

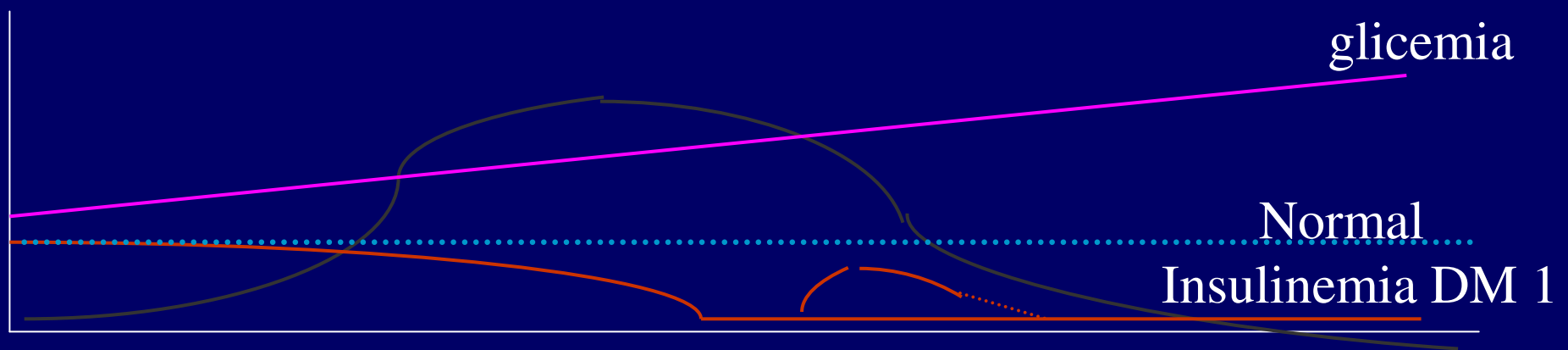
DIRETRIZES ATUAIS PARA O TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS



**Simão Augusto Lottenberg
Disciplina de Endocrinologia
Faculdade de Medicina da USP**

DIABETES MELLITUS: DEFINIÇÃO

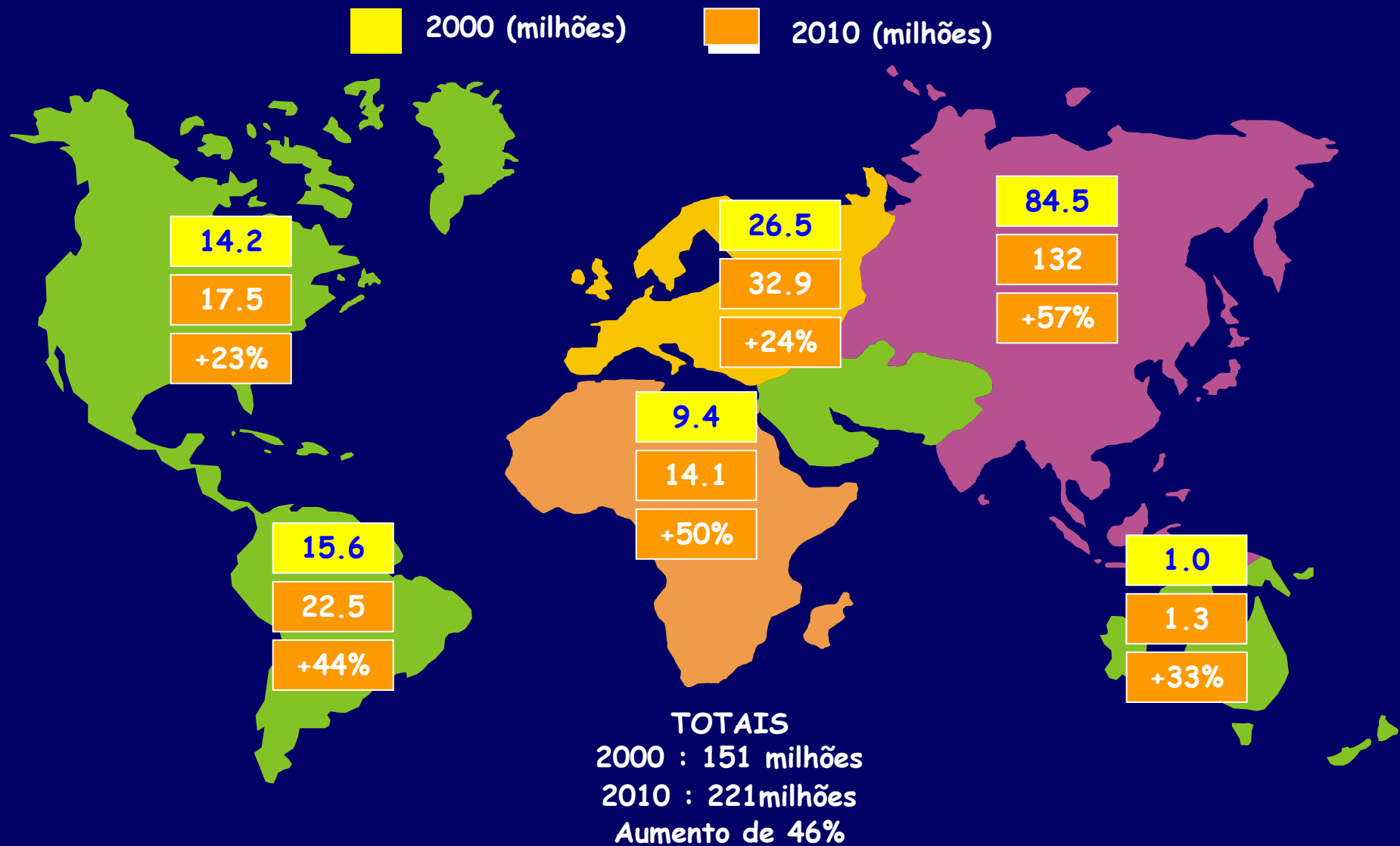
Síndrome caracterizada por HIPERGLICEMIA CRÔNICA, com distúrbios no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas



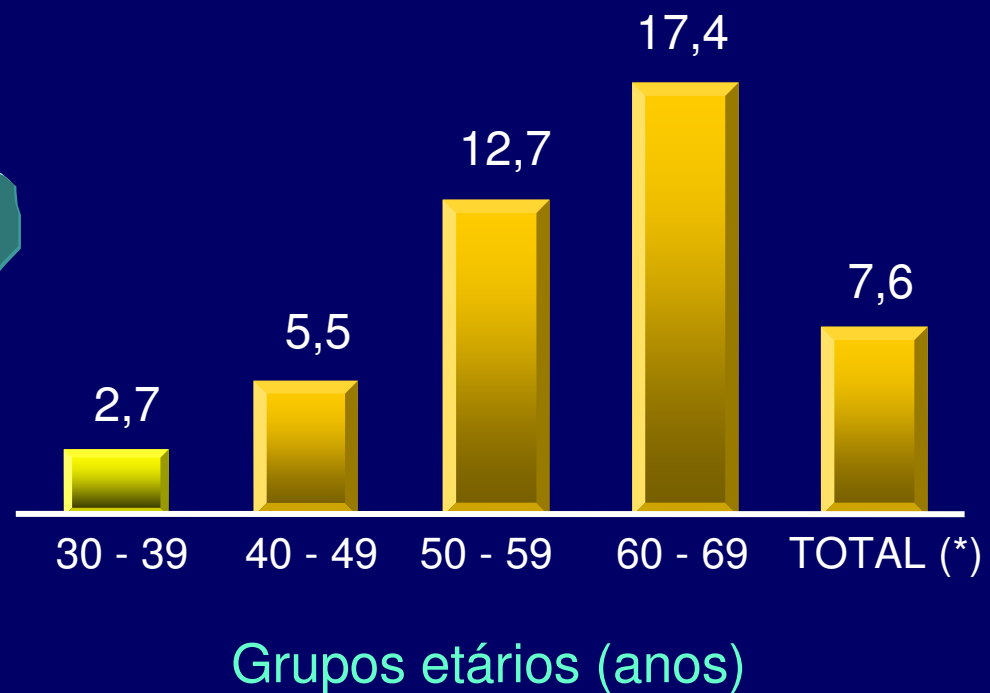
DIABETES MELLITUS: HISTÓRICO

- **Origem do termo “Diabetes”:** Grécia Antiga
- **1000 AC:** múmias egípcias com indícios de DM
- **400 AC, Índia, Charak e Surust:** identificação de alterações bioquímicas na urina de diabéticos
- **1921, Frederick Banting e Charles Best:** insulina
- **1922, 1ª criança com DM tratada com insulina**³

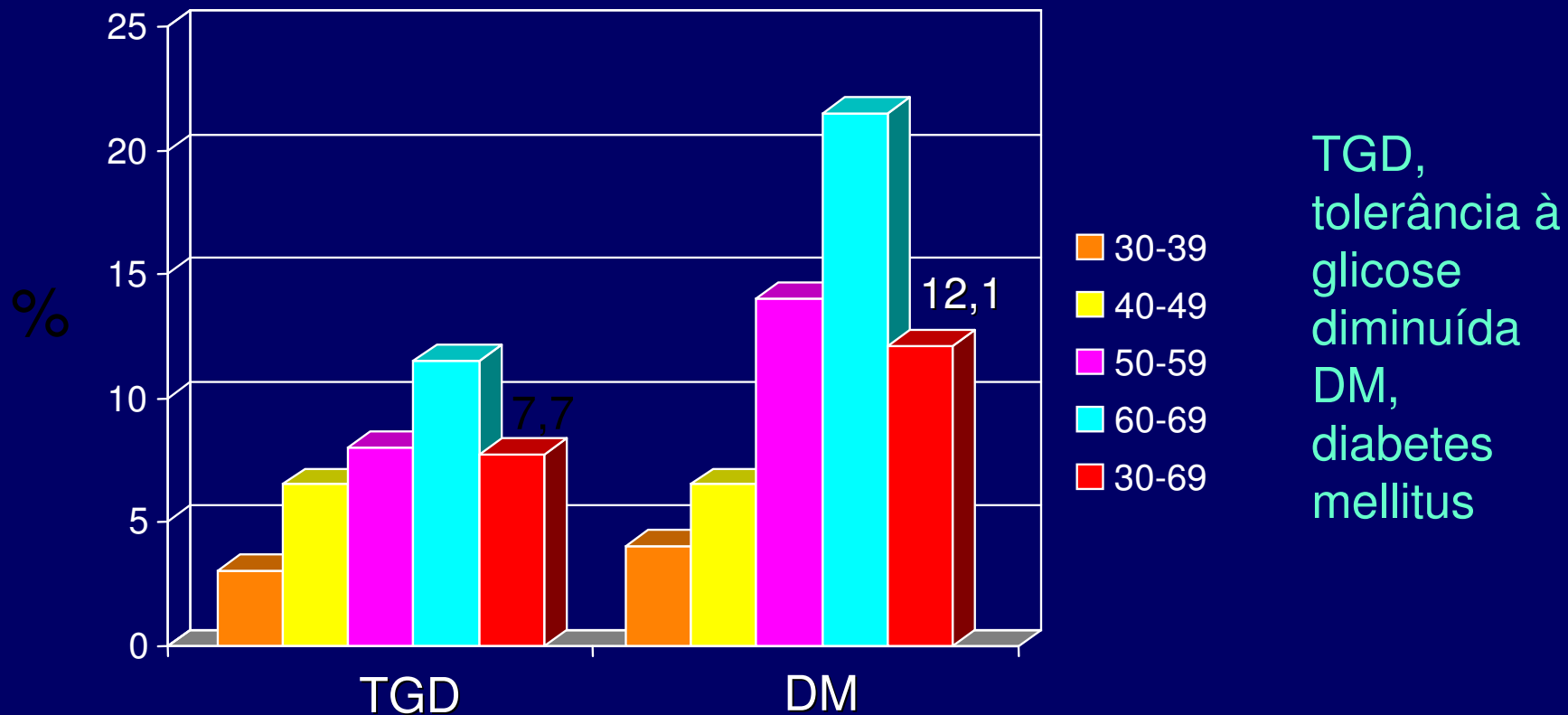
A Epidemia de Diabetes



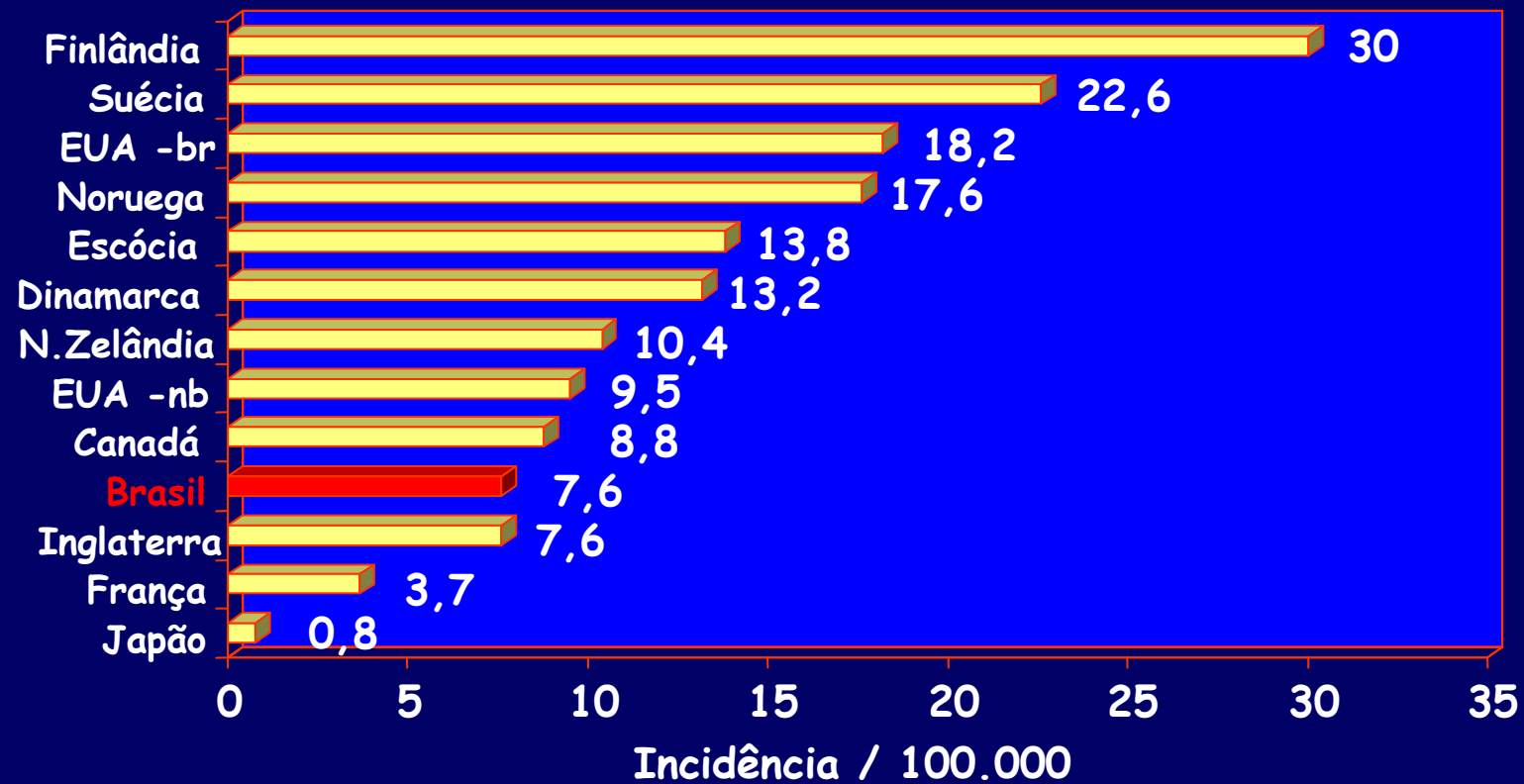
ESTUDO MULTICÊNTRICO DE PREVALÊNCIA DM TIPO 2 NO BRASIL



ESTUDO DE PREVALÊNCIA DE DIABETES EM RIBEIRÃO PRETO, SP, 1999



DM 1 Incidência

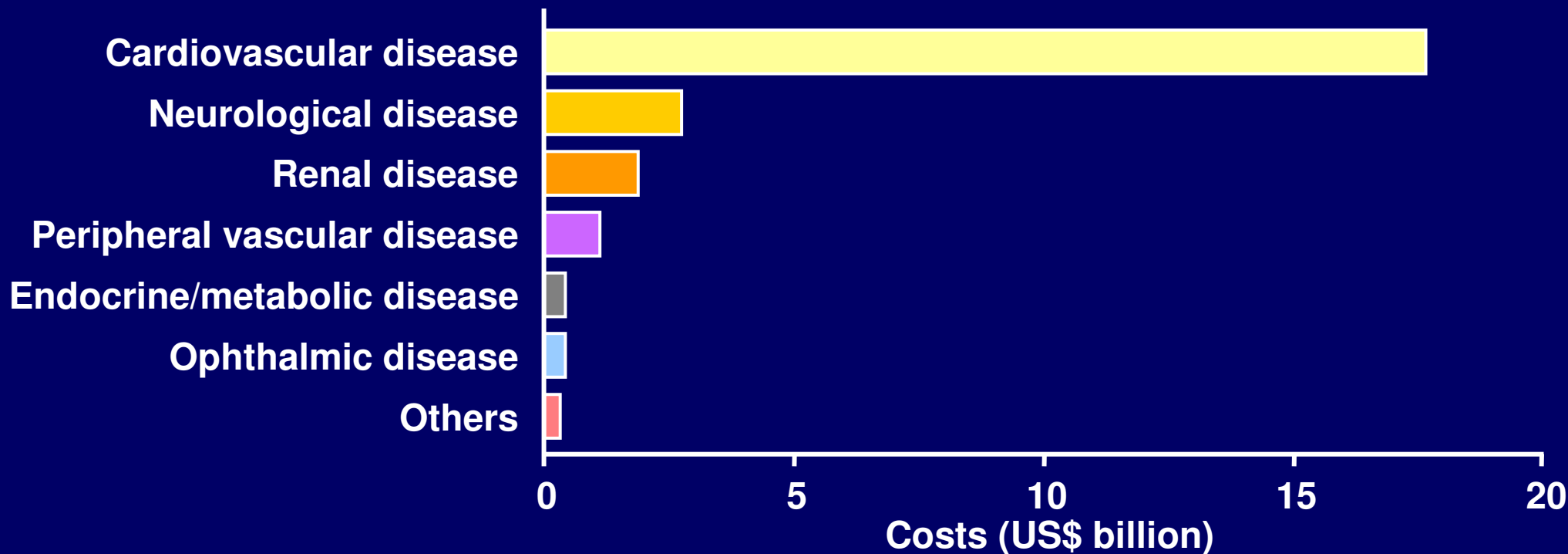


Prevalência no Brasil = 0,1%

Corresponde à aproximadamente 10% dos portadores de DM

CUSTOS DO DIABETES

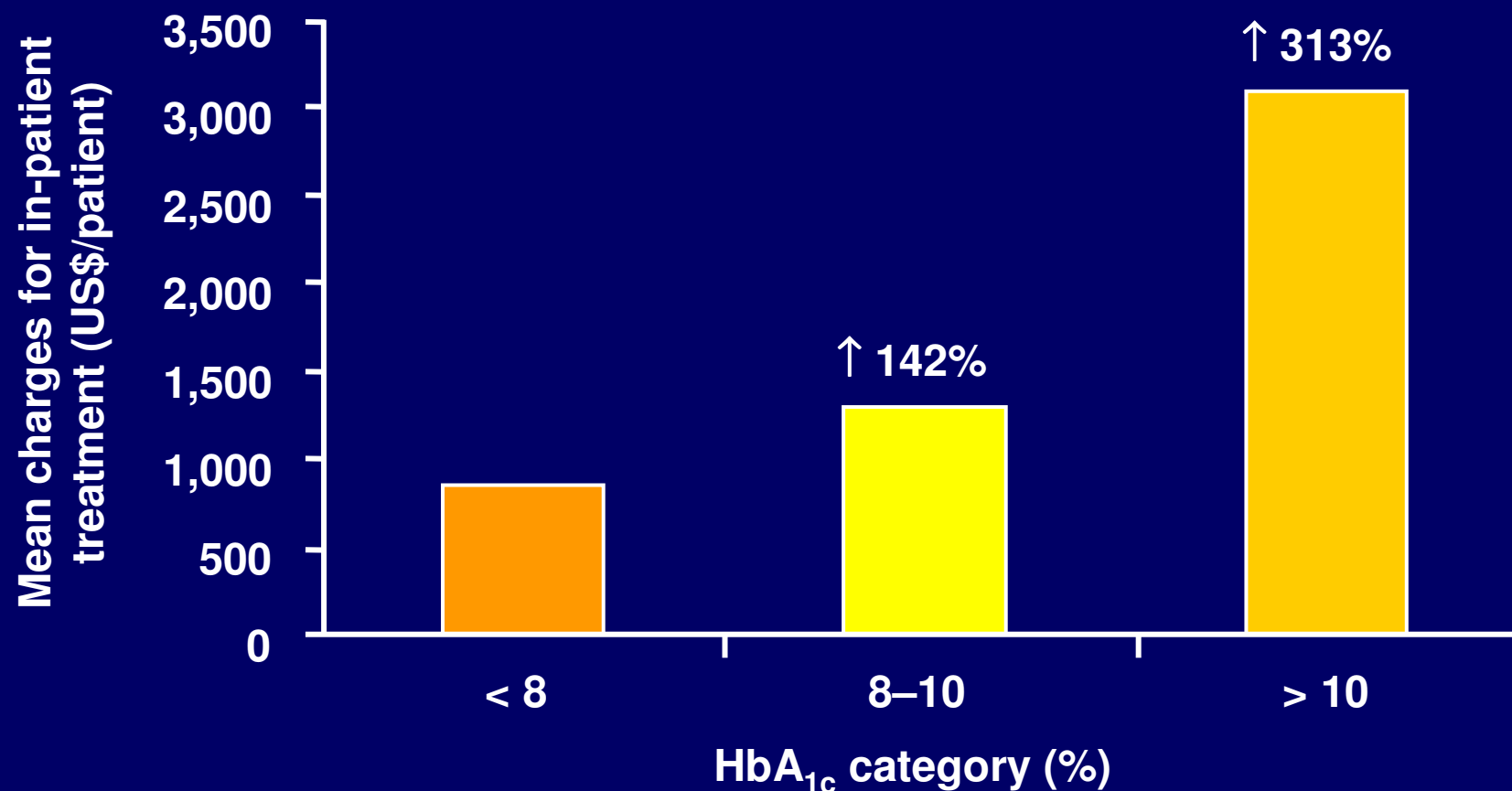
Costs of treating diabetic complications in the US



- \$91.8 billion direct medical expenditure attributable to diabetes in the US¹
- Costs for a person in the US with diabetes are more than two times those for someone without diabetes¹

¹American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2003; 26:917–932.

