

Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 (com base na Posição Conjunta ADA/EASD)

SPD National Guidelines for the Treatment of Hiperglicemia in Type 2 Diabetes (based on the Joint Position Statement of ADA/EASD)

R. Duarte, J. Silva Nunes, J. Dores, J. L. Medina, pelo Grupo de Trabalho para as Recomendações Nacionais da SPD sobre a Terapêutica da Diabetes Tipo 2.

Grupo de Trabalho para as Recomendações Nacionais da SPD sobre a Terapêutica da Diabetes Tipo 2: Almeida Ruas, Álvaro Coelho, Ana Agapito, Augusto Duarte, Bragança Parreira, Carla Baptista, Carlos Godinho, Carlos Ripado, Carlos Simões Pereira, Celestino Neves, Davide Carvalho, Elisabete Rodrigues, Francisco Carrilho, Helena Cardoso, Isabel Correia, J. Jácome de Castro, João Filipe Raposo, João Sequeira Duarte, Jorge Caldeira, Jorge Dores, José Luis Medina, José Silva Nunes, Luis Gardete Correia, Luis Santiago, Manuela Carvalheiro, Mariana Monteiro, Paula Freitas, Pedro Carneiro de Melo, Rui César, Rui Duarte, Sara Pinto, Silvestre Abreu.

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

Os resultados expressos no último relatório do Observatório Nacional da Diabetes apresentam uma prevalência desta doença de 12,7% e da hiperglicemia intermédia de 26,5%. As complicações microvasculares e macrovasculares estão presentes em número elevado a que se associam sofrimento humano e despesas significativas.

O aumento crescente na prevalência da diabetes tipo 2, a dificuldade progressiva do seu controlo, ao longo dos anos, com a terapêutica farmacológica disponível, aliada ao aparecimento na última década de novos antidiabéticos orais com diferentes mecanismos de ação, justificam uma adequada orientação técnica sobre a sequência de introdução de cada grupo terapêutico.

A Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD), como sociedade científica de referência nacional na área da Diabetologia, tem dado uma colaboração empenhada à Direção-Geral da Saúde (DGS) e ao Programa Nacional para a Diabetes, acompanhando o interesse demonstrado pela DGS em querer promover a hierarquização da terapêutica da diabetes tipo 2. Esta necessidade reforça a nossa preocupação já evidenciada há alguns anos com a publicação nesta Revista, editada pela Sociedade, do algoritmo terapêutico [*Recomendações da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia e Factores de Risco na Diabetes Tipo 2. Revista Portuguesa de Diabetes, 2007; 2(4) Suppl: 5-18*]. Esta publicação emergiu do amplo debate entre os sócios e tempo suficiente para escrutínio de opiniões por escrito. Teve como base as recomendações da EASD/ADA e as da IDF [*Recomendações da "International Diabetes Federation" (IDF) para o Tratamento da Hiperglicemia Pós-prandial*] publicadas pouco tempo antes. Recentemente (2012) foi publicada a Declaração de Posição (*Position Statement*) para o tratamento da Diabetes tipo 2, elaborada e discutida por peritos da ADA (*American Diabetes Association*) e da EASD (*European Association for the Study of Diabetes*). A publicação desta posição resulta de quase 2 anos de reflexão sobre o tratamento deste tipo de diabetes, a mais prevalente, e é centrada na pessoa com diabetes. Foi discutida e avaliada por vários especialistas de muitos países e continen-

tes, com a preocupação de criar um plano para reduzir o estado glicémico inadequado, bem como fornecer um plano de tratamento consistente, que sirva o propósito de orientar profissionais não familiarizados com a diabetes, isto é, não especialistas na área da diabetes, demonstrando grande exemplo de solidariedade científica de cada uma das instituições. Os conceitos transmitidos visaram enaltecer alguns pontos tais como:

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

A nova declaração de posição da ADA/EASD, que aqui se apresenta na sua versão traduzida, tem sido «aceite de uma maneira global e quase entusiástica» e estabelece o princípio da individualização terapêutica tendo por base critérios clínicos mas, também, pessoais e socio-económicos.

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

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

Está preconizado que, na esmagadora maioria dos casos, a metformina deve ser administrada *ab initio*. Este

é, aliás, um consenso generalizado em todas as diretrizes. Nas situações de intolerância ou contraindicação à metformina, devem equacionar-se outras alternativas terapêuticas.

Na realidade, não é possível criar recomendações verdadeiramente consensuais sobre as opções de tratamento após a metformina em monoterapia. Esta declaração de posição não estabelece uma ordem de prescrição, devido à falta de evidência científica de estudos comparativos que demonstrem, de modo claro, a eficácia de um antidiabético oral em detrimento de outro visto que existem muito poucos ensaios clínicos com comparações directas *head-to-head* entre fármacos, sendo que a maioria dos estudos assentam em demonstrações de não-inferioridade. A comprovar tal facto, em publicações recentes: *Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations*. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Puhan MA, Ranasinghe P, Block L, Nicholson WK, Hutfless S, Bass EB, Bolen S. *Ann Intern Med*. 2011 May 3;154(9):602-13. doi: 10.1059/0003-4819-154-9- e *ACP Clinical Practice on Pharmacologic Treatment of T2D – Ann Intern Med* 2012 - os autores após avaliarem múltiplos estudos clínicos randomizados não encontraram evidências suficientes que favoreçam um fármaco em relação a outro para adicionar à metformina. Na diabetes tipo 2 (atendendo ao perfil diversificado dos doentes) não é possível estabelecer recomendações com base em normas técnico-administrativas e algoritmos rígidos.

Assim, o algoritmo exibido na publicação em análise é muito flexível em termos de terapêuticas de segunda linha, após a metformina.

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

Estas recomendações, que se destinam, sobretudo, a não especialistas na área da diabetes, são acompanhadas de um resumo sintético e claro das indicações de cada fármaco, seus efeitos e benefícios.

As sulfonilureias não devem ser a segunda opção terapêutica num doente idoso, com maior vulnerabilidade às hipoglicemias ou com patologia cardiovascular, atendendo ao eventual risco de morte. Os inibidores da DPP-4, com disponibilização mais recente nas opções terapêuticas, apesar de terem a desvantagem económica, são uma opção mais confortável a introduzir em determinados grupos de doentes onde a vulnerabilidade à hipoglicemia ou o excesso de peso constituem fatores adicionais a ponderar para além do controlo da hiperglicemia. As glitazonas são uma alternativa dirigida a um grupo mais restrito de doentes, de acordo com o seu *ratio* risco/benefício.

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

Alguns fármacos referenciados no texto, que não no algoritmo (colesevelam, bromocriptina e pramlintida) não têm, ainda, aprovação para uso na diabetes, na Europa. A terapêutica com insulina é, em alguns casos, obrigatória, porque não há limites à sua eficácia. Para além da sua indicação quando falham ou estão contraindicados os antidiabéticos orais, deve sempre ser considerada no doente sintomático, com HbA1c e glicemias elevadas. Podemos, ainda, optar pela insulina como segunda opção, associada à metformina, se predominar o princípio da eficácia, quando necessitamos de uma terapêutica eficaz, que reduza os valores de HbA1c.

Os estudos que compararam os benefícios da terapêutica intensiva *versus* terapêutica convencional, revelam resultados controversos e sugerem, inclusivamente, a necessidade de individualizar os objetivos metabólicos. Não se deve procurar atingir uma HbA1c de 6,5% ou de 7% de modo generalizado, porque o risco da terapêutica em alguns

doentes ultrapassa os benefícios do bom controlo metabólico, nomeadamente, nos idosos, com patologia cardiovascular estabelecida ou com outras comorbilidades.

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

Esta declaração de posição da ADA/EASD, após ampla discussão entre um grupo de profissionais que tratam pessoas com diabetes, constitui a base das Recomendações Nacionais da Sociedade Portuguesa de Diabetologia. A grande vantagem destas recomendações é o seu carácter didático, ou seja, não inibem a prescrição e, adicionalmente, auxiliam o clínico a prescrever o medicamento certo ao doente certo.

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

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

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

A gestão da glicemia na diabetes *mellitus* tipo 2 tem-se tornado cada vez mais complexa e, em certa medida, controversa, com uma diversidade cada vez maior de agentes farmacológicos presentemente disponíveis [1-5]. Esta controvérsia emerge de uma crescente preocupação sobre os potenciais efeitos adversos desses fármacos e de novos dados relativamente aos benefícios do controlo intensivo da glicemia em termos de complicações macrovasculares [6-9]. Muitos médicos vivem, conseqüentemente, alguma incerteza quanto às melhores estratégias para tratar os seus doentes. Conseqüentemente, a *American Diabetes Association (ADA)* e a *European Association for the Study of Diabetes (EASD)* organizaram uma equipa de trabalho conjunta para examinar os novos dados e tomar uma posição relativamente à terapêutica antidiabética em adultos, excluindo grávidas, com diabetes tipo 2. Foram desenvolvidas várias recomendações, tanto pelos membros destas duas organizações [10] como por outras sociedades e federa-

ções [2,11-15]. Foi considerada necessária uma atualização devido a novas informações sobre os benefícios/riscos do controlo glicémico, dados recentes sobre a eficácia e segurança de várias novas classes de medicamentos [16,17] e suspensão/restricção de outros, bem como o crescente interesse em cuidados mais centrados no doente [18,19]. Este documento foi redigido incorporando as melhores evidências disponíveis e, nos casos em que não existia uma base sólida, utilizando a experiência e conhecimentos do grupo de redação e incorporando uma revisão abrangente realizada por outros peritos (referenciados em baixo). Apesar do documento se referir fundamentalmente ao controlo da glicemia, esta abordagem requer, contudo, uma contextualização multifatorial da redução do risco. Tal deve-se ao facto de os doentes com diabetes tipo 2 terem um risco aumentado de morbilidade e mortalidade cardiovascular, pelo que o tratamento complementar agressivo dos fatores de risco cardiovascular (terapêutica anti-hipertensora e hipolipidemiante, antiagregação plaquetária, cessação tabágica) deverá produzir benefícios ainda maiores. A par das especificidades conferidas pela idade do doente, duração da diabetes, presença de complicações crónicas ou doenças associadas, vulnerabilidade às hipoglicemias, entre outras, estas recomendações também devem ser ponderadas no contexto das necessidades, preferências e tolerâncias de cada doente; constituindo a individualização do tratamento a pedra basilar do sucesso. As novas recomendações são menos prescritivas que as linhas orientadoras anteriores, para além de serem menos algorítmicas. Esta alteração decorre da ausência generalizada de investigação sobre eficácia comparativa nesta área. A intenção é, é encorajar uma apreciação da natureza variável e progressiva da diabetes tipo 2, do papel específico de cada fármaco, dos fatores relacionados com o doente e com a doença subjacentes a cada decisão clínica [20-23] e das limitações impostas pela idade e pelas doenças associadas [4,6]. A implementação destas linhas orientadoras requer clínicos conscientes, que integrem a evidência presente-mente disponível com outras limitações e imperativos, no contexto dos fatores específicos do doente.

