

DIABETE MELITO: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO

José Antonio Miguel Marcondes*

INTRODUÇÃO

O diabetes afeta, aproximadamente, dez milhões de brasileiros e sua incidência está aumentando não só no Brasil, mas em todo o mundo,¹ principalmente o diabetes tipo 2, cuja prevalência tem aumentado significativamente em adolescentes e adultos jovens.

Nos Estados Unidos, os custos diretos e indiretos do tratamento do diabetes atingem 105 bilhões de dólares/ano. As complicações crônicas como a nefropatia diabética, a neuropatia e a retinopatia, assim como as comorbidades do diabetes (dislipidemia, hipertensão arterial e coronariopatias) aumentam significativamente o número de internações hospitalares e afastamento temporário ou permanente do trabalho.

A incidência de doenças cardiovasculares é duas a quatro vezes maior em diabéticos que em não diabéticos,² é a principal causa de perda de visão em adultos jovens devido à retinopatia diabética proliferativa³ e responde por 42% dos casos de diálise.⁴

Com base em sua fisiopatologia, o diabetes é classificado em tipo 1 e tipo 2. O diabetes tipo 1 é uma doença auto-imune na qual anticorpos se desenvolvem contra componentes do pâncreas endócrino causando falência da célula β . O diabetes gestacional, comumente diagnosticado somente em exame de *screening* em gestante, contribui significativamente para um aumento da morbidade perinatal e é um valor preditivo para o desenvolvimento do diabetes tipo 2.

FISIOPATOLOGIA DO DIABETE TIPO 2

O diabetes tipo 2 é uma doença metabólica complexa caracterizada por uma diminuição da secreção pancreática de insulina e uma diminuição da ação da insulina ou resistência à insulina nos órgãos periféricos,⁵ resultando em hiperglicemia e glicotoxicidade. Esta última é responsável por um estresse oxidativo crônico ao nível tecidual, tendo um importante papel na gênese das complicações

crônicas do diabetes.⁶ Embora, por vezes, seja difícil caracterizar qual dos mecanismos fisiopatológicos predomina em um determinado paciente, a característica principal do diabetes tipo 2 é a resistência periférica. A resistência à insulina é inicialmente observada no tecido muscular, onde concentração crescente de insulina é necessária para permitir a captação de glicose pelo miócito. A resistência à insulina é influenciada tanto por fatores adquiridos (obesidade, inatividade física) como por fatores genéticos. Frequentemente ocorre uma associação de outras condições como aterosclerose, dislipidemia (elevação da concentração de LDL e triglicérides e redução da concentração de HDL), hipertensão arterial e obesidade abdominal. Pacientes com essa constelação de sintomas são rotulados como portadores da síndrome plurimetabólica.

POR QUE E O QUÊ TRATAR

Os resultados do *Diabetes Control and Complications Trial*, publicados em 1993, demonstraram claramente que uma redução da hemoglobina A1c (HbA1c) de 9,1% em um grupo de diabético tipo 2 tratados convencionalmente para 7,2% em um grupo tratado rigorosamente, resultou em uma redução de 63% no risco relativo de desenvolvimento de retinopatia, 54% em nefropatia e 60% em neuropatia.⁷

O *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) demonstrou que a redução da HbA1c em 1% reduziu o risco das complicações microvasculares em 37%.⁸ Entretanto, para que haja também uma redução das complicações crônicas decorrentes da macroangiopatia é necessário também reconhecer a sua presença e proporcionar um tratamento adequado.

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 5, n. 1, p. 18-26, 2003

* Doutor Assistente do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas de São Paulo, Professor Colaborador da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

A dislipidemia, a hipertensão arterial e a insuficiência coronariana têm um importante papel na gênese dessas complicações. Inicialmente descrita como síndrome X, a síndrome dismetabólica está presente em 22% da população americana, sendo esse diagnóstico feito quando há presença de, pelo menos, três dos critérios abaixo:⁹

- Relação cintura quadril > 1,0 em homens e > 0,8 em mulheres.
- Triglicérides > 150 mg/dL
- HDL < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres.
- Pressão arterial > 130/85 mmHg.
- Glicemia > 110 mg/dL.