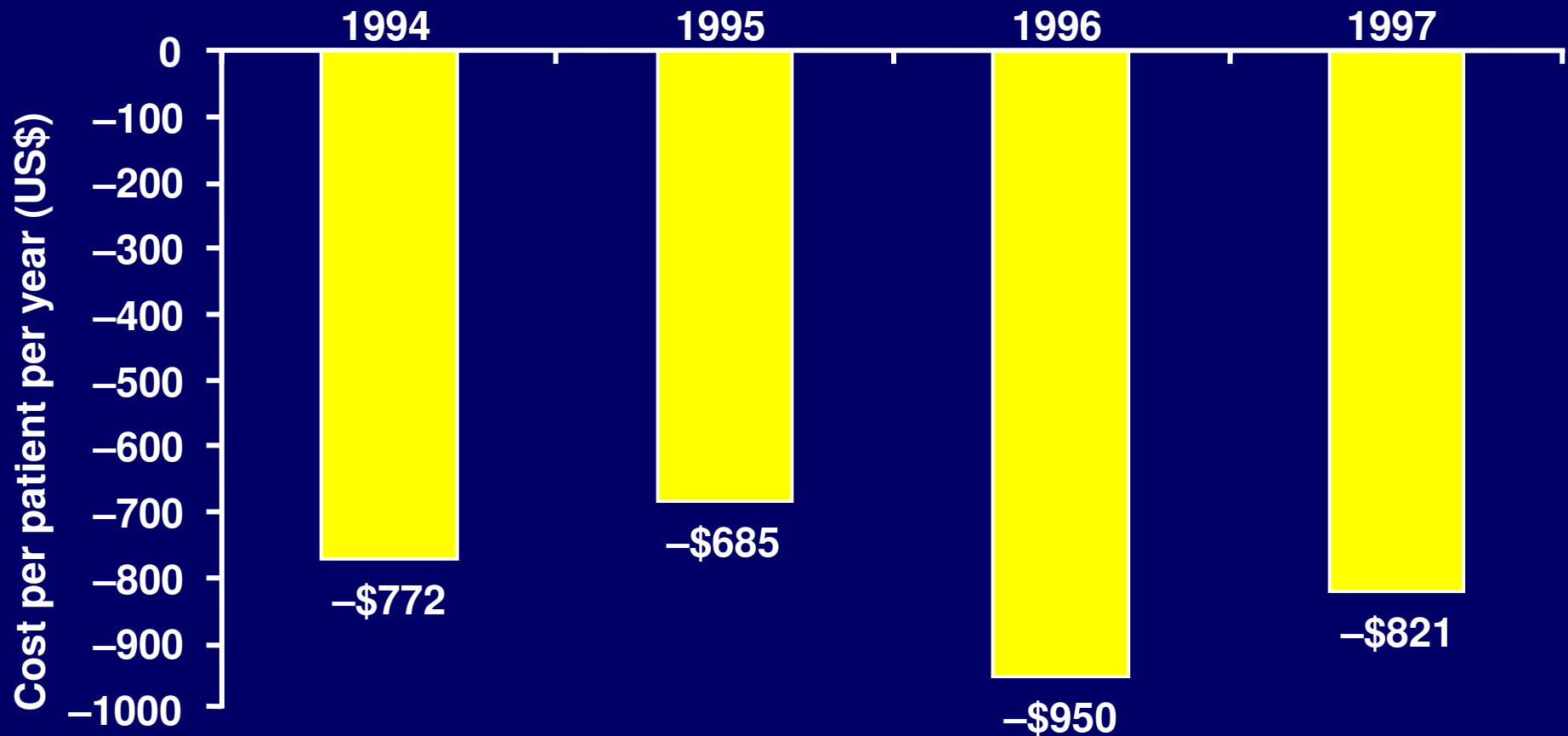
RELACAO DO CUSTO COM HbA1C



Adapted from Menzin J, et al. *Diabetes Care* 2001; 24:51-55.

ECONOMIA ASSOCIADA COM O BOM CONTROLE GLICEMICO

Mean reduction in diabetes-related costs for improved vs. unimproved type 2 diabetes patients



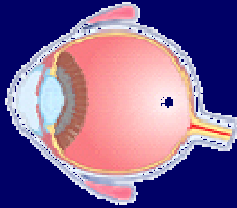
Patients whose HbA_{1c} decreased $\geq 1\%$ between 1992 and 1993 and sustained the decline through 1994 were considered to be improved (n = 732); all others were classified as unimproved (n = 4,012)

Adapted from Wagner EH, *et al.* *JAMA* 2001; 285:182–189.

Diabetes is NOT a mild disease

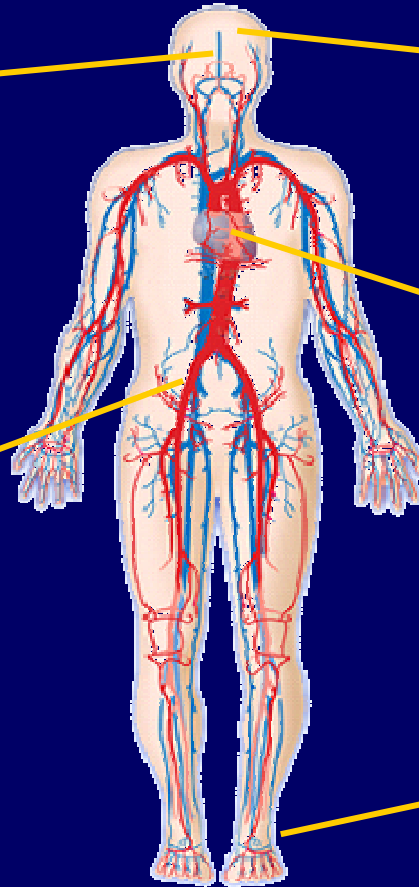
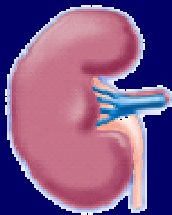
Diabetic retinopathy

Leading cause of blindness in working-age adults¹



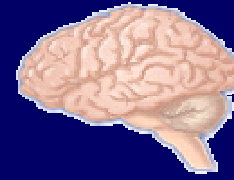
Diabetic nephropathy

Leading cause of end-stage renal disease²



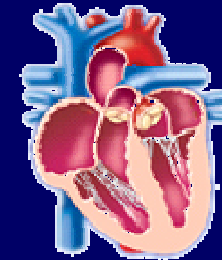
Stroke

2- to 4-fold increase in cardiovascular mortality and stroke³



Cardiovascular disease

8/10 diabetic patients die from CV events⁴



Diabetic neuropathy

Leading cause of non-traumatic lower extremity amputations⁵

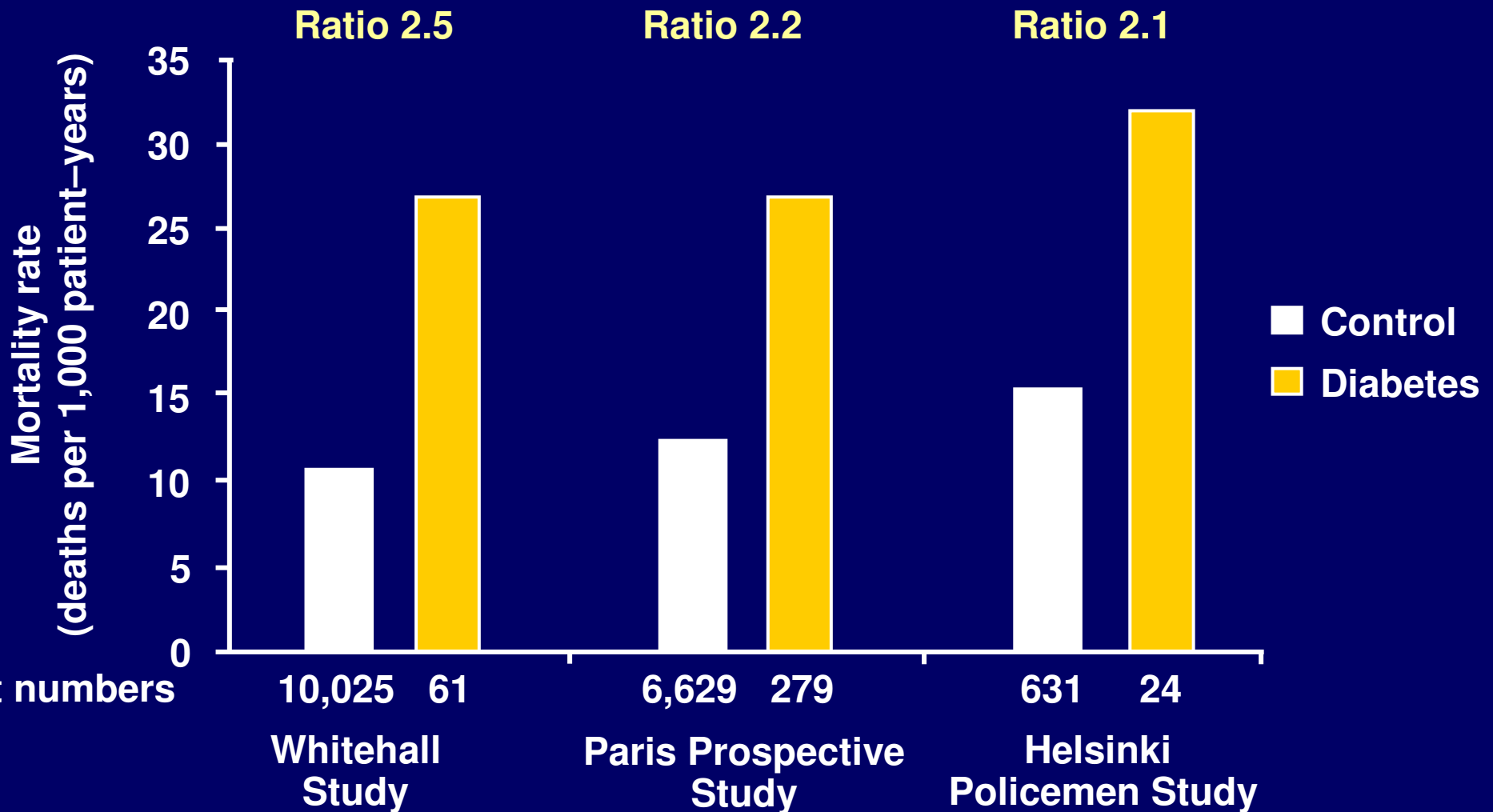


¹Fong DS, et al. *Diabetes Care* 2003; 26(Suppl. 1):S99–S102. ²Molitch ME, et al. *Diabetes Care* 2003; 26(Suppl. 1):S94–S98.

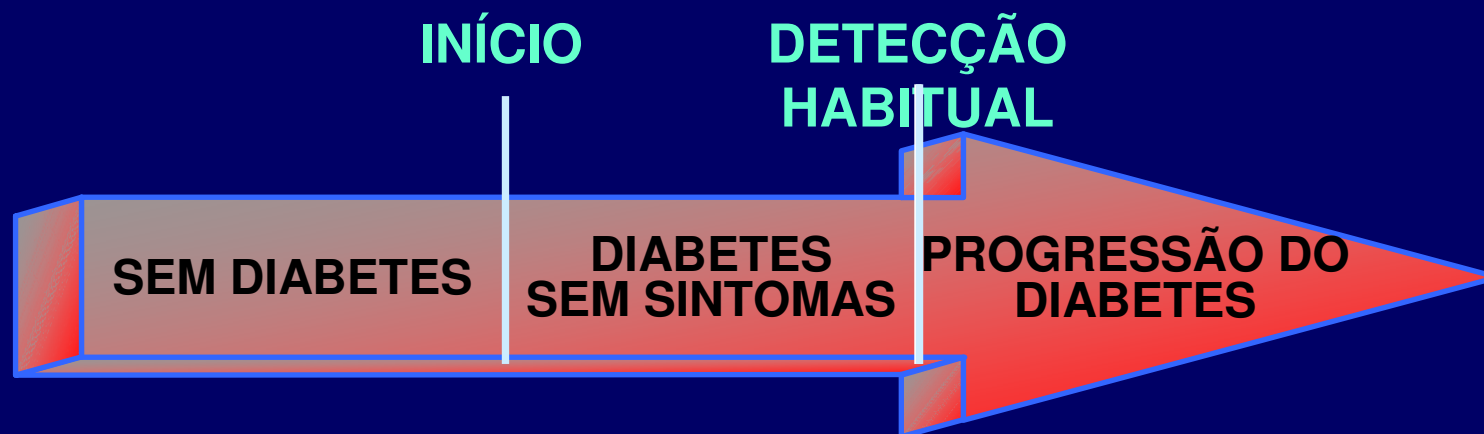
³Kannel WB, et al. *Am Heart J* 1990; 120:672–676. ⁴Gray RP & Yudkin JS. In *Textbook of Diabetes* 1997.

⁵Mayfield JA, et al. *Diabetes Care* 2003; 26(Suppl. 1):S78–S79.

Mortality rate is twice as great in patients with diabetes

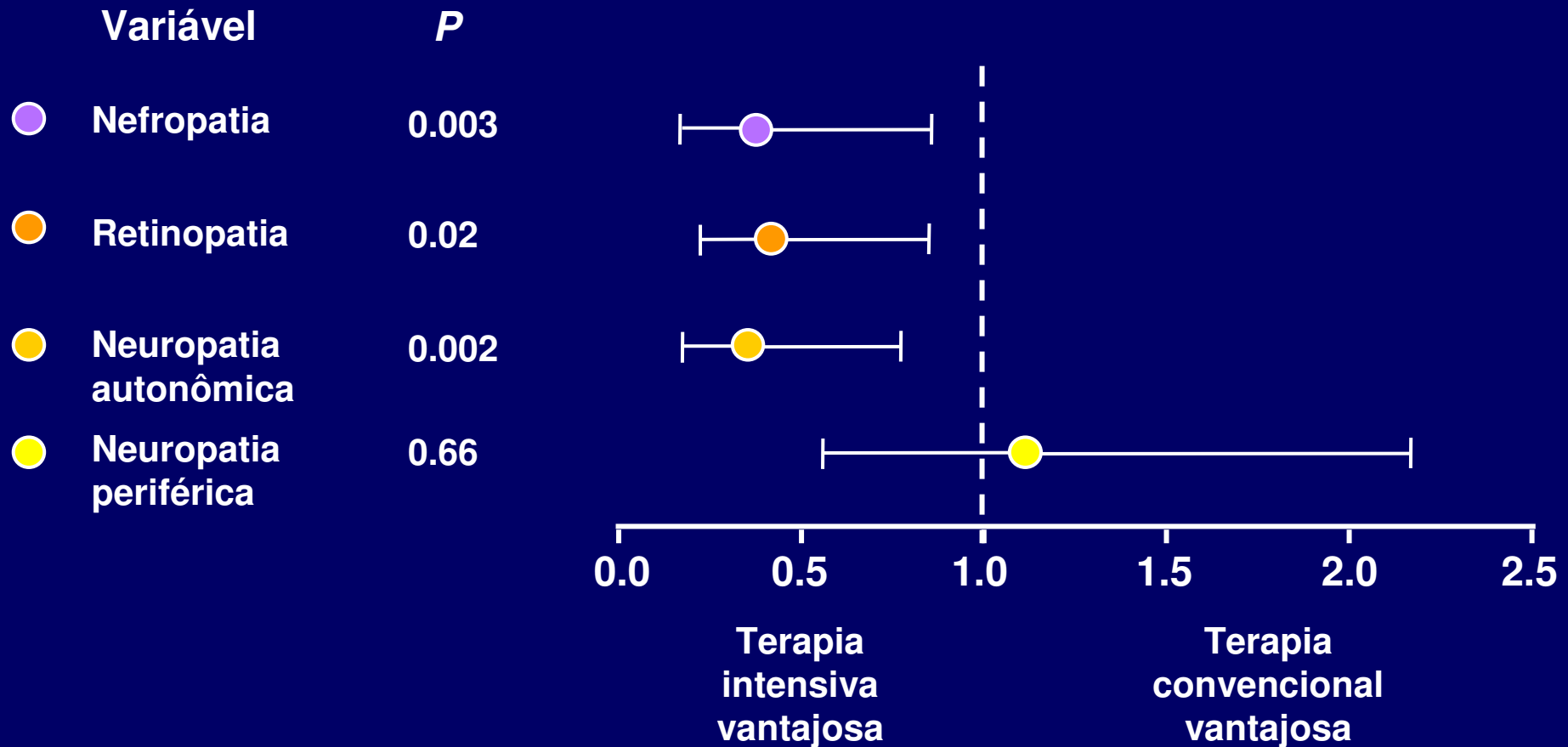


Níveis de prevenção do Diabetes

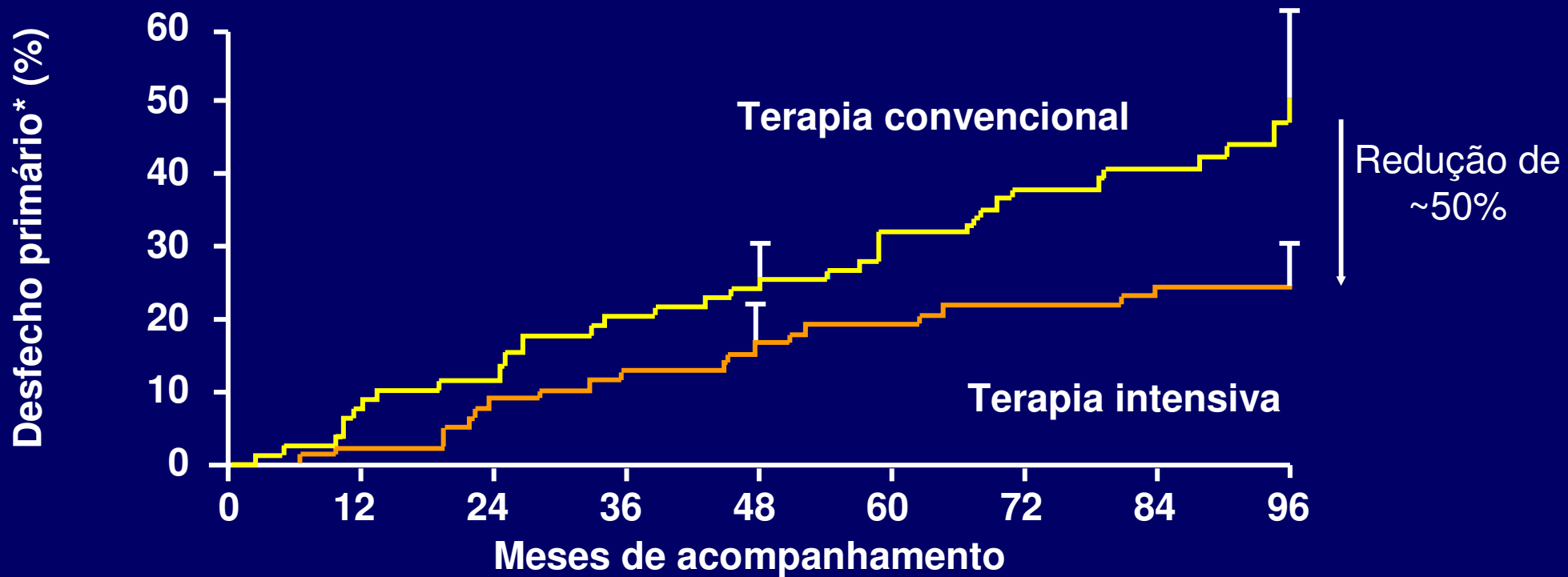


PREVENÇÃO:	PRIMÁRIA	SECUNDÁRIA	TERCIÁRIA
	<ul style="list-style-type: none">Dieta saudávelPeso adequadoExercício	<ul style="list-style-type: none">Diagnóstico precoceTratamento e controle adequado	<ul style="list-style-type: none">Tratamento do diabetes e das complicações

Steno-2: efeitos da terapia intensiva vs. convencional nas complicações microvasculares



Estudo Steno-2: efeito do tratamento agressivo vs convencional sobre as complicações cardiovasculares



n

Convencional	80	72	70	63	59	50	44	42	13
Intensiva	80	78	74	71	66	63	61	59	19

Por que os estudos mostram discrepância na efetividade do controle glicêmico e prevenção de complicações macrovasculares ?