> ABORDAGEM CENTRADA NO DOENTE

Comentário: Comparativamente com as diretrizes publicadas previamente, a posição atual difere sobretudo na medida em que as decisões são centradas no doente. Estas recomendações enfatizam a necessidade da individualização da terapêutica, tendo em conta as especificidades do doente em causa. Contudo, vão mais longe, colocando o

doente como elemento igualmente decisor do tratamento que vai efectuar. Sendo que as alterações do estilo de vida, em termos alimentares e de atividade física, são os pilares da terapêutica da diabetes tipo 2, é necessário uma pessoa motivada e aderente para que se consiga uma eficaz implementação dessas medidas. Da mesma forma, em relação ao tratamento, tratando-se de uma doença crónica, é indispensável uma compreensão mútua entre prescriptor e pessoa com diabetes. O médico deve estar perfeitamente consciente das indicações e contra-indicações de um determinado fármaco, das limitações da sua administração e ser capaz de uma correta avaliação global da pessoa com diabetes. Por sua vez, a pessoa com diabetes tem que ter confiança no médico prescriptor. Só uma relação baseada em confiança será o garante da implementação de determinado esquema terapêutico.

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

O envolvimento do doente nas decisões médicas constitui um dos princípios fundamentais da medicina baseada na evidência, que obriga à síntese da melhor evidência disponível na literatura, associada à experiência do médico e às preferências do próprio doente [26]. Durante a consulta clínica, o nível de envolvimento preferido pelo doente deve ser aferido, explorando-se as escolhas terapêuticas – potencialmente através de auxiliares de decisão [21]. Numa abordagem partilhada da tomada de decisões, o clínico e o doente trabalham como parceiros, trocando informações, e deliberando sobre opções, a fim

de atingir um consenso sobre o curso da ação terapêutica^[27]. Há claros indícios que confirmam a eficácia desta abordagem^[28]. Convém sublinhar que o envolvimento dos doentes na tomada de decisões sobre a sua saúde poderá potenciar a sua adesão à terapêutica.

> FUNDAMENTAÇÃO

Epidemiologia e Impacto sobre os Cuidados de Saúde

Comentário: A prevalência da diabetes tem vindo a aumentar a nível global e Portugal não é exceção. Segundo os últimos dados do Observatório Nacional da Diabetes, estima-se que 12,7% da população portuguesa, entre os 20 e os 79 anos de idade, apresente diabetes. Tal prevalência acaba por ter graves consequências sociais e económicas.

Tanto a prevalência como a incidência da diabetes tipo 2 têm vindo a aumentar em todo o mundo, em especial nos países em desenvolvimento, em conjunto com o aumento das taxas de obesidade e com a ocidentalização dos estilos de vida. A sobrecarga dos serviços de saúde está a aumentar para valores inoportáveis, dados os custos associados ao tratamento e às complicações da diabetes. A diabetes tipo 2 continua a ser uma das causas principais de doenças cardiovasculares, cegueira, insuficiência renal em estágio terminal, amputações e hospitalizações.

Está ainda associada ao aumento de risco de neoplasias, doenças psiquiátricas graves, défices cognitivos, doença hepática crónica, aceleração da doença articular degenerativa e outras doenças incapacitantes ou que levam à morte.

Relação entre o Controlo da Glicemia e os Resultados Finais

Comentário: Os resultados do estudo ACCORD demonstraram um aumento da mortalidade no grupo sob controlo intensivo. Estes resultados vieram abalar os alicerces do conceito aceite, pelo menos na generalidade, de que quanto mais baixo melhor, em termos de controlo glicémico. Quase coincidentes com os resultados deste estudo foram os resultados do ADVANCE e do VADT. A apreciação global dos três estudos seria de que a melhoria do controlo metabólico estava associada a menos complicações microvasculares, mas que a agressividade da abordagem terapêutica deveria ter em conta as várias condicionantes particulares de cada pessoa com diabetes. Os resultados destes três grandes estudos, a maior experiência com as novas classes terapêuticas de agentes antidiabéticos e o grande volume de críticas de que foram alvo as últimas

diretrizes (de 2009) foram os principais fatores conducentes ao arranque dos trabalhos que culminaram com a apresentação da presente posição da ADA/EASD.

Está já consagrado que o risco de complicações micro e macrovasculares se encontra relacionado com a glicemia, conforme avaliado com base nas determinações da HbA1c. Esta situação continua a ser um dos principais focos da terapêutica^[29]. A realização de estudos clínicos aleatorizados e prospetivos documentaram as reduções das taxas de complicações microvasculares nos doentes com diabetes tipo 2 tratados para alvos glicémicos mais reduzidos. No UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)^[30,31], doentes com diabetes tipo 2 recentemente diagnosticada foram aleatorizados para dois regimes de tratamento. No grupo padrão, a intervenção ao nível do estilo de vida foi a base da terapêutica, recorrendo-se a terapêutica farmacológica exclusivamente quando a hiperglicemia era grave. No grupo sob tratamento mais intensivo, os doentes foram distribuídos aleatoriamente para tratamento com sulfonilureia ou insulina, tendo um subgrupo de doentes obesos sido aleatorizado para tratamento com metformina.

A HbA1c atingida foi 0,9% inferior no regime de tratamento intensivo versus regime de tratamento convencional (7,0% versus 7,9%). Associada a esta diferença no controlo glicémico observou-se uma redução no risco de complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia, neuropatia), com a terapêutica intensiva. A tendência observada neste grupo em termos de taxas reduzidas de enfarte do miocárdio não atingiu significância estatística^[30]. No entanto, nos doentes tratados com metformina ocorreu um número substancialmente menor de enfartes do miocárdio, bem como mortalidade relacionada com a diabetes e por todas as causas^[32], apesar de apresentarem uma HbA1c média apenas 0,6% inferior à observada no grupo submetido ao regime de tratamento convencional. O seguimento de 10 anos do UKPDS demonstrou que o benefício relativo de pertencer ao grupo com o regime de tratamento intensivo foi mantido ao longo de uma década, dando origem à emergência de benefícios estatisticamente significativos nos objetivos finais de doença cardiovascular (DCV) e mortalidade total, nos doentes inicialmente tratados com sulfonilureia/insulina. Além disso persistiram os benefícios sobre a DCV com metformina^[33], apesar de os níveis médios de HbA1c entre grupos terem convergido logo após a conclusão do componente aleatorizado do ensaio.

Em 2008, em três estudos clínicos de duração mais curta [Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)^[34], Action in Diabetes and Vascular Disease: Pre-

terax and Diamicon Modified-Release Controlled Evaluation (ADVANCE) [35], *Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)* [36] foram referidos efeitos de dois níveis de controlo glicémico sobre os *objetivos finais* cardiovasculares em indivíduos de meia-idade e mais idosos, com diabetes tipo 2 diagnosticada e em risco elevado de acidentes cardiovasculares. No ACCORD e no VADT procurou-se obter uma HbA1c <6,0%, utilizando combinações complexas de antidiabéticos orais e insulina. No ADVANCE, o objetivo era obter uma HbA1c <6,5%, utilizando uma abordagem menos intensiva fundamentada na sulfonilureia gliclazida. Nenhum dos estudos demonstrou uma redução estatisticamente significativa dos objetivos finais cardiovasculares primários combinados.

Na realidade, observou-se um aumento de 22% da mortalidade total no ACCORD com a terapêutica intensiva, principalmente devido à mortalidade cardiovascular. Tem sido difícil encontrar uma explicação para esta ocorrência embora as taxas de hipoglicemia se revelassem três vezes mais elevadas com o tratamento intensivo. Continua por esclarecer, contudo, se a hipoglicemia foi responsável pelos resultados adversos, ou se outros fatores, nomeadamente os ganhos ponderais mais elevados ou a maior complexidade da terapêutica, também contribuíram. Nestes estudos clínicos foi sugerido que os doentes sem DCV declarada, com menor duração da doença e com uma HbA1c basal menor obteriam maior benefício com as estratégias terapêuticas mais intensivas. Foram igualmente demonstradas pequenas melhorias de alguns objetivos finais microvasculares. Por último, uma meta-análise dos resultados finais cardiovasculares nestes ensaios sugere que reduções da HbA1c de aproximadamente 1% poderão apresentar-se associadas a uma redução de 15% do risco relativo de enfarte do miocárdio não fatal, embora não exerçam benefícios sobre o AVC ou sobre a mortalidade por todas as causas [36].

Revisão da Patogénese da Diabetes Tipo 2

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

Todos os aumentos da glicemia resultam de um influxo de glicose que excede o fluxo de glicose para fora do compartimento plasmático. Em jejum, a hiperglicemia apresenta-se diretamente relacionada com um aumento da produção hepática de glicose. No estado pós-prandial, os picos adicionais da glicose resultam da combinação entre uma supressão insuficiente deste débito de glicose, e um défice de estimulação do sistema de acondicionamento da glicose, pela insulina, nos tecidos alvo, principalmente no músculo esquelético. Logo que o transporte tubular renal máximo é ultrapassado, a glicosúria restringe, embora não evite, as hiperglicemias adicionais.