O desenvolvimento acelerado da aterosclerose encontrado no diabetes tipo 2, assim como na obesidade, é decorrente de uma interação complexa de diversos elementos, a maior parte dos quais influenciados pela hiperglicemia e pela deficiência relativa de insulina.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

O diabetes tipo 2 é diagnosticado através de uma glicemia de jejum > 126 mg/dL ou uma glicemia pós-prandial > 200 mg/dL⁰. Quando do diagnóstico, devem ser pesquisadas as complicações microvasculares (nefropatia, retinopatia e neuropatia) e macrovasculares, principalmente a

coronariopatia, bem como outros fatores de risco para a síndrome plurimetabólica (dislipidemia e hipertensão arterial).

TRATAMENTO

O tratamento não farmacológico do diabetes tipo 2 consiste nas alterações dos hábitos comportamentais que incluem atividade física e programas de reeducação alimentar, sendo estes os pontos fundamentais de qualquer abordagem terapêutica.¹¹ Entretanto, uma vez presente a hiperglicemia de jejum e manifestações de um estado catabólico, mesmo que de leve intensidade, dieta e exercícios falham em normalizá-la na maior parte dos casos.¹²

Nos últimos anos, novos fármacos de administração oral surgiram para o tratamento do diabetes (Tabela 1), não estando demonstrada a superioridade de uma determinada droga sobre outra como monoterapia. Essas drogas podem ser divididas em três grupos de acordo com o seu mecanismo de ação básica: estímulo da produção de insulina pelo pâncreas (sulfoniluréias e meglitinidas), sensibilizadoras da ação da insulina (metformina e tiazolidinedionas) e redutoras da absorção de carboidratos (inibidores da α -glucosidase).

CLASSE	MECANISMO DE AÇÃO PRINCIPAL	VANTAGEM	EFEITOS COLATERAIS	CUIDADOS
Sulfoniluréias: gliburide glipizide glimpiride	Estimula a secreção de insulina em resposta à refeição.	Baixo custo.	Hipoglicemia Ganho de peso	Contra-indicação relativa em idosos e na presença de insuficiência hepática.
Inibidores da α -glucosidase: acarbose	Bloqueio enzimático da conversão de carboidratos no intestino.	Não causa hipoglicemia.	Flatulência Diarréia Desconforto abdominal	Deve ser ingerido imediatamente antes das refeições.
Meglitinidas: repaglinida nateglinida	Estimula a secreção de insulina estimulada por elevação aguda da glicose.	Baixo risco de hipoglicemia entre as refeições e noturno.	Hipoglicemia se ingerido fora das refeições	Deve ser ingerido somente antes das refeições, com a dose podendo variar de acordo com o conteúdo de carboidrato. Contra-indicada na insuficiência hepática.
Metformina	Diminuição da produção hepática de glicose.	Não causa hipoglicemia. Redução de lípides.	Flatulência Diarréia Desconforto abdominal Raramente acidose láctica	Deve ser ingerido somente antes das refeições. Contra-indicado na presença de insuficiência hepática, renal, cardíaca e respiratória e concomitante com bebidas alcoólicas.
Tiazolidinedionas rosiglitazona pioglitazona	Facilita a captação periférica de glicose.	Não causa hipoglicemia.	Ganho de peso Edema	Contra-indicado na presença de doença hepática ou insuficiência cardíaca. Deve-se monitorar função hepática.

Tabela 1. Fármacos utilizados no tratamento do diabetes tipo 2.

METFORMINA

A metformina é o único agente da classe das biguanidas disponível. No mercado brasileiro, pode ser encontrada sob a forma de formulação única, em comprimidos de 500 mg, 850 mg e 1 g ou em associação com sulfoniluréia (metformina + gliburide). Uma formulação de longa ação (Glucophage XR) encontra-se disponível no mercado americano, podendo ser administrada uma vez ao dia.

