doença vascular periférica, além de contribuir também para a progressão da nefro e retinopatia⁵⁴.

Tratamento: os diuréticos tiazídicos e os betabloqueadores reduzem a morbidade e mortalidade cardiovascular, mas têm efeitos indesejáveis na glicemia e lipídeos. Os betabloqueadores também agravam a doença vascular periférica. Já os bloqueadores de canal de cálcio (metabolicamente neutros) e os inibidores da ECA (aumentam a sensibilidade à ação da insulina) são as drogas mais indicadas^{3,54}. Nos pacientes com IDDM e nefropatia, os inibidores da ECA parecem prevenir o declínio da função renal de forma mais intensa do que seria esperado apenas pelo efeito hipotensor³. Segundo Weideman e col⁵⁵ - meta-análise de 126 estudos - a diminuição da proteinúria foi semelhante com inibidores da ECA e bloqueadores de canal de cálcio (exceto nifedipina), mas os primeiros tendem a maior preservação da taxa de filtração glomerular. A associação destas duas drogas também é favorável⁵⁶. Por outro lado, os inibidores da ECA podem elevar os níveis de creatinina e potássio (monitorar após uma semana e 3-4 vezes ao ano) e causar um declínio irreversível da função renal em pacientes com estenose bilateral da artéria renal, a qual pode ser relativamente comum, mas não suspeitada, em pacientes com NIDDM e aterosclerose generalizada. Os betabloqueadores associados a diuréticos só diminuem a proteinúria após queda acentuada da PA⁵⁵. Diuréticos de alça devem substituir os tiazídicos quando creatinina >2mg/dL⁵⁴.

Controle dos lipídeos séricos

Níveis elevados de triglicérides e LDL-colesterol e diminuição de HDL-colesterol são fatores de risco de DCV independentes e freqüentemente associados no NIDDM³. O tratamento medicamentoso deve dar preferência a drogas que não alteram o metabolismo da glicose⁵⁷. Nas dislipidemias mistas, os derivados de ácido fíbrico reduzem VLDL-triglicérides e aumentam HDL-colesterol. Seu efeito máximo deve ser avaliado em seis meses. Não alteram a glicemia, podem diminuir discretamente LDL-colesterol e estão associados a diminuição dos eventos coronarianos - *Helsinki Heart Study*⁵⁷. Já os inibidores de HMG-CoA redutase diminuem LDL-colesterol em 20-35% e são as drogas mais eficazes na hipercolesterolemia, reduzindo os eventos cardiovasculares em 30%⁵⁸. As resinas ligantes de ácidos biliares (colestiramina, colestipol) são geralmente utilizadas como terapia coadjuvante, associadas a fibratos ou inibidores de HMG-CoA redutase. As resinas diminuem LDL-colesterol em 20-35% e pouco alteram HDL-

colesterol, mas podem ocasionar aumento de triglicéridemia⁵⁷.

Os derivados do ácido nicotínico, por outro lado, tendem a aumentar as glicemias e insulinemias de jejum e pós-prandiais⁵⁷.

Outras terapias: a reposição estrogênica na mulher diabética menopausada e a terapia anti-oxidante: probucol, vitaminas C e E e beta-caroteno. Há vários estudos mas ainda não são conclusivos^{32,57}.

Fluxo sanguíneo e anomalias plaquetárias

No diabetes há aumento da viscosidade sanguínea. O controle glicêmico reduz os eventos trombóticos - diminui fatores 7 e 10, PAI-1, lipoproteína e a agregação plaquetária¹⁷. Drogas anti-plaquetárias, particularmente aspirina (150-300mg/dia) e ticlopidina são úteis na prevenção secundária de doença vascular. Possivelmente, os casos com antecedente de AVC, IAM, doença vascular periférica e, talvez, microalbuminúria, devam ser tratados^{3,17,59,60}. Nos pacientes sem evidência clínica de doença macrovascular é incerto se o potencial benefício da prevenção primária sobrepuja o risco de eventos hemorrágicos graves³⁸.

Outras drogas

Possibilidades futuras de tratamento, ainda não disponíveis em nosso meio ou em fase experimental⁶¹⁻⁶³: a) análogos da insulina - de absorção e ação rápidas (dPRO; Lys, Pro) reproduzem a secreção aguda de insulina e melhoram a glicemia pós-prandial; b) fator de crescimento insulina-símile (IGF-1) - tratamento da resistência severa à insulina; c) aminoguanidina - bloqueador da formação de AGES (*advanced glycation end products*) - prevenção de complicações vasculares e catarata; d) inibidores da aldose redutase: há poucos relatos de benefícios na nefro e retinopatia. Os resultados parecem mais promissores na prevenção da neuropatia e na melhora da condução nervosa e da dor; e) ácido γ -linoleico - favorece a condução nervosa; f) glimepiride (sulfoniluréia) e midaglizole (antagonista do adrenoceptor alfa-2): estimulam a secreção de insulina; g) inibidores da oxidação de ácidos graxos, ciglitazone e troglitazone - aumentam sensibilidade à ação da insulina.