A alteração da função das células dos ilhéus constitui um requisito fundamental e característico da diabetes tipo 2. Nos estádios mais precoces, a produção de insulina é normal ou apresenta-se aumentada em valores absolutos, embora desproporcionadamente baixa para o grau de sensibilidade da insulina, que se apresenta tipicamente reduzido. Contudo, a cinética da insulina, nomeadamente a capacidade das células β pancreáticas libertarem uma quantidade adequada de hormona em resposta ao aumento da glicemia, apresenta-se fortemente comprometida. Esta incompetência funcional dos ilhéus constitui a principal determinante quantitativa da hiperglicemia [37] e progride ao longo do tempo. Além disso, na diabetes tipo 2, as células α pancreáticas apresentam uma hipersecreção de glucagon, o que promove ainda mais a produção hepática de glicose [38]. É importante referir que esta disfunção dos ilhéus não é necessariamente irreversível. A potenciação da ação da insulina alivia a sobrecarga da secreção das células β e qualquer intervenção que melhore a glicemia – desde a restrição energética até à cirurgia bariátrica – pode melhorar, em certa medida, a disfunção das células β [39], mesmo antes da perda significativa de peso como acontece na cirurgia de *by-pass*. Mais recentemente, reconheceram-se também alterações no sistema das incretinas (representado pelas hormonas intestinais, o péptido 1 glucagon-like [GLP-1] e o péptido insulínico dependente [GIP]), na diabetes tipo 2, embora continue por esclarecer se estas alterações serão de natureza primária, ou secundária [40]. Na maioria dos doentes com diabetes tipo 2, em especial nos doentes obesos, a resistência à insulina nos tecidos alvo (hepático, muscular, adiposo, miocárdico) constitui uma característica proeminente. Esta situação culmina numa simultânea sobreprodução e subutilização de glicose. Além disso, o aumento do transporte de ácidos gordos para o fígado favorece a sua oxidação, o que contribui para um aumento da neoglicogénese, enquanto a sobre-

ABORDAGEM AO TRATAMENTO DA HIPERGLICEMIA: MAIS RIGOROSO -----> MENOS RIGOROSO

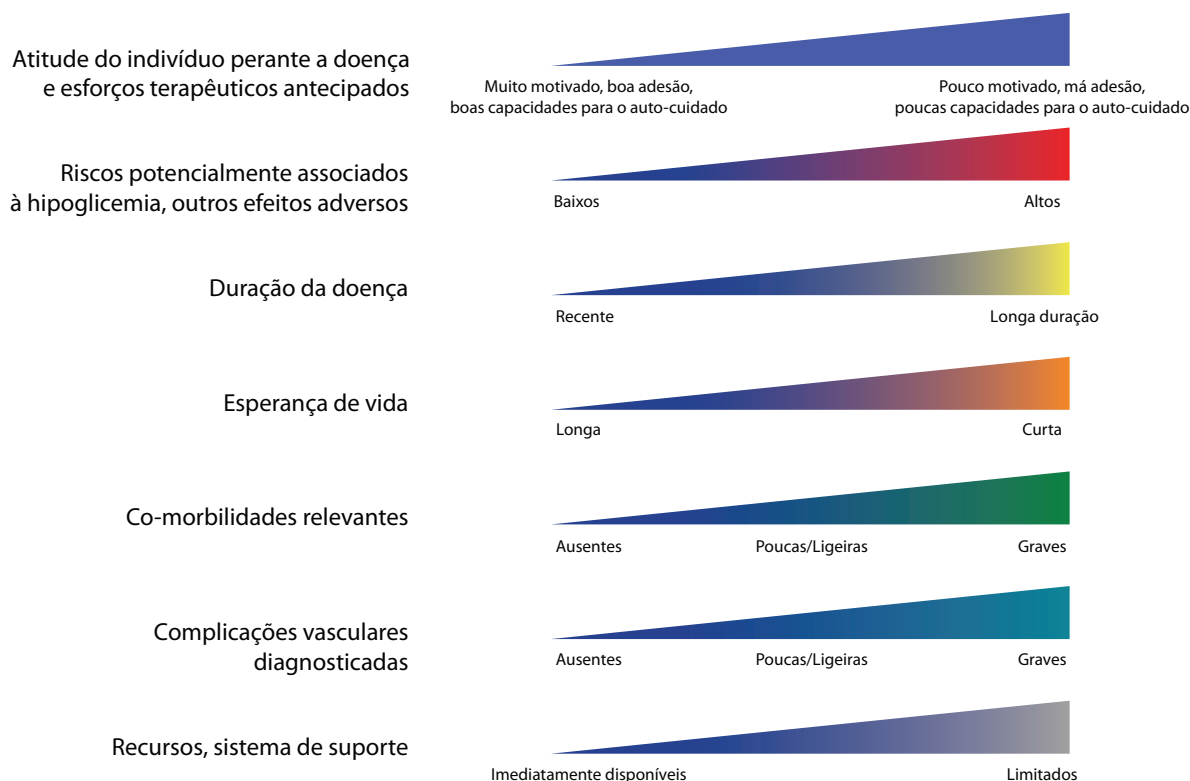


Figura I - Representação gráfica dos elementos necessários à tomada de decisão, usados para determinar os esforços apropriados para atingir alvos glicémicos. As zonas de maior preocupação relativamente a domínios específicos encontram-se representadas pela posição na rampa. Consequentemente, as características/problemas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

abundância absoluta de lípidos promove a esteatose hepática [41].

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

> TERAPÊUTICA ANTIDIABÉTICA

Alvos Glicémicos

Comentário: O aspeto inovador nesta abordagem individualizada da pessoa com diabetes traduz-se, igualmente, nos objetivos terapêuticos. Ao invés de nos nortearmos por

um objetivo terapêutico "standard" (6,5% ou 7% segundo as organizações) que, inclusivamente, era utilizado como indicador da qualidade de atendimento à pessoa com diabetes, é preconizado uma individualização desse objetivo. Para a individualização dos objetivos terapêuticos, ter-se-á que ter em conta aspetos particulares da pessoa com diabetes (grau de motivação, capacidades individuais, riscos de eventual hipoglicemia, esperança de vida, comorbilidades presentes), da história natural da doença (duração da doença, existência de complicações tardias) e do meio em que a pessoa com diabetes está inserida.

Os *Standards of Medical Care in Diabetes* da ADA recomendam a redução da HbA1c para <7,0% na maioria dos doentes para diminuir a incidência de doença microvascular [42]. Esta redução pode ser obtida com uma glicose plasmática média de aproximadamente 8,3-8,9 mmol/L (aproximadamente 150-160 mg/dL); em

condições ideais, a glicose em jejum e pré-prandial deve ser mantida em valores <7,2 mmol/L (<130 mg/dl) e a glicose pós-prandial em valores <10 mmol/L (<180 mg/dl). Os valores alvo de HbA1c mais rigorosos (por exemplo, 6,0% - 6,5%) podem ser considerados em doentes selecionados (com doença de curta duração, esperança de vida elevada, sem DCV significativa) caso possam ser atingidos sem hipoglicemia significativa ou outros efeitos adversos do tratamento [20,43]. Em contrapartida, consideram-se apropriados valores alvo de HbA1c menos restritos – nomeadamente de 7,5-8,0% ou mesmo ligeiramente superiores nos doentes com história de hipoglicemia grave, esperança de vida limitada, complicações em estágio avançado e multimorbilidades clinicamente relevantes, bem como nos doentes em que o valor alvo seja difícil de atingir apesar de formação intensiva no autotratamento, aconselhamento repetido e doses eficazes de múltiplos agentes redutores da glicose, incluindo a insulina [20,44].

Os resultados acumulados nos estudos clínicos de eventos cardiovasculares na diabetes tipo 2, anteriormente referidos, sugerem que nem todos beneficiarão com um tratamento intensivo da glicemia. Consequentemente, torna-se importante *individualizar* os alvos do tratamento [5,34-36]. Os elementos que poderão orientar o médico na escolha do valor alvo de HbA1c para um doente específico encontram-se indicados na Figura 1.

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

Opções Terapêuticas

Comentário: A base da terapêutica da diabetes tipo 2 continua a ser a intervenção sobre o estilo de vida. Nesta declaração de posição salienta-se a importância destas

medidas ao longo de toda a história natural da doença, independentemente de qual ou quais os fármacos que estejam a ser administrados. Por outro lado, também se admite que as medidas de intervenção sobre o estilo de vida possam ser aplicadas, isoladamente, em doentes altamente motivados e com descontrolo metabólico não muito marcado, antes da introdução de fármacos antidiabéticos. Esta declaração de posição é suportada por uma avaliação global dos fármacos que se encontram aprovados para tratamento da diabetes tipo 2. Contudo, em casos em que existem marcadas diferenças entre os elementos da mesma classe terapêutica, como é o caso das sulfonilureias, tal não é mencionado. Na avaliação global dos agentes antidiabéticos descritos, é com alguma frustração que damos conta da inexistência, no nosso país, de fármacos com comprovado benefício no tratamento da pessoa com diabetes tipo 2. Por fim, uma evidente falha é o facto de não se abordar o papel da cirurgia bariátrica/metabólica como arma terapêutica altamente eficaz no controlo e, em alguns casos, na reversão da diabetes tipo 2 em doentes obesos.

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

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

O aconselhamento dietético deve ser personalizado [49]. Os doentes devem ser encorajados a ingerir alimentos saudáveis que sejam consistentes com as recomendações dietéticas prevalentes na população em geral e com as preferências e cultura do indivíduo. Deve-se recomendar a preferência de alimentos com elevado teor em fibras (nomeadamente vegetais, fruta, cereais integrais e legumes), de produtos lácteos com baixo teor

de gordura e de peixe fresco. Os alimentos altamente energéticos, incluindo os alimentos ricos em gorduras saturadas, as sobremesas e *merendas* doces deverão ser ingeridos com menor frequência e em quantidades menores [50-52]. Os doentes que eventualmente percam peso e mantenham essa perda só o conseguem regra geral após vários ciclos de perdas e recuperação do peso. A equipa responsável pelos cuidados de saúde deve abster-se de julgar mas manter a persistência, revisitando e encorajando frequentemente as alterações terapêuticas dos estilos de vida, conforme se revele necessário.

Dever-se-á promover o máximo de atividade física possível, tendo como objetivo ideal um mínimo de 150 minutos/semana de atividade moderada, incluindo treino aeróbico, de resistência e de flexibilidade [53]. Nos indivíduos mais idosos e nos que apresentem dificuldades de mobilidade, todos os aumentos do nível de atividade são vantajosos, desde que toleráveis do ponto de vista cardiovascular.

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

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

controlo metabólico ao longo do tempo poderá constituir outro objetivo específico.

A metformina, uma biguanida, continua a ser o fármaco de primeira linha mais utilizado na diabetes tipo 2; o seu mecanismo de ação envolve, predominantemente, a redução da produção hepática de glicose [54,55]. Este medicamento é geralmente considerado neutro em termos de peso durante o uso crónico e não aumenta o risco de hipoglicemia. A metformina encontra-se associada a efeitos secundários iniciais a nível gastrointestinal, aconselhando-se precaução de forma a evitar o seu uso nos doentes em risco de acidose láctica (nomeadamente na insuficiência renal avançada e no alcoolismo), uma complicação rara da terapêutica. Conforme anteriormente referido, este medicamento poderá proporcionar alguns benefícios a nível cardiovascular, embora os dados dos estudos clínicos não apresentem robustez. A classe de fármacos orais mais antiga é a dos secretagogos da insulina, as sulfonilureias. Estes fármacos estimulam a libertação de insulina através do encerramento dos canais de potássio sensíveis ao ATP nas células β [56]. Embora eficazes no controlo dos níveis de glicose, o seu uso apresenta-se associado a ganhos ponderais modestos, bem como a risco de hipoglicemia (com diferenças significativas entre os vários fármacos desta classe terapêutica). O seu efeito está dependente da dose, pelo que se recomenda iniciar com doses mais baixas, fazendo titulação progressiva da dose diária. Além disso, os estudos demonstraram uma taxa de falência secundária que poderá exceder a observada com outros fármacos, atribuível a uma exacerbação da disfunção dos ilhéus [57]. Os secretagogos de ação mais curta, as meglitinidas (ou glinidas), estimulam a libertação de insulina através de mecanismos semelhantes, embora se possam associar a menos casos de hipoglicemia [58]. Estes medicamentos requerem, contudo, administrações frequentes.