O mecanismo exato da ação da metformina é desconhecido, mas sabe-se que age aumentando a sensibilidade hepática à ação da insulina, o que permite uma diminuição da produção hepática de glicose.¹³ A ação sobre a célula e sobre o tecido muscular é mínima e parece estar relacionada à melhora da glicotoxicidade.¹⁴ A metformina é tão efetiva quanto as sulfoniluréias, permitindo um decréscimo na HbA1c de 1,5% a 2,0%, tendo uma ação favorável no perfil lipídico e revertendo parcialmente a hiperatividade vascular encontrada no diabetes.¹⁵ Também aumenta a concentração de PAI-1 e melhora a função endotelial.¹⁶ A melhora do controle glicêmico não se acompanha de ganho de peso. O efeito colateral mais importante da metformina é gastrointestinal, com flatulência e diarreia ocorrendo em 20% a 40% dos usuários, sendo em geral transitório. Para minimizar esse efeito, deve ser introduzida gradualmente e administrada durante as refeições. Uma vez que a metformina não aumenta a secreção de insulina, a hipoglicemia é um evento raro quando utilizada em monoterapia. O efeito adverso mais sério é a acidose láctica, ocorrendo em três casos por 100 mil pacientes/ano. Está contra-indicada em situações de hipoperfusão e/ou hipoxemia tecidual, insuficiência hepática e renal, não devendo ser utilizada em pacientes com creatinina > 1,4 mg/dL. Não deve ser utilizada em pacientes hospitalizados e suspensa quando da realização de exames radiológicos com contraste. Após a sua introdução como monoterapia, a melhora do controle glicêmico se observa em três a cinco dias, atingindo um nadir em uma a duas semanas.

SULFONILURÉIAS

O mecanismo de ação das sulfoniluréias é o de aumentar a secreção de insulina pelas células, através da interação com receptores específicos

localizados na membrana celular.¹⁷ Ensaios clínicos não demonstraram superioridade de uma sulfoniluréia sobre outra.¹⁸ Em geral, quando não se obtém resposta com doses baixas, também não se obterá respostas com doses mais elevadas. Assim, quando o controle glicêmico não é atingido, deve-se optar pela terapia combinada.

O ganho de peso é comum naqueles que respondem à administração de sulfoniluréias. O efeito adverso mais freqüente é a hipoglicemia, que é mais comum com as sulfoniluréias de ação mais prolongada.

O risco de hipoglicemia é maior no idoso, na presença de diminuição da função renal e insuficiência cardíaca e em pacientes em uso de inibidores de enzima de conversão.^{19, 22} Ausência de resposta pode ser decorrente do efeito glicotóxico da glicose, estresse ou uso de medicações concomitantes que antagonizam ou bloqueiam a ação da insulina. Observa-se, também, uma diminuição da eficácia das sulfoniluréias tempo-dependente. Após dez anos de uso, 5% a 7% dos pacientes por ano deixam de responder a essa classe de drogas.

MEGLITINIDAS

A repaglinide - um derivado do ácido benzóico - e a nateglinide - um derivado da fenilalanina - são secretagogos da insulina não relacionados às sulfoniluréias, que agem através do fechamento dos canais de potássio dependentes da adenosina trifosfatase.²³ Quando utilizadas como monoterapia, o efeito hipoglicemiante é semelhante ao das sulfoniluréias. Essas drogas são rapidamente absorvidas (30 a 60 minutos) e rapidamente eliminadas (meia vida menor que 60 minutos), causando uma elevação mais rápida e menos duradoura da insulina, razão pela qual deve ser administradas antes das refeições. O efeito adverso dessa classe de drogas é semelhante ao das sulfoniluréias, ou seja, hipoglicemia e ganho de peso.