- 1. Presença de outros fatores de risco**
- 2. Falta de efetividade da medicação na época do início dos estudos**
- 3. Início tardio no controle rígido da doença (efeito memória)**

DIABETES MELLITUS :

 É UM PROBLEMA DE SAÚDE

 PÚBLICA

 É PRIORIDADE EM SAÚDE

PODE SER PREVENIDO

CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES MELLITUS

- DM tipo 1
 - Destruição da célula β , levando à deficiência absoluta de insulina
- DM tipo 2
 - Graus variados de resistência insulínica e de deficiência na secreção de insulina



O que eles têm em comum? Hiperglicemia
O que eles têm de diferente? Quantidade de insulina - Resistência

CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES MELLITUS

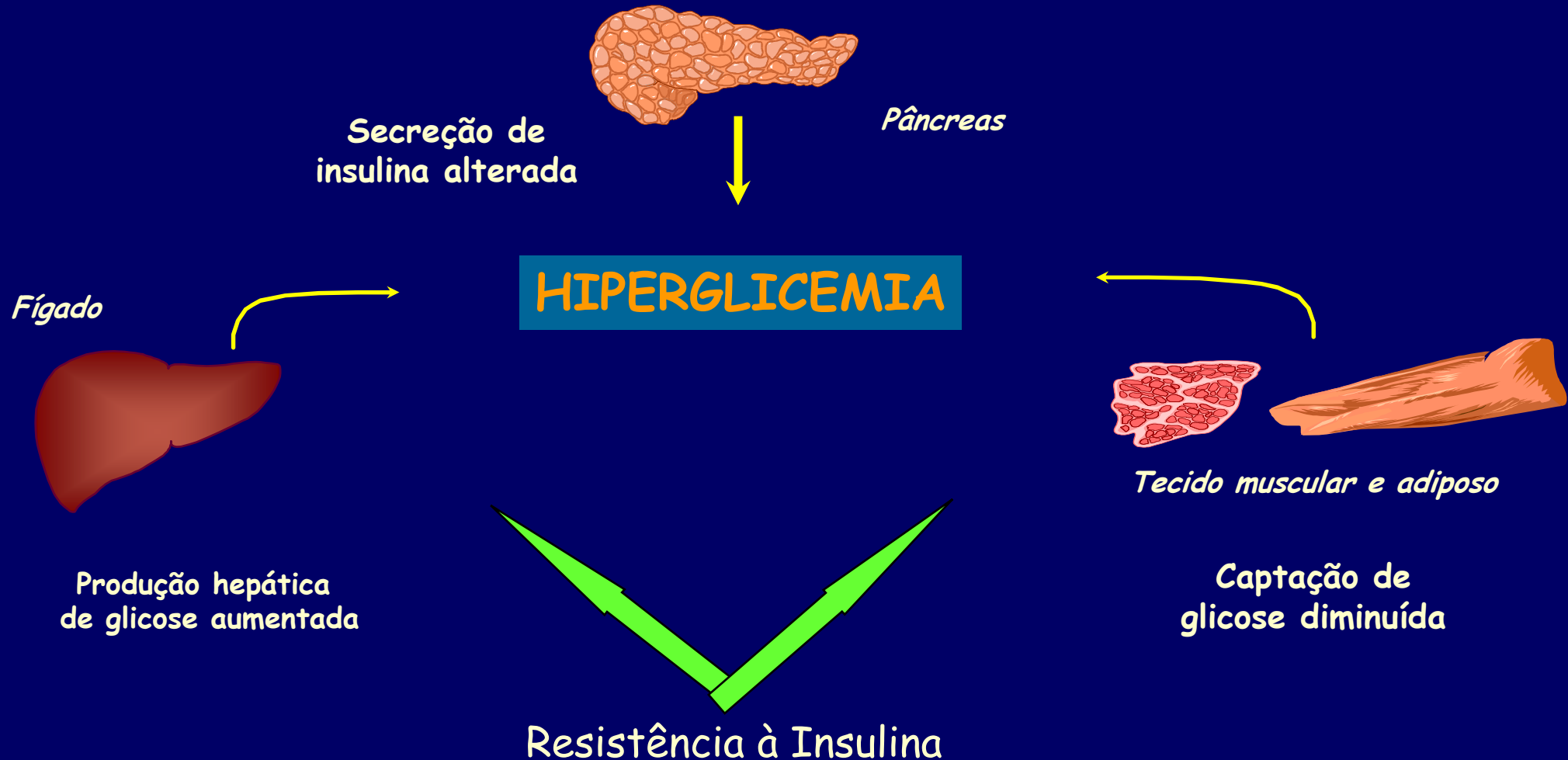
- **Outros tipos específicos:**
 - Defeitos genéticos funcionais da célula beta
 - Defeitos genéticos na ação da insulina
 - Doenças do pâncreas exócrino
 - Endocrinopatias (Cushing, Acromegalia, Feocromocitoma)
 - Induzidas por fármacos e agentes químicos (corticóide, beta-bloqueador, diuréticos)
 - Infecções (↑ hormônios contra - reguladores)
 - Outras síndromes genéticas geralmente associadas ao diabetes
- **Diabetes gestacional**

DM 1

Conceito

- Doença crônica predominantemente autoimune, de forte determinante genético e longo período prodrômico.
- Pode ocorrer em qualquer faixa etária
- Predomina na infância e adolescência
- Pico ao redor da puberdade
- Sexo F = M

DEFEITOS METABÓLICOS NO DIABETES MELITO TIPO 2



PRINCÍPIO GERAL DO TRATAMENTO DO DIABETES

- **Existem claras evidências de que é possível prevenir ou retardar as complicações agudas e crônicas do diabetes, mantendo qualidade de vida comparável a da população em geral**

OBJETIVOS GERAIS DO TRATAMENTO DO DIABETES MELITO

- **Eliminar sinais e sintomas**
- **Evitar complicações agudas**
- **Melhorar a qualidade de vida**
- **Prevenir, adiar ou minimizar as complicações crônicas**

OBJETIVOS ESPECÍFICOS EM QUE O CLÍNICO DEVE ATUAR

- **Controle glicêmico**
- **Controle da hipertensão arterial**
- **Controle da dislipidemia**
- **Outras medidas de prevenção das complicações cardiovascular-
vasculares**
- **Prevenção e tratamento da nefropatia**
- **Tratamento da neuropatia**

OBJETIVOS ESPECÍFICOS DO TRATAMENTO DO DIABETES MELITO

- glicemia em jejum < 100 mg/dl
- glicemia pós-prandial < 140 mg/dl
- hemoglobina glicada < 6% (ou 7% ?)

A1C em crianças e adolescentes com Diabetes

PERÍODO	NÍVEIS ACEITÁVEIS DE A1C
Na faixa pré-puberal	Até 8,0%
Na faixa puberal	< 8,5%
Fase final da puberdade e adultos jovens	< 7,0%

HEMOGLOBINA GLICADA

- Não é exame padronizado para diagnóstico, mas para acompanhamento

IMPACTO DAS GLICEMIAS MAIS RECENTES VERSUS AS “MAIS ANTIGAS” SOBRE OS NÍVEIS DE A1C

1 mês antes

2 meses antes

3 e 4 meses antes

50%

25%

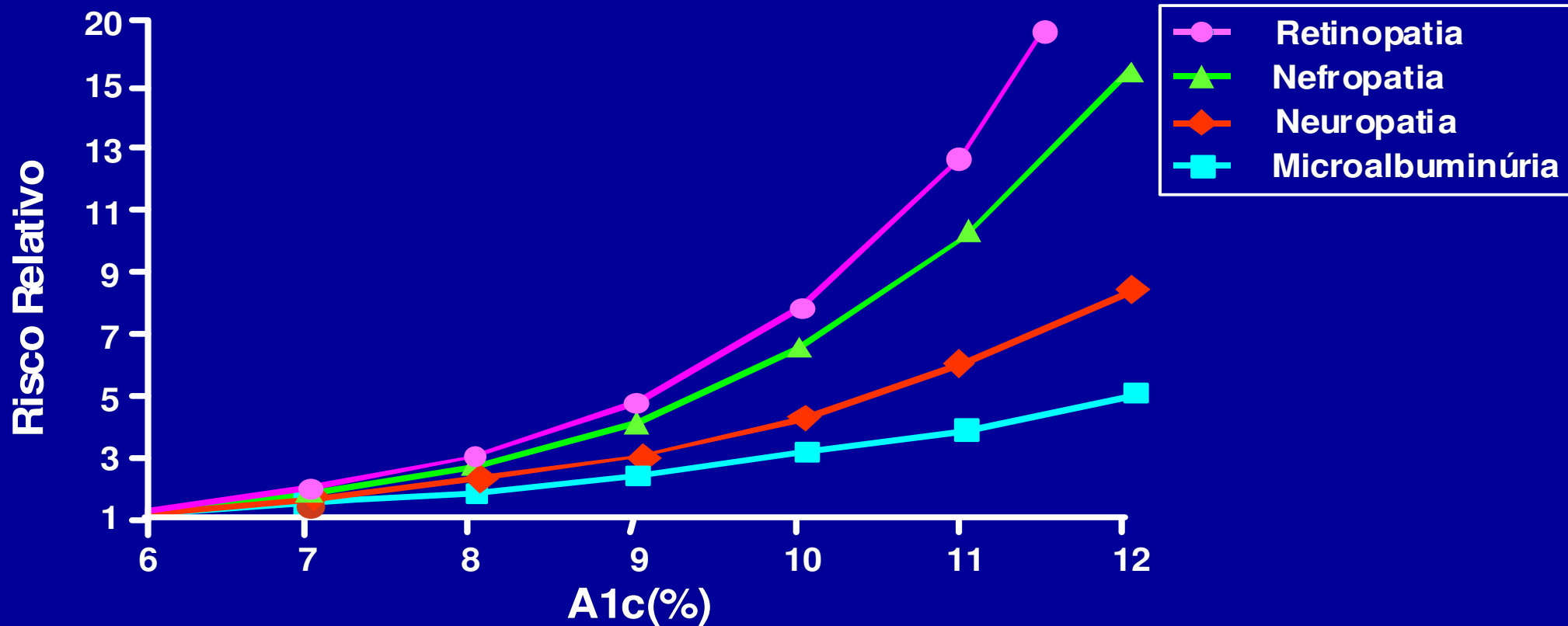
25%

Data da coleta de
sangue para o teste de
A1C

Chandalia, H.B and Krishnaswamy, P.R. *Current Science*.2002, 83:1522-1532

A1C e Risco Relativo de Complicações Microvasculares: DCCT

(Diabetes Control and Complications Trial - 1993)



DCCT, Diabetes Control and Complications Trial.

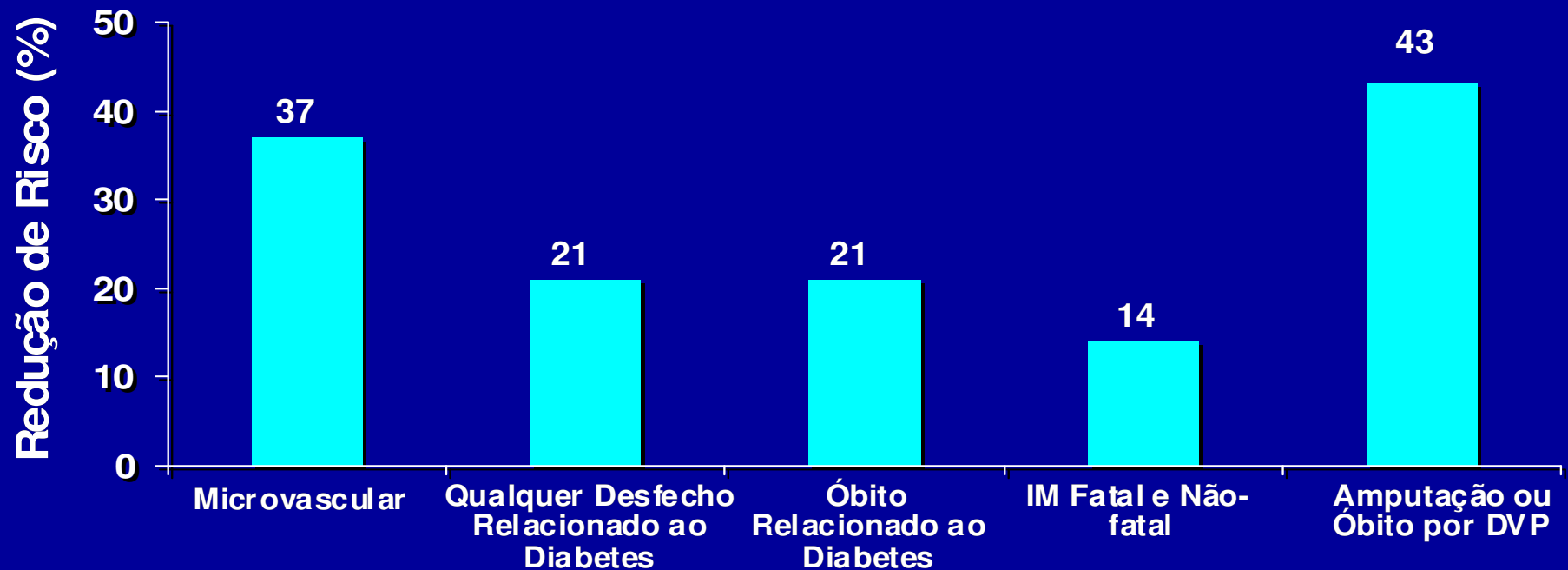
1. Adaptado de Skyler JS. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996;25:243-254.
2. DCCT. *N Engl J Med.* 1993;329:977-986.
3. DCCT. *Diabetes.* 1995;44:968-983.

Correlação entre A1C e o Risco de Complicações: UKPDS

(United Kingdom Prospective Diabetes Study-1998)

DM Tipo 2

Redução no risco de complicações para cada 1% de redução da A1C média



UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study; IM, infarto do miocárdio; DVP, doença vascular periférica.
Stratton IM et al. *Br Med J*. 2000;321:405-412.

PROTEÍNAS GLICADAS

- Frutosamina
- Indicada para acompanhamento
- Corresponde á glicemia média das últimas 3 semanas
- Dificuldades metodológicas

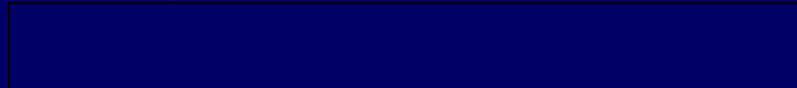
- **O diagnóstico do diabetes mellitus é feito de um exame (glicemia em jejum ou eventualmente após sobrecarga de glicose) e a monitorização através de 2 exames diferentes (glicemia capilar e hemoglobina glicada).**
- **Este fato é facilmente entendido pelos pacientes e mesmo por médicos que não sejam especialistas ?**
- **Não seria interessante determinar um nível de glicose média, que seria mais facilmente compreendido ?**

Grande parte dos pacientes e dos médicos ainda acreditam (mesmo após quase 30 anos do uso da hemoglobina glicada) que a medida da glicemia em jejum seria suficiente para a monitorização do tratamento e prevenção de complicações.

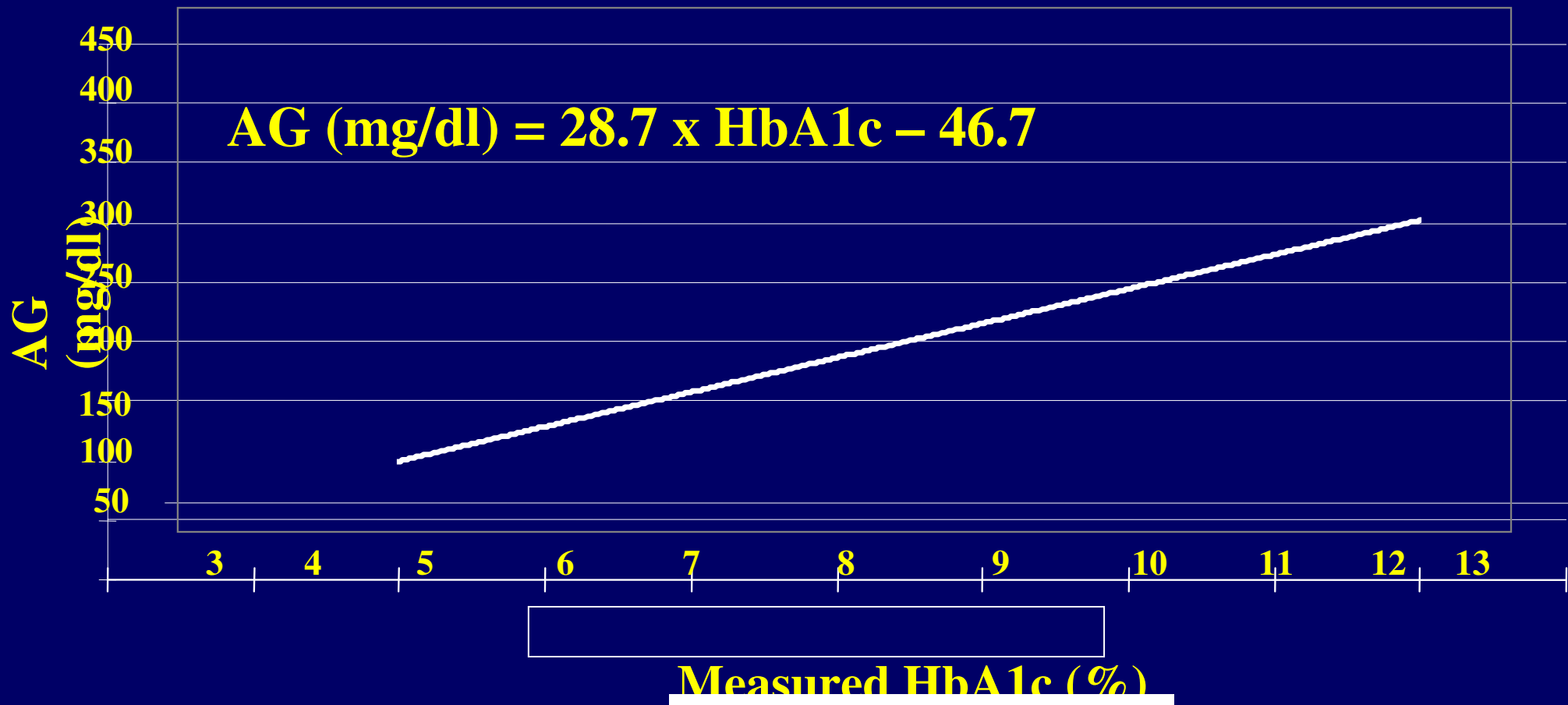


Use of the Estimated Average Glucose (eAG) in Patient Care

Nathan et al, Diabetes Care 31:1473, 2008



ADAG Study Conclusion: HbA1c Correlates Highly With AG



ADAG Study: “Translação” da HbA1c glicose media (eAG)

<u>HbA1c (%)</u>	eAG	
	<u>(mg/dl)</u>	<u>(mmol/l)</u>
5	97	5.4
6	126	7.0
7	154	8.6
8	183	10.2
9	212	11.8
10	240	13.4

Proposta FCC, EASD, IDF, ADA Set 2007

- **HbA1c pode ser padronizada e expressa da seguinte forma:**
 - **% como usada atualmente(valores do DCCT)**
 - **Unidades da IFCC em mmol HBA1c/mol HbA**
 - **Glicose media estimada (eAG) em mmol/l ou mg/dL**
 - **Todos os resultado deveriam ser expressos nos resultados dos exames laboratoriais**

PEPTÍDEO C

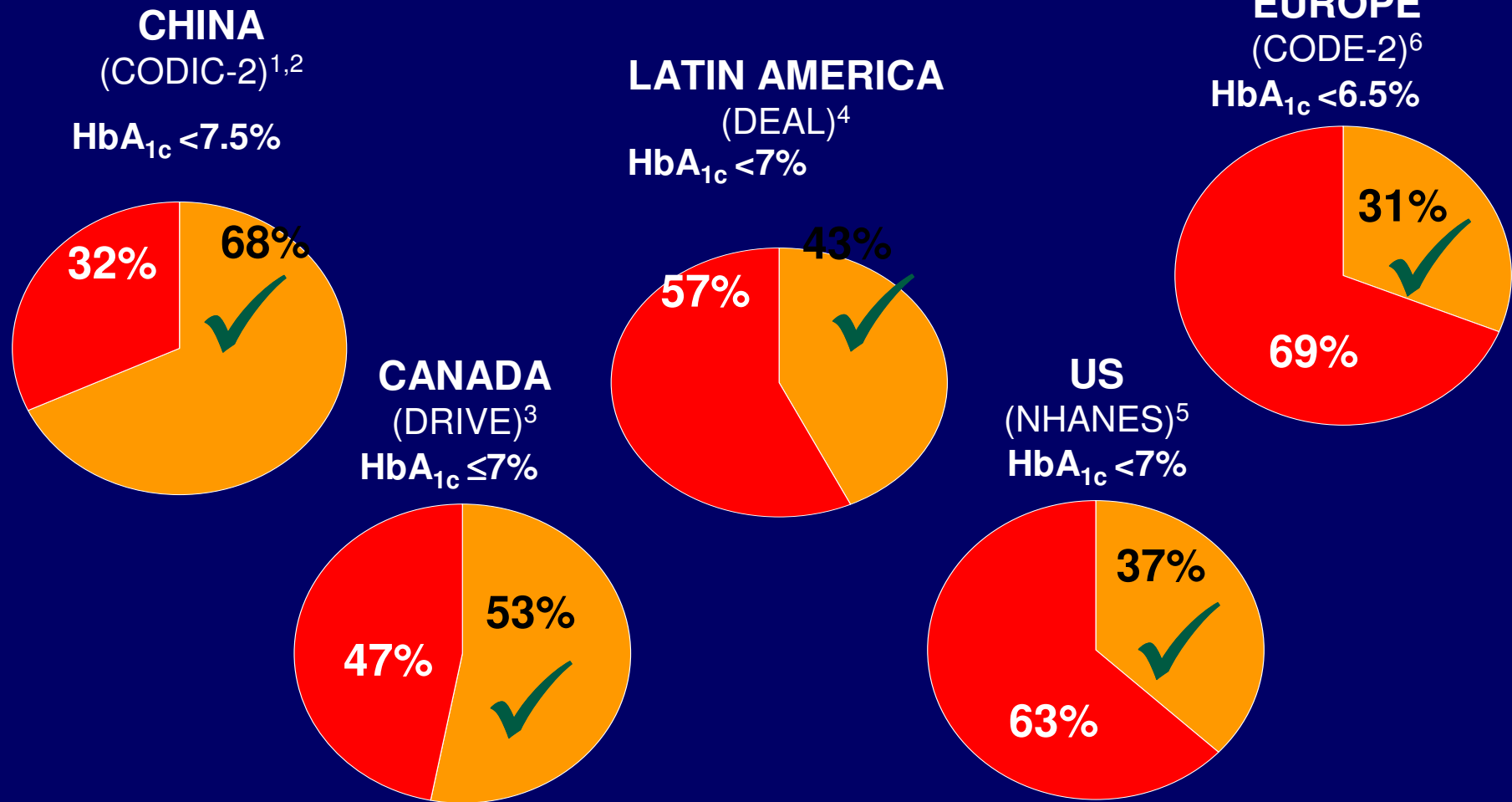
**acompanhamento da reserva
insulínica durante o
tratamento**

PONTOS FUNDAMENTAIS DO TRATAMENTO ATUAL DO PACIENTE DIABÉTICO

- **Educação**
- **Alimentação**
- **Atividade física**

Tratamento medicamentoso

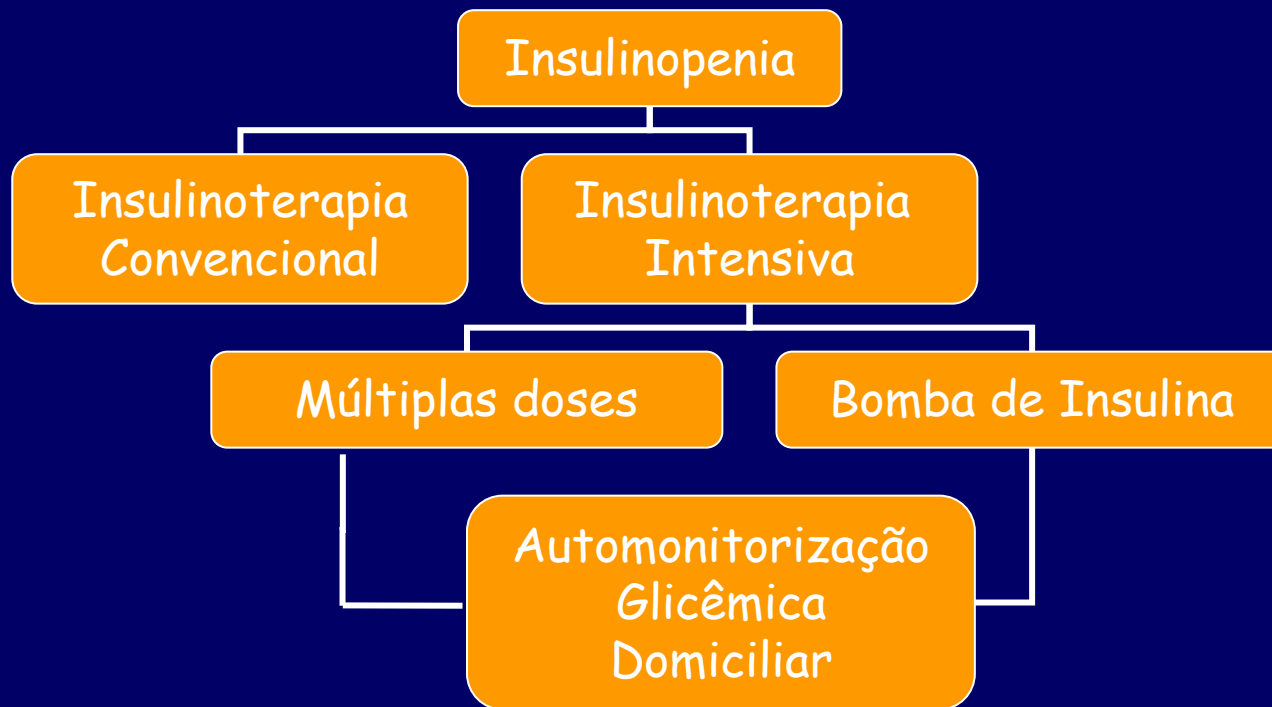
Current management often fails to achieve glycaemic targets



¹Xingbao C. *Chinese Health Economics* 2003; ²Ling T. *China Diabetic Journal* 2003. ³Braga M, et al. Presented at ADA 68th Scientific Sessions; 2008: Abstract 1212-P. ⁴Lopez Stewart G, et al. *Rev Panam Salud Publica* 2007;22:12–20. ⁵Saydah SH, et al. *JAMA* 2004;291:335–342. ⁶Liebl A, et al. *Diabetologia* 2002;45:S23–S28.

