

## Diabetes Tipo 2: Opções Terapêuticas na Insuficiência Renal Crónica

M. Martinho<sup>1</sup>, M. Bastos<sup>2</sup>, A. Fagulha<sup>3</sup>, M. Carvalheiro<sup>4</sup>

1- Interna Complementar de Endocrinologia do Instituto Português de Oncologia de Coimbra

2- Assistente Graduada de Endocrinologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

3 - Assistente Graduada de Endocrinologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

4- Directora do Serviço de Endocrinologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

### Resumo

O bom controlo glicémico constitui um factor essencial na prevenção e progressão da microalbuminúria na Diabetes tipo 2. Diversos trabalhos referem a necessidade da sua manutenção na nefropatia estabelecida. A utilização de antidiabéticos orais na insuficiência renal crónica (IRC) é objecto de controvérsia.

As sulfonilureias de 2-3<sup>a</sup> geração, sobretudo a glipizida, poderão ser utilizadas pontualmente sob monitorização rigorosa, dado que os seus metabolitos são frequentemente activos e eliminados a nível renal. As meglitinidas poderão ser usadas na IRC ligeira.

Os perigos inerentes ao uso da metformina permanecem insuficientemente esclarecidos, contudo a IRC permanece uma contra-indicação incontornável. As glitazonas não são recomendadas pelos efeitos de retenção de fluidos a que se associam. A acarbose está contra-indicada quando a TFG é <30 ml/min.

Os inibidores da DPPIV não estão recomendados quando a TFG é <30ml/min. O exenatido pode ser usado com precaução na IRC moderada, não estando recomendado em fases mais avançadas. Não existem recomendações específicas relativas ao pramlitide.

A insulina constitui a terapêutica de eleição na maioria dos diabéticos com IRC. Com a progressão para a hemodiálise há uma diminuição das suas necessidades e muitos doentes não necessitam de terapêutica farmacológica hipoglicemiante. Independentemente do tratamento é necessário um acompanhamento regular e multidisciplinar.

### Abstract

An adequate glycaemic control is an essential factor in the prevention of the onset and worsening of microalbuminuria in type 2 diabetes. Several works state its importance in established nephropathy. The use of oral hypoglycaemic agents in chronic renal failure (CRF) remains controversial.

2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> generation sulphonylureas may occasionally be continued under strict monitoring; their metabolites (often active) are eliminated by the kidney. Meglitinides may be used in stages I and 2.

Although the dangers of metformin are currently uncertain, chronic renal failure (CRF) remains a regulatory contraindication. Glitazones are not recommended given its fluid retaining characteristics. Acarbose is formally not recommended when GFR <30ml/min. DPPIV inhibitors are not recommended for GFR under <60ml/min. Exenatide can be used with caution in moderate renal failure. There are no specific recommendations regarding pramlitide.

Insulin is necessary in most type 2 diabetic patients with CRF, however its needs decrease as CRF progresses and dialysis is started; many patients will not need hypoglycaemic agents. Regardless of the choice of treatment, multidisciplinary and regular monitoring is required.

### INTRODUÇÃO

A insuficiência renal crónica (IRC) acompanha frequentemente a diabetes tipo 2 (DM2), influenciando de forma determinante a qualidade de vida dos doentes, associando-se a outras co-morbilidades e aumentando o risco de morte prematura <sup>(1)</sup>.

No seu conjunto, a IRC e a diabetes (DM), constituem duas entidades com um peso significativo em saúde pública. Estima-se que cerca de um terço dos portadores de diabetes irão desenvolver nefropatia diabética <sup>(2)</sup>. Nos países ocidentais, a nefropatia diabética é a causa mais frequente de IRC e cerca de 10-20% dos diabéticos falecerão devido a IRC <sup>(3)</sup>. Dados epidemiológicos parecem mostrar que a incidência de

IRC nestes doentes estará a diminuir (pico de 305/100 000 em 1996 para 232/100 000 em 2002 (p <0,01), o que poderá ser consequência dos bons resultados da terapêutica intensiva da DM e da HTA <sup>(4)</sup>. Segundo os dados da Sociedade Portuguesa de Nefrologia, existem em Portugal cerca de 14 mil pessoas com doença renal, das quais 9 mil fazem diálise e 5 mil efectuaram transplante renal. Em diálise, cerca de 20-24% dos doentes são portadores de diabetes <sup>(1)</sup>.

A terapêutica e o controlo metabólico da diabetes tipo 2 na IRC têm sido objecto de discussão e alguma controvérsia., sobretudo pela alteração do perfil de segurança dos antidiabéticos orais (ADO) associada. Embora sejam inúmeras as opções terapêuticas disponíveis, os estudos farmacológicos na área da Diabetes e Nefropatia são particularmente escassos, havendo poucos estudos prospectivos publicados.

Um estudo prospectivo realizado nos cuidados primários australianos avaliando a percepção clínica relativa à existência de doença renal e terapêutica escolhida nos doentes com IRC concluiu que apesar de 25% dos doentes possuírem uma taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 60ml/min, ao contrário do preconizado pelas orientações clínicas ac-

Correspondência:

M. Martinho

Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, EPE

Av. Bissaya Barreto, n° 98

3000-075 Coimbra

Tel.: +351 239 400 221/ 239 484 317

E-mail: marianacbmartinho@gmail.com

tuais, a prescrição de metformina foi frequente (53%) bem como o uso de sulfonilureias. Este estudo revelou-se concordante com estudos provenientes dos centros europeus, em que se verificou que cerca de 46-73 % dos doentes medicados com metformina apresentam 1 ou mais contra-indicações ao seu uso <sup>(5)</sup>.