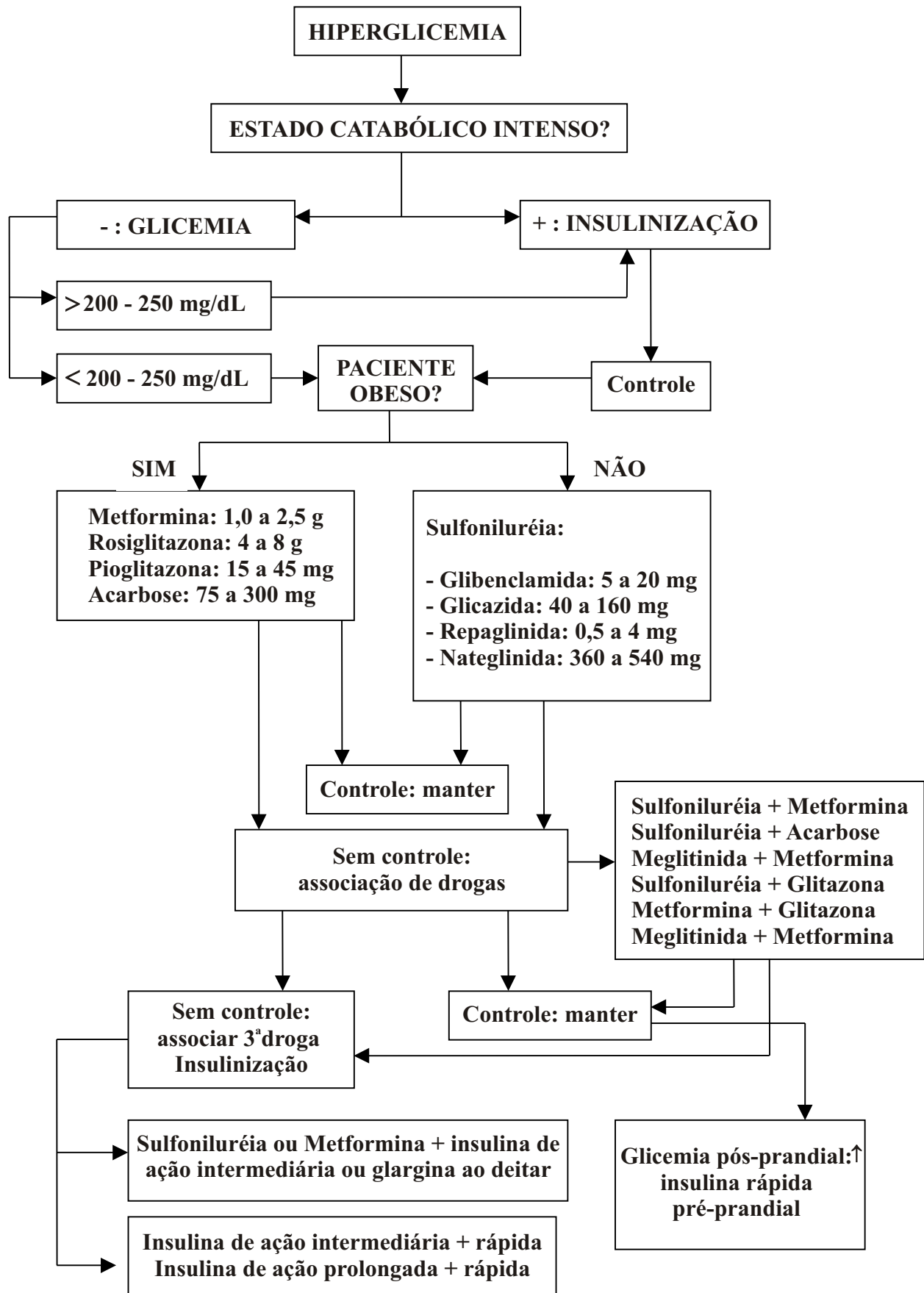


Figura 1. Fluxograma para o tratamento do diabetes.

TIAZOLIDINEDIONAS E ANÁLOGOS DO PPAR- γ

A redução da glicemia observada com a administração das tiazolidinedionas está relacionada ao aumento da sensibilidade à ação da insulina induzida por essa classe de drogas mediada por uma diminuição da mobilização de gordura e conseqüente redução da concentração dos ácidos graxos circulantes.²⁴ A ação das tiazolidinedionas se faz através da interação com receptores PPAR- γ nucleares, levando a um aumento da expressão dos transportadores da glicose, notadamente no tecido adiposo, resultando em um aumento da concentração intracelular de adiponectina.

A troglitazona foi a primeira droga dessa classe introduzida no mercado, tendo sido retirada devido à alta incidência de hepatotoxicidade.²⁵ Mais recentemente, foram introduzidas a rosiglitazona e a pioglitazona. Essas drogas têm um efeito favorável sobre o metabolismo lipídico, reduzindo a concentração de triglicérides em 10% a 20% e aumentando a do HDL colesterol em 5% a 10%. Aumentam, também, a concentração de LDL colesterol em 10% a 15%, predominando o aumento de partículas menos susceptíveis à oxidação e, portanto, menos aterogênicas.²⁶ Vários efeitos antiaterogênicos são descritos, entre os quais, melhora da função endotelial e inibição da proliferação das células musculares lisas da parede dos vasos.^{27,28}

Várias evidências sugerem que as tiazolidinedionas têm efeitos benéficos em diminuir a progressão da aterosclerose e em eventos relacionados às doenças cardiovasculares^{29,30,31}: redução da progressão da neo-íntima após reestenose coronariana, diminuição de espessura da camada íntima e da média e um efeito cárdio-protetor à isquemia coronariana e aumento da síntese de PAI-1. Entretanto, o papel do efeito dessa classe de drogas sobre as complicações crônicas do diabetes, notadamente a doença macrovascular, ainda não está estabelecido.