DM 1

Tratamento



Farmacodinâmica das Insulinas

Insulina	Início de Ação	Pico de Ação	Duração de Ação
Lispro	< 15 min	1 a 2 horas	3 a 4 horas
Aspart	< 15 min	1 a 2 horas	3 a 5 horas
Regular	30 a 60 min	2 a 4 horas	6 a 8 horas
NPH/Lenta	1 a 3 horas	5 a 8 horas	13 a 16 horas
Ultra-lenta	2 a 4 horas	8 a 14 horas	< 20 horas
Detemir	-	Plana	12 - 24 horas
Glargina	2 a 4 horas	Plana	~ 24 horas

Tratamento do Diabetes

Análogos de insulina – Insulinas ultra-rápidas



LISPRO

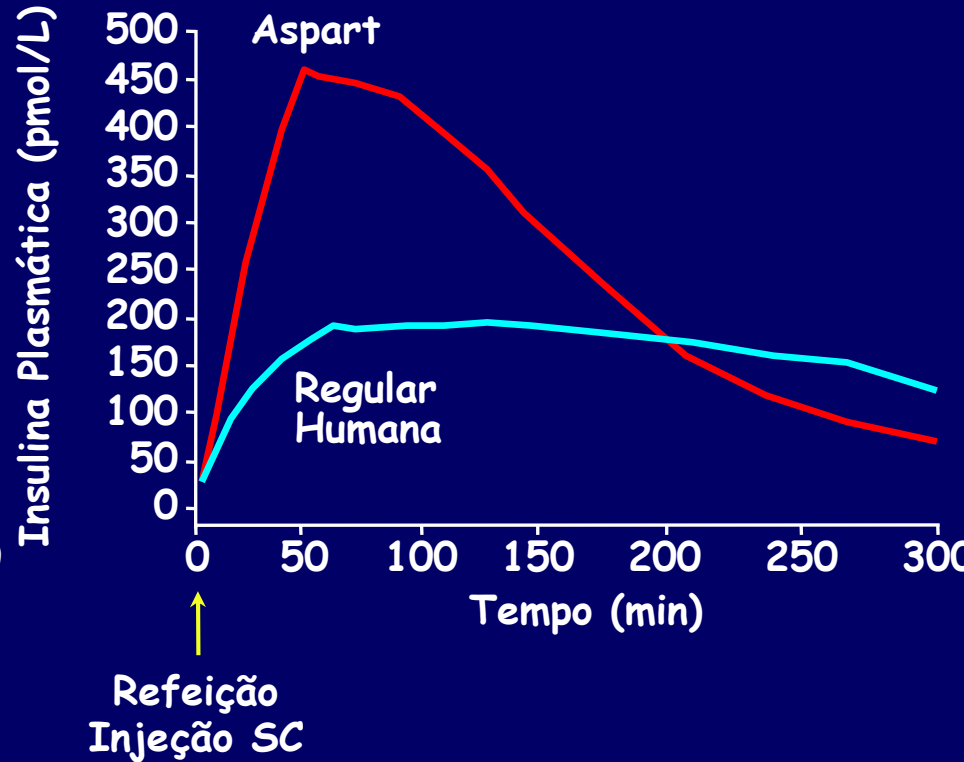
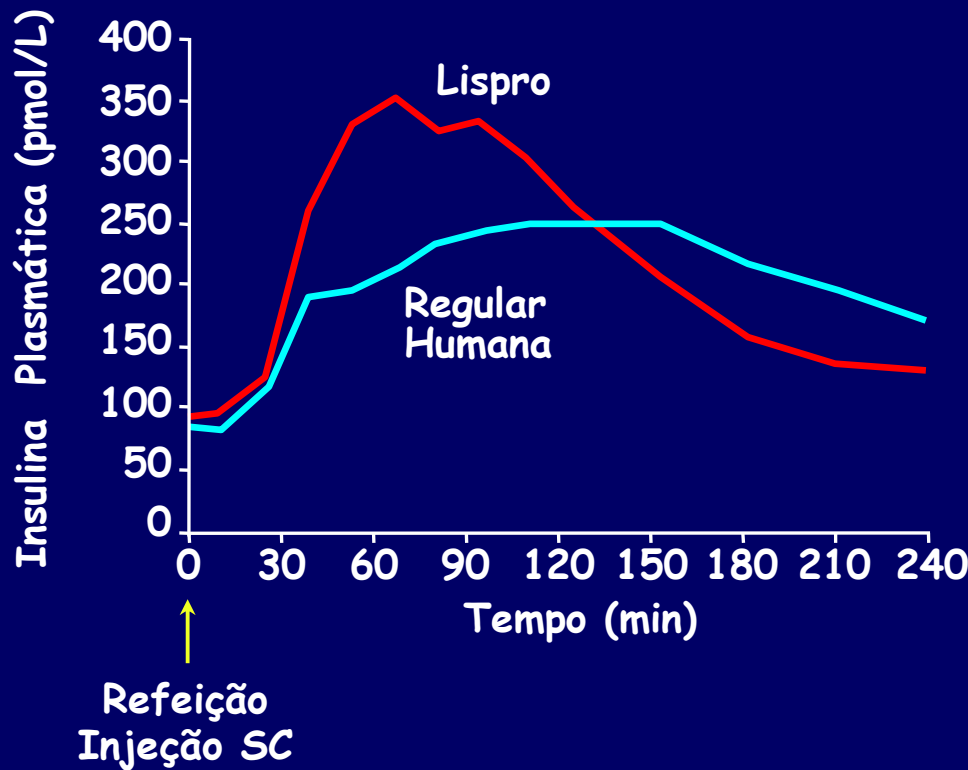
- Humalog® – Lilly
- Modificação: inversão da Lisina pela Prolina nas posições 28 e 29 da cadeia beta da insulina
- Resultado: diminuição da tendência de formar hexâmeros, o que torna a absorção mais rápida



ASPART

- NovoRapid® – Novo Nordisk
- Modificação: troca da Prolina por Ácido Aspártico na posição 28 da cadeia beta
- Resultado: diminuição da tendência de formar hexâmeros, o que torna a absorção mais rápida

Insulinas Análogas de Curta-Duração Perfil Plasmático da Lispro e Aspart



Tratamento do Diabetes

Tempo de ação das insulinas

Glargina, Detemir

Pico: sem pico

Duração: até 24 h – quando administrado a cada 24 h promove

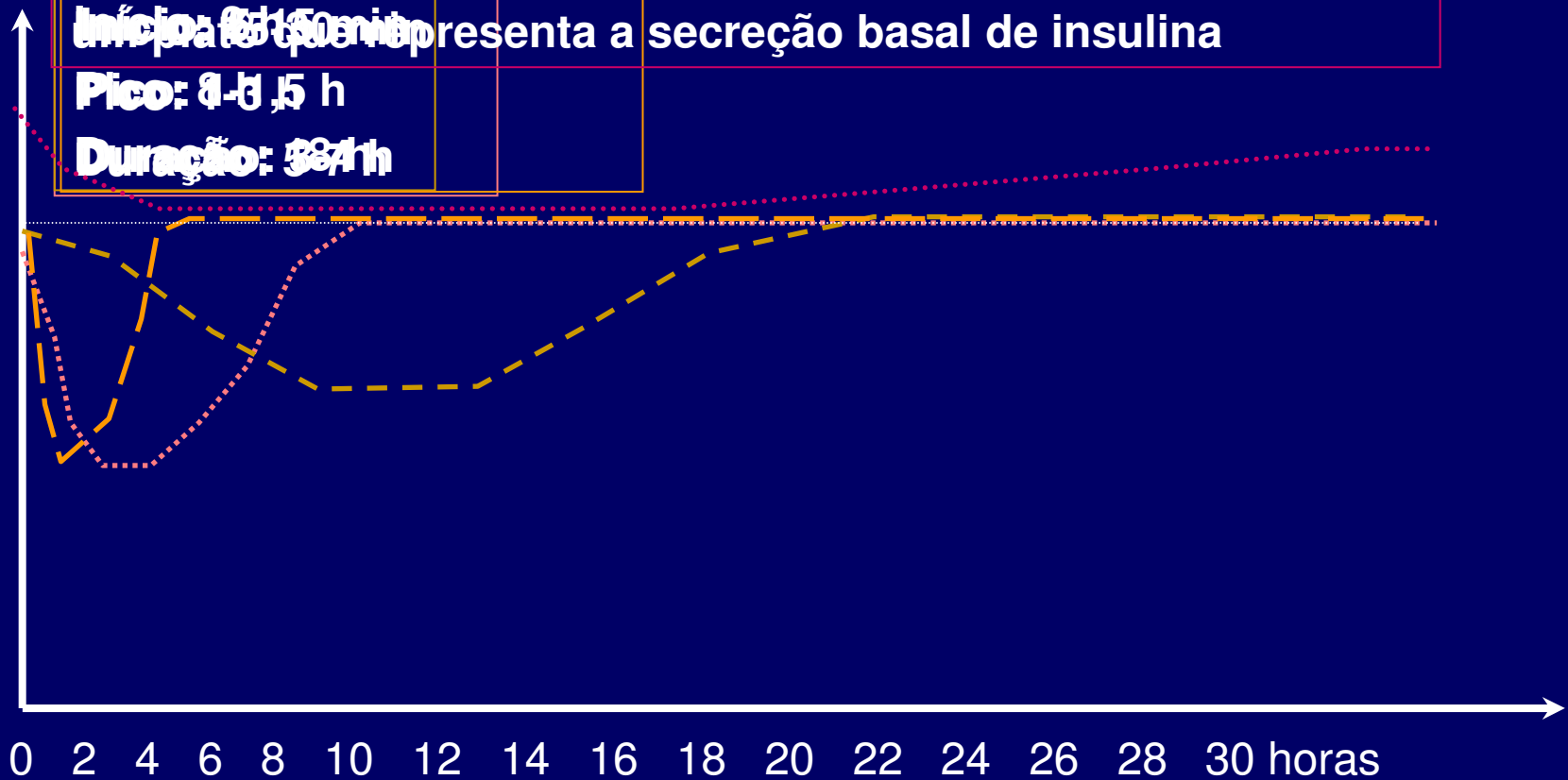
início: 15-30 min apresenta a secreção basal de insulina

Pico: 1-1,5 h

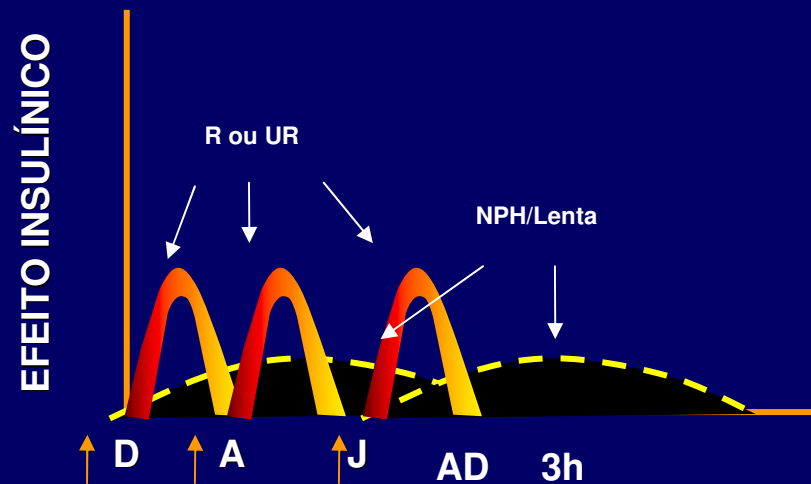
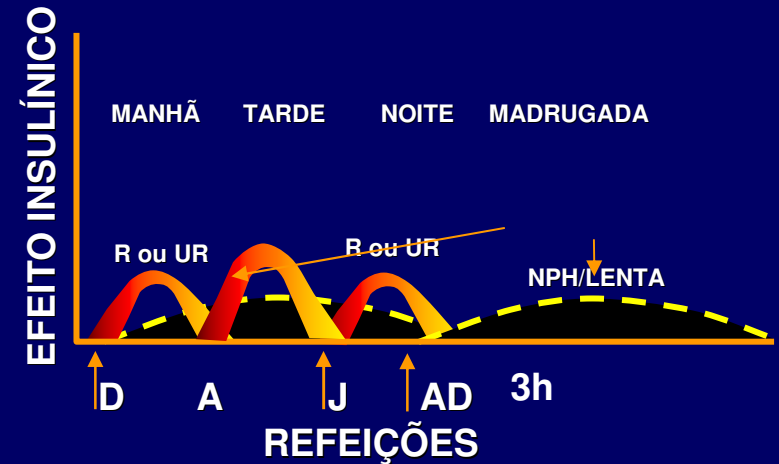
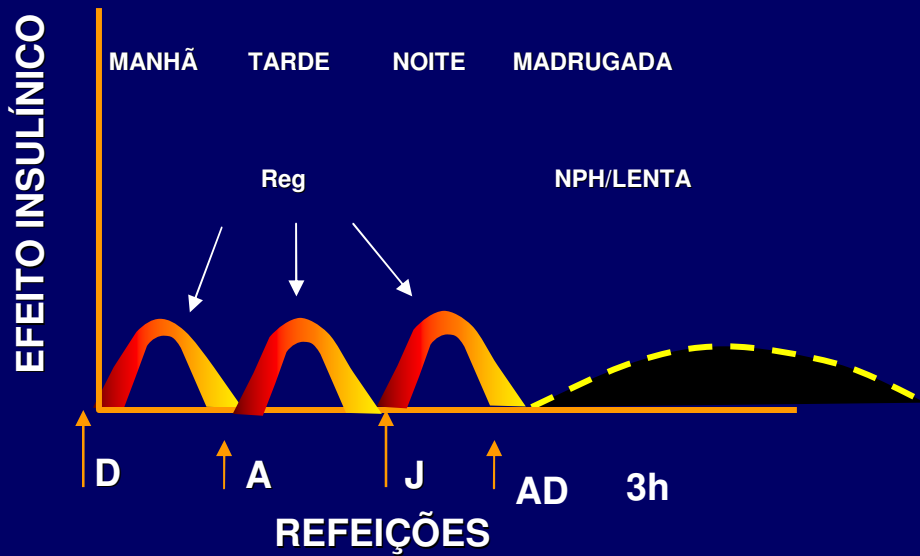
Duração: 3-4 h