As tiazolidinedionas (glitazonas) são agonistas dos receptores ativados do proliferador do peroxissoma γ [59] que melhoram a sensibilidade à insulina no músculo esquelético e tecido adiposo e reduzem a produção hepática de glicose [54,55]. Estes medicamentos não aumentam o risco de hipoglicemia e podem apresentar uma eficácia mais duradoura que as sulfonilureias e a metformina [57]. A pioglitazona exerceu aparentemente um benefício modesto sobre os eventos cardiovasculares, como resultado secundário num ensaio de grande dimensão que envolveu doentes com patologias macrovasculares [60]. Outro agente desta classe, a rosiglitazona, viu a sua comercialização suspensa devido a preocupações sobre o aumento do risco de enfarte do miocár-

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

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

a) Uso limitado os EUA/Europa. b) Não licenciado nos EUA. c) Prescrição sob fortes restrições nos EUA; suspenso do mercado na Europa. d) Não licenciado na Europa. e) Depende do tipo (análogos. Insulina humana) e dosagem. IRC, insuficiência renal crónica; CV, cardiovascular; DPP-4, dipeptidil peptidase 4; GIP, péptido insulinotrópico dependente da glicose; GLP-1, péptido 1 glucagon-like; C-HDL, colesterol das HDL; C-LDL, colesterol das LDL; PPAR, recetor ativado pelo proliferador dos peroxissomas; ProACTIVE, Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events⁶⁰; STOP-NIDDM, Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus¹³⁴; UKPDS, UK Prospective Diabetes Study²⁹⁻³³.

dio ^[61]. A pioglitazona foi recentemente associada a um possível aumento do risco de carcinoma da bexiga ^[62]. Os efeitos secundários reconhecidos das glitazonas incluem ganho ponderal, retenção de líquidos que pode provocar edema e/ou insuficiência cardíaca nos indivíduos predispostos e aumento do risco de fraturas ósseas ^[57,60].

Os fármacos centrados no sistema das incretinas foram introduzidos mais recentemente ^[63]. Os agonistas do receptor do GLP-1 injetáveis mimetizam os efeitos do GLP-1 endógeno, estimulando assim a secreção de insulina pancreática de um modo dependente da glicose, suprimem o débito de glucagon pancreático, retardam o esvaziamento gástrico e reduzem o apetite. A sua principal vantagem consiste na perda de peso, que é reduzida na maioria dos doentes mas que poderá ser significativa nalguns doentes. As náuseas e vômitos são efeitos secundários limitantes, em especial nas fases iniciais do tratamento. As preocupações relativamente a um aumento do risco de pancreatite continuam por resolver. Os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) orais potenciam as concentrações circulantes de GLP-1 e GIP ativas ^[64]. Ao contrário de outras classes de agentes antidiabéticos, estes fármacos não necessitam de titulação progressiva da dose quando da sua introdução. O seu principal efeito parece residir na regulação da secreção de insulina e de glucagon. Estes medicamentos são neutros em termos de peso corporal. Tipicamente, nenhuma das classes baseadas nas incretinas causa hipoglicemia quando utilizada individualmente.

Dois dos agentes raramente utilizados nos EUA e na Europa incluem os inibidores das α -glicosidasas (IAGs), que retardam a absorção intestinal dos hidratos de carbono ^[65] e o colesevelam, um sequestrador dos ácidos biliares cujo mecanismo de ação redutora da glicose permanece por esclarecer e cujos benefícios adicionais *major* incluem uma redução do colesterol das LDL ^[66]. Ambos têm efeitos gastrointestinais, principalmente flatulência no caso dos IAGs e obstipação com o colesevelam. O agonista da dopamina bromocriptina só se encontra autorizado nos EUA, como agente antidiabético ^[67]. O seu mecanismo de ação e papel exato não se encontram devidamente esclarecidos. O agonista da amilina, pramlintida, está tipicamente reservado para os doentes tratados com insulino terapia intensiva, geralmente na diabetes *mellitus* tipo 1; este medicamento reduz os picos pós-prandiais da glicose ao inibir a secreção de glucagon e retardar o esvaziamento gástrico ^[68].

A eficácia da redução da glicose com agentes farmacológicos não-insulínicos é considerada elevada para a metformina, as sulfonilureias, glitazonas e agonistas do

receptor do GLP-1 (redução da HbA1c de, aproximadamente, 1,0 – 1,5%) (1,69,70), e geralmente inferior para as meglitinidas, inibidores da DPP-4, IAGs, colesevelam e bromocriptina (aproximadamente 0,5 – 1,0%). Contudo, os fármacos mais antigos foram tipicamente testados em ensaios clínicos cujos doentes tinham a HbA1c mais elevada, o que por si só está associado a maiores reduções glicémicas decorrentes dos tratamentos, independentemente do tipo de terapêutica.

Nos estudos de comparação direta, todos os efeitos diferenciais observados no controlo da glicose são reduzidos. Consequentemente, as propriedades específicas dos agentes e específicas dos doentes, nomeadamente a frequência de administração, os perfis de efeitos secundários, os custos e outros benefícios, determinarão frequentemente o processo de seleção.

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

Idealmente, o princípio do uso da insulina consiste na criação de um perfil glicémico o mais normal possível sem ganhos ponderais ou hipoglicemias inaceitáveis ^[73]. Como terapêutica inicial, exceto quando o doente se encontra marcadamente hiperglicémico e/ou sintomático, adiciona-se tipicamente uma insulina “basal” ^[74]. A insulina basal proporciona uma cobertura relativamente uniforme ao longo do dia e da noite, principalmente para controlo da glicemia ao suprimir a produção hepática da glicose entre as refeições e durante o sono. Podem ser utilizadas tanto as formulações de insulinas de ação intermédia (protamina neutra Hagedorn [NPH]) ou de ação prolongada (insulina glargina [insulina humana A21Gly, B31Arg, B32Arg] ou insulina detemir [insulina humana B29Lys (ϵ -tetradecanoil), desB30]).

Estas últimas duas apresentam-se associadas a uma ocorrência de hipoglicemia noturna ligeiramente inferior (insulina glargina, insulina detemir) que com a NPH e possivelmente menor ganho ponderal (insulina detemir), mas são mais dispendiosas ^[75,76].

Convém referir que a dosagem destes análogos basais da insulina poderá diferir, tendo a maioria dos ensaios comparativos demonstrado uma necessidade média superior de unidades com insulina detemir ^[77].

Embora a maioria dos doentes com diabetes tipo 2 que requerem insulino terapia possam ser tratados com êxito com insulina basal em monoterapia, alguns, devido à diminuição

progressiva da sua capacidade de secreção de insulina, irão requerer terapêutica prandial com insulina, com insulinas de ação mais curta. Esta terapêutica é tipicamente proporcionada sob a forma de análogos da insulina rápida, insulina lispro (insulina humana B28Lys, B29Pro), insulina aspártica (insulina humana B28Asp) ou insulina glulisina (insulina humana B3Lys, B29Glu), que poderão ser administradas imediatamente antes da refeição. Estas insulinas proporcionam um melhor controlo pós-prandial da glicose que a insulina humana regular, menos dispendiosa, cujo perfil farmacocinético a torna menos atraente neste contexto.

Em condições ideais, qualquer programa de tratamento com insulina deverá ser desenhado especificamente para um dado doente, de forma a associar a administração de insulina aos seus hábitos de dieta/exercício e tendências prevalentes de glicemia, determinadas com base na automonitorização.

Os efeitos previsíveis de redução da glicemia devem ser equilibrados com a conveniência do regime, no contexto de objetivos terapêuticos individuais específicos (Figura 1).

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

PONTOS-CHAVE

- Os alvos glicémicos e as opções terapêuticas para os atingir devem ser determinados de forma individualizada.
- O programa alimentar e de atividade física, bem como a educação terapêutica da pessoa com diabetes, continuam a ser os alicerces de todos os programas de tratamento da diabetes tipo 2.
- Na ausência de contraindicações, a metformina constitui o fármaco ideal de primeira linha.
- Caso a terapêutica com metformina isolada não seja suficiente para obter o controlo metabólico desejado, o suporte científico, para uma escolha preferencial da terapêutica a seguir, é limitado. A associação terapêutica com 1-2 agentes orais ou injetáveis é considerada razoável, com o objetivo de proporcionar melhor controlo glicémico com menos efeitos secundários.
- Muitos dos doentes irão necessitar de recurso à terapêutica com insulina, isoladamente ou em as-

sociação com outros agentes, para manter o controlo glicémico adequado.

- Sempre que possível, as decisões terapêuticas deverão ser tomadas conjuntamente com o doente, focando as suas preferências, necessidades e valores.
- A redução abrangente do risco cardiovascular deverá constituir um foco principal da abordagem terapêutica pelo que a redução da HbA1c, *per se*, não constitui o objetivo final.

Estratégias de Implementação

Comentário: *Tal como em todas as diretrizes previamente publicadas, continua a assumir-se a metformina como primeiro fármaco a ser introduzido na terapêutica da diabetes tipo 2. Contudo, e à semelhança do algoritmo de 2009 da “American Association of Clinical Endocrinologists”, assume-se a possibilidade de iniciar uma terapêutica antidiabética dupla quando o descontrolo metabólico é acentuado, à data do diagnóstico. No mesmo sentido, também é assumida a necessidade de insulino-terapia, desde o início, em doentes diagnosticados com marcado descontrolo metabólico.*

Numa pessoa que tenha iniciado terapêutica com metformina e que apresente deficiente controlo metabólico, a grande dúvida consiste na escolha do segundo fármaco. Estas “guidelines” são altamente permissivas, permitindo cinco hipóteses de associação (*quatro, entretanto, para o caso português, devido à ausência dos agonistas da GLP-1*). Para a individualização do tratamento, na discussão com a pessoa com diabetes preconiza-se que a escolha tenha por base a eficácia do fármaco, o risco associado de hipoglicemia, o efeito sobre o peso corporal (particularmente importante se a pessoa apresentar pré-obesidade ou obesidade), os efeitos secundários e o seu custo.