Há portanto uma necessidade premente na realização de consensos terapêuticos nesta área da diabetologia.

## CONTROLO GLICÉMICO E EVENTOS RENAIIS

É frequente a coexistência da diabetes *mellitus* e da doença renal crónica uma vez que partilham factores etiopatogénicos comuns como o envelhecimento, a inflamação vascular, a hipertensão e a dislipidemia.

De acordo com estudos de grandes dimensões, está bem demonstrado que um controlo glicémico apertado reduz o risco de nefropatia, retinopatia e neuropatia, quer na diabetes tipo 1 quer no tipo 2 <sup>(6,7)</sup>.

O impacto do controlo glicémico intensivo na progressão da microalbuminúria para macroalbuminúria e na taxa de declínio da função renal nos doentes macroalbuminúricos continua controverso. No DCCT, o controlo glicémico intensivo não diminuiu a progressão para macroalbuminúria nos doentes com diabetes tipo 1 com microalbuminúria *ab initio*. Poder-se-á contudo questionar que estes e outros estudos poderiam não ter poder estatístico para detectar este efeito. No que respeita a Diabetes *mellitus* tipo 2, poucos estudos avaliaram o papel do controlo glicémico na progressão da nefropatia. No estudo Kumamoto observou-se uma diminuição na progressão de microalbuminúria para macroalbuminúria no grupo de controlo intensivo. No estudo ADVANCE, o controlo glicémico intensivo resultou numa redução do desenvolvimento de novo ou agravamento da nefropatia em um quinto dos casos, tendo também resultado numa redução da incidência de microalbuminúria, ainda que mais modesta. No UKPDS, um controlo glicémico mais intensivo não se associou a uma menor incidência de eventos renais, todavia observou-se uma redução no desenvolvimento de microalbuminúria e macroproteinúria após um período mais prolongado de seguimento. É ainda de referir que a maioria dos grandes estudos não incluíram doentes com IRC em estádios  $\geq 3$  <sup>(7-10)</sup>.

O impacto do controlo glicémico na IRC terminal é ainda mais controverso. Segundo Oomichi *et al.*, um mau controlo glicémico associa-se a resultados desfavoráveis, incluindo morte, todavia, estudos de maiores dimensões não comprovaram esta associação <sup>(11,12)</sup>.

A IRC é definida pela presença de lesão estrutural renal ou Taxa de Filtração Glomerular (TFG) inferior a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> por mais de 3 meses. Os doentes nos estádios 1 e 2 possuem uma função renal relativamente bem preservada (TFG  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), contudo pode ocorrer microalbuminúria, macroalbuminúria ou síndrome nefrótica. Nestes estádios não é habitualmente necessário ajuste do tratamento hipoglicemiante (Quadro I) <sup>(13)</sup>.

Os doentes nos estádios 3 a 5 (TFG  $\leq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) frequentemente apresentam complicações relacionadas com o agravamento da função renal: agravamento da hipertensão, anemia, hiperparatiroidismo e desnutrição. Estes doentes, dadas as alterações farmacocinéticas e do metabolismo da glicose existentes, são particularmente susceptíveis a hiperglicemias e hipoglicemias. Consequentemente, é fundamental a vigilância apertada da glicemia e ajuste da dose de acordo com a função renal <sup>(14,15)</sup>.

## ANTIDIABÉTICOS ORAIS: ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS E SUAS IMPLICAÇÕES NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÓNICA

Os ADO são habitualmente agrupados de acordo com o seu modo de acção em: secretagogos da insulina, sensibilizadores da insulina, inibidores das  $\alpha$ -glucosidases, incretino-miméticos, inibidores da dipeptilpeptidase IV e análogos da amilina. Nem todos estão comercializados em Portugal.

### A - Secretagogos da Insulina

#### 1. Sulfonilureias

Constituem um dos fármacos mais prescritos no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2, sendo utilizadas desde os anos 50 <sup>(17)</sup>.

As sulfonilureias (SU's) são efectivas apenas na presença de insulina endógena: o mecanismo de acção envolve a libertação de insulina pelas células, pancreáticas e a potenciação da

**Quadro I** - Estádios de Insuficiência Renal Crónica/Taxa de Filtração Glomerular <sup>(13)</sup>.

ESTÁDIO DA DOENÇA	DESCRIÇÃO	TFG (ML/MIN)
<b>Sem IRC</b>		
Função renal normal	Rins saudáveis	<b>90 ou mais</b>
Risco aumentado de IRC	Factores de risco para doença renal (ex.: diabetes, HTA, história familiar, idade avançada, grupo étnico)	<b>90 ou mais</b>
<b>Estádios de IRC</b>		
Estádio 1	Lesão renal (proteinúria) com TFG normal ou aumentada	<b>90 ou mais</b>
Estádio 2	Lesão renal e diminuição ligeira da TFG	<b>60-89</b>
Estádio 3	Diminuição moderada da TFG	<b>30-59</b>
Estádio 4	Diminuição severa da TFG	<b>15-29</b>
Estádio 5	IRC terminal com necessidade de terapêutica substitutiva (diálise/transplante)	<b>&lt; 15</b>