Concluindo, os benefícios da normoglicemia são irrefutáveis na prevenção das complicações crônicas da doença^{2,4-7}. Nos pacientes com NIDDM relativamente jovens e sem complicações, tais benefícios devem ser buscados, através de orientação alimentar, prática de exercícios e, quando necessário, drogas hipoglicemiantes. Já no idoso, com múltiplas complicações vasculares, a obtenção de HbA1c discretamente elevada pode ser a meta, considerando sempre a relação risco/benefício.

Referências

1. Kannel WB, Mc Gee DL - Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. JAMA 1979; 241: 2035-8.
2. Lebovitz HE - Stepwise and combination drug therapy for the treatment of NIDDM. Diabetes Care 1994; 17: 154-4.
3. Tattersall R - Targets of therapy for NIDDM. Diabetes Res Clin Prac 1995; 28 (suppl): S49-55.
4. Diabetes Control and Complications Trial Research Group - The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications

- of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
5. Klein R, Klein BE, Moss SE, David MD, De Mets DL - Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 1988; 260: 2864-71.
 6. Nathan DM - Inferences and implications. Do results from the diabetes control and complications trial apply in NIDDM? *Diabetes Care* 1995; 18: 251-7.
 7. Klein R, Klein BE, Moss SE, David MD, DeMets DL - Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 1988; 260: 2864-71.
 8. Pyorala K, Laabso M, Uusitupa M - Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3: 463-524.
 9. Reaven GM - Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
 10. Beck-Nielsen H, Henriksen AV, Hother-Nielsen O - Pathophysiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Diabetes Res Clin Prac* 1995; 28(suppl): S13-25.
 11. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarret RJ, Keen H - Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance The Whitehall Study. *Lancet* 1980; 1: 1373-6.
 12. Harris MI - Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. *Diabetes Care* 1993; 16: 642-52.
 13. Jarret RJ, Mc Cartney P, Keen H - The Beadford Study: ten-year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics, and normoglycemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia* 1992; 22: 79-84.
 14. Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, Wilson PWF, Evans JC - Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes* 1992; 22: 79-84.
 15. Andersson DKG, Svardsudd K - Long-term glycaemic control relates to mortality in type II diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 1534-43.
 16. De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E - Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview. *Diabetes Care* 1992; 15: 318-68.
 17. Edelman SV, Henry RR - Insulin therapy for normalizing glycosylated hemoglobin in type II diabetes - *Diabetes Rev* 1995; 3: 308-34.
 18. Bloomgarden ZT - American Diabetes Association Scientific Sessions, 1995. Non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1995; 18: 1215-9.
 19. American Diabetes Association - Implications of the Diabetes Control and Complications Trial (Position Statement). *Diabetes Care* 1996; 19(suppl 1): S50-3.
 20. La Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) - Consenso sobre Prevención, Control & Tratamiento de la Diabetes Mellitus No Insulinodependente. Buenos Aires: Mayo, 1995; 14p.
 21. American Diabetes Association - Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 1996; 19(suppl 1): S8-14.
 22. Anderson JW, Geil PB - New perspectives in nutrition management of diabetes mellitus. *Am J Med* 1988; 85(suppl 5A): 159-65.
 23. Ursich MJM, Silva MER, Rocha DM - Tratamento do diabetes mellitus. In: Wajchenberg BL - *Tratado de Endocrinologia Clínica*. São Paulo: Roca, 1992; 789.
 24. American Diabetes Association - Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 1996; 19(suppl 1): S16-9.
 25. American Diabetes Association - Diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus (Consensus Statement). *Diabetes Care* 1996; 19(suppl 1): S103-6.
 26. Franz MJ, Horton ES, Bantle JP et al - Nutrition principles for the management of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 1994; 17: 490-518.
 27. Kontessis PS, Bossinakou I, Sarika L et al - Renal, metabolic, and hormonal responses to proteins of different origin in normotensive, nonproteinuric type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1995; 18: 1233-8.
 28. Endres S, De Caterina R, Schmidt EB, Kristensen SD - n-3 polyunsaturated fatty acids: update 1995. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 629-38.
 29. Garg A - High-monounsaturated fat diet for diabetic patients. Is it time to change the current dietary recommendations? *Diabetes Care* 1994; 17: 242-6.
 30. Jenkins DJA, Jenkins AL - Nutrition principles and diabetes. A role for "lente carbohydrate"? *Diabetes Care* 1995; 18: 1491-8.
 31. Jha P, Flather M, Lonn E, Farkouh M, Yusuf S - The antioxidant vitamins and cardiovascular disease. A critical review of epidemiologic and clinical trial data. *Ann Intern Med* 1995; 123: 860-72.