Farmacoterapia inicial. É geralmente aceite que a metformina, quando não se encontre contraindicada e seja tolerada, constitui o primeiro fármaco preferencial e de melhor relação custo-eficácia^[42] (Figura 2 e Figuras Suplementares). É iniciada no momento, ou pouco após o diagnóstico, em especial nos doentes em que as intervenções no estilo de vida por si só não tenham atingido, ou se pressuponha que não atinjam, os valores alvo de HbA1c. Devido aos efeitos gastrointestinais frequentes, o tratamento deve ser iniciado com dose reduzida, com titulação gradual. Os doentes com uma HbA1c basal elevada (por exemplo, >9,0%) apresentam uma proba-

bilidade reduzida de atingir um valor alvo próximo do objetivo pretendido com a monoterapia. Nestas circunstâncias, poderá ser assim justificável iniciar o tratamento diretamente com uma associação de dois agentes não-insulínicos ou com a própria insulina, nestas circunstâncias [78]. Caso o doente apresente sintomas de hiperglicemia significativos e/ou apresente aumentos muito acentuados da glicemia (por exemplo, >16,7 – 19,4 mmol/l [$>300-350$ mg/dl]) ou HbA1c (por exemplo >10,0 – 12,0%), a insulino-terapia deverá ser ponderada desde o início. Este tratamento é mandatário quando se observem características catabólicas e, caso se constate a presença de corpos cetónicos, uma vez que a sua presença significa um profundo défice insulínico. É importante referir que - exceto quando se constate que seja uma diabetes do tipo 1 - logo que os sintomas apresentem melhoria, que a glicotoxicidade seja resolvida e o estado metabólico estabilizado, poderá reduzir-se a insulina de forma parcial ou total, passando a administrar agentes antidiabéticos não-insulínicos, provavelmente em associação terapêutica.

Caso a metformina não possa ser utilizada, é possível escolher outro fármaco oral, nomeadamente uma sulfonilureia/glinida, pioglitazona, ou um inibidor da DPP-4. Em situações pontuais em que o peso corporal seja considerado um aspeto essencial da terapêutica, o tratamento inicial com um agonista dos recetores do GLP-1 pode ser útil. Quando disponíveis, os fármacos menos frequentemente utilizados (IAGs, colesevelam, bromocriptina) podem ser também ponderados em doentes selecionados, embora os seus efeitos glicémicos reduzidos e os seus perfis de efeitos secundários os tornem candidatos menos atraentes. As preferências específicas dos doentes, as suas características, suscetibilidades a efeitos secundários, potencial para aumento ponderal e hipoglicemia deverão desempenhar um papel fundamental na seleção dos fármacos [20,21]. (Ver Figuras Suplementares para adaptações da Figura 2 que aborda os cenários específicos dos doentes).

Avanço para a associação terapêutica dupla. Na Figura 2 (e nas Figuras Suplementares), indicam-se sequências potenciais de titulação ascendente da terapêutica de redução da glicemia, para além da metformina. Caso a monoterapia não permita atingir/manter um valor alvo de HbA1c durante mais de 3 meses, o próximo passo será adicionar um segundo fármaco oral, um agonista dos recetores do GLP-1, ou insulina basal [5,10]. Dever-se-á sublinhar que quanto mais elevada a HbA1c, maior a probabilidade de ser necessário administrar insulina. Em média, todos os segundos agentes se encontram tipicamente associados a uma redução adicional

da HbA1c de aproximadamente 1% [70,79]. Caso não seja demonstrada qualquer redução glicémica clinicamente significativa (ou seja, “não-responder”), após avaliar a adesão, o fármaco em causa deverá ser interrompido e substituído por outro com um mecanismo de ação diferente. Dada a clara escassez de ensaios comparativos da eficácia a longo prazo, não é possível fazer recomendações uniformes sobre qual o melhor agente para associação à metformina [80]. Consequentemente, dever-se-ão ponderar quais as vantagens e desvantagens dos vários fármacos para cada doente (Quadro I). Alguns medicamentos antidiabéticos levam a um aumento ponderal. Este poder-se-á apresentar associado a agravamentos dos marcadores de resistência à insulina e a risco cardiovascular. As glitazonas poderão constituir uma exceção [57], pois o aumento ponderal associado a esta classe ocorre em associação com uma redução da resistência à insulina.

Embora não se disponha de evidências consistentes, de que os aumentos do peso corporal nos valores observados com determinadas terapêuticas se traduzam num aumento substancial do risco cardiovascular, continua a ser importante evitar aumentos ponderais desnecessários através de uma seleção otimizada do medicamento e de uma titulação da dose.

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

Avanço para a associação terapêutica tripla. Alguns estudos demonstraram as vantagens da adição de um terceiro fármaco não-insulínico à associação terapêutica com dois fármacos quando não se atinge, ou tenha deixado de atingir, o valor alvo glicémico [83-86]. Tal como seria de esperar, a resposta mais marcada é obtida ge-

ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL, CONTROLO DO PESO CORPORAL, AUMENTO DA ACTIVIDADE FÍSICA

Monoterapia farmacológica inicial

Eficácia (4HbA1c)	Metformina
Hipoglicemia	alta
Peso	baixo risco
Efeitos secundários	neutro/perda GI/ácidose láctica
Custos	baixos

Caso necessário atingir um **valor alvo de HbA1c** individualizado decorridos 3 meses, prosseguir para associação de dois fármacos (ordem não denota qualquer preferência específica)

Associações de dois fármacos^a	Eficácia (4HbA1c) Hipoglicemia Peso Efeitos secundários Custos	Metformina + Sulfonilureia^b	Metformina + Glitazona	Metformina + Inibidor DPP4	Metformina + Agonistas GLP-1	Metformina + Insulina (geralmente basal)
		alta	alta	intermédia	alta	geralmente muito alta
		risco moderado	baixo risco	baixo risco	baixo risco	risco alto
		ganho	ganho	neutro	perda	ganho
Efeitos secundários	hipoglicemia	edema, IC, Fx's	raros	GI	hipoglicemia	hipoglicemia
	baixos	variáveis	altos	altos	variáveis	variáveis

Caso necessário atingir um **valor alvo de HbA1c** individualizado decorridos 3 meses, prosseguir para associação de três fármacos (ordem não denota qualquer preferência específica)

Associações de três fármacos	Eficácia (4HbA1c) Hipoglicemia Peso Efeitos secundários Custos	Metformina + Sulfonilureia^b	Metformina + Glitazona	Metformina + Inibidor DPP4	Metformina + Agonistas GLP-1	Metformina + Insulina (geralmente basal)
		alta	alta	intermédia	alta	geralmente muito alta
		risco moderado	baixo risco	baixo risco	baixo risco	risco alto
		ganho	ganho	neutro	perda	ganho
Efeitos secundários	hipoglicemia	edema, IC, Fx's	raros	GI	hipoglicemia	hipoglicemia
	baixos	variáveis	altos	altos	variáveis	variáveis

Caso a associação terapêutica, que inclui insulina basal, não permita atingir o valor alvo de HbA1c após 3-6 meses, prosseguir para uma estratégia de insulina mais complexa, geralmente em associação com um ou dois fármacos não-insulínicos

Estratégias de insulino terapia mais complexas

Insulina^d (doses múltiplas diárias)

Legenda: **i-DPP4** - inibidor da DPP-4; **Fx** - fraturas ósseas; **GI** - gastrointestinal; **GLP-1** - agonista dos receptores da GLP-1; **IC** - insuficiência cardíaca. **a)** Ponderar o início neste estado em doentes com HbA1c muito elevada (por exemplo, >9%). **b)** Ponderar o uso de secretagogos de ação rápida, não-sulfonilureia em doentes com horários irregulares de refeições ou que desenvolvam hipoglicemia pós-prandial tardia com sulfonilureias. **c)** Ver Quadro 1 para mais efeitos adversos e riscos potenciais, na coluna "Desvantagens". **d)** Geralmente uma insulina basal (NPH, glargina, detemir) em associação com agentes não-insulínicos. **e)** Certos agentes não-insulínicos poderão ser continuados com insulina (ver texto). Consultar a Figura 3 para mais pormenores sobre os regimes. Ponderar o início neste estado caso o doente apresente hiperglicemia grave (>16.7-19.4 mmol/l [$>300-350$ mg/dL]; HbA1c >10.0-12.0%) com ou sem características catabólicas (perda de peso, cetose, etc.).

Figura 2. Terapêutica anti-hiperglicémica na diabetes tipo 2. recomendações gerais. Do topo até ao fundo da figura, sequências potenciais de terapêutica anti-hiperglicémica. Na maioria dos doentes, iniciar com alterações do estilo de vida; a metformina em monoterapia é adicionada na altura do, ou logo após o, diagnóstico (exceto quando haja contra-indicações explícitas). Caso o valor alvo de HbA1c não seja atingido decorridos 3 meses, ponderar uma de cinco opções de tratamento associado a metformina: uma sulfonilureia, glitazona, inibidor da DPP-4, agonista dos receptores da GLP-1, ou insulina basal. (A ordem do quadro é determinada pela sua introdução histórica e via de administração e não denota qualquer preferência específica). A escolha é fundamentada nas características do doente e do fármaco, com o objetivo fundamental de melhorar o controlo da glicemia e minimizar os efeitos secundários. A decisão partilhada com o doente poderá ajudar na seleção das opções terapêuticas. A figura indica fármacos frequentemente utilizados nos EUA e/ou Europa. Os secretagogos de ação rápida (meglitinidas) podem ser utilizados como substituto das sulfonilureias. Poderão ser utilizados outros fármacos não indicados (inibidores da α glucosidase, colesevelam, agonistas da dopamina, pramlintida) quando disponíveis em doentes seleccionados, embora estes apresentem eficácia reduzida e/ou efeitos secundários limitantes. Nos doentes com intolerância ao, ou contra-indicação para, tratamento com metformina, selecciona-se um fármaco inicial das outras classes indicadas e prossegue-se o tratamento em conformidade. Nestas circunstâncias, embora os ensaios publicados sejam geralmente escassos, é razoável ponderar associações de três fármacos para além da metformina. A insulina deverá ser mais eficaz que a maioria dos agentes como terapêutica de terceira linha, em especial quando a HbA1c é muito elevada (por exemplo, > 9.0%). O regime terapêutico deverá incluir uma insulina basal antes de passar a estratégias mais complexas de administração de insulina (Figura 3). A linha com setas pontilhadas no lado esquerdo da figura denota a opção de uma progressão mais rápida, de uma associação terapêutica de dois fármacos directamente para doses múltiplas diárias de insulina, nos doentes com hiperglicemia grave (por exemplo, HbA1c >10.0-12.0%).

ralmente com a insulina. De facto, uma vez que a diabetes se encontra associada a uma perda progressiva das células β , muitos doentes, em especial os que apresentam uma doença de longa duração, necessitarão eventualmente de ser transferidos para o tratamento com insulina, que deverá ser favorecida nas circunstâncias em que o grau de hiperglicemia (por exemplo $>8,5\%$) torne improvável que outro fármaco possa proporcionar benefícios suficientes [87]. Caso se tente uma associação terapêutica tripla sem inclusão de insulina, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado, e esta abordagem rapidamente abandonada caso se demonstre ser infrutífera. Dever-se-ão evitar especificamente períodos de vários meses com hiperglicemia não controlada.