Hepatotoxicidade de moderada ou grave intensidade não tem sido observada com a rosiglitazona e com a pioglitazona, ao contrário do que ocorreu com a troglitazona. Entretanto, a função hepática deve ser monitorada a cada dois meses no primeiro ano de uso. Nos pacientes que respondem a

essa classe de drogas, o ganho de peso é comum, sendo mais acentuado quando da associação com sulfoniluréia ou insulina. Edema pode ocorrer, sendo que essas drogas devem ser utilizadas com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, estando contra-indicada para pacientes com grau III e IV, de acordo com a classificação da New York Heart Association.

A redução da HbA1c observada com o uso dessa classe de drogas quando utilizadas como monoterapia é pequena, da ordem de 0,6%. Quando associada à insulina ou sulfoniluréias esse efeito, em geral, é maior.³² Um decréscimo maior, podendo chegar a 3% ou 4%, pode ser atribuído a um efeito dilucional. Entretanto, esse efeito é heterogêneo, sendo que, aproximadamente, 25% dos pacientes não apresentam benefício algum. Esses pacientes, em geral, apresentam uma concentração de peptídeo C < 1,5 ng/dL e de triglicérides baixa. O efeito das tiazolidinedionas se inicia após sete dias de uso, sendo que o efeito máximo é observado, aproximadamente, após seis a oito semanas.

INIBIDORES DA α -GLUCOSIDASE

Os inibidores da α -glucosidase inibem a capacidade das enzimas gastrointestinais de reduzir os oligo e dissacarídeos em monossacarídeos. Uma vez que oligo e dissacarídeos são absorvidos mais lentamente que os monossacarídeos, ocorre uma diminuição da elevação da glicemia pós-prandial, sem um aumento concomitante da concentração de insulina. Isoladamente, sua ação hipoglicemiante é pequena, com uma redução da HbA1c da ordem de 0,5% a 0,7%³³, sendo seu efeito mais pronunciado em pacientes com maior ingestão de carboidratos. Seu efeito sobre a glicemia pós-prandial é maior quando utilizada em associação a outras drogas, como metformina e sulfoniluréias.

O efeito colateral dessa classe de drogas está relacionado a seu mecanismo de ação, sendo que, aproximadamente, 30% dos usuários apresentam queixas gastrointestinais, como flatulência, epigastralgia, dor abdominal e diarréia. A ocorrência desses efeitos pode ser reduzida iniciando-se a administração da droga em baixas doses com aumento progressivo, sempre imediatamente antes das refeições. Está contra-indicada em pacientes com insuficiência hepática e renal e na presença de doenças gastrointestinais.

TERAPIA COMBINADA: AGENTES ORAIS

Considerando-se que o diabetes tipo 2 é uma doença progressiva e que apenas uma pequena parcela de pacientes responderá adequadamente a um único agente de primeira linha, seja sulfoniluréia, meglitinida ou sensibilizadores da ação da insulina, a associação de uma segunda droga, ao invés de uma substituição, deve ser considerada.

A associação mais comum é metformina e sulfoniluréia com um efeito aditivo comprovado na redução da HbA1c, o mesmo ocorrendo com a adição de uma meglitinida à metformina ou da acarbose à sulfoniluréia ou metformina.^{34,38}

O efeito das tiazolidinedionas é potencializado quando associado à sulfoniluréia³⁶ ou à metformina.³⁸

No caso de falências dos diversos esquemas de associação de drogas, o benefício de uma tripla associação é questionável, devendo-se considerar o uso de insulina nessas ocasiões.