**Quadro II** - Principais características farmacocinéticas das sulfonilureias disponíveis <sup>(1)</sup>.

Fármaco	Biodisp.	C. plasmática	T ½ de Eliminação	Metabolismo	Elimin. Princ.	Ligação proteínas plasm.
<b>Glibenclamida</b>	85%	Máx. às 2-6h	24-72h	Hepático	Renal e Intest.	99%
<b>Gliclazida LM</b>	~ 100%	Máx. às 2-6h	12-20h	Hepático	Renal	95%
<b>Glimepirida</b>	~100%	Máx. às 2,5h	16-24h	Hepático	Renal	> 99%
<b>Glipizida</b>	~100%	Máx. às 2h	6-12h	Hepático	Renal	98-99%

acção da insulina nas células alvo. Ligam-se aos receptores da sulfonilureia tipo I do canal de ATP dependente do potássio, resultando na despolarização da célula e entrada de cálcio, promovendo a libertação de insulina. A semi-vida das SU's varia entre as 4 e as 24 horas, podendo ser administradas 1 a 2 vezes ao dia. Reduzem a glicemia em jejum em 60-70 mg/dl e o valor da HbA1c em 1,5 a 2% <sup>(16-18)</sup>.

As sulfonilureias de 1ª geração (tolbutamida e clorpropamida) não estão actualmente comercializadas em Portugal. Considerar-se-ão, portanto, apenas as características da glibenclamida, glimepirida, glipizida e gliclazida. A semi-vida destes quatro fármacos é habitualmente classificada como sendo de curta duração contudo, estudos baseados em métodos de maior acuidade têm demonstrado que a glibenclamida persiste em níveis baixos durante longos períodos em indivíduos com função renal normal. Uma terceira fase de eliminação prolonga a semi-vida calculada em 15 ± 7 h, ainda que com grande variabilidade inter-individual <sup>(17-19)</sup>.

Sabe-se que a farmacocinética da glibenclamida varia durante o uso crónico: da 1ª para a 6ª semana de tratamento a semi-vida calculada triplica <sup>(20)</sup>. O mesmo se aplica ao glimepiride, embora em menor grau, o que se poderá relacionar com a ligação tecidual <sup>(21)</sup>.

A eliminação urinária directa destes fármacos é escassa (apenas uma pequena proporção da dose consumida), uma vez que a maioria é submetida a uma metabolização hepática praticamente completa. Consequentemente, a semi-vida

destas substâncias não é afectada de forma significativa na IRC <sup>(22)</sup> (Quadro II).

A hipoalbuminémia que ocorre nos doentes com IRC acompanha-se frequentemente de um aumento da fracção livre no plasma e, conseqüentemente, de um aumento na depuração do fármaco disponível para metabolização hepática <sup>(19)</sup>. O mesmo fenómeno foi observado para a glimepirida. No que respeita a glipizida, não parece haver alteração da semi-vida plasmática do fármaco (mas não da dos seus metabolitos) <sup>(23,24)</sup>.

A maioria dos metabolitos resultantes do metabolismo hepático das sulfonilureias foi já identificada. A glibenclamida sofre uma metabolização hepática completa em 2 metabolitos fracamente activos. A glimepirida sofre igualmente uma metabolização hepática completa em 2 metabolitos que são excretados na urina e nas fezes (Quadro III) <sup>(21)</sup>.

O fármaco consensualmente recomendado é a glipizida, pela sua semi-vida mais curta (praticamente não afectada pela IRC) e metabolização hepática quase completa em metabolitos inactivos <sup>(1,14,21,23,25)</sup>. Um dos seus metabolitos é contudo ligeiramente activo, estando a sua semi-vida aumentada na IRC pelo que a hipoglicemia permanece um risco <sup>(14,23)</sup>.

Neste campo, a escassez de dados clínicos torna as recomendações particularmente difíceis. Segundo alguns autores, as SU poderão usar-se pontualmente em doentes que realizem a auto-monitorização frequente da glicemia capilar e sejam capazes de reduzir a dose na presença de diminuição da glicemia <sup>(1,14)</sup>.

**Quadro III** - Principais características farmacocinéticas das sulfonilureias disponíveis <sup>(1)</sup>.

Metabolitos	Potencial hipoglicemiante % de SU	Função renal normal			IRC		TFG ml/min	
		% urinária	% fezes	T ½ plasm	T ½ plasm (h)	% excreção urinária em 24h		
<b>Glibenclamida</b>	<b>M1</b>	75	36		3,4 ± 0,4	4,1 ± 1,8	24*	> 80
	<b>M2</b>	50	9	50*	3,7 ± 0,5	4,4 ± 1,6	18*	32
	<b>outros</b>	-	2				2,3*	7
<b>Glipizida</b>	<b>4 DH glip</b>	-	60			> 20*	65*	30
	<b>3 DH glip</b>	-	15	12*	2-6*			
	<b>N-BAAR-c</b>	5	2			> 20*	29*	10
<b>Gliclazida</b>	<b>OH metil</b>	-	60-70*	10-20*	?	?		
	<b>outros</b>	-						
<b>Glimepirida</b>	<b>M1-ciclo-hexil-OH</b>	33	58*	35*	3,7 ± 1,3*	M1=4,1 ± 1,8 M2=4,2 ± 1,2	M1+M2 26 ± 12	33 ± 10
	<b>Metil - M2</b>	-				M1=8,0 ± 4,6 M2=15 ± 12	11 ± 8	9 ± 4

\* Todos os metabolitos.