Humalog, Aspart

Glicemia

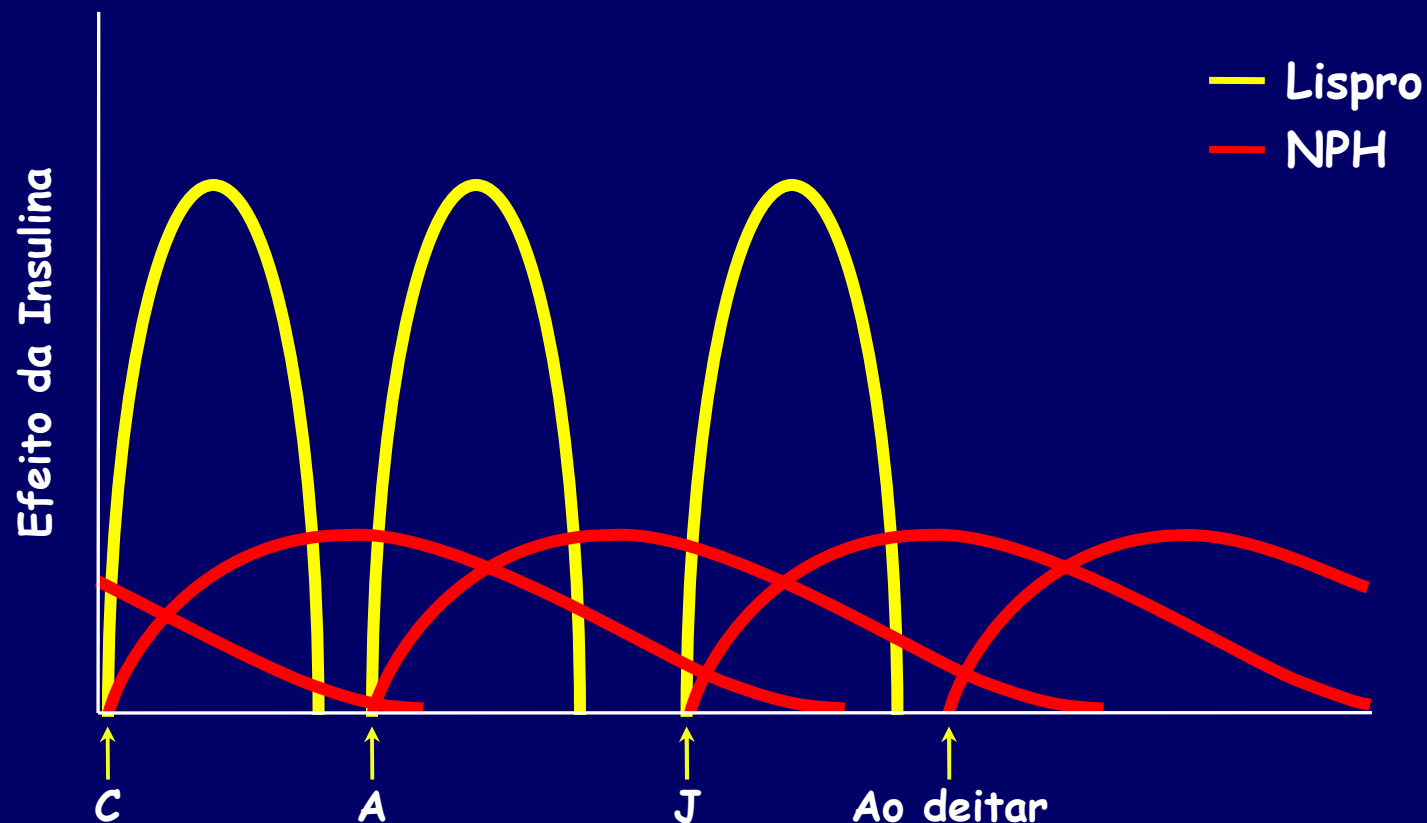


Insulina: *Esquemas posológicos*



Múltiplas Injeções Diárias (MID) a Busca da Insulina Basal Ideal

Lispro às refeições + NPH em 4 doses fracionadas



ESQUEMA BASAL/BOLUS

Mimetizar a secreção fisiológica

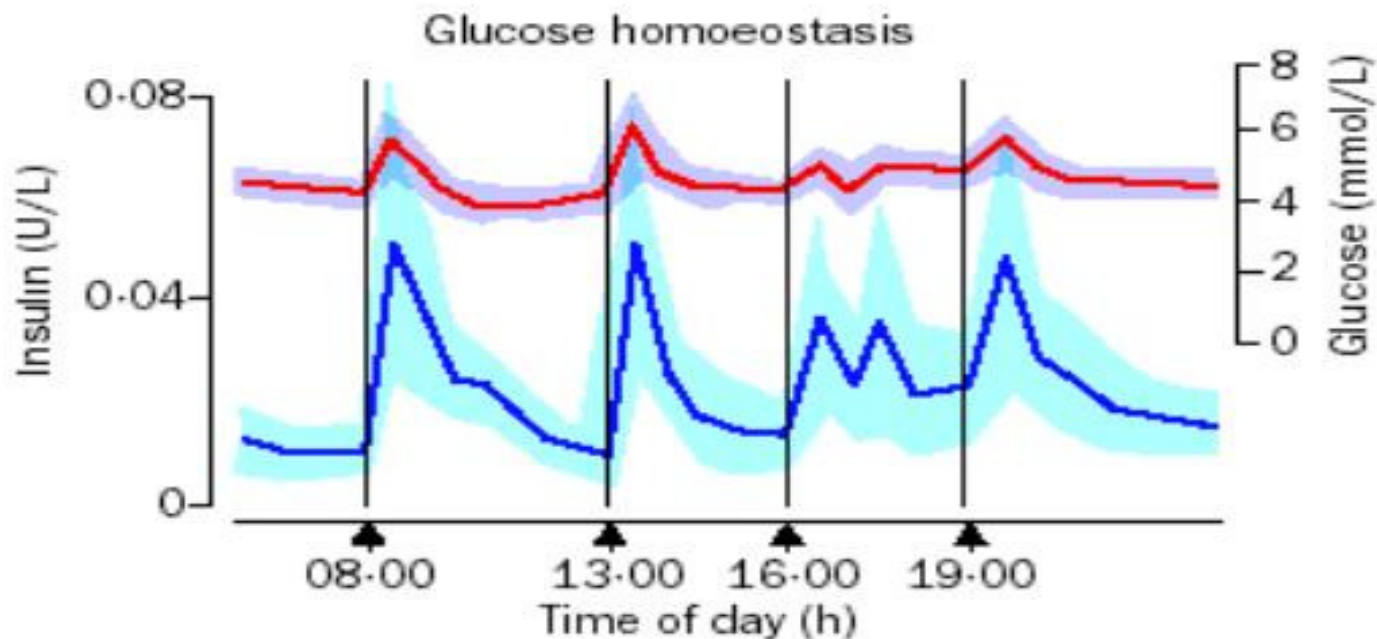
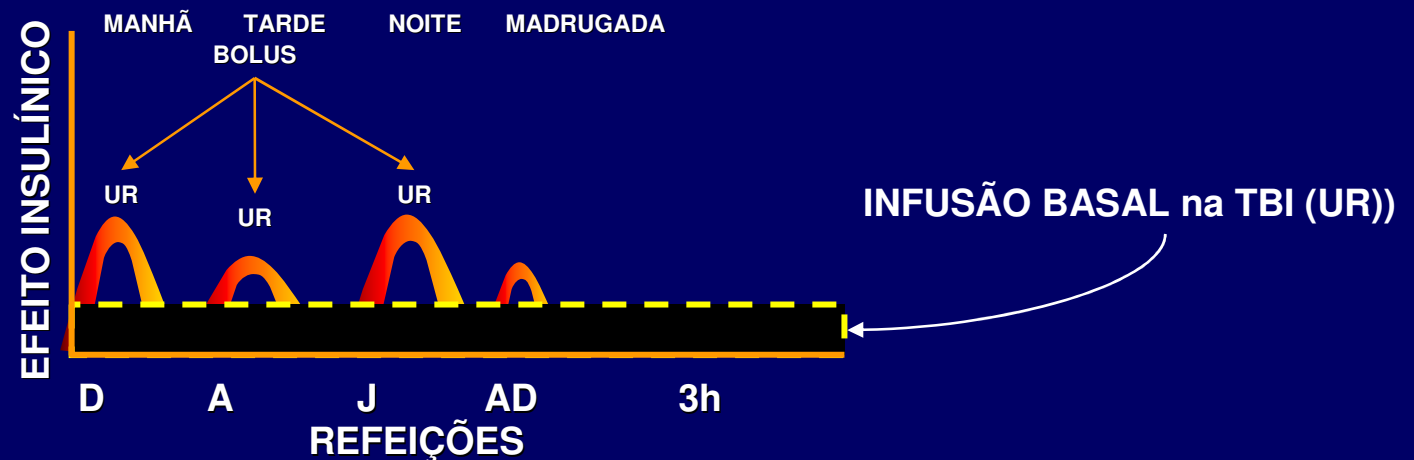
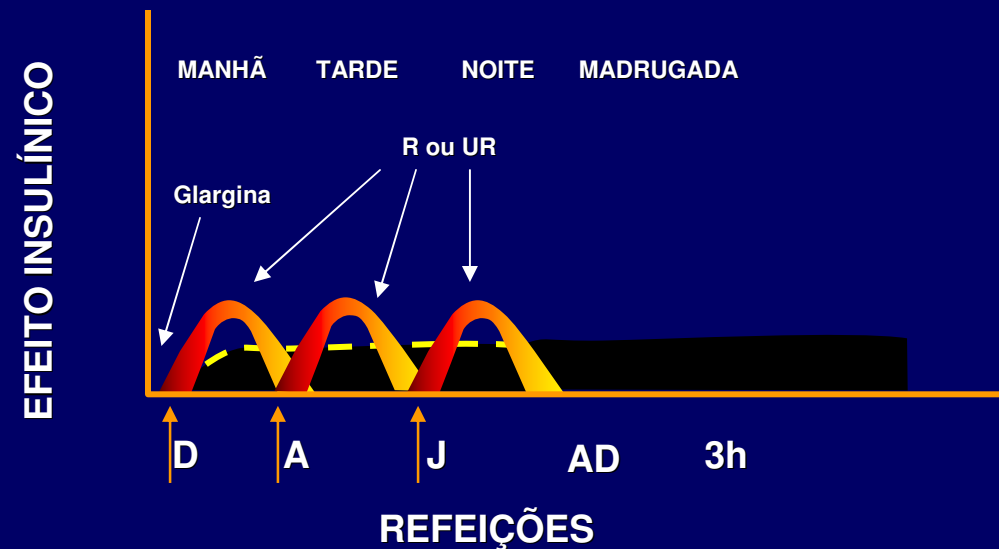
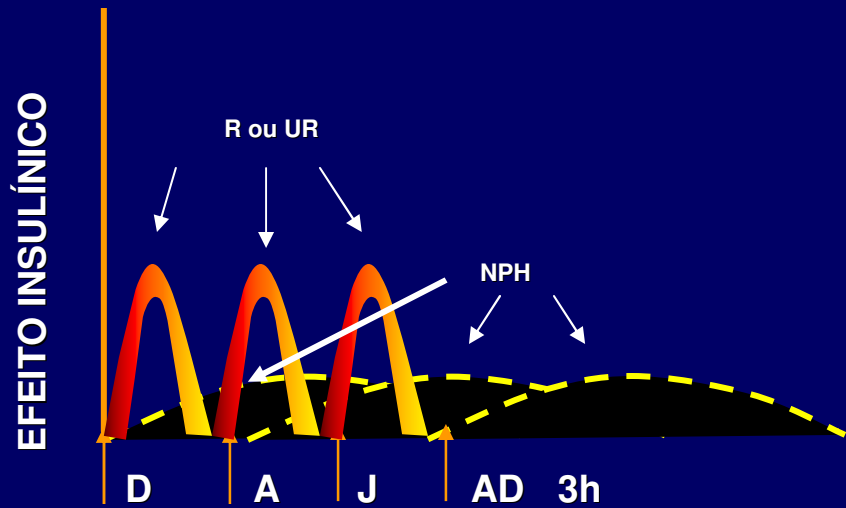


Figure 1: 24-h plasma glucose and insulin profiles in healthy individuals (n=12)
Mean values with 95% CI.

Insulina: *Esquemas posológicos*



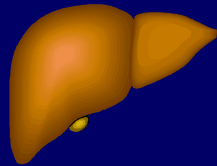
ANTIDIABÉTICOS ORAIS

Agentes Terapêuticos para o DM 2

Classe de Medicamento	Alvo Molecular	Local(is) de Ação	Eventos Adversos
Sulfoniluréias	Receptor de SU + Canal de ATP	Célula β Pancreática	Hipoglicemia Ganho de Peso
Análogos da Meglitinida			
Biguanidas	AMP Kinase	Fígado Músculo	Desconforto GI Acidose Láctica
Inibidores da α-Glucosidase	α -Glucosidase	Intestino	Desconforto GI
Tiazolidinedionas (TZDs)	PPAR γ (agonista)	Fígado Músculo Gordura	Ganho de Peso Edema ICC Fraturas
Insulina	Receptor de Insulina		Hipoglicemia Ganho de Peso

Locais de Ação das Opções Terapêuticas Disponíveis no Tratamento do Diabetes Tipo 2

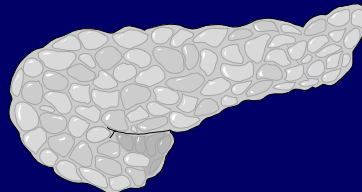
FÍGADO



PRODUÇÃO DE GLICOSE

Metformina
(TZDs)

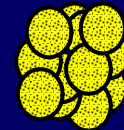
PÂNCREAS



SECREÇÃO DE INSULINA

Sulfoniluréias
Meglitinidas
Incretinas
Insulina

TECIDO ADIPOSITO



CAPTAÇÃO PERIFÉRICA DE GLICOSE

TZDs
(Metformina)

MÚSCULO



INTESTINO



ABSORÇÃO DE GLICOSE
Inibidores da α -glicosidase

MEDICAMENTOS ANTI-OBESIDADE

Rimonabanto
Sibutramina
Orlistat

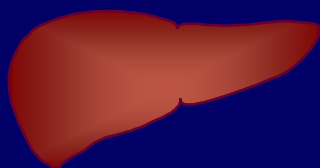


Escolha do medicamento e associações

- valores das glicemias de jejum, pós-prandial e HbA1c;
- o peso e a idade do paciente;
- a presença de complicações, outros transtornos metabólicos e doenças associadas;
- as possíveis interações com outros medicamentos,
- reações adversas e contra-indicações;
- Custos

CONTROLE GLICÊMICO

antidiabéticos orais



METFORMINA

Mecanismos de ação do Metformin

- ↑ sensibilidade insulínica no **fígado** (principal mecanismo)
 - ↓ produção hepática de glicose
- ↑ sensibilidade insulínica no **músculo**
 - ↑ captação periférica de glicose
- ↓ absorção de glicose no intestino (?)

CONTROLE GLICÊMICO

Anti-diabéticos orais- – BIGUANIDAS



METFORMINA

- Glifage® – Merck (500 mg / 850 mg / 1 g)
- Glucoformin® – Biotrás (500 mg / 850 mg)
- Dimefor® – Eli Lilly (850 mg)

•Posologia habitual

- 500 – 2550 mg/dia

Efeitos colaterais

- Deconforto gastrointestinal
- Acidose láctica
- Hipoglicemia somente se associado a insulina ou secretagogo de insulina

CONTROLE GLICÊMICO

Anti-diabéticos orais – BIGUANIDAS

- Contra-indicações e cuidados especiais
 - Disfunção renal ($\text{Cr} > 1,5 \text{ mg/dL}$)
 - Acidose metabólica
 - Uso recente ($< 48 \text{ h}$) de contraste iodado EV
 - Insuficiência hepática, cirrose e alcoolismo crônico
 - Insuficiência cardíaca e respiratória
 - Choque circulatório e período peri-operatório
 - Cuidado em idosos

Recomendações para o uso de merformina em IRC

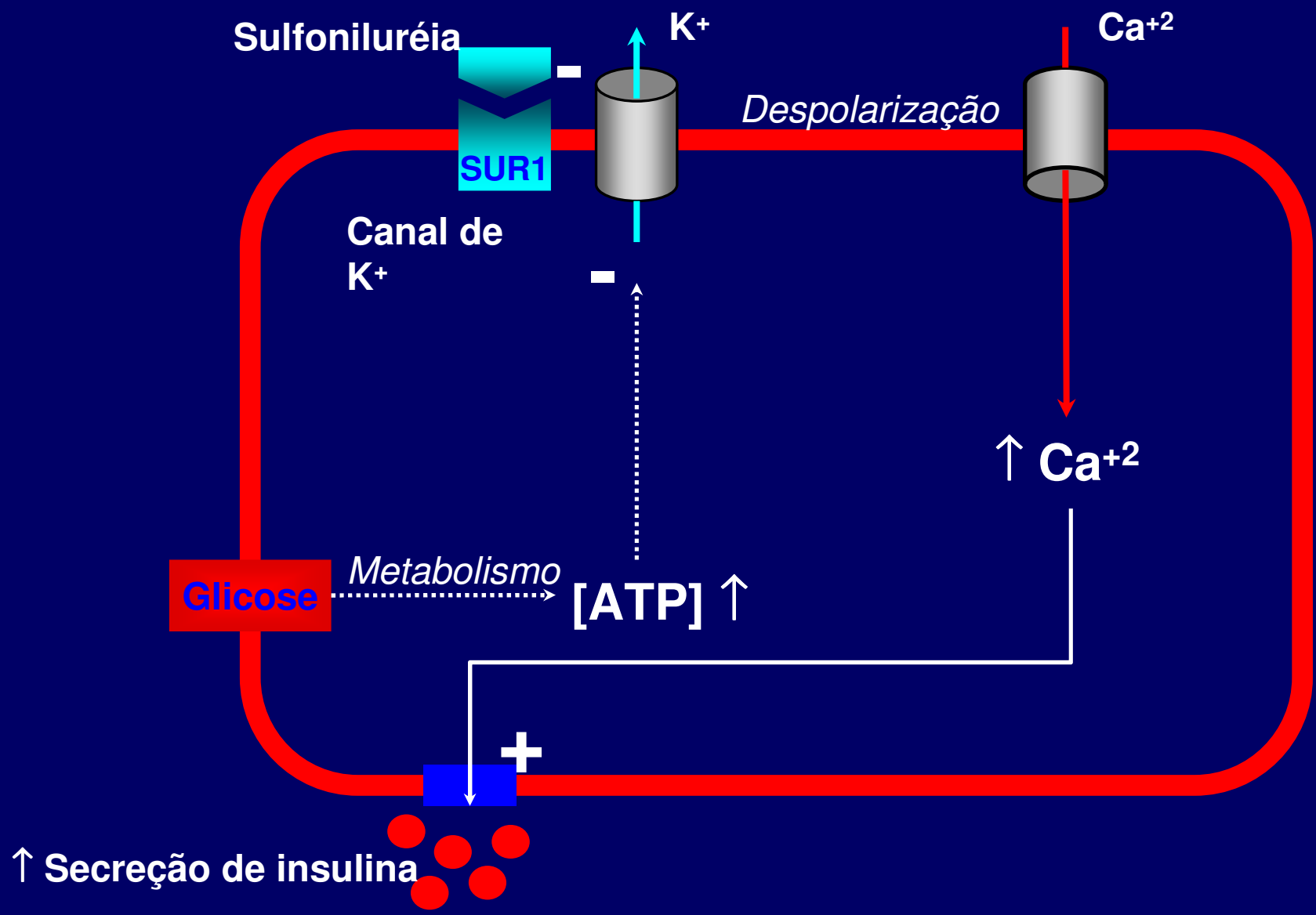
Grau de IRC	Recomendação
Leve- C cr 60-90 mL/min	Use menor dose efetiva, não mais que 2 g /dia
Moderada C cr 30-60 mL/min	Extremo cuidado-reduzir dose. Em geral não mais que 1 g
Severa C cr < 30 mL/min	Evite (avoid)

CONTROLE GLICÊMICO

antidiabéticos orais

SULFONILUREIAS

☺Outros



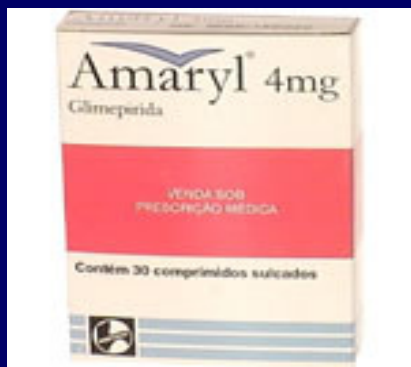
Tratamento do Diabetes

Anti-diabéticos orais – SULFONILURÉIAS



GLIBENCLAMIDA

- Daonil® – Hoechst e outros
- $\frac{1}{2}$ vida: 2-5 h; duração de efeitos: 20-24 h
- Dose diária: 2,5-20 mg em 1-2 tomadas
- Metabólitos ativos: sim



GLIMEPIRIDA

- Amaryl® - Hoechst
- $\frac{1}{2}$ vida: 5-8 h; duração de efeitos: 16-24 h
- Dose diária: 1-8 mg em 1 (ou até 2) tomadas
- Metabólitos ativos: fracos

Tratamento do Diabetes

Anti-diabéticos orais – SULFONILURÉIAS



GLICLAZIDA

- Diamicron® MR - Servier
- $\frac{1}{2}$ vida: 16 h; duração de efeitos: 24 h
- Dose diária: 30-120 mg em 1-2 tomadas
- Metabólitos ativos: não



GLIPIZIDA

- Minidiab® - Pharmacia & Upjohn
- $\frac{1}{2}$ vida: 1-5 h; duração de efeitos: 14-16 h
- Dose diária: 2,5-20 mg em 1-2 tomadas
- Metabólitos ativos: não

Tratamento do Diabetes

Anti-diabéticos orais – SULFONILURÉIAS

- Efeitos colaterais
 - Hipoglicemia (efeito colateral mais comum)
 - Rash cutâneo
 - Alterações GI (náuseas, epigastralgia, diarreia)
 - Alterações hematológicas (raras)
 - Plaquetopenia, leucopenia, anemia

CONTROLE GLICÊMICO antidiabéticos orais

GLINIDAS



Tratamento do Diabetes

Anti-diabéticos orais – ANÁLOGOS DA METIGLINIDA

- Estrutura semelhante às sulfoniluréias, mas sem o radical sulfônico na molécula
- Também age por se ligar ao receptor SUR na célula β e provocar sua despolarização, culminando com liberação de grânulos de insulina
- Absorção intestinal e metabolização hepática rápidas \rightarrow $\frac{1}{2}$ vida curta (< 1 h)
- Potencial benefício em relação às sulfoniluréias: menor risco de hipoglicemia
- **INDICADAS PARA O TRATAMENTO DA HIPERGLICEMIA POS ALIMENTAR**

CONTROLE GLICÊMICO

Anti-diabéticos orais

análogos da metiglinida_ -Glinidas



REPAGLINIDA

- Prandin® – Novo Nordisk
- ½ vida: 1 h; duração de efeitos: 4-6 h
- Dose por refeição: 0,5-4 mg (máx diário: 16 mg)
- Administrar imediatamente antes da refeição



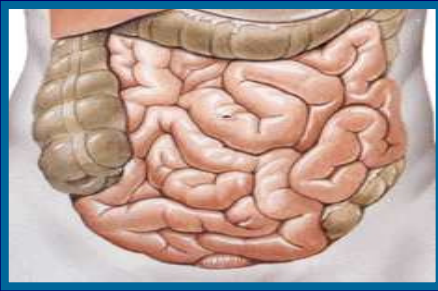
NATEGLINIDA

- Starlix® - Novartis
- ½ vida: 1,5 h; duração de efeitos: 4-6 h
- Dose por refeição: 60-180 mg
- Administrar imediatamente antes da refeição

CONTROLE GLICÊMICO

antidiabéticos orais

ACARBOSE



Absorção de carboidratos

Tratamento do Diabetes

Anti-diabéticos orais – ACARBOSE

- Acarbose
 - Análogo de oligossacarídeo com alta afinidade para as dissacaridases intestinais
 - Liga-se 1000× mais avidamente à alfa-glicosidase que a sacarose
 - ↓ elevações pós-prandiais da glicemia
 - Efeito clínico: ↓ HbA_{1c} em 0,5-1,0% e glicemia pós-prandial em 20-30%
 - ↓ peso
 - ↓ risco de evolução para diabetes em pré-diabéticos (estudo STOP-NIDDM)

Tratamento do Diabetes

Anti-diabéticos orais – ACARBOSE



ACARBOSE

- Glucobay® – Bayer
- Dose por refeição: 25-100 mg
- Tomar junto com a refeição
- Efeitos colaterais: flatulência, mal-estar intestinal, diarreia
- CUIDADO: se o paciente tomando Acarbose tem hipoglicemia induzida por insulina ou secretagogo de insulina, esta deverá ser tratada com **GLICOSE** e não com sacarose ou outros carboidratos complexos

CONTROLE GLICÊMICO antidiabéticos orais

QUANDO NÃO USAR?

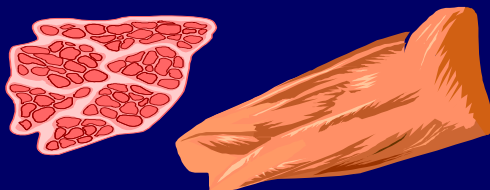
Acarbose

- Doença inflamatória intestinal
- Doença intestinal associada a má-absorção
- Insuficiência renal grave.

CONTROLE GLICÊMICO

antidiabéticos orais

THIAZOLIDINEDIONAS -TZD ou GLITAZONAS



Captação de glicose diminuída

Pioglitazona (Actos)

Rosiglitazona (Avandia)

Tratamento do Diabetes

Anti-diabéticos orais – TIAZOLIDINEDIONAS

- Mecanismo de ação
 - Ativação do PPAR- γ modula a transcrição de genes relacionados metabolismo de energético e lipídico
 - Agonistas dos receptores nucleares PPAR- γ , encontrados em tecido adiposo, músculo esquelético e no fígado
 - Efeitos das tiazolidinedionas
 - \downarrow glicemia e triglicérides
 - \uparrow sensibilidade à insulina no músculo, fígado e tecido adiposo
 - \downarrow LDL pequenas e densas, que são mais aterogênicas
 - \downarrow do stress oxidativo na célula β \rightarrow preservação do pâncreas endócrino

Tratamento do Diabetes

Anti-diabéticos orais – TIAZOLIDINEDIONAS



PIOGLITAZONA

- Actos® – Abbot
- Dose diária: 15-45 mg em tomada única
- Efeitos colaterais: edema, ganho de peso, anemia dilucional, descompensação de ICC, hepatotoxicidade



ROSIGLITAZONA

- Avandia® – Glaxo-Smithkline
- Dose diária: 4-8 mg em 1 (ou até 2) tomadas
- Efeitos colaterais: edema, ganho de peso, anemia dilucional, descompensação de ICC, hepatotoxicidade

Tratamento do Diabetes

Anti-diabéticos orais – TIAZOLIDINEDIONAS

- Contra-indicações
 - ICC moderada a grave
 - Hepatopatia grave
 - DM tipo 1, cetoacidose
- Cuidados ao administrar
 - ICC leve
 - Disfunção hepática
 - Edema
 - Risco de potencializar hipoglicemia se associado a insulina ou secretagogos de insulina
 - GLITAZONAS E DOENÇA CORONARIANA: Ainda uma questão a discutir
 - GLITAZONAS E OSTEOPOROSE: um outro efeito colateral possível

Incretinas



Evolução do conhecimento sobre a fisiopatologia do DM2

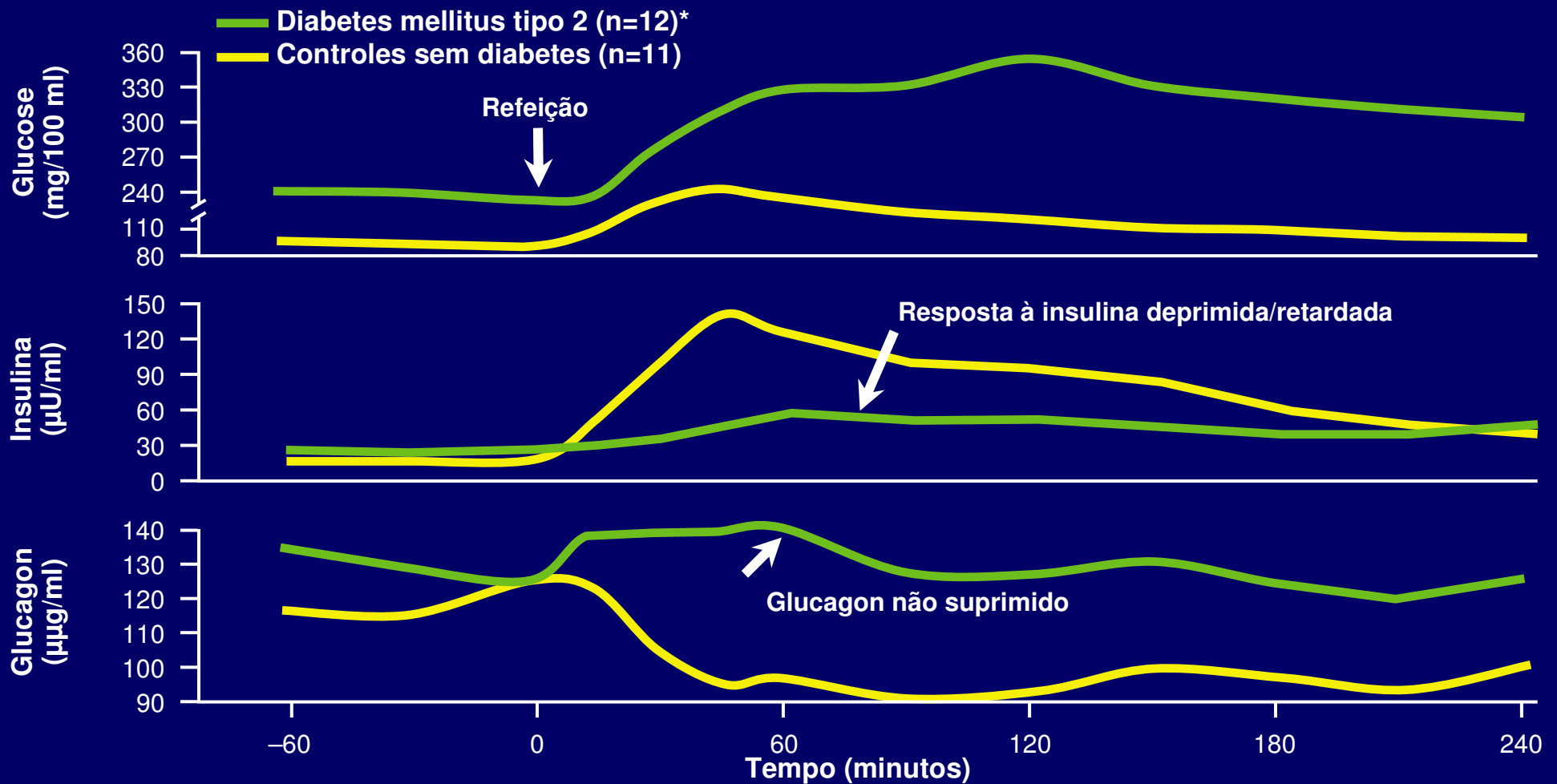
Deficiência de insulina
(disfunção da célula β -pancreática)