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

Transição para a insulina e titulações de insulina.

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

Embora as instruções exaustivas das doses de insulina se encontrem fora do âmbito deste documento, a maioria dos doentes pode ser ensinada a proceder a titulações ascendentes da dose de insulina, com base em vários algoritmos, cada um deles envolvendo essencialmente um pequeno aumento da dose caso a hiperglicemia persista [74,76,88]. Por exemplo, a adição de 1-2 unidades (ou naqueles que já administram doses mais elevadas, aumentos de 5-10%) à dose diária, uma ou duas vezes por semana caso os níveis de glicemia em jejum se encon-

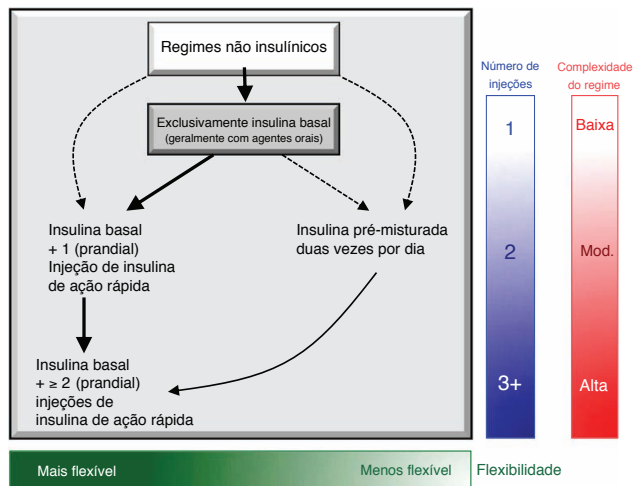


Figura 3 - Estratégias sequenciais de insulina na diabetes tipo 2. A insulina basal administrada isoladamente constitui geralmente o regime inicial ideal, numa dose de 0,1-0,2 unidades/kg de peso corporal, dependendo do grau de hiperglicemia. É geralmente prescrita em conjunto com um ou dois fármacos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

trem em valores acima do valor alvo pré-estabelecido, constitui uma abordagem razoável [89]. À medida que o alvo estiver mais próximo, os ajustamentos de dosagem deverão ser menores e ocorrer com menos frequência. Aconselha-se proceder a uma titulação descendente caso se registre alguma hipoglicemia. Durante a autotitulação, poderá ser necessário manter um contacto fre-

quente (por telefone, *e-mail*) com a equipa de saúde. Os próprios médicos poderão proceder à titulação da insulina basal, embora tal envolva um contacto com o doente mais frequente que o habitual na prática clínica de rotina. A automonitorização diária da glicemia é de importância óbvia durante esta fase. Uma vez estabilizada a dose de insulina, a frequência de monitorização deve ser alvo de revisão ^[90].

Dever-se-á ponderar a adição de uma cobertura insulínica às refeições, nos casos em que se observem picos pós-prandiais significativos da glicose (por exemplo para >10,0 mmol/l [>180 mg/dl]). Esta adição é sugerida quando a glicemia em jejum se encontra dentro dos valores alvo mas a HbA1c permanece acima do objetivo decorridos 3-6 meses de titulação de insulina basal ^[91]. O mesmo deverá aplicar-se caso se registem grandes descidas da glicemia durante a noite ou entre refeições, à medida que a dose de insulina basal for aumentada. Neste cenário, a dose de insulina basal deverá ser obviamente reduzida à medida que se inicia a administração de insulina prandial. Embora a insulina basal seja titulada primariamente em relação à glicemia em jejum, de forma em geral independentemente da dose total, os médicos deverão ter em conta que a necessidade de terapêutica prandial de insulina será previsível quando a dose diária ultrapassar $0,5 \text{ U kg}^{-1} \text{ dia}^{-1}$, em especial à medida que se aproximar de $1 \text{ U kg}^{-1} \text{ dia}^{-1}$. A administração de insulina às refeições tem por objetivo diminuir os picos de glicemia pós-prandiais, que podem ser extremos nalguns indivíduos, resultando num controlo inadequado durante o dia. Esta cobertura poderá ser proporcionada por um de dois métodos.

A cobertura prandial mais precisa e flexível é possível com a terapêutica de "basal-bólus", que envolve a adição, à insulina basal utilizada, de um análogo de insulina de ação rápida antes da refeição. Uma abordagem gradual reside na adição de insulina prandial antes da refeição responsável por picos mais elevados – tipicamente aquela que apresenta maior teor de hidratos de carbono, ou seja, regra geral o jantar ^[92]. Os benefícios glicémicos reais destes regimes mais avançados após a insulina basal são geralmente reduzidos nos doentes típicos ^[92]. Posteriormente pode ser adicionada uma terceira injeção antes de outra refeição que seja responsável pela excursão prandial, muitas vezes ao almoço ^[93]. Assim, tal como anteriormente, a individualização da terapêutica é fundamental, incorporando o grau de hiperglicemia que é necessário tratar e as capacidades globais do doente. É conveniente sublinhar que as tendências dos dados de automonitorização poderão revelar-se particularmente úteis na titulação das insuli-

nas e das suas doses, dentro destes regimes mais avançados para otimização do controlo.

Um segundo método, talvez mais conveniente mas menos adaptável, envolve insulina "pré-misturada", composta por uma combinação de uma insulina de ação intermédia com insulina regular ou com um análogo de ação rápida. Tradicionalmente, este tratamento é administrado duas vezes por dia, antes das refeições matinal e noturna. Em geral, quando comparado com a insulina basal administrada individualmente, os regimes pré-misturados tendem a reduzir a HbA1c em maior grau, embora frequentemente à custa de mais hipoglicemia e de um maior aumento ponderal ^[94]. As desvantagens incluem a incapacidade de titular o componente de ação rápida de forma independente do componente de ação prolongada, nestas formulações. Consequentemente, esta estratégia é algo inflexível mas poderá revelar-se apropriada para alguns doentes que se alimentem com regularidade e que possam ter necessidade de uma abordagem simplificada como passo seguinte após a insulina basal ^[92,93].

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

1. Todas as insulinas são eficazes na redução da glicemia e, consequentemente, da HbA1c.
2. As várias insulinas encontram-se frequentemente associadas a algum aumento ponderal e a algum risco de hipoglicemia; estes efeitos podem ser minimizados com intervenção mais incisiva sobre o estilo de vida e com recurso a insulinas e esquemas mais adaptados ao doente em questão.
3. Quanto maiores as doses e mais agressiva a titulação, menor a HbA1c, embora frequentemente acompanhada de uma maior probabilidade de efeitos adversos.
4. Regra geral, os análogos da insulina de ação prolongada reduzem a incidência de hipoglicemia noturna e os análogos de insulina de ação rápida reduzem os picos de glicemia pós-prandial, quando comparadas com as insulinas humanas correspondentes (NPH, Regular), embora não resultem em descida adicional da HbA1c clinicamente significativa.

A metformina é frequentemente mantida quando se adiciona a insulina basal, tendo os estudos clínicos realizados demonstrado a ocorrência de menor ganho ponderal quando estes dois medicamentos são utilizados conjuntamente ^[95]. Os secretagogos da insulina não parecem proporcionar reduções adicionais da HbA1c, nem prevenção da hipoglicemia ou aumentos ponderais após o tratamento com insulina ser iniciado, em especial depois da dose ser titulada e estabilizada. Quando se administra apenas insulina basal, a manutenção do

secretagogo poderá minimizar a deterioração inicial do controlo da glicemia. Os secretagogos devem ser, contudo, evitados quando se utilizam regimes de insulina prandial. As doses de glitazonas devem ser reduzidas (ou ser interrompidas) para evitar edema e aumentos ponderais excessivos, embora nalguns indivíduos com necessidade de grandes quantidades de insulina devido a resistência grave à insulina, estes sensibilizadores da insulina possam revelar-se muito úteis na redução da HbA1c e na diminuição da dose necessária de insulina [96]. Os dados relacionados com os benefícios a nível da glicemia da terapêutica baseada nas incretinas, combinada com a insulina basal têm vindo a acumular-se; a combinação com os agonistas dos recetores do GLP-1 pode revelar-se útil nalguns doentes [97,98]. Tal como salientado anteriormente, os custos destes regimes de associação terapêutica mais elaborados devem ser cuidadosamente ponderados.

> CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS

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

Idade

Comentário: A prevalência da diabetes aumenta com a idade. Portugal é um dos países da Europa com uma

pirâmide etária com maior número de idosos, representando mais de um quarto (27,1%) dos indivíduos portugueses dos 60 aos 79 anos têm diabetes. (Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita AC, Fona C, Carvalho R, Massano-Cardoso S. *First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study*. *Diabet Med*. 2010;27(8):879-81).

Estes doentes apresentam também maior fragilidade perante a hipoglicemia. Acresce ainda o facto destes doentes apresentarem menor capacidade de perceção das hipoglicemias (Matyka K, Evans M, Lomas L, Cranston I, Macdonald I, Amiel SA. *Altered hierarchy of protective response against severe hypoglycemia in normal ageing in healthy men*. *Diabetes Care*. 1997;20:135-41) com um padrão diferente de perturbação da perceção, relativamente aos diabéticos mais novos (Bremer JP, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Schmid S, Schultes B. *Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Care*. 2009;32:1513-7).

Um aspeto importante a reter num tratamento centrado nas necessidades do doente, é a perspetiva dos familiares e dos cuidadores. Neste grupo etário, o clínico deve ter em consideração as comorbilidades individuais e o estado cognitivo e funcional quando determina que níveis de glicemia devem ser acordados com o doente e/ou cuidador. Dado o elevado risco de comorbilidades associadas no idoso com diabetes, recomendamos que seja usada uma Avaliação Compreensiva Geriátrica regular para identificar a perda da capacidade funcional e o impacto das suas incapacidades; As pessoas idosas com diabetes podem ter graus variáveis de perturbações nutricionais que podem influenciar e modificar o impacto das comorbilidades: deve ser usado por rotina um instrumento de avaliação nutricional. (Sinclair A, et al. *Diabetes mellitus in older people: position statement*. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13:497-502).