**Quadro IV** - Opções terapêuticas na IRC <sup>(1,14,21)</sup>.

TFG (ml/min)	SU	Glitazonas	Acarbose	Meglitinidas	Metformina	Sitagliptina
>90	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
60-80	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
30-59	Não	Não	Precaução	Não	Não	Precaução
15-29	Não	Não	Não	Não	Não	Precaução

## 2. Meglitinidas

Este grupo é representado pela repaglinida, derivada do ácido benzóico (não disponível em Portugal), e pela nateglinida, derivada da D-fenilalanina. São estruturalmente distintas das sulfonilureias, ligando-se aos mesmos receptores, embora diferentes locais. Caracterizam-se pelo rápido início de acção e curta duração. O seu efeito principal consiste na redução da glicemia pós-prandial. Diminuem a glicemia em 60-80mg/dl e a HbA1c em 0,8-2% <sup>(17,26)</sup>.

A nateglinida é rapidamente absorvida após a administração oral, atingindo a concentração máxima média às 1,5-2 h. É rápida e quase completamente ( $\geq 90\%$ ) absorvida a partir de uma solução oral. Calcula-se que a biodisponibilidade oral absoluta seja de 72 %. Apresenta uma semi-vida de eliminação de  $1,2 \pm 0,42$ h e uma farmacocinética linear. Estudos *in vitro* mostram que a nateglinida se liga extensamente (97-99 %) às proteínas séricas, principalmente à albumina sérica e, em menor extensão, à glicoproteína ácida  $\alpha_1$ . Calcula-se que o volume de distribuição da nateglinida seja aproximadamente de 10 litros <sup>(17,27)</sup>. É extensamente metabolizada a nível hepático (pelo CYP2C9, com envolvimento da CYP3A4) com formação de vários metabolitos activos: M1 e M2-M3, que se caracterizam por um poder hipoglicemiante, respectivamente, 5-6 e 3 vezes menor que a nateglinida. Da dose ingerida, 20% é eliminada nas fezes e 80% na urina (16% intacta e a restante sob a forma de metabolitos) <sup>(28)</sup>.

A biodisponibilidade sistémica e a semi-vida da nateglinida em doentes diabéticos com insuficiência renal ligeira, moderada e grave, não submetidos a diálise, não diferiu de forma clinicamente significativa da observada em indivíduos saudáveis. Verifica-se uma diminuição de 49 % na concentração máxima da nateglinida em doentes diabéticos dependentes de diálise. A biodisponibilidade sistémica e a semi-vida em diabéticos hemodializados foi comparável à de indivíduos saudáveis, contudo parece haver acumulação do metabolito activo da nateglinida na IRC avançada, o que pode aumentar o risco de hipoglicemia <sup>(21,27)</sup>.

Não existem dados suficientes sobre o seu uso na IRC ou hemodiálise pelo que está contra-indicada na IRC, estádios 3, 4 e 5 <sup>(21,27)</sup>.

## B - Insulino-Sensibilizadores

### 1. Biguanidas

Há a considerar dois tipos: a fenformina e a metformina, sendo esta última a única biguanida disponível entre nós. É um

derivado da guanidina introduzida na Europa nos anos 60 <sup>(17)</sup>. É eficaz ao reduzir a glicemia em 50-70 mg/dl e a HbA1c em 1,4 a 1,8% sendo de grande utilidade na síndrome metabólica, por não induzir aumento ponderal, reduzir a hiperinsulinémia e melhorar o perfil lipídico. A fenformina está desaconselhada devido ao risco de acidose láctica <sup>(17,30,31)</sup>.

As biguanidas reduzem a gluconeogénese hepática, diminuindo a absorção gastrointestinal da glicose e aumentando a captação de glicose pelo músculo esquelético. O risco de acidose láctica associado à metformina é muito reduzido, contrariamente ao risco associado à fenformina <sup>(17)</sup>. A incidência de acidose láctica descrita é de cerca 3/100 000 doentes-ano e associa-se a uma taxa de mortalidade de cerca de 50% <sup>(32)</sup>.

A biodisponibilidade da metformina é de cerca 50-60% e inversamente proporcional à dose ingerida, sendo absorvida no intestino delgado. Atinge uma concentração máxima às 0,9-2,6h. Uma a duas horas após uma administração de 500-1000 mg. Apresenta uma ligação desprezível às proteínas plasmáticas. Caracteriza-se por uma semi-vida de eliminação plasmática de 4-8,7 h não sendo metabolizada de forma quantificável. Cerca de 90% do fármaco absorvido é eliminado por via renal em 24h (filtração glomerular e secreção tubular). Após administração endovenosa praticamente todo o fármaco é encontrado na urina, contudo, 2 estudos encontraram uma eliminação de apenas 80% sugerindo a possibilidade de outras vias de eliminação. Atinge, na maioria dos tecidos uma concentração semelhante à plasmática; contudo com maior concentração a nível renal e hepático <sup>(14)</sup>. Em indivíduos idosos, a depuração da metformina está reduzida em cerca de 35% comparativamente com indivíduos mais jovens <sup>(32,33)</sup>.