Resistência à Insulina

Unger RH. N Engl J Med 1971. *“...glucagon, like insulin, is extremely important in the homeostasis of glucose. Normal alpha-cell function seems essential to optimal glucoregulation, and abnormal alpha-cell function may cause, contribute to or result from a variety*

Hipersecreção de Glucagon
(disfunção da célula α -pancreática)

Respostas à Insulina e ao Glucagon no Diabetes Tipo 2 após uma Refeição Rica em Carboidratos



*Insulina medida em cinco pacientes

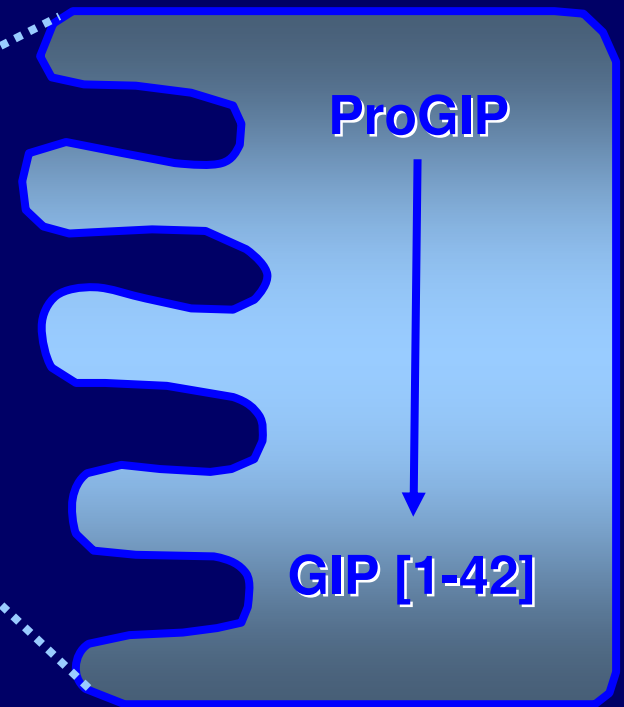
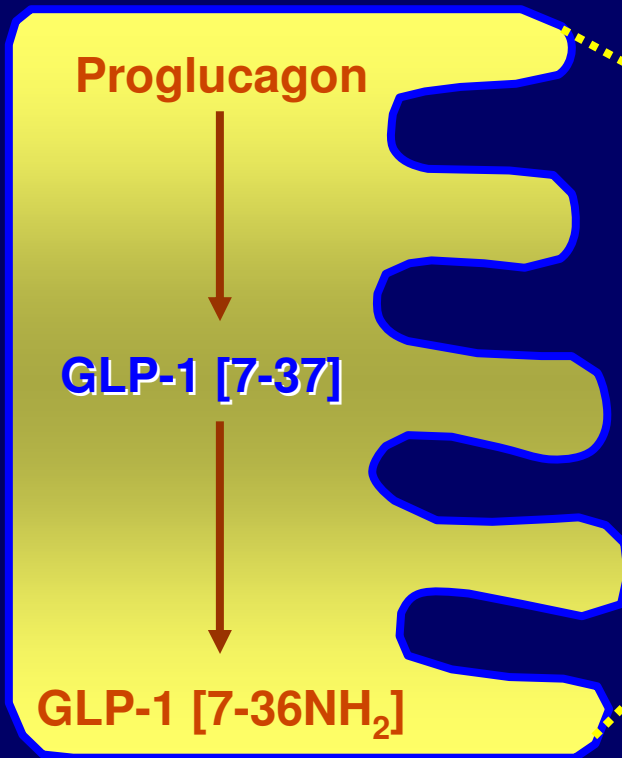
Adaptado de Müller WA et al *N Engl J Med* 1970;283:109-115.

Incretinas : Aspectos históricos

- **1902** – Fator produzido no intestino estimula o pâncreas
- **1906** – Extrato de membrana duodenal p/ DM
- **1932** – Termo *Incrétine*
- **1964** – Descrição do “Efeito Incretina”
- **1973** - Descoberta da primeira incretina – GIP
- **1987** – Descoberta do GLP-1
- **1995** – Enzima DPP-IV degrada GIP/GLP-1

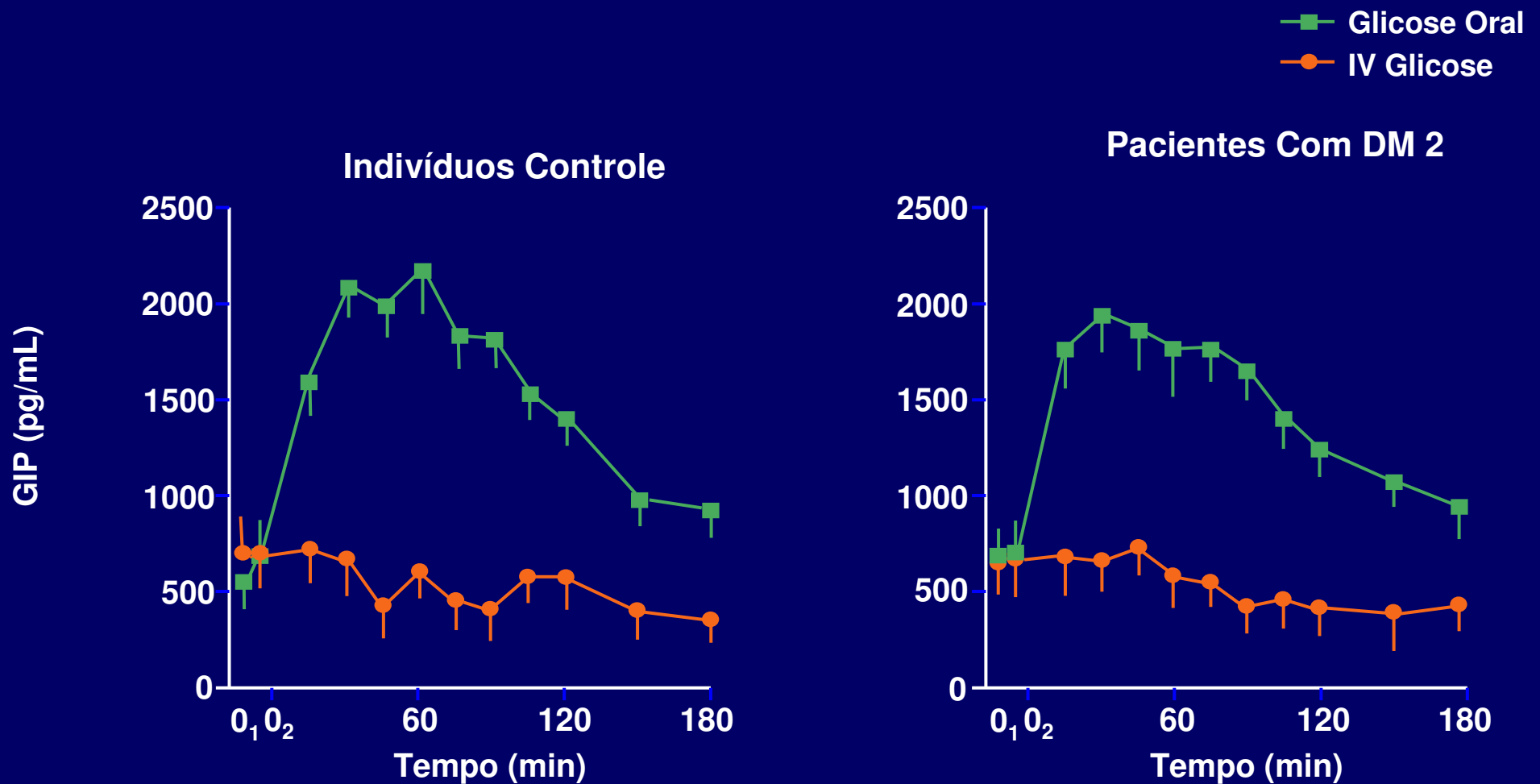
GLP-1 e GIP são sintetizados e secretados pelo intestino em resposta a alimentação oral

Células L-intestinais (íleo)



Células K-intestinais (jejuno)

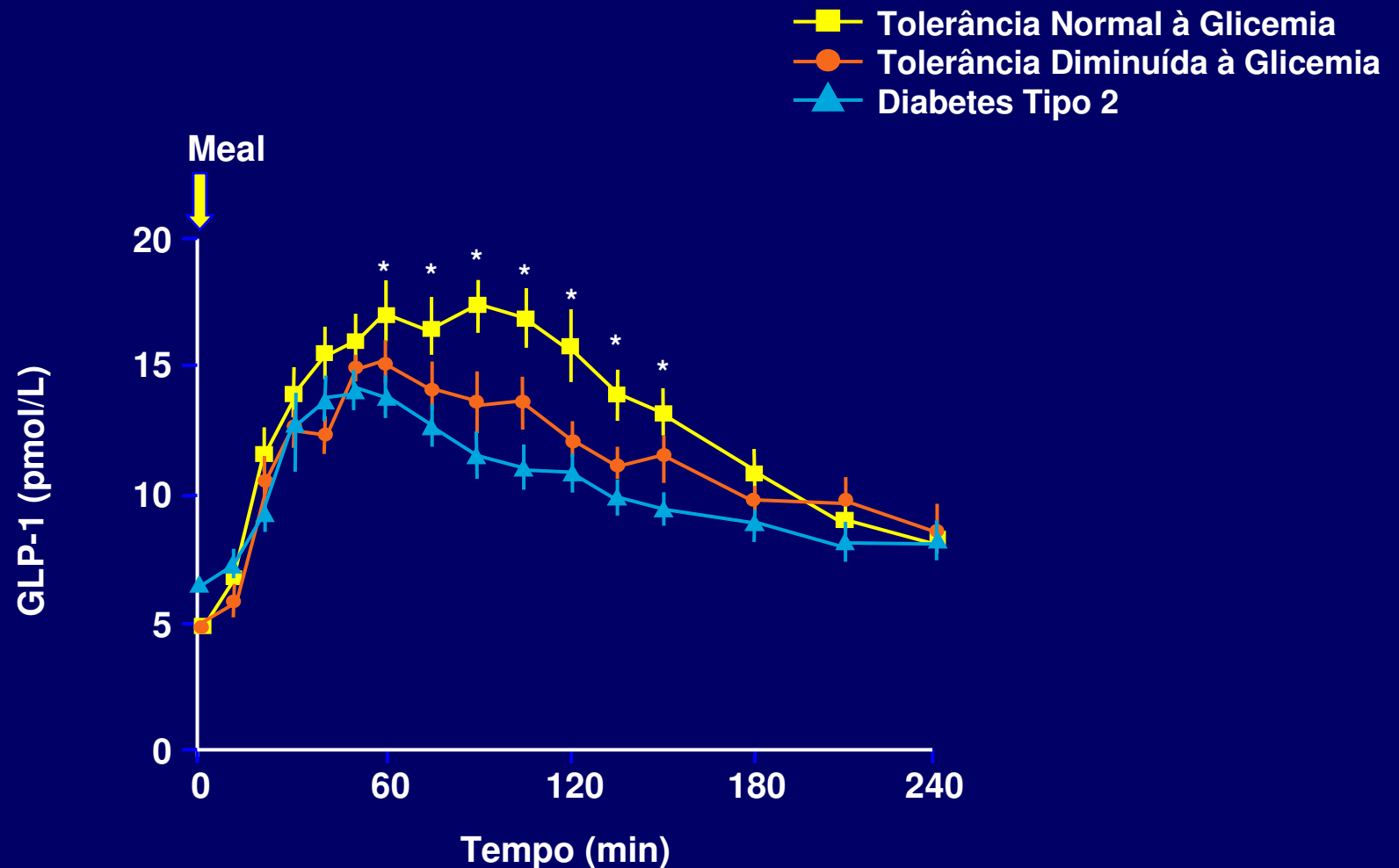
Os níveis GIP são normais de acordo com a Glicemia em Pacientes Com Diabetes Tipo 2



Média \pm SE; N = 22; 0₁-0₂ = Tempo de infusão de glicemia.

Nauck MA, et al. *Diabetologia*. 1986;29:46-52. Reimpresso com permissão da [Springer-Verlag](http://www.springer-verlag.com) © 1986.

Os níveis GLP-1 Pós-prandiais são diminuídos em Pacientes Com Diabetes Tipo 2



Mean \pm SE; N = 102; * P < .05 between T2DM and NGT groups.

[Toft-Nielsen M, et al.](#) Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3717-3723. Copyright 2001. [The Endocrine Society](#).

Efeitos do GLP-1 em Humanos

GLP - 1 secretado após a ingestão de alimento

Reduz a sobrecarga sobre a célula beta

Promove saciedade e reduz o apetite

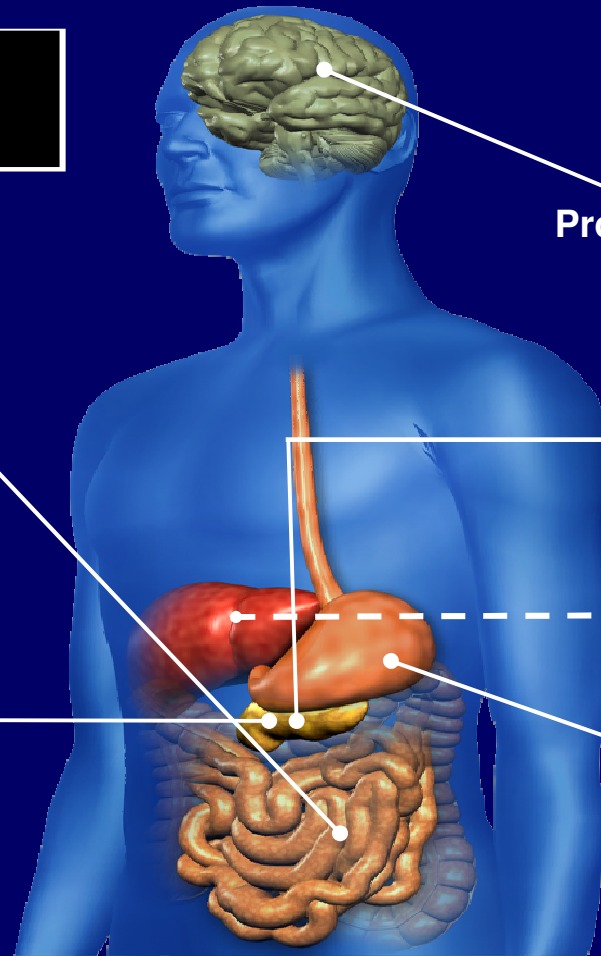
Melhora a Função da célula beta

Célula Alfa:
Reduz a Secreção de glucagon pós-prandial

Células Beta:
Melhoram a secreção de insulina dependente de glicemia

Fígado:
↓ glucagon reduz a produção hepática de glicose

Estômago:
Ajuda a regular o esvaziamento gástrico



O Potencial Terapêutico do GLP-1 É Limitado Pela Sua Rápida Degradação

Rápida degradação (DPP-IV),
Meia-vida de eliminação curta (~1-2 min)

```
graph TD; A[Rápida degradação (DPP-IV), Meia-vida de eliminação curta (~1-2 min)] --> B[O GLP-1 deve ser administrado continuamente (infusão)]; B --> C[Inconveniente para se tratar uma doença crônica como diabetes tipo 2];
```

O GLP-1 deve ser administrado continuamente (infusão)

Inconveniente para se tratar uma doença crônica como diabetes tipo 2

Estratégias atuais para melhorar o potencial terapêutico do GLP-1

• Agentes que mimetizam as ações do GLP-1

– Derivados do GLP-1 resistentes ao DPP-IV

- Análogos do GLP-1 (GLP-1 ligado à albumina)
- Análogos do GLP-1 de ação prolongada (CJC 1131)

– Peptídeos que mimetizam algumas das ações glicoregulatórias do GLP-1

- Exenatida, Exenatida LAR

• Agentes que prolongam a atividade do GLP-1 endógeno

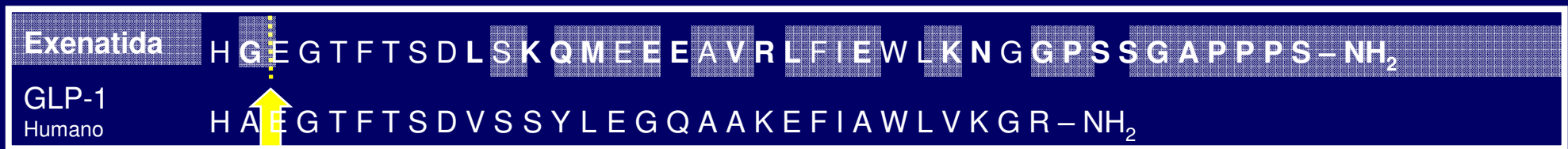
– Inibidores da DPP-IV

- Sitagliptina
- Vildagliptina
- Saxagliptina
- Denagliptina
- Alogliptina

Desenvolvimento da Exenatida: Um Incretino-Mimético

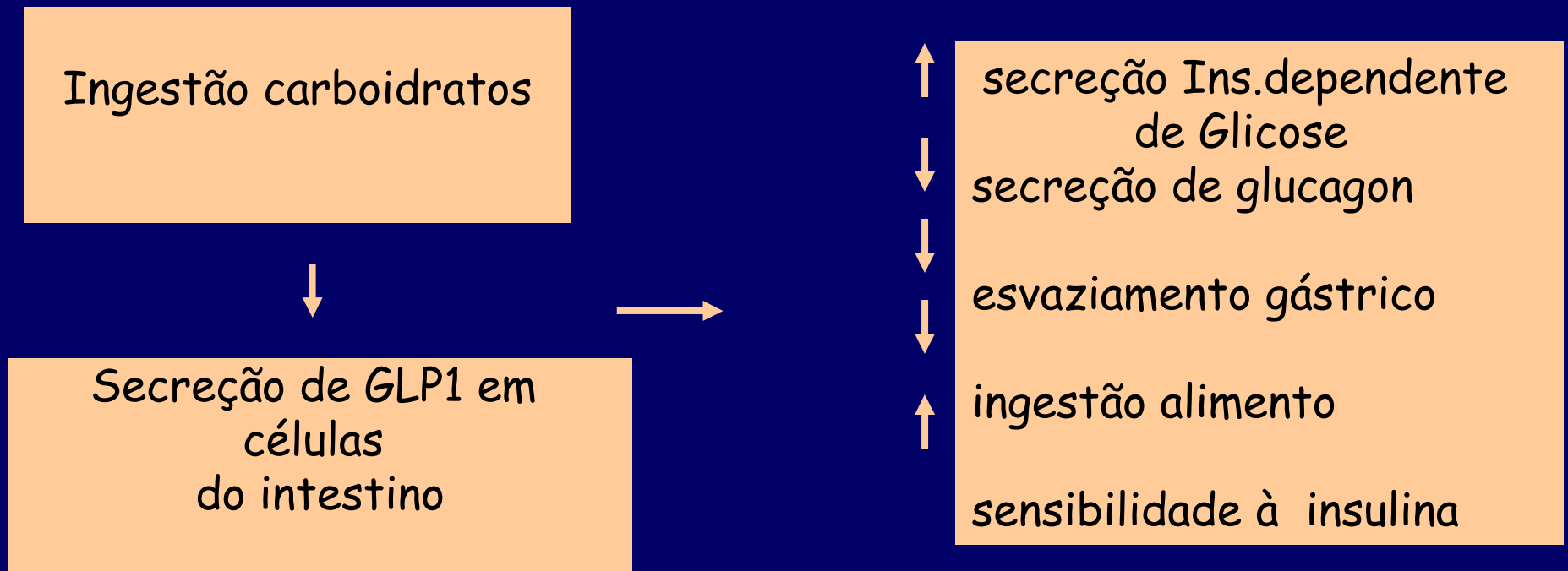
Exenatida (Exendin-4)

- Versão sintética da proteína salivar encontrada no mostro de Gila
- Aproximadamente 50% de identidade com o GLP-1 humano
 - Se liga aos receptores conhecidos do GLP-1 humano nas células β *in vitro*
 - Resistente à inativação da DPP-IV