TERAPIA COMBINADA: AGENTES ORAIS E INSULINA

As insulinas disponíveis para uso no diabetes encontram-se na tabela 2. A base para o uso de insulina no tratamento do diabetes tipo 2 baseia-se em evidências de que a glicotoxicidade resultante da hiperglicemia contribui tanto para piorar a resistência à ação da insulina, bem como diminuir a sua secreção, dois dos mecanismos envolvidos na sua fisiopatologia. De fato, a administração de insulina a diabéticos tipo 2, mesmo por curto período de tempo, acarreta melhora do controle glicêmico, principalmente, quando administrada nos estágios iniciais da doença.³⁹

Em determinadas circunstâncias, como na presença de estados catabólicos intensos - evidenciados pela presença de sintomas de perda significativa de peso - a insulino-terapia pode ser considerada como terapia de primeira linha.⁴⁰ Nas demais situações, não há vantagens no uso de insulina isoladamente ao invés de agentes orais, ocorrendo mesmo um maior ganho de peso e aumento da frequência de episódios hipoglicêmicos.⁴¹ Quando do uso de insulina isoladamente, a dose deve ser de 0,5 a 0,75 U/Kg, considerando-se o paciente obeso. Em não obesos, a dose deve ser reduzida à metade. A

manutenção de uma insulinemia basal adequada pode ser atingida utilizando-se insulinas de ação intermediária (NPH) ou prolongada (lenta ou glargina), enquanto que insulinas de ação rápida, como regular ou lispro podem ser utilizadas para controle de picos hiperglicêmicos pós-prandiais.⁴²

O uso de pré-misturas de insulina também deve ser considerado (NPH + regular ou NPH + lispro) de acordo com os objetivos a serem atingidos. O uso de pré-mistura regular + lispro parece produzir menos episódios de hipoglicemia que a associação NPH + regular (Tabela 3).

A escolha de um determinado regime de insulino-terapia para o paciente diabético tipo 2 depende de vários fatores, como o grau de comprometimento de secreção de insulina e de resistência, bem como da capacidade do paciente de compreender e executar o esquema proposto.

Nos estágios iniciais do diabetes, a utilização de uma única dose de insulina - normalmente ao deitar - associada à sulfoniluréia ou a agentes sensibilizadores da ação da insulina (metformina, tiazolenedinona), em geral, permite atingir a normoglicemia. Em estágios mais avançados da doença podem ser necessárias duas aplicações de insulina de ação intermediária associada a insulinas de ação rápida antes da refeição, similar aos esquemas utilizados no diabetes tipo 1.

A associação de uma insulina de ação intermediária ao deitar com uma sulfoniluréia tem sido largamente utilizada.⁴³ Essa combinação permite um melhor controle glicêmico com uma dose menor de insulina, menor hiperinsulinemia, menor ganho de peso e menor frequência de episódios hipoglicêmicos.

Estudos mais recentes sugerem que o uso da insulina glargina, uma insulina de ação prolongada, resulta em melhor controle da glicemia e menor risco hipoglicêmico do que o uso de insulinas de ação intermediária.⁴⁴ Em geral, utiliza-se uma dose inicial de dez unidades ao deitar, ajustando-se a dose de acordo com o controle glicêmico.

A associação com metformina pode resultar em melhor controle, permitindo, por vezes, uma redução na dose de insulina. Benefício similar tem sido obtido com a associação de tiazolidinedionas e inibidores da α -glucosidase.⁴⁵

INSULINA	INÍCIO DE AÇÃO	PICO	DURAÇÃO
Ação rápida:			
Lispro	10 - 15 min	60 min	4 h
Aspart	10 - 15 min	60 min	4 h
Regular	30 min	2 - 4 h	6 - 8 h
Ação intermediária:			
NPH	1,5 - 2 h	6 - 12 h	18 - 24 h
Lenta	1 - 3 h	7 - 15 h	18 - 24 h
Ação prolongada:			
Ultralenta	4 - 6 h	18 - 20 h	24 - 30 h
Lantus	2 - 3 h		24 - 30 h
glargina			
Pré-misturas			
70/30, 50/50	0,5 - 1h	Duplo (NPH + R)	12 - 20 h
75/25	10 min	Duplo (L + Lispro)	12 - 20 h

Tabela 2. Insulinas disponíveis para o tratamento do diabetes.

2 doses insulina de ação intermediária + rápida	Antes do café manhã: 2/3 da dose total 2/3 de insulina de ação intermediária 1/3 de insulina de ação rápida Antes do jantar: 1/3 da dose total 1/2 de insulina de ação intermediária 1/2 de insulina de ação rápida
3 doses insulina de ação intermediária + rápida	Antes do café da manhã : 20% da dose total de insulina como insulina de ação intermediária Antes do jantar ou ao deitar: 30% da dose total de insulina como insulina de ação intermediária Antes do café da manhã, almoço e jantar: 15%, 15% e 20% dose total de insulina como insulina de ação rápida
3 doses insulina de ação prolongada + rápida	Ao deitar: 50% da dose total de insulina como insulina de ação prolongada, como insulina de ação intermediária Antes do café da manhã, almoço e jantar: 15%, 15% e 20% dose total de insulina como insulina de ação rápida

Tabela 3. Esquemas de insulinização.