Resultados de estudos incluindo um grande número de indivíduos sob metformina e uma meta-análise recente por Salpeter *et al.* verificaram que não houve aumento significativo do risco de acidose láctica em doentes com DM tipo 2 sob metformina (incluindo aqueles com contra-indicações) <sup>(34)</sup>. Nos casos descritos de acidose láctica em doentes diabéticos medicados com metformina foi difícil determinar com rigor em que grau esta foi responsável. Segundo alguns autores, o benefício ultrapassa frequentemente o risco potencial associado ao seu uso em doentes com contra-indicações. Segundo MacCormack *et al.* poderá ser aceitável uma redução da dose em 50% em indivíduos com uma TFG <60 ml/min <sup>(35)</sup>.

Contudo, a metformina está classicamente contra-indicada na diminuição da função renal: creatinina plasmática > 1,5 mg/dl nos homens e > 1,4 mg/dl nas mulheres ou presença de

uma taxa de filtração glomerular <60 ml/min; na presença de insuficiência cardíaca congestiva sob terapêutica farmacológica; idade superior a 80 anos (excepto se TFG normal), na insuficiência hepática, no alcoolismo crónico ou intoxicação alcoólica aguda, na septicemia, na presença de qualquer patologia aguda ou crónica susceptível de diminuir a perfusão tecidual e durante administração endovenosa de produtos de contraste radiológicos (neste caso deverá ser suspensão durante ou antes de exame e reiniciada 48h mais tarde se a função renal for normal) <sup>(14,17)</sup>. Na prática clínica, estas são recomendações incontornáveis.

## 2. Tiazolidinedionas

A troglitazona foi introduzida nos Estados Unidos em 1997 tendo sido retirada do mercado posteriormente devido a hepatotoxicidade. Esta classe de fármacos, habitualmente designados por glitazonas, é também sensibilizadora da acção da insulina, não sendo ainda totalmente conhecido o seu mecanismo de acção. Reduzem a HbA1c em 0,5 a 1,5 %, atingindo uma resposta máxima às 8 semanas. Estão contraindicadas na insuficiência hepática e cardíaca classe III ou IV da NYHA <sup>(16,17)</sup>.

Sabe-se que sensibilizam os tecidos periféricos à insulina ligando-se a um receptor nuclear (PPAR- $\gamma$ ), afectando, subsequentemente, a expressão de alguns genes, com consequente aumento da expressão do transportador de glicose (GLUT 1 e GLUT 4), diminuição dos níveis de ácidos gordos livres, diminuição da produção hepática de glicose e aumento da diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos <sup>(17)</sup>. Adicionalmente acompanham-se de redução da insulino-resistência nos tecidos periféricos <sup>(17)</sup>. As tiazolidinedionas (TZD's) melhoram a resposta e a eficiência das células  $\beta$ , presumivelmente porque diminuem os níveis de glicose e ácidos gordos livres associados a um efeito nocivo na secreção insulínica <sup>(36)</sup>. Partilham a característica comum de metabolização exclusivamente hepática <sup>(14)</sup>. A farmacocinética das glitazonas não é alterada significativamente na IRC, não sendo preconizado ajuste da dose na IRC <sup>(14)</sup>.

A rosiglitazona possui uma biodisponibilidade absoluta de cerca de 99%, apresentando um pico de concentração plasmática 1h após a toma. A absorção não é afectada por aumentos no pH gástrico. O seu volume de distribuição é de cerca de 14L, possuindo elevada ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente 99,8%). O seu principal metabolito é inactivo e excretado por via renal <sup>(14,21)</sup>.

A pioglitazona apresenta uma biodisponibilidade absoluta superior a 80% após a absorção, apresentando um pico de concentração plasmática 2h após a toma. O volume de distribuição plasmática é elevado (cerca de 14L), ligando-se em 99% às proteínas plasmáticas. Tem uma eliminação principalmente intestinal (55%) e urinária (45%). Apresenta uma semi-vida de eliminação plasmática de 5-6h. Em doentes com IRC as concentrações plasmáticas de pioglitazona e dos seus metabolitos são menores <sup>(14,21,37)</sup>.

Na IRC, os estádios 2 e 3 podem acompanhar-se de retenção de líquidos pelo que o uso desta classe de fármacos

deve ser monitorizado de forma apertada. Os dados clínicos sobre o uso destes fármacos em doentes com taxa de filtração glomerular inferior a 30 ml/min são escassos <sup>(1,14,21,37)</sup>.

## C - Inibidores das Alfa-Glicosidases

### Acarbose

A acarbose é um pseudo-tetrassacarídeo de origem microbiana que inibe competitivamente as enzimas da bordadura em escova <sup>(17)</sup>. Consequentemente, associa-se a um atraso dose-dependente da absorção dos hidratos de carbono e a uma redução dos picos de glicémia pós-prandial. Reduz a HbA1c em 0,5-1% e a hiperglicémia pós prandial em 30-50% <sup>(17,38,39)</sup>. Num estudo realizado em doentes com diminuição da tolerância à glicose foi encontrada uma diminuição dos riscos de eventos cardiovasculares <sup>(40)</sup>.