Local de Inativação da DPP-IV

Incretinas: mecanismo de ação

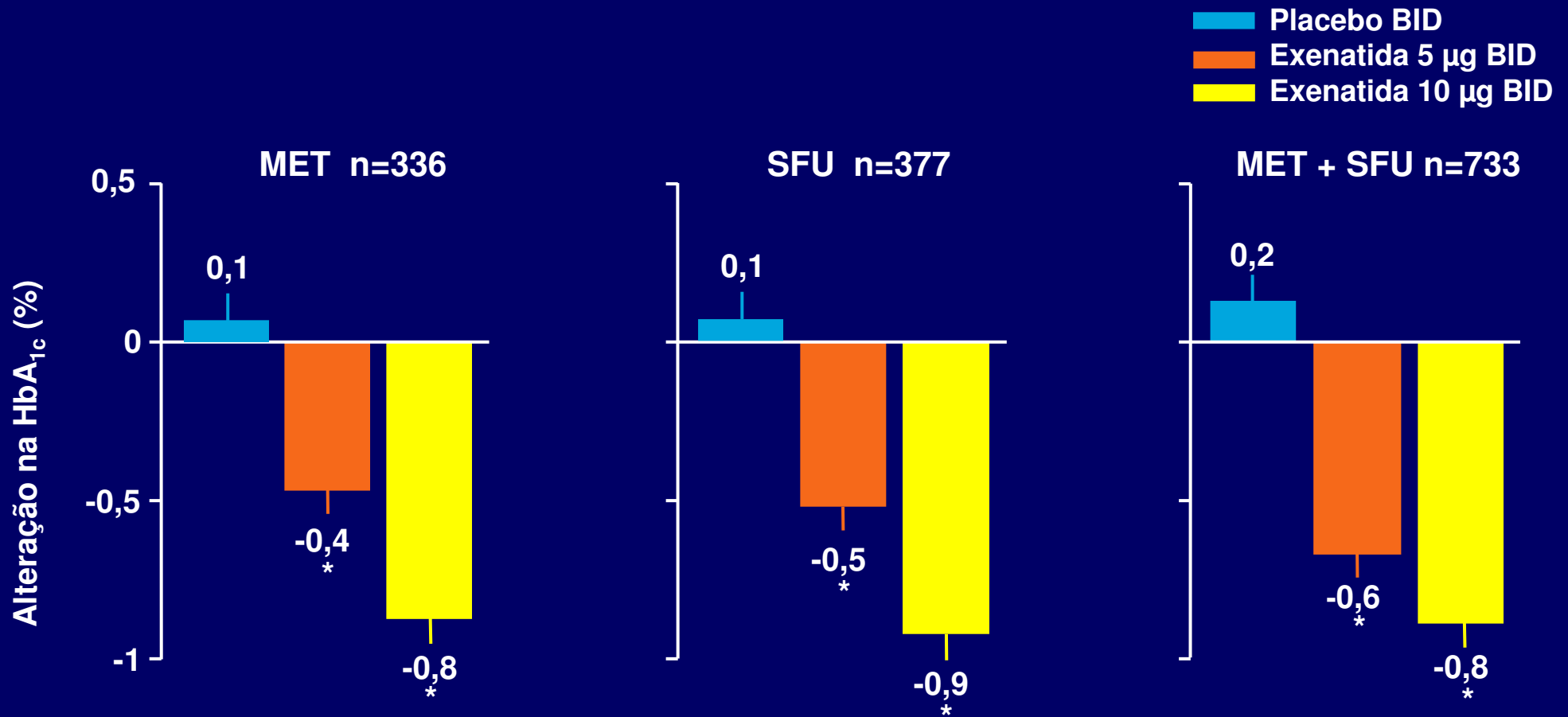


Em animais: aumento de massa e eficiência de célula beta

INCRETINAS

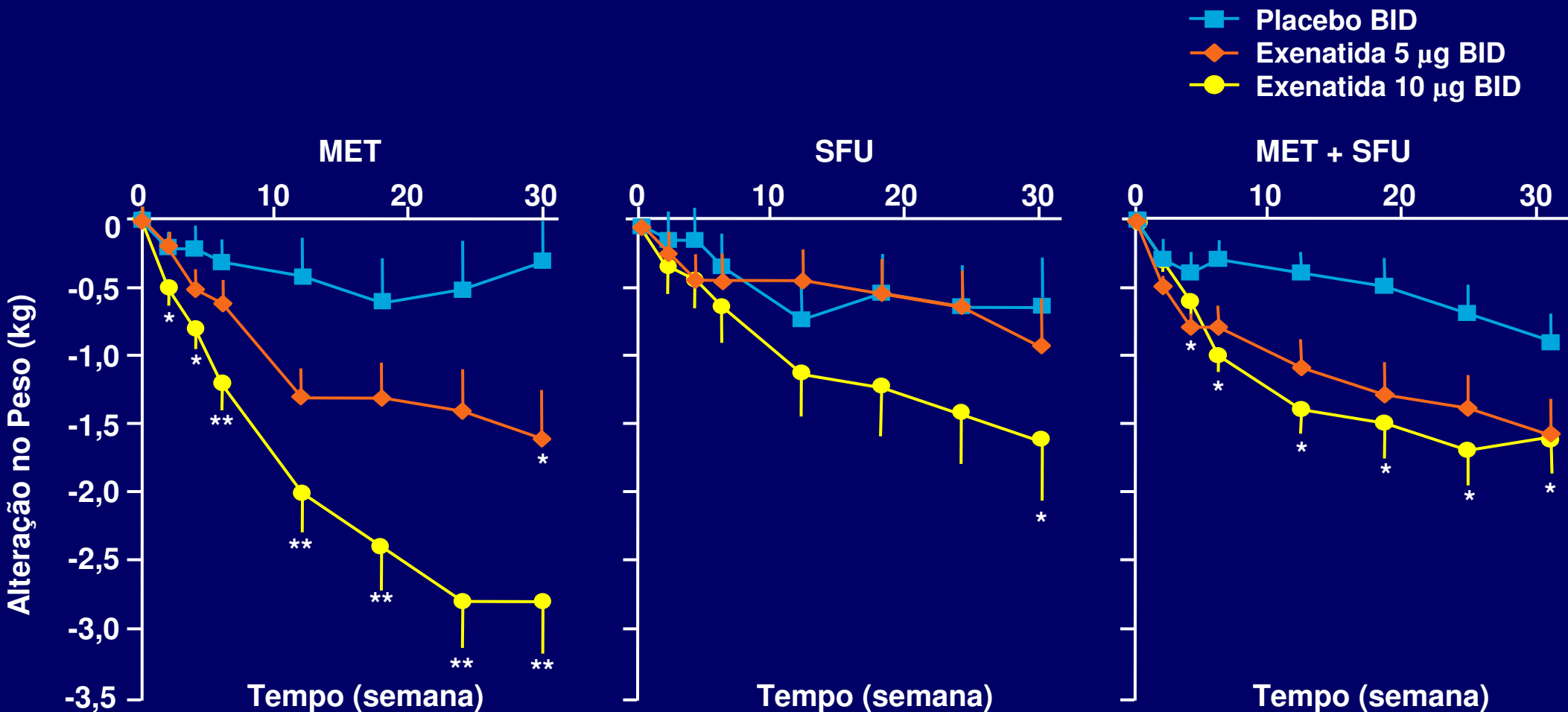
- Exenatide (Byetta) 5 a 10 mg SC 2 x/
dia
- Liraglutide

O Exenatida abaixou a HbA_{1c} em 30 Semanas



População ITT; Média (EP); MET (N = 336), SFU (N = 377), MET + SFU (N = 733); *P <,005 vs placebo.
A HbA_{1c} basal média foi de 8,2% a 8,7% em todos os braços do estudo.

A Exenatida Reduziu o Peso Corporal ao Longo de 30 Semanas

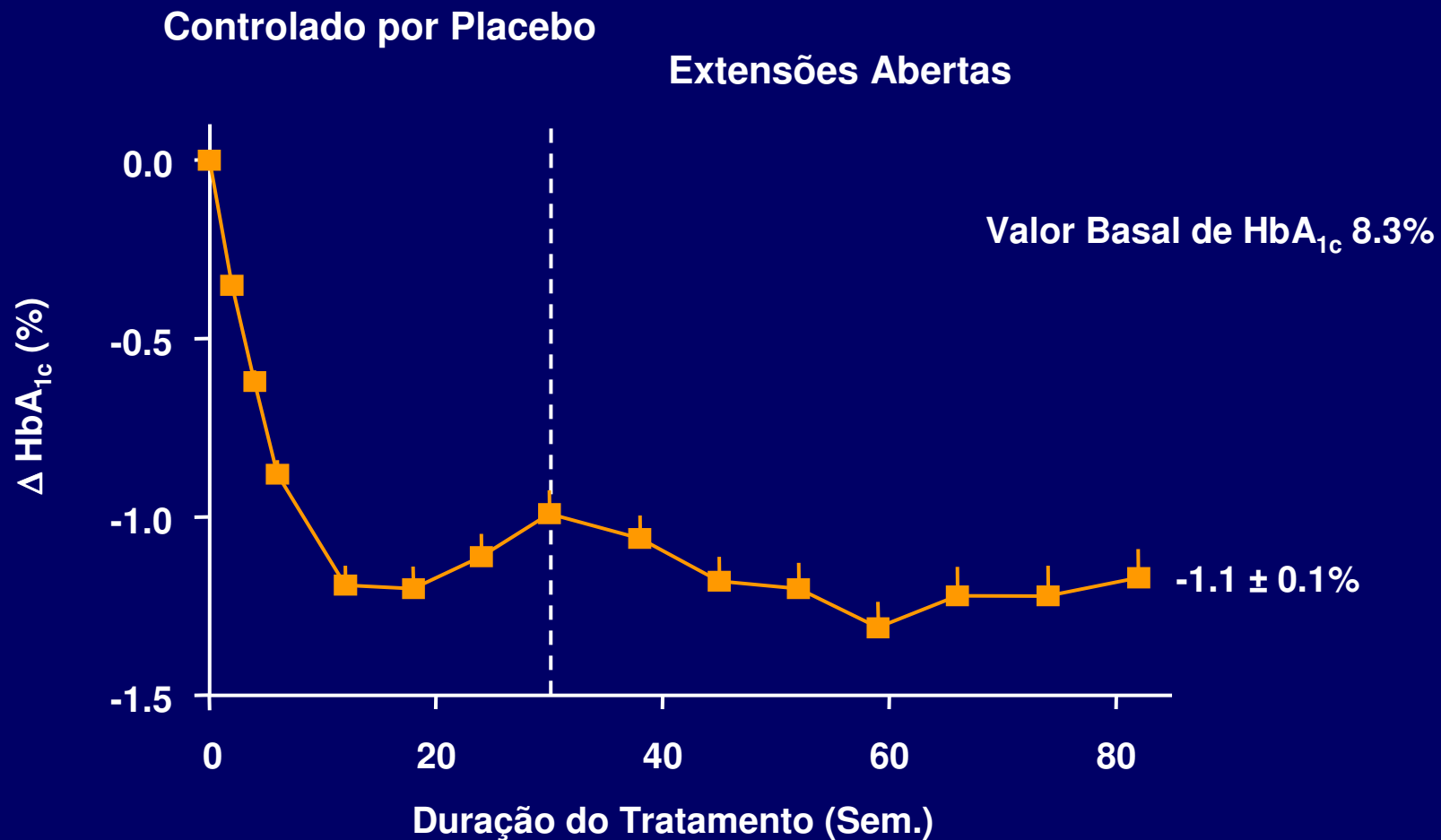


População ITT; Média (EP); MET (N = 336), SFU (N = 377), MET + SFU (N = 733); * $P < 0,05$ vs placebo; ** $P < ,001$ vs placebo. O peso basal médio variou de 95 kg a 101 kg em todos os braços do estudo.

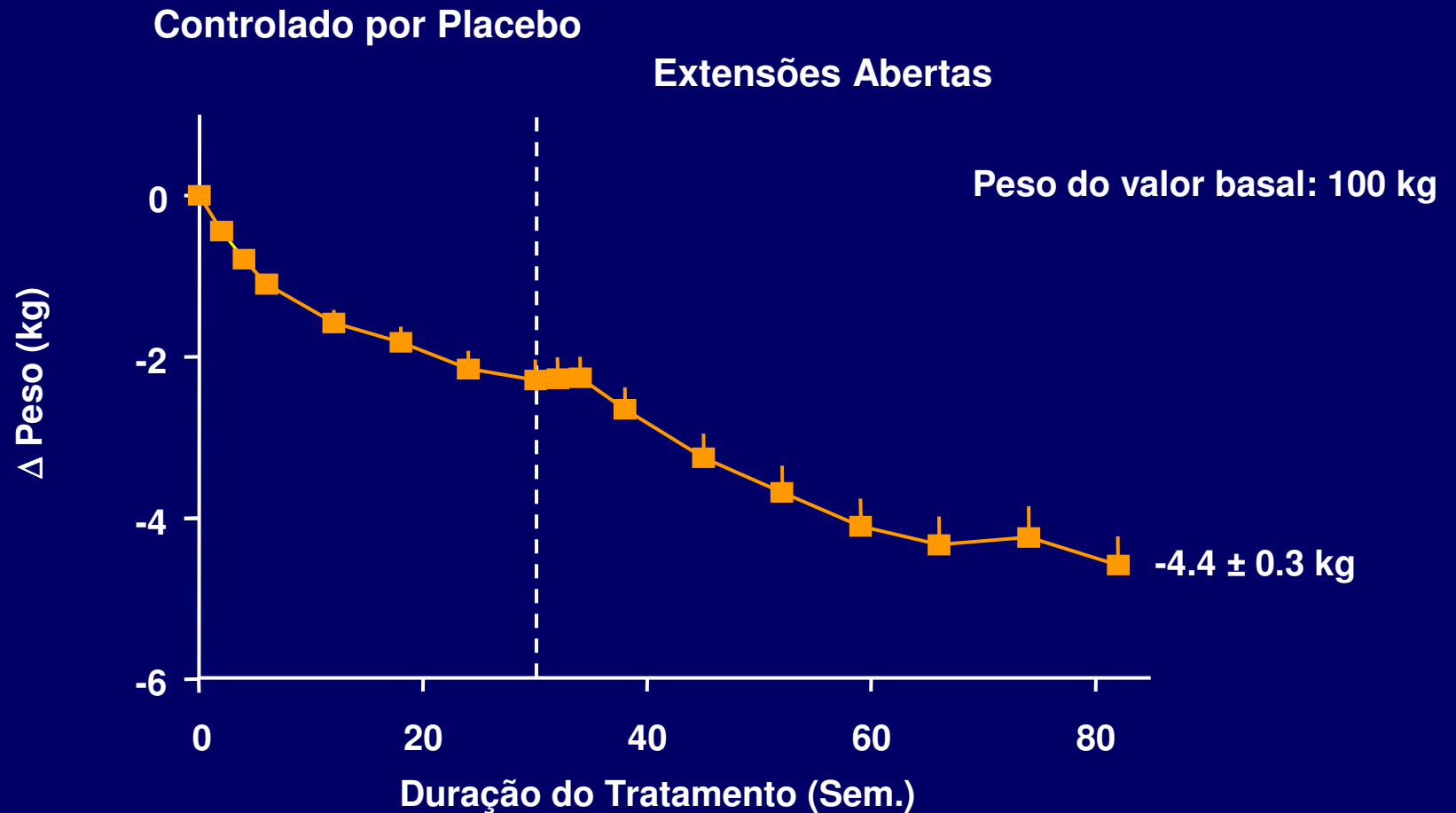
[DeFronzo RA, et al. Diabetes Care. 2005;28:1092-1100.](#); [Buse JB, et al. Diabetes Care. 2004;27:2628-2635.](#);

[Kendall DM, et al. Diabetes Care. 2005;28:1083-1091.](#) Reproduzido com permissão de [The American Diabetes Association.](#)

Pacientes tratados com Exenatida com Redução de HbA_{1c}



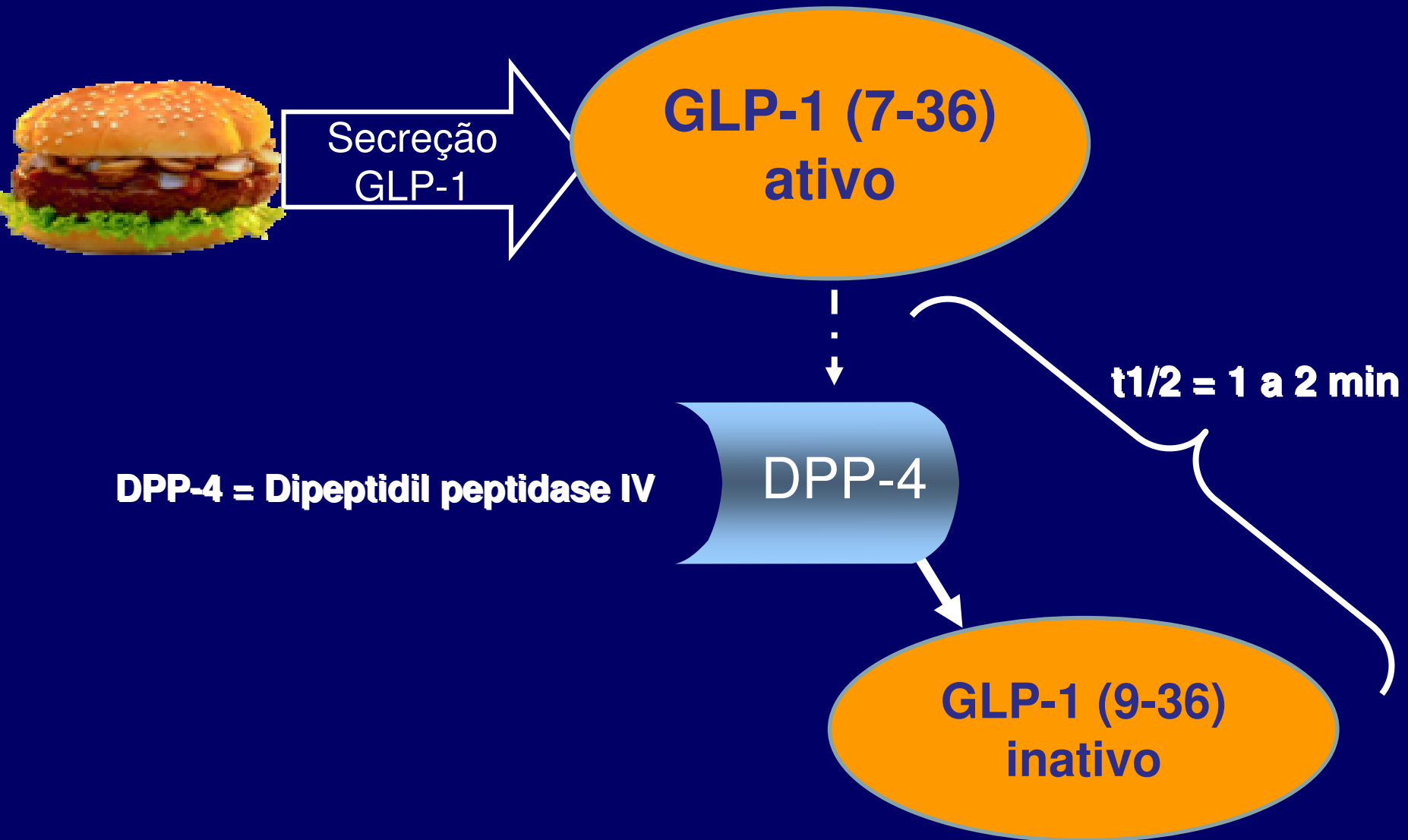
Redução Progressiva de Peso em Pacientes Tratados com Exenatida



Sitagliptina /Vildagliptina : Inibidores da DPP-IV

Dados Clínicos

Secreção e Inativação do GLP-1



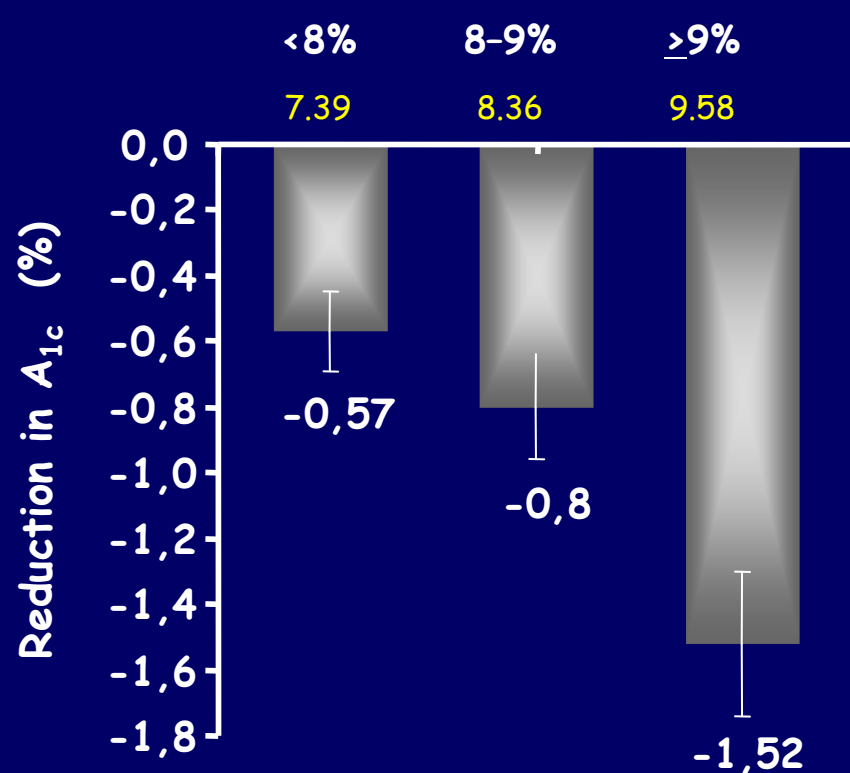
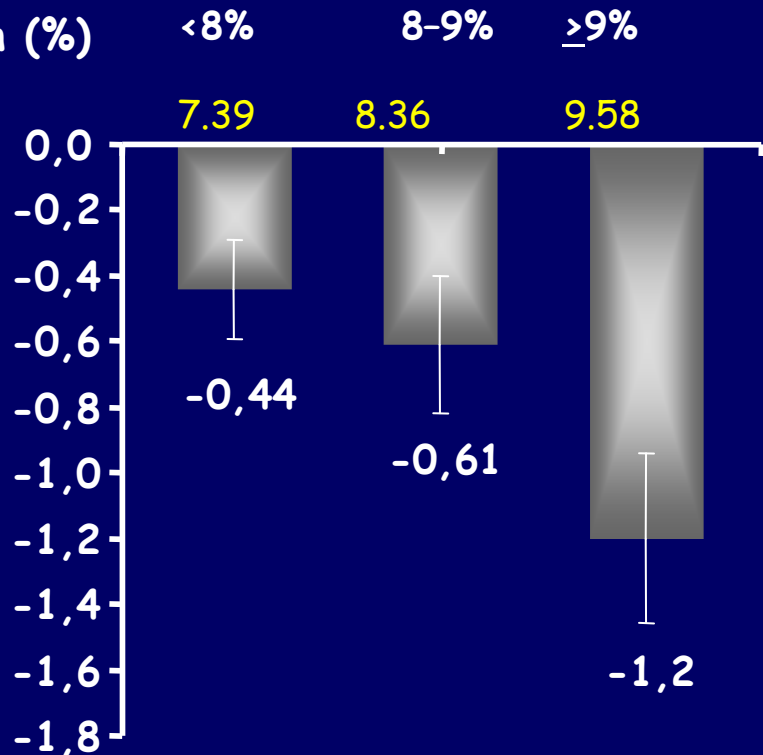
Sitagliptina em monoterapia