 32. Bloomgarden ZT - American Diabetes Association Scientific Sessions, 1995. Magnesium deficiency, atherosclerosis, and health care. *Diabetes Care* 1995; 18: 1623-7.
 33. Woods KL, Fletcher S, Roffe C, Haider Y - Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* 1992; 339: 1553-8.
 34. American Diabetes Association - Diabetes mellitus and exercise (Position Statement). *Diabetes Care* 1996; 19(suppl 1): S30.
 35. Horton ES - Exercise and diabetes mellitus. *Med Clin N Am* 1988; 72: 1301-21.
 36. Cook DL - The B-cell response to oral hypoglycemic agents. *Diabetes Res Clin Prac* 1995; 28(suppl): S81-9.
 37. Potátsa G - Potassium channels in the cardiovascular system. *Diabetes Res Clin Prac* 1995; 28(suppl): S91-8.
 38. Pontiroli AE, Calderara A, Pozza G - Secondary failure of oral hypoglycaemic agents: frequency, possible causes, and management. *Diabetes/Metab Rev* 1994; 10: 31-43.
 39. American Diabetes Association - The pharmacological treatment of hyperglycemia in NIDDM (Consensus Statement). *Diabetes Care* 1996; 19(suppl 1): S54-61.
 40. Defronzo RA, Goodman AM and The Multicenter Metformin Study Group - Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 541-9.
 41. Dunn CJ, Peters DH - Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs* 1995; 49: 721-49.
 42. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE - Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 550-4.
 43. Perriello G, Misericordia P, Volpi E et al - Acute antihyperglycemic mechanisms of metformin in NIDDM. Evidence of suppression of lipid oxidation and hepatic glucose production. *Diabetes* 1994; 43: 920-8.
 44. Hoffmann J, Spengler M - Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, glibenclamide, or placebo in NIDDM patients. *Diabetes care* 1994; 17: 561-6.
 45. Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA et al - The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1994; 121: 928-35.
 46. Josse RG - Acarbose for the treatment of type II diabetes: the results of a Canadian multi-centre trial. *Diabetes Res Clin Prac* 1995; 28(suppl): S167-72.
 47. Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB, Bray GA - Multicenter, placebo-controlled trial comparing acarbose (BAY g 5421) with placebo, tolbutamide, and tolbutamide-plus acarbose in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1994; 98: 443-51.
 48. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 13 - Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patient with newly diagnosed non insulin-dependent diabetes followed for three years. *Br Med J* 1995; 310: 83-8.
 49. Hadden DR, Blair ALT, Wilson EA et al - Natural history of diabetes presenting age 40-69 years: a prospective study of the influence of intensive dietary therapy. *Q J Med* 1986; 230: 579-88.
 50. University Group Diabetes Program - A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes: I. Design. II. Mortality Results. *Diabetes* 1970; 19(suppl 2): 747-830.
 51. Chow CC, Tsang LW, Sorensen JP, Cockram CS - Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1995; 18: 307-14.
 52. Henricsson M, Janzon L, Groop L - Progression of retinopathy after change of treatment from oral antihyperglycemic agents to insulin in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 1571-6.
 53. Abraira C, Colwell JA, Nuttal FQ et al - Veterans Affairs Cooperative Study on glycaemic control and complications in type II diabetes (VA CSDM). *Diabetes Care* 1995; 18: 1113.
 54. American Diabetes Association - Treatment of hypertension in diabetes (Consensus Statement). *Diabetes Care* 1996; 19(suppl 1): S107-12.
 55. Weidmann P, Scheneider M, Bohlen L - Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(suppl 9): 39-45.
 56. Lash JP, Bakris GL - Effects of ACE inhibitors and calcium antagonists alone or combined on progression of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(suppl 9): 56-62.
 57. American Diabetes Association - Detection and Management of Lipid Disorders in Diabetes (Consensus Statement). *Diabetes Care* 1996; 19(suppl 1): S96-2.
 58. Olivier MF - Statins prevent coronary heart disease. *Lancet* 1995; 346: 1378-9.
 59. Yudkin JS - Which diabetic patients should be taking aspirin? Those with vascular disease and those at greatly increased risk of vascular disease. *Br Med J* 1995; 311: 641-2.
 60. Patrono C, Davi G - Antiplatelet agents in the prevention of diabetic vascular complications. *Diabetes Metab Rev* 1993; 9: 177-88.
 61. Unger RH, Foster DW - Diabetes Mellitus. In: Wilson JD, Foster DW, eds - *Williams Textbook of Endocrinology*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 1255.
 62. Gries FA - Alternative therapeutic principles in the prevention of microvascular and neuropathic complications. *Diab Res Clin Prat* 1995; 28(suppl): S201-7.
 63. Giugliano D, Acampora R, Marfella R et al - Tolrestat in the primary prevention of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1995; 18: 536-41.