É muito pouco absorvida a nível intestinal: apenas 0,4-1,7% da dose ingerida são eliminados na urina. Não obstante, em indivíduos com função renal normal, após ingestão de <sup>14</sup>C-acarbose, 35% da radioactividade é encontrada na urina. A acarbose é metabolizada pela flora intestinal em pelo menos treze metabolitos e cerca de 1/3 dos metabolitos é absorvido e excretado na urina <sup>(41)</sup>.

Está contra-indicada a partir da IRC grave (TFG <30 ml/min), não tendo sido estudado o seu uso na IRC estágio 4 e 5. A utilidade deste grupo na IRC é adicionalmente limitada neste grupo de doentes pelo seu modesto poder hipoglicemiante e efeitos adversos gastrointestinais <sup>(1,14,21)</sup>.

## D - Inibidores das DPP-IV

Estes fármacos são inibidores altamente selectivos da DPP-IV que condicionam um aumento da libertação de insulina dependente da glicose e uma redução dos níveis de glucagon <sup>(17)</sup>.

### Sitagliptina

A sitagliptina é rapidamente absorvida após a administração da dose habitual de 100 mg, com um pico de concentração plasmática a ocorrer entre 1 a 4 horas após a administração. A biodisponibilidade absoluta da sitagliptina é de aproximadamente 87 %. O volume médio de distribuição em indivíduos saudáveis é de aproximadamente 198 litros. A fracção de sitagliptina que se liga de modo reversível às proteínas plasmáticas é baixa (38 %). A sitagliptina é primariamente eliminada inalterada na urina sendo escassamente metabolizada: aproximadamente 71-79 % da sitagliptina é excretada inalterada na urina (por secreção tubular activa). A sitagliptina é um substrato do transportador-3 aniónico orgânico humano (hOAT-3), que pode estar envolvido na eliminação renal da sitagliptina. A semi-vida terminal após toma de 100 mg de foi de, aproximadamente, 12,4 horas. A acumulação é mínima com doses múltiplas. A depuração renal foi, aproximadamente, 350 ml/min <sup>(42,43)</sup>.

Na IRC ligeira (TFG > 60 ml/min) não é necessário ajuste posológico. De acordo com as recomendações da EMEA, a

experiência em estudos clínicos com este fármaco em doentes com insuficiência renal moderada ou grave é limitada pelo que a sua utilização não é recomendada <sup>(42,43)</sup>.

### Vildagliptina

Após administração oral de <sup>14</sup>C-vildagliptina, aproximadamente 85% da dose é excretada na urina e 15% da nas fezes. A excreção renal de vildagliptina inalterada representa 23% da dose após administração oral. Após administração intravenosa a indivíduos saudáveis, o total da eliminação plasmática e renal da vildagliptina é de 41 e 131 /h, respectivamente. A semi-vida de eliminação após administração oral é aproximadamente 3 horas. A concentração máxima ( $C_{max}$ ) da vildagliptina e a área sob a curva de concentração plasmática (AUC) aumentam de uma forma aproximadamente proporcional à dose. Não se observaram diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da vildagliptina em indivíduos saudáveis com uma grande variedade de idades e de índices de massa corporal. Em indivíduos com disfunção renal ligeira, moderada, ou grave, a exposição sistémica à vildagliptina foi aumentada ( $C_{max}$  8-66%; AUC 32-134%) e a eliminação total do organismo foi reduzida comparativamente com indivíduos com função renal normal <sup>(45,46)</sup>.

Não é recomendado ajuste posológico em doentes com disfunção renal ligeira (TFG  $\geq 60$  ml/min), contudo, não deve ser usada em doentes com disfunção renal moderada, grave ou em doentes em hemodiálise <sup>(21,45,46)</sup>.

### E - Miméticos da Incretina

#### Exenatido

Este fármaco é um incretino-mimético com a acção anti-hiperglicemiantes do GLP-I (peptídeo I similar ao glucagon). Possui uma sequência de aminoácidos parcialmente semelhante à do GLP-I humano, ligando-se e activando, segundo estudos *in-vitro*, o receptor GLP-I. Actua aumentando a secreção de insulina numa base dependente da glicose. Adicionalmente, suprime a secreção de glucagon (inadequadamente elevada na diabetes de tipo 2) e atrasa o esvaziamento gástrico contribuindo para uma diminuição da glicemia pós-prandial <sup>(17)</sup>.

Após administração subcutânea o exenatido atinge um pico médio de concentração plasmática em 2 horas. O pico de concentração máxima do exenatido é de 211 pg/ml. O volume de distribuição média aparente do exenatido após administração subcutânea é de 28 L. De acordo com ensaios não clínicos o exenatido é predominantemente eliminado por filtração glomerular com subsequente degradação proteolítica. Em ensaios clínicos a depuração média aparente do exenatido é 9 L/h e a semi-vida média final de 2,4 h. Estas características farmacocinéticas são independentes da dose <sup>(47,48)</sup>. Nos doentes com diminuição ligeira a moderada da função renal a depuração da creatinina foi ligeiramente reduzida comparativamente com a depuração em indivíduos com função renal normal (13% de redução no compromisso renal

ligeiro e 36% de redução no compromisso renal moderado). A depuração da creatinina foi significativamente reduzida em cerca de 4% nos doentes com doença renal em fase terminal em diálise. Nos doentes com IRC ligeira (TFG  $< 60$  ml/min) não está recomendado o ajuste da dose. Em doentes com IRC moderada (TFG 59-30 ml/min) a titulação da dose habitualmente preconizada (de 5 para 10  $\mu$ g) deve ser efectuada de forma conservadora. Não está recomendado o seu uso em doentes com TFG  $< 30$  ml/min <sup>(47,48)</sup>.