Inclusão :HbA1c entre 7%-10%

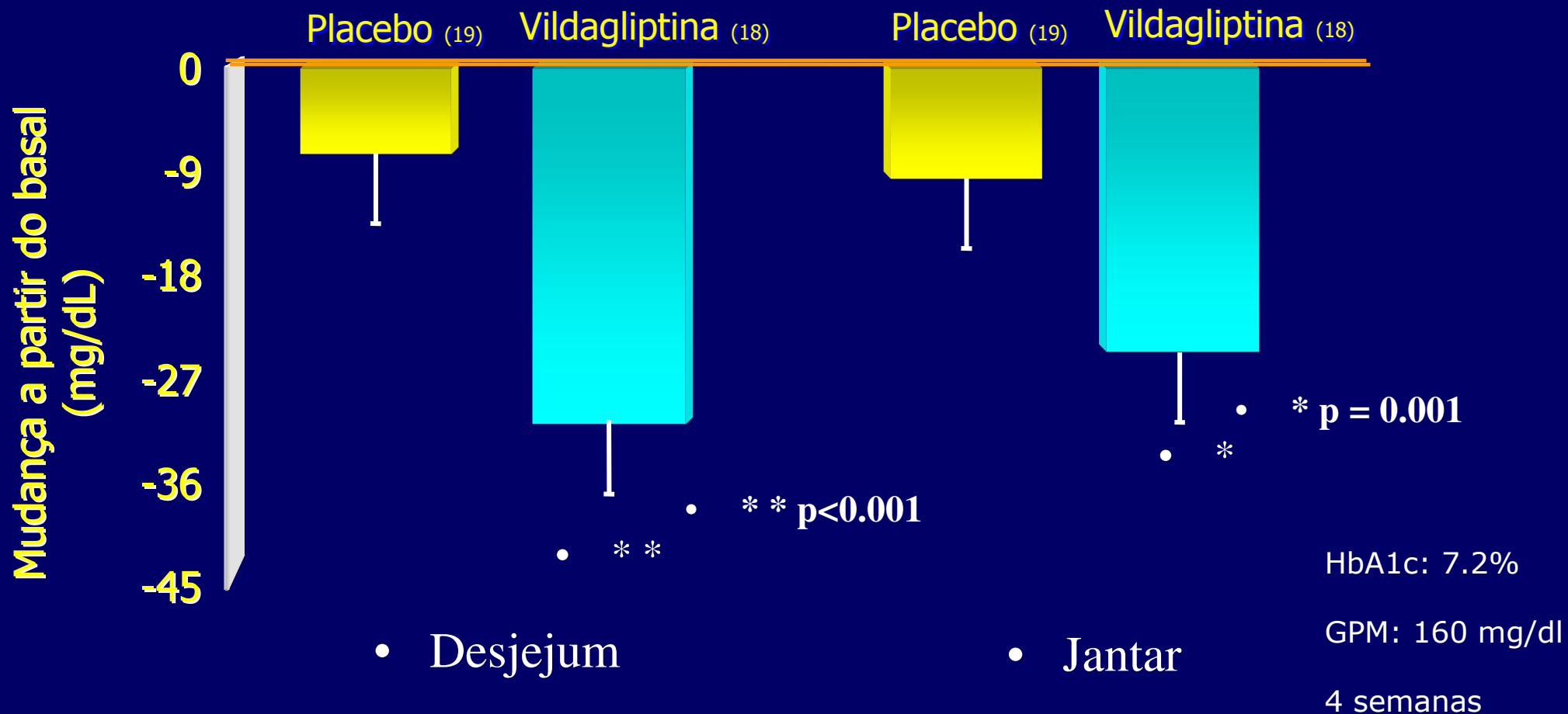
Estudo 18 semanas

Estudo 24 semanas

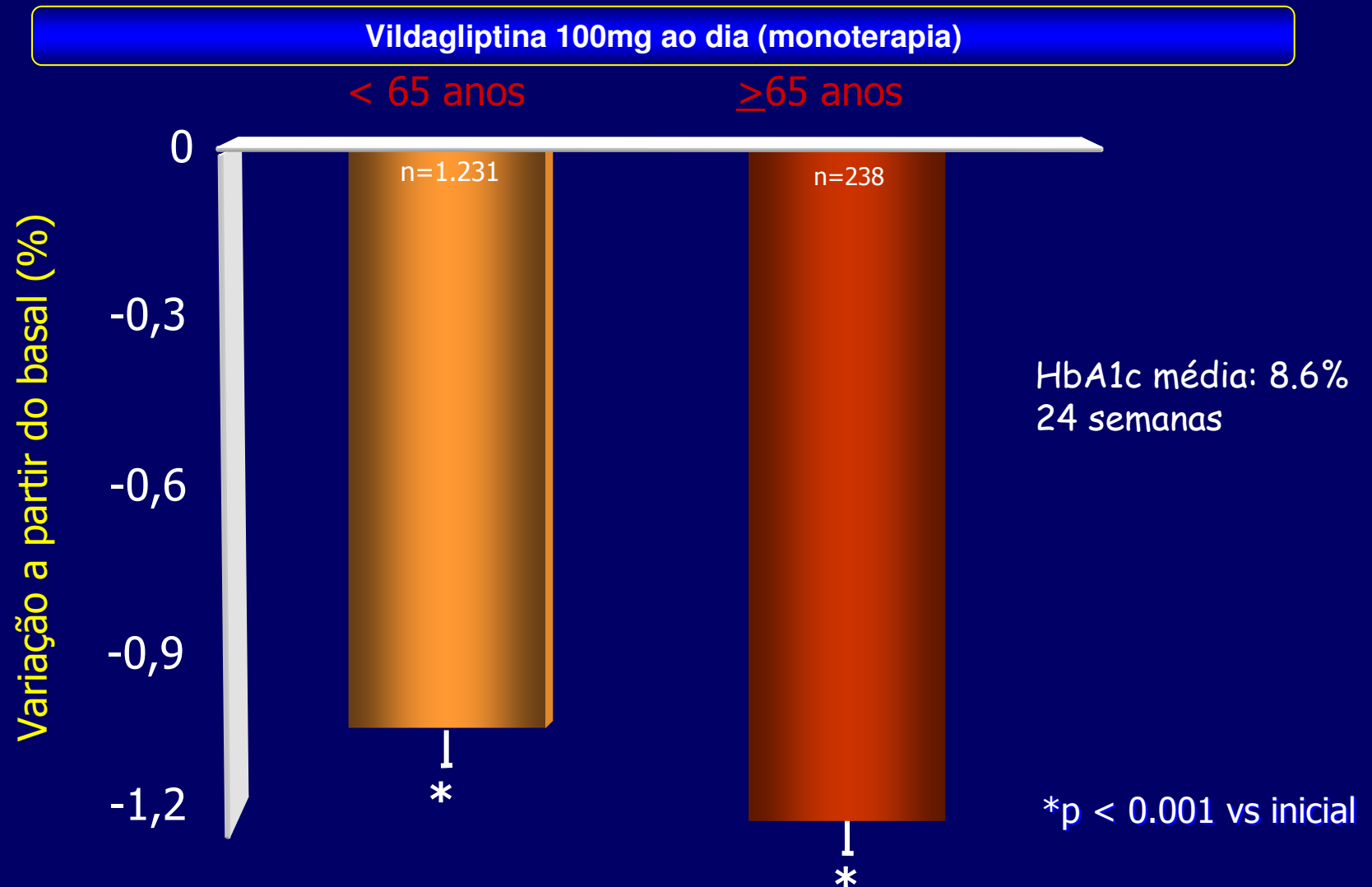
HbA1c In (%)



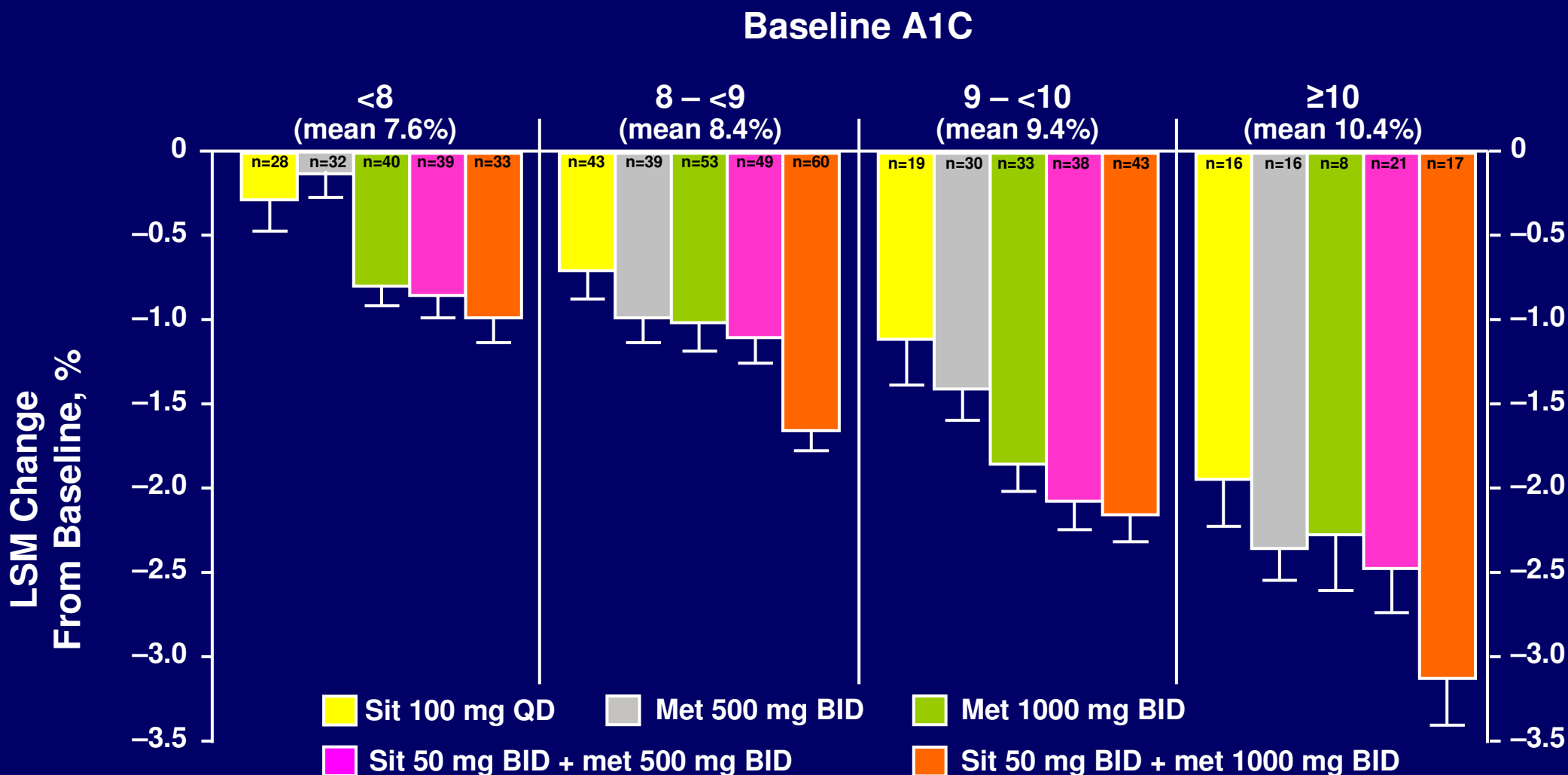
Vildagliptina - Efeito na glicemia pós-prandial em portadores de DM2



Eficácia da Vildagliptina em idosos diabéticos- análise de subgrupos



Sitagliptina e Metformina – Efeitos em Monoterapia e Terapia Combinada em relação aos níveis de HbA1c



INIBIDORES DA DPP4

- Sitalgliptina (Januvia) 50 a 100 mg 1x /dia
- Vidalgliptina (Galvus) 50 a 100 mg/dia em 2 tomadas

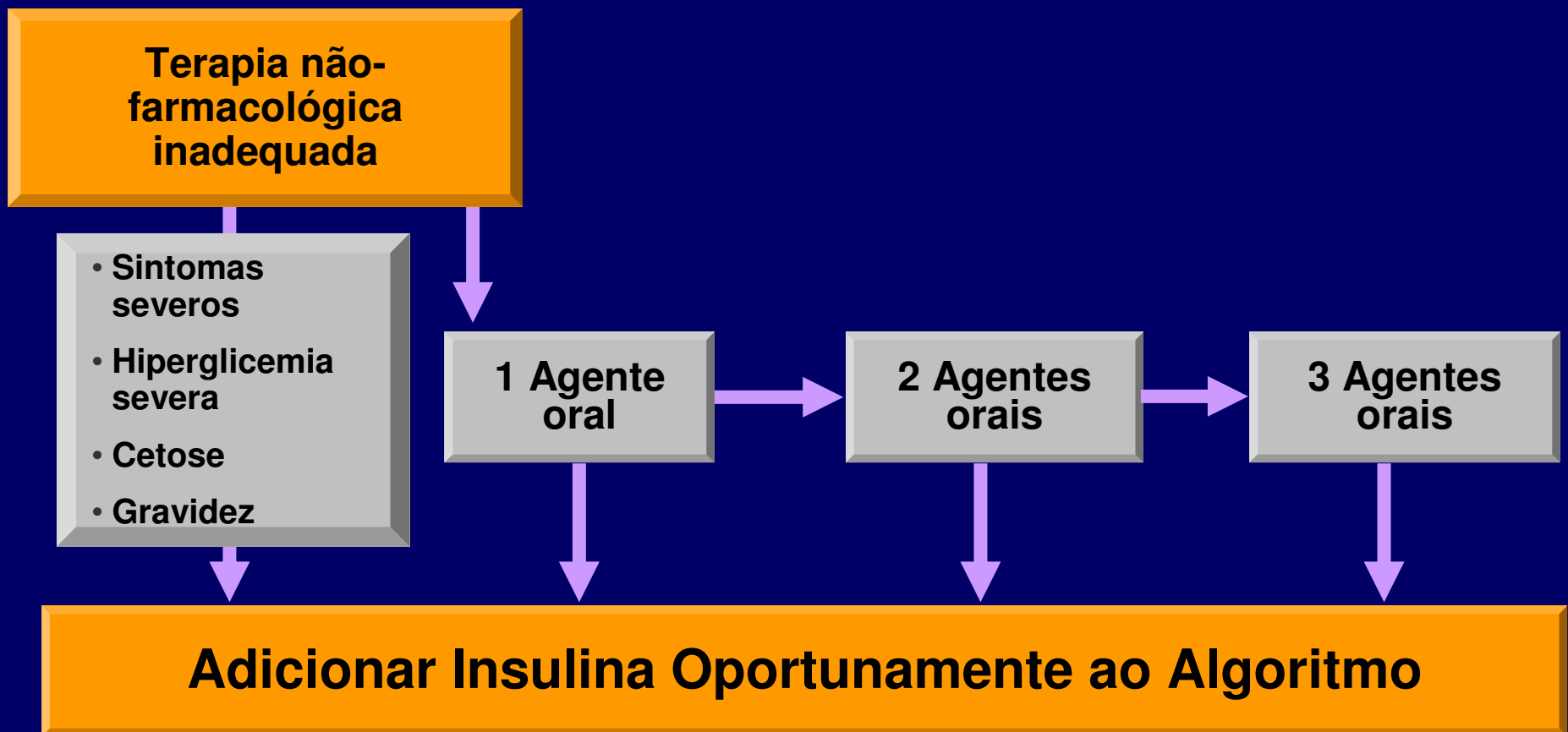
Inibidores da DPP-IV : Aspectos Favoráveis

- Efetividade no controle glicêmico (glicose, HbA1c)
- Efeito Glicose-Dependente (< risco hipoglicemia)
- Diversos mecanismos de ação (glucagon, insulina, etc)
- Possibilidade de associação com outros hipoglicemiantes orais
- Efeito neutro no peso corpóreo
- Baixa incidência de efeitos colaterais
- Efeito positivo na regeneração/neogênese de ilhotas (animais, “in vitro”) – retardo na progressão do DM2 ?

CONCLUSÕES

- Na atualidade dispomos de um grande arsenal terapêutico para o tratamento do DM2, com claro benefício no controle metabólico e nas complicações microvasculares, porém sem comprovação de benefícios sobre os desfechos CV.
- Devemos optar por um classe de medicamentos ou associações baseados nas características individuais de nosso paciente, levando em consideração: tempo de doença, efetividade, eventos adversos, custos e preferências pessoais.

Algoritmo Proposto de Terapia para o Diabetes Tipo 2



Uso de insulina no Diabetes Mellitus Tipo 2

QUANDO?

● Ao diagnóstico

- Glicemia muito elevada
- Emagrecimento
- Cetonúria/cetonemia

● Ao longo do tratamento

- Falência de medicamentos orais
- Quando as metas não forem obtidas com os antidiabéticos orais
- Durante a gravidez, cirurgias e infecções graves

DROGAS ANTI-OBESIDADE

- Drogas serotoninérgicas (fluoxetina, sertralina)
- Sibutramina
- Topiramato
- Orlistat

OBJETIVOS DO TRATAMENTO DAS DISLIPIDEMIAS NO DIABÉTICO

Considerações

- A incidência de cardiopatia isquêmica em diabéticos é maior que na população em geral
- A gravidade da cardiopatia isquêmica em diabéticos é maior
- Diabéticos devem ser tratados como indivíduos em prevenção secundária

OBJETIVOS DO TRATAMENTO DAS DISLIPIDEMIAS NO DIABÉTICO

- LDL colesterol < 100 mg/dl (<70 mg/dl em alto risco)
- HDL colesterol > 45 mg/dl
- Triglicérides < 150 mg/dl

DISLIPIDEMIA NO DIABETES MELITO

- 1. Avaliação anual dos níveis lipídicos**
- 2. Tratamento de causas secundárias**
- 3. Suspensão de drogas que influem no metabolismo lipídico**
- 4. Controle do Diabetes**
- 5. Dieta**
- 6. Drogas**

Ordem de prioridade no tratamento da dislipidemia em diabéticos (ADA 2002)

I. Redução do LDL-colesterol

1ª escolha: Estatinas

2ª escolha: Sequestrante de ácido biliar (resina) ou fenofibrato

II. Aumento de HDL-colesterol

Intervenção comportamental: perda de peso, aumento de atividade física, orientação anti-tabagismo.

Ordem de prioridade no tratamento da dislipidemia em diabéticos (ADA 2002)

III. Redução dos triglicérides

- 1. Controle Glicêmico**
- 2. Derivados do ácido fíbrico**
- 3. Acido nicotínico**
- 4. Estatinas**

IV. Hiperlipidemia Combinada

- 1ª escolha: Estatinas em dose alta**
- 2ª escolha: Estatinas + Derivados do ácido fíbrico**
- 3ª escolha: Resinas + Derivados do ácido fíbrico**
Estatinas + Ácido Nicotínico (monitorizar glicemia)

DIMINUIÇÃO DA ADESIVIDADE PLAQUETÁRIA EM DIABÉTICOS

- Deve ser considerada em função do risco cárdio-vascular (aumentado em diabéticos) e possíveis contra-indicações.

NOVAS FORMAS DE TRATAMENTO

- TRANSPLANTE DE PANCREAS
- TRANSPLANTE DE ILHOTAS
- CELULAS TRONCO
- CIRURGIA METABOLICA

OBRIQADQ!!!!

•

lottenberg@uol.com.br

ALGORITMO DE ATENDIMENTO AO PACIENTE DIABÉTICO

AVALIAÇÃO INICIAL

História clínica – avaliar:

- sintomas, resultados laboratoriais prévios
- histórico de peso e padrão alimentar
- tratamento atual diabetes, auto-monitorização
- frequência e ocorrências das complicações agudas
- complicações crônicas
- outras medicações que podem alterar a glicemia
- fatores de risco associados – tabagismo, dislipidemia, história familiar de doença coronariana, obesidade, hipertensão
- contracepção se indicado

AValiação INICIAL

Exame físico

- altura e peso
- pressão arterial
- avaliação cardio-pulmonar, abdominal
- avaliação pés

AValiação INICIAL

Exames complementares

- A1c
- glicemia plasmática de jejum, HDL, LDL
- função hepática, TSH, ECG se indicado
- microalbuminúria para DM2, DM1 após 5 anos do diagnóstico
- creatinina, ureia
- urina 1

AVALIAÇÃO INICIAL

Encaminhamento

- medicina preventiva
- nutricionista
- fundo de olho se DM2, DM1 após 5 anos de doença
- orientar auto-monitorização, atividade física, perda de peso
- pós-consulta enfermagem, se indicado – pacientes em uso de insulina, outros

CONSULTA ACOMPANHAMENTO

História clínica – avaliar:

- histórico de sintomas, resultados laboratoriais prévios
- peso e padrão alimentar
- aderência tratamento atual diabetes, auto-monitorização
- frequência e ocorrências das complicações agudas

Seguimento clínico

- reforçar atividade física, perda de peso e orientação nutricional

CONSULTA ACOMPANHAMENTO

Exames complementares

A1c – para pacientes descompensados solicitar a cada 3 meses, para compensados a cada 6 meses

Fundo de olho – anual se sem complicações

Teste de esforço – se indicado

Perfil lipídico – anual se na meta, a cada 3 meses se fora da meta

Avaliação pés – anual se sem complicações, encaminhar podólogo, cirurgião vascular se necessário

Microalbuminúria – anual se inalterada, se alterada, confirmar em 3 meses, caso urina 1 com proteína uma cruz, ou microalbuminúria $> 500\text{mg/dl}$, solicitar proteinúria.

Urina 1 anual

ORIENTAÇÕES PARA CONDUTA

- Pacientes diabéticos tipo 1, preferencialmente encaminhar ao endocrinologista
- glicemia de jejum $> 210\text{mg/dl}$ ou $A1c > 9,0\%$ - considerar terapia combinada ou insulina, se $A1c < 9,0\%$ iniciar monoterapia, juntamente com atividade física e dieta
- Reavaliação em 3 meses, se $A1c > 6,5\%$ introduzir insulina se o mesmo não faz uso, ou glicemia de jejum $> 110\text{mg/dl}$.
- Antidiabéticos orais
- Metformina é o único antidiabético oral aprovado para crianças (> 10 anos)
- Caso o paciente não esteja compensado com dois antidiabéticos orais, dar preferência a introdução de insulina (mais barato e mais efetivo)
- Considerar aspirina para todos os pacientes diabéticos acima de 40 anos, caso não haja contra-indicações
- Considerar tratamento diferenciado para pacientes idosos, cardiopatas, crianças e gestantes.

CONTROLE GLICÊMICO

antidiabéticos orais

QUANDO NÃO USAR O QUÊ?

Sulfonilureias

- Doença hepática grave
- Disfunção renal grave
- -associação de drogas que podem aumentar efeito hipoglicemiante:
cetoconazol, eritro e claritromicina, sulfonamidas,
álcool, fluoxetina