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

Consequentemente, os alvos glicémicos nos idosos com patologias de longa duração e mais complicadas devem ser menos ambiciosos que os indicados para os indivíduos mais jovens e mais saudáveis [20]. Caso não seja possível atingir os níveis alvo mais baixos através de intervenções simples, uma HbA1c de <7,5-8,0% pode ser considerada aceitável e os valores poderão ter tendência para aumentar à medida que a idade avança e a au-

tonomia, o perfil cognitivo, psicológico e económico bem como quando os sistemas de suporte, sofrem um declínio.

Embora as modificações do estilo de vida possam ser implementadas com êxito em todos os grupos etários, nos idosos, a escolha de um fármaco antidiabético deve focar-se na segurança deste, tendo em especial atenção a proteção contra a hipoglicemia, a insuficiência cardíaca, a disfunção renal, as fraturas ósseas e as interações medicamentosas.

As estratégias que minimizem especificamente os riscos de hipoglicemia deverão ser preferidas. Em contrapartida, nos diabéticos mais saudáveis com uma esperança de vida prolongada, o risco de complicações vasculares aumenta ao longo do tempo. Consequentemente, dever-se-á procurar atingir alvos glicémicos mais baixos (por exemplo uma HbA1c <6,5-7,0%) e obter um controlo mais rigoroso do peso corporal, da pressão arterial e dos lípidos com o objectivo de evitar ou retardar estas complicações. A obtenção destes valores requer geralmente o uso de uma associação terapêutica, cuja instituição precoce poderá proporcionar mais hipóteses de modificar o processo patológico e preservar a qualidade de vida.

Peso Corporal

A maioria (aproximadamente 80%) dos indivíduos com diabetes tipo 2 apresenta pré-obesidade ou obesidade [102]. Nestes doentes, a intervenção intensiva sobre o estilo de vida pode melhorar a forma física, o controlo glicémico e os fatores de risco cardiovascular, com alterações relativamente pequenas do peso corporal [103]. Embora se pense que a resistência à insulina constitua o factor predominante da diabetes nos doentes obesos, estes apresentam na realidade um grau de disfunção dos ilhéus, semelhante ao observado nos doentes com menor peso corporal [37]. Consequentemente é provável que os obesos sejam mais suscetíveis de requerer polimedicação [20,104]. Embora a prática comum tenha favorecido o uso de metformina nos doentes com excesso ponderal, dada a sua neutralidade em termos de aumentos/perdas ponderais, este fármaco apresenta uma eficácia idêntica nos indivíduos normoponderais [75]. As glitazonas, em contrapartida, parecem ser mais eficazes nos doentes com IMC mais elevado, embora os ganhos ponderais associados façam delas, paradoxalmente, uma opção menos atrativa nestes casos. Os agonistas dos recetores do GLP-1 apresentam-se associados a reduções de peso [38], que nalguns doentes poderão ser substanciais. A cirurgia bariátrica constitui uma opção cada vez mais popular

na obesidade grave. A diabetes tipo 2 regride frequentemente de forma rápida após este tipo de intervenção. A maioria dos doentes é capaz de interromper alguns, ou mesmo todos, os seus medicamentos antidiabéticos, embora se desconheça qual a durabilidade deste efeito [105].

Nos doentes sem excesso ponderal, deve ser ponderada a possibilidade de diabetes auto-imune latente do adulto (LADA), uma forma lentamente progressiva da diabetes tipo 1. Estes indivíduos, embora se apresentem com hiperglicemia ligeira que responde aos antidiabéticos orais, geralmente desenvolvem hiperglicemia mais grave e necessitam de insulino-terapia intensiva [106]. A determinação dos títulos dos autoanticorpos associados aos ilhéus (por exemplo, anti-GAD) pode ajudar na identificação, encorajando uma transição mais rápida para a insulino-terapia.

Diferenças no Género/Raciais/Étnicas/Genéticas

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

Comorbilidades

Doença coronária. Dada a frequência com que os doentes com diabetes tipo 2 desenvolvem aterosclerose, considera-se importante a otimização de estratégias de tratamento dos doentes já diagnosticados, ou em alto risco de desenvolver doença das artérias coronárias (DAC). Uma vez que a hipoglicemia pode exacerbar a

isquemia do miocárdio, e causar disritmias ^[111], os medicamentos que podem predispor os doentes para este efeito adverso devem ser, se possível, evitados.

Contudo, caso seja necessário atingir os níveis alvo glicémicos, os doentes deverão ser instruídos sobre a forma de minimizar os riscos. Tendo em vista os possíveis efeitos sobre os canais de potássio a nível do coração, tem sido considerada a hipótese de algumas sulfonilureias agravarem a isquemia do miocárdio através de mecanismos que pré-determinam a ocorrência de isquemia ^[112]; não foi no entanto ainda comprovada a verdadeira relevância clínica deste pressuposto.

A metformina pode ter alguns benefícios cardiovasculares e deveria ser um fármaco útil no contexto da DAC, não fossem as contraindicações potenciais ^[32]. Num estudo único, a pioglitazona demonstrou reduzir moderadamente os eventos cardiovasculares *major* em doentes com doença macrovascular já estabelecida. Pode por essa razão ser utilizada, exceto em presença de insuficiência cardíaca ^[60]. Em relatórios muito preliminares, a terapêutica com agonistas dos recetores do GLP-1 e com inibidores da DPP-4 tem-se revelado associada a melhorias dos fatores de risco e do próprio risco cardiovascular, não existindo, contudo, dados de longo prazo relacionados com os resultados clínicos ^[113]. São muito poucos os dados sugestivos de que os IAGs ^[114] e a bromocriptina ^[115] possam reduzir os eventos cardiovasculares.

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

Doença renal crónica. A doença renal é altamente prevalente na diabetes tipo 2, e a insuficiência renal funcional moderada a grave (TFG <60 ml/min) ocorre em cerca de 20-30% dos doentes ^[121,122]. O indivíduo com insuficiência renal progressiva encontra-se em maior risco de hipoglicemia que é multifatorial.

A insulina e, em certa medida, as incretinas, são eliminadas mais lentamente, tal como os fármacos antidiabéticos com excreção renal. Por esta razão, poderá ser

necessária uma redução da dose, com observação das contraindicações e avaliação cuidadosa das consequências (hipoglicemia, retenção de líquidos, etc.).

As normas orientadoras da prescrição atualmente vigentes nos EUA advertem contra o uso de metformina em doentes com uma creatinina sérica >133 mmol/l (>1,5 mg/dl) nos homens ou 124 mmol/l (>1,4 mg/dl) nas mulheres. A metformina é eliminada por via renal e têm sido descritos casos de acidose láctica em doentes com insuficiência renal ^[123].

Discute-se presentemente, contudo, se estes limiares não serão excessivamente restritivos e se os doentes com insuficiência renal ligeira a moderada poderiam obter mais benefícios que desvantagens com o uso de metformina ^[124,125]. No Reino Unido, as normas orientadoras do *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) são menos restritivas e mais fundamentadas na evidência que as utilizadas nos EUA permitindo, regra geral, a utilização de metformina em doentes com TFG até 30 ml/min, e recomendando a redução da dose para valores abaixo de 45 ml/min ^[14].

Considerando os valores estimados das TFG, que são hoje em dia amplamente notificados, estas normas orientadoras parecem ser muito razoáveis. A maioria dos secretagogos da insulina sofrem uma depuração renal significativa (as exceções são a repaglinida e nateglinida) sendo o risco de hipoglicemia, consequentemente, mais elevado nos doentes com insuficiência renal crónica (IRC). Na maioria destes agentes, é fundamental uma precaução extrema nos graus mais elevados de insuficiência renal. A glibenclámidia, que apresenta uma duração de ação prolongada e metabolitos ativos, deve ser especificamente evitada neste grupo. A pioglitazona não é eliminada por via renal e, consequentemente, não se consideram restrições para o seu uso na IRC. A retenção de líquidos pode constituir, contudo, um problema. Entre os inibidores da DPP-4, a sitagliptina, vildagliptina e saxagliptina partilham uma eliminação renal proeminente. Perante uma situação de IRC avançada, torna-se necessária uma redução da dose. A exceção é a linaagliptina, que é predominantemente eliminada por via entero-hepática. O agonista do recetor do GLP-1, exenatido, encontra-se contraindicado na IRC graus 4 e 5 (TFG <30 ml/min), por ser eliminado por via renal. A segurança do liraglutido não se encontra devidamente estabelecida na IRC, embora os estudos de farmacocinética realizados sugiram que os níveis de fármaco não são afetados, dado que a sua depuração não requer função renal.

A insuficiência renal grave encontra-se associada a uma eliminação mais lenta de todas as insulinas. As doses de-

verão ser, conseqüentemente, tituladas de forma cuidadosa, com noção do potencial para perfis de acção mais prolongados.

Disfunção hepática. Os indivíduos com diabetes tipo 2 apresentam com frequência esteatose hepática e outros tipos de patologia hepática [126]. Há indícios preliminares de que os doentes com fígado gordo poderão beneficiar do tratamento com pioglitazona [45,127,128]. Este medicamento não deverá ser utilizado num indivíduo com patologia hepática ativa ou com níveis de alanina aminotransferase (ALT) 2,5 vezes acima do limite superior do normal. Nos doentes com esteatose mas com alterações mais ligeiras dos testes de função hepática, este sensibilizador da insulina poderá revelar-se vantajoso. As sulfonilureias raramente causam alterações dos testes de função hepática, mas não se encontram especificamente contraindicadas. As meglitinidas podem ser igualmente utilizadas.

Caso a doença hepática seja grave, os secretagogos devem ser evitados devido ao risco aumentado de hipoglicemia. Nos doentes com patologia hepática ligeira, os fármacos à base de incretina podem ser prescritos, exceto em caso de história concomitante de pancreatite. Não existem restrições à utilização de insulina em doentes com insuficiência hepática constituindo, na realidade, a opção ideal nos doentes com patologias em estádios avançados.

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

No estudo ACCORD, a frequência de hipoglicemias, tanto *minor* como *major*, foi elevada nos doentes submetidos a tratamento intensivo – três vezes superior à associada ao tratamento convencional [129]. Continua por esclarecer, contudo, se a hipoglicemia é mais perigosa nos doentes idosos e se ocorre com uma frequência consistentemente superior à medida que os alvos glicémicos são reduzidos. A hipoglicemia pode conduzir a disritmias, mas também pode provocar acidentes e quedas (que são tendencialmente mais perigosas nos idosos) [132], tonturas (e, eventualmente, com quedas), confusão (que pode levar a erros de administração de outras terapêuticas), ou infeção (com aspiração de secreções durante o sono, conduzindo a pneumonia). É possível que a hipoglicemia seja sistematicamente subnotificada como causa de

morte, pelo que a sua verdadeira incidência poderá ser maior. Talvez de modo igualmente importante, as conseqüências adicionais de episódios frequentes de hipoglicemia incluem incapacidade laboral e diminuição da autoconfiança do doente (bem como da sua família e dos seus prestadores de cuidados) quanto à sua capacidade de independência. Conseqüentemente, nos indivíduos em risco, a seleção dos fármacos deverá favorecer os agentes que não precipitem tais eventos e, regra geral, os valores alvo da glicemia deverão ser moderados.