### D - Análogos da Amilina

O pramlintide é um análogo sintético da hormona amilina, um peptídeo de pequenas dimensões que é libertado juntamente com a insulina, para a corrente sanguínea, após uma refeição <sup>(17)</sup>.

É administrado por via subcutânea podendo ser usado na Diabetes tipo 1 ou 2 cujo controlo glicémico é inadequado apesar do tratamento com insulina. Reduz a glicemia em 0,5-1%. Os estudos clínicos têm demonstrado que o pramlintide suprime a secreção pós-prandial de glucagon, atrasa o esvaziamento gástrico, reduz a glicemia pós-prandial e se associa a uma perda ponderal modesta. Associa-se a um risco aumentado de hipoglicémia insulínica grave, náusea, anorexia e vómitos. Apresenta uma farmacocinética linear, atingindo uma concentração plasmática máxima cerca de 30 minutos após administração, com uma biodisponibilidade de 30-40%. A sua eliminação é sobretudo renal com uma semi-vida de eliminação de 30-50 minutos <sup>(14,49,50)</sup>.

A experiência clínica é ainda muito limitada, não havendo recomendações específicas neste tipo de doentes <sup>(14,49,50)</sup>.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não obstante o considerável aumento das possibilidades terapêuticas na Diabetes *mellitus* tipo 2, a presença de IRC permanece uma importante limitação para o uso da maior parte delas.

Quando surge a IRC, dada a longa evolução da diabetes, existe já um declínio da função insulinossecretora da célula  $\beta$  explicado pela fisiopatologia da própria doença. Adicionalmente, com a progressão da insuficiência renal e início da diálise há uma diminuição das necessidades de insulina verificando-se que muitos diabéticos em hemodiálise não necessitam de terapêutica farmacológica hipoglicemiante. Assim, na maioria dos casos em que é necessário um tratamento farmacológico, os antidiabéticos orais não são eficazes, sendo a instituição de insulina a regra na maioria dos doentes com TFG  $< 60$ ml/ min.

As publicações nesta área são todavia escassas, pelo que são necessários estudos adicionais para clarificar o papel destes e de outros agentes no doente com insuficiência renal crónica. É premente a realização de consensos visando os meios terapêuticos e os objectivos para o controlo metabólico da diabetes na fase de nefropatia diabética estabelecida. Independentemente do tratamento escolhido é necessário um acompanhamento regular e multidisciplinar, sendo a deter-

minação periódica da taxa de filtração glomerular uma ferramenta indispensável.