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

> DIREÇÕES FUTURAS/NECESSIDADES DE INVESTIGAÇÃO

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

colhas medicamentosas. À medida que são introduzidos no mercado novos medicamentos na farmacopeia da diabetes tipo 2, os seus benefícios e segurança deverão ser demonstrados em estudos clínicos *versus* as melhores terapêuticas atualmente disponíveis, cuja dimensão e duração sejam suficientes para proporcionar dados significativos sobre resultados finais igualmente significativos. Sabemos, contudo, que as comparações diretas de todas as associações terapêuticas e permutações possíveis serão impraticáveis ^[133]. A escolha informada e a perícia de clínicos experientes serão sempre necessárias. <

BIBLIOGRAFIA

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

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

- and lipid levels in type 2 diabetes: the clinical evidence. *Diabetes Obes Metab.* 2010; 12: 384–392.
67. DeFronzo RA. Bromocriptine: a sympatholytic, D2- dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011; 34: 789–794.
 68. Singh-Franco D, Robles G, Gazze D. Pramlintide acetate injection for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2007; 29: 535–562.
 69. Peters A. Incretin-based therapies: review of current clinical trial data. *Am J Med.* 2010; 123: S28–S37.
 70. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med.* 2011; 154: 602–613.
 71. Jabbour S. Primary care physicians and insulin initiation: multiple barriers, lack of knowledge or both? *Int J Clin Pract.* 2008; 62: 845–847.
 72. Bergenstal RM, Johnson M, Powers MA et al. Adjust to target in type 2 diabetes: comparison of a simple algorithm with carbohydrate counting for adjustment of mealtime insulin glulisine. *Diabetes Care.* 2008; 31: 1305–1310.
 73. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia.* 2002; 45: 937–948.
 74. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1736–1747.
 75. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29: 1269–1274.
 76. Riddle MC. The Treat-to-Target Trial and related studies. *Endocr Pract.* 2006; 12(Suppl 1): 71–79.
 77. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2008; 51: 408–416.
 78. Simonson GD, Cuddihy RM, Reader D, Bergenstal RM. International Diabetes Center treatment of type 2 diabetes glucose algorithm. *Diabetes Management.* 2011; 1: 175–189.
 79. Gross JL, Kramer CK, Leitao CB et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2011; 154: 672–679.
 80. Karagiannis T, Paschos P, Paletas P, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012; 344: e1369.
 81. Cryer PE. Severe iatrogenic hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007; 3: 4–5.
 82. Loke YK, Kwok CS, Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and metaanalysis of observational studies. *BMJ.* 2011; 342: d1309.
 83. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care.* 2005; 28: 1083–1091.
 84. Zinman B, Gerich J, Buse JB et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care.* 2009; 32: 1224–1230.
 85. Roberts VL, Stewart J, Issa M, Lake B, Melis R. Triple therapy with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin and a thiazolidinedione: results of a 30-week, randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group study. *Clin Ther.* 2005; 27: 1535–1547.
 86. Bell DS, Dharmalingam M, Kumar S, Sawakhande RB. Triple oral fixed-dose diabetes polypill versus insulin plus metformin efficacy demonstration study in the treatment of advanced type 2 diabetes (TriED study-II). *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13: 800–805.
 87. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart JA, Soltés-Rak E, Dailley G. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naive patients. *Diabetes Care.* 2006; 29: 554–559.
 88. Yki-Jarvinen H, Juurinen L, Alvarsson M et al. Initiate Insulin by Aggressive Titration and Education (INITIATE): a randomized study to compare initiation of insulin combination therapy in type 2 diabetic patients individually and in groups. *Diabetes Care.* 2007; 30: 1364–1369.
 89. Davies M, Storms F, Shutler S, Bianchi-Biscay M, Gomis R. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care.* 2005; 28: 1282–1288.
 90. Garber AJ. The importance of titrating starting insulin regimens in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2009; 11(Suppl 5): 10–13.
 91. Owens DR, Luzio SD, Sert-Langeron C, Riddle MC. Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month 'proof-of-concept' study. *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13: 1020–1027.
 92. Davidson MB, Raskin P, Tanenberg RJ, Vlainic A, Hollander P. A stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and basal insulin treatment failure. *Endocr Pract.* 2011; 17: 395–403.
 93. Raccach D. Options for the intensification of insulin therapy when basal insulin is not enough in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2008; 10(Suppl 2): 76–82.
 94. Ilag LL, Kerr L, Malone JK, Tan MH. Prandial premixed insulin analogue regimens versus basal insulin analogue regimens in the management of type 2 diabetes: an evidence-based comparison. *Clin Ther.* 2007; 29: 1254–1270.
 95. Aviles-Santa L, Sinding J, Raskin P. Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999; 131: 182–188.
 96. Strowig SM, Raskin P. Combination therapy using metformin or thiazolidinediones and insulin in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2005; 7: 633–641.
 97. Buse JB. Type 2 diabetes mellitus in 2010: individualizing treatment targets in diabetes care. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7: 67–68.
 98. Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Jarvinen H et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2

- diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2010; 12: 167–177.
99. Del Prato S, Heine RJ, Keilson L, Guitard C, Shen SG, Emmons RP. Treatment of patients over 64 years of age with type 2 diabetes: experience from nateglinide pooled database retrospective analysis. *Diabetes Care.* 2003; 26: 2075–2080.
 100. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet.* 2006; 368: 29–36.
 101. Nelson JM, Dufraux K, Cook PF. The relationship between glyce-mic control and falls in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55: 2041–2044.
 102. Sluik D, Boeing H, Montonen J et al. Associations between general and abdominal adiposity and mortality in individuals with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol.* 2011; 174: 22–34.
 103. Unick JL, Beavers D, Jakicic JM et al. Effectiveness of lifestyle in-terventions for individuals with severe obesity and type 2 diabe-tes: results from the Look AHEAD trial. *Diabetes Care.* 2011; 34: 2152–2157.
 104. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2005; 65: 385–411.
 105. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and metaanalysis. *Am J Med.* 2009; 122: 248–256, e5.
 106. Davis TM, Wright AD, Mehta ZM et al. Islet autoantibodies in clini-cally diagnosed type 2 diabetes: prevalence and relationship with metabolic control (UKPDS 70). *Diabetologia.* 2005; 48: 695–702.
 107. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heyms-field SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 427–436.
 108. Chen KW, Boyko EJ, Bergstrom RW et al. Earlier appearance of im-paired insulin secretion than of visceral adiposity in the pathoge-nesis of NIDDM. 5-Year follow-up of initially nondiabetic Japanese-American men. *Diabetes Care.* 1995; 18: 747–753.
 109. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabe-tologia.* 2003; 46: 3–19.
 110. Malecki MT, Mlynarski W. Monogenic diabetes: implications for therapy of rare types of disease. *Diabetes Obes Metab.* 2008; 10: 607–616.
 111. Nordin C. The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia.* 2010; 53: 1552–1561.
 112. Riveline JP, Danchin N, Ledru F, Varroud-Vial M, Charpentier G. Sulfonylureas and cardiovascular effects: from experimental data to clinical use. Available data in humans and clinical applications. *Diabetes Metab.* 2003; 29: 207–222.
 113. Sulistio M, Carothers C, Mangat M, Lujan M, Oliveros R, Chilton R. GLP-1 agonist-based therapies: an emerging new class of antidia-betic drug with potential cardioprotective effects. *Curr Atheroscler Rep.* 2009; 11: 93–99.
 114. Hanefeld M, Schaper F. Acarbose: oral anti-diabetes drug with ad-ditional cardiovascular benefits. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008; 6: 153–163.
 115. Gaziano JM, Cincotta AH, O'Connor CM, Ezrokhi M, Rutty D, Ma ZJ et al. Randomized clinical trial of quick-release bromocriptine among patients with type 2 diabetes on overall safety and cardio-vascular outcomes. *Diabetes Care.* 2010; 33: 1503–1508.
 116. Masoudi FA, Inzucchi SE. Diabetes mellitus and heart failure: epide-miology, mechanisms, and pharmacotherapy. *Am J Cardiol.* 2007; 99: 113B–132B.
 117. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and car-diovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet.* 2007; 370: 1129–1136.
 118. Chaggar PS, Shaw SM, Williams SG. Review article: thiazolidinedio-nes and heart failure. *Diab Vasc Dis Res.* 2009; 6: 146–152.
 119. Tahrani AA, Varughese GI, Scarpello JH, Hanna FW. Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contrain-dicated? *BMJ.* 2007; 335: 508–512.
 120. Inzucchi SE, McGuire DK. New drugs for the treatment of diabetes: part II: incretin-based therapy and beyond. *Circulation.* 2008; 117: 574–584.
 121. Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. *Diabetes Care.* 2011; 34: 1329–1336.
 122. Koro CE, Lee BH, Bowlin SJ. Antidiabetic medication use and preva-lence of chronic kidney disease among patients with type 2 dia-betes mellitus in the United States. *Clin Ther.* 2009; 31: 2608–2617.
 123. Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health—is metformin a case in point? *Diabetologia.* 2005; 48: 2454–2459.
 124. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care.* 2011; 34: 1431–1437.
 125. Nye HJ, Herrington WG. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin Pract.* 2011; 118: c380–c383.
 126. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis.* 2007; 11: 1–16, vii.
 127. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Metaanalysis: natu-ral history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diag-nostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med.* 2011; 43: 617–649.
 128. Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, van Waesberghe JH, Dia-mant M, Heine RJ. Incretin mimetics as a novel therapeutic option for hepatic steatosis. *Liver Int.* 2006; 26: 1015–1017.
 129. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S et al. Long-term effects of inten-sive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med.* 2011; 364: 818–828.
 130. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM et al. The association be-tween symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ.* 2010; 340: b4909.
 131. Riddle MC. Counterpoint: intensive glucose control and mortality in ACCORD—still looking for clues. *Diabetes Care.* 2010; 33: 2722–2724.
 132. Berlie HD, Garwood CL. Diabetes medications related to an in-creased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. *Ann Pharmacother.* 2010; 44: 712–717.
 133. Rodbard D. The combinatorics of medications precludes evidence-based algorithms for therapy. *Diabetologia.* 2010; 53: 2456–2457.
 134. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA.* 2003; 290: 486–494.