## BIBLIOGRAFIA

1. Robles NR, Alcázar R, Gonzáles O, Honorato J, Acha J, Alvaro F et al. Manejo práctico de antidiabéticos orales en pacientes com enfermedad renal. *Nefrologia*. 2006; 26: 538-58.
2. Krolewski AS, Warram JH, Freire MB. Epidemiology of late diabetic complications: a basis for the development and evaluation of preventive programs. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996; 25: 217-42.
3. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001; 414: 782-87.
4. Gross J, De Azevedo M, Silveiro S, Canani L, Caramori M, Zelmanovitz T. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention and Treatment. *Diabetes Care*. 2005; 28: 164-76.
5. Weekes A, Thomas M. The use of oral antidiabetic agents in primary care. *Australian Family Physician*. 2007; 36: 477-80.
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329: 977-86.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352: 837-53.
8. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of diabetic nephropathy in the diabetes control and complication trial. *Kidney Int*. 1995; 47: 1703-20.
9. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2560-72.
10. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkuro Y, Wake N. Long-Term Results of the Kumamoto Study on Optimal Diabetes Control in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2000; 23: B21-9.
11. Oomichi T, Emoto M, Tabata T, et al: Impact of glycemic control on survival of diabetic patients on chronic regular hemodialysis: a 7-year observational study. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1496-1500.
12. Williams ME, Lacson E Jr, Teng M, Ofsthung N, Lazarus JM: Hemodialyzed patients type I and II diabetic patients in the US: Characteristics, glycemic control and survival. *Kidney Int*. 2006; 70: 1503-9.
13. National Kidney Foundation. K/DOQI, clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39 (2): S1-266.
14. Lubowsky N, Siegel R, Pittas A. Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD. *Am J Kidney Diseases*. 2007; 5: 865-79.
15. American Diabetes Association: Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus (Position Statement). *Diabetes Care*. 2008; 31(suppl.1):S29-30.
16. Inzucchi SE. Oral Antihyperglycemic Therapy for Type 2 diabetes. Scientific Review. *JAMA*. 2002; 287(3): 360-372.
17. Buse J, Polonsky K, Burant C. Type 2 Diabetes Mellitus. In: Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, Larsen P, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. Eleventh edition. Saunders Elsevier; 2008. pp. 1358-72.
18. Quillen DG, Samraj G, Kuritzky L. Improving management of type 2 diabetes mellitus: 3. Sulfonylureas. *Hospital Practice*. 2001; 53-64.
19. Jonsson A, Rydberg T, Ekberg G, Hallengren B, Melander A. Slow elimination of Glyburide in NIDDM subjects. *Diabetes Care*. 1994; 17: 142-145.
20. Jaber LA, Antal EJ, Slaughter RL, Welshman IR. Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of short- and long-term glyburide therapy in NIDDM. *Diabetes Care*. 1994; 17: 1300-6.
21. Charpentier G, Riveline JP, Varroud-Vial M. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab*. 2000; 26: 73-85.
22. Brier ME, Bays H, Sloan R, Stalker DJ, Welshman I, Aronoff GR. Pharmacokinetics of oral glyburide in subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus and renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1997; 29: 907-11.
23. Balant L, Zahad G, Gorgia A, Shwartz R, Fabre J. Pharmacokinetics of Glipizide in man: influence of renal insufficiency. *Diabetologia*. 1973; 331 (9): 331-8.
24. Balant L. Clinical Pharmacokinetics of Sulphonylurea Hypoglycemic drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1986 (Abstract); 6: 215-41.
25. Rapport des experts de l'ALFEDIAM et de la Société de Néphrologie. La prise en charge des Diabétiques urémiques. Règles de bonnes pratiques cliniques. *Diabetes Metab*. 1999; 25 (S5): 1-72.
26. Owens DR, Mc Dougall A. Repaglinide: prandial glucose regulation in clinical practice. *Diabetes Obes Metab*. 1992; 2(suppl.1): S43-8.
27. Nagai T, Imamura M, Iizuka K, Mori M: Hypoglycemia due to nateglinide administration in diabetic patient with chronic renal failure. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003; 59: 191-4.
28. Delans R, Zeig S. A single dose, open label, parallel group study to determine the pharmacokinetics of SDZ DJN 608 in diabetic subjects with moderate to severe renal insufficiency compared with age, sex, height and weight-matched healthy subjects. Devineni D, Walter Y. Data on file, NOVARTIS 1999.
29. Quillen DG, Samraj G, Kuritzky L. Improving management of type 2 diabetes mellitus: 2. Biguanides. *Hospital Practice*. 2001; 65-71.
30. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998; 352: 854-65.
31. 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.
32. Howlett H, Bailey C. A risk-benefit assessment of metformin in type 2 Diabetes mellitus. *Drug Safety*. 1999; 20(6):489-503.

33. Sambol NC, Chiang J, Lin ET, et al. Kidney function and age are both predictors of pharmacokinetics of Metformin. *J Clin Pharmacol.* 1995; 35: 1094-102.
34. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Sapeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 1: CD002967.
35. MacCormack J, Johns K, Tildesley H. Metformin's contraindications should be contraindicated. *JAMA.* 2005; 173(5): 502-4.
36. Cavaghan MK, Ehrmann DA, Byrne MM, Polonsky KS. Treatment with the oral antidiabetic agent troglitazone improves beta cell responses to glucose in subjects with impaired glucose tolerance. *J Clin Invest.* 1997; 100: 530-7.
37. EMEA. European Medicine Agency. "Actos: Summary of product characteristics". 2005. [www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Actos/H-285-PI-en.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Actos/H-285-PI-en.pdf)
38. Quillen DG, Samraj G, Kuritzky L. Improving management of type 2 diabetes mellitus: 1.  $\alpha$ -glucosidase inhibitors. *Hospital Practice.* 2001; 51-4.
39. Patrick MB, David RH. Alpha-Glucosidase Inhibitors. *Clin North Am.* 1997; 26:539-51.
40. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet.* 2002; 359: 2072-9.
41. Clissold SP, Edwards C. Acarbose. A preliminary review of its pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs.* 1998; 35: 214-43.
42. Amori RE, Lau J, Pittas AG: Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007; 298: 194-206.
43. Bergman AJ, Stevens C, Zhou Y, Yi B, Laethem M, De Smet M, Snyder K, Hilliard D, Tanaka W, Zeng W, Tanen M, Wang AQ, Chen L, Winchell G, Davies MJ, Ramael S, Wagner JA, Herman GA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in healthy male volunteers. *Clin Ther.* 2006; 28(1): 55-72.
44. EMEA European Medicine Agency. "Januvia: Summary of product characteristics". 2007. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/januvia/H-722-PI-en.pdf>.
45. EMEA European Medicine Agency. "Galvus: Summary of product characteristics". 2007. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/galvus/H-771-PI-en.pdf>.
46. He YL, Serra D, Wang Y, Campestrini J, Riviere GJ, Deacon CF et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokine.* 2007; 46 (7): 577-88.
47. EMEA European Medicine Agency. "Byetta: Summary of product characteristics". 2006. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/byetta/H-698-PI-en.pdf>.
48. He YL, Serra D, Wang Y, Campestrini J, Riviere GJ, Deacon CF. Effect of renal impairment on pharmacokinetics of exenatide. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 64 (3): 317-27.
49. Prescribing information for Symlin. Amylin Pharmaceuticals, San Diego, CA, 2007.
50. McQueen J. Pramlintide acetate. *Am J Health Syst Pharm.* 2005; 62 (22): 2363-72 (Abstract).