CONCLUSÃO: UMA PROPOSTA DE TRATAMENTO PARA O DIABÉTICO TIPO 2

Os objetivos do tratamento do diabetes tipo 2 envolvem não apenas o controle dos parâmetros relativos ao metabolismo dos carboidratos, mas também outros envolvidos na etiopatogenia das complicações crônicas do diabetes.

Tanto um diabético tipo 2 recém-diagnosticado quanto um em tratamento podem ser abordados de maneira semelhante. Frente a um estado catabólico importante com perda de peso significativa, polis e astenia intensa, está indicada a insulinização do paciente, podendo-se ou não

manter ou iniciar a administração concomitante dos diversos fármacos orais disponíveis.

Não estando presente o estado catabólico, a abordagem deve levar em conta a presença de obesidade. Em diabéticos obesos, a primeira opção são as drogas sensibilizadoras da ação de insulina enquanto que em diabéticos não obesos, a primeira opção são as sulfoniluréias ou as meglitinidas. Os fármacos orais devem ser selecionados considerando-se não só seus mecanismos de ação, mas também outros fatores que possam agir na história natural da doença.

Em geral, pacientes diabéticos obesos que respondem ao uso das drogas sensibilizadoras da ação de insulina apresentam uma concentração de

peptídeo C > 1,5 ng/mL. Dentro de uma mesma classe de drogas não está demonstrada a superioridade de uma sobre outra. Não havendo resposta adequada, uma vez atingida a dose máxima para uma determinada droga, deve-se associar uma segunda de classe diferente. Os resultados do UKPDS demonstraram que a maioria dos pacientes diabéticos tipo 2 necessita de terapia combinada para obter o controle do diabetes.⁴ Após três anos de tratamento, somente 50% dos pacientes tiveram seus parâmetros metabólicos controlados com monoterapia, sendo que após nove anos essa porcentagem caiu para 25%. Em pacientes não obesos, o uso dos inibidores da α -glucosidase como monoterapia não tem demonstrado resultados convincentes. Em pacientes obesos é considerada como uma droga de segunda escolha. No caso de falência dos diversos esquemas de associação de drogas, o benefício de uma tripla associação é questionável, devendo-se considerar o uso de insulina nessas ocasiões.

Em, aproximadamente, 50% dos diabéticos tipo 2 a deteriorização progressiva da função da célula β - seja como parte da história natural da doença, seja em consequência da glicotoxicidade - levará à necessidade do uso de insulina para se obter o controle metabólico desejado. Por outro lado, quanto mais precocemente for introduzida a insulina, maior a chance futura de controle com fármacos orais. Embora não exista um esquema de insulinização ideal, a administração de insulina de ação intermediária ou longa ao deitar, com sulfoniluréia pela manhã, permite o controle do diabetes na maior parte dos casos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Diabetes Association. Basic diabetes information. Available at: <http://www.diabetes.org:80/main/application/commercewf>.
- Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes: challenge for treatment and prevention. *J Intern Med* 2001;249:225-235.
- University of Washington Department of Ophthalmology. Available at: <http://depts.washington.edu/opthweb/statistics.html>.
- Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2002;346:1145-1151.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-359.
- Poitout V, Robertson RP. Minireview: Secondary beta-cell failure in type 2 diabetes -- a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology*. 2002;143:339-342.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-986.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: UKPDS 38 [published erratum appears in *BMJ* 1999; 318:29]. *BMJ*. 1998;317:703-713.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-359.
- National Diabetes Education Program. Available at: <http://www.cdc.gov/diabetes/projects/ndeps.htm>.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350.
- U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective study 16. Overview of 6 years therapy of type II diabetes: A progressive disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249-1258.
- Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. Scientific review. *JAMA* 2002; 287: 360-372.
- Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, et al. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 550-554.
- Muntzel MS, Hamidou I, Barrett S. Metformin attenuates salt-induced hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1999; 33: 1135-1140.
- Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1344.
- Siconolfi-Baez L, Banerje MA, Lebovitz HE. Characterization and significance of sulfonylurea receptors. *Diabetes Care* 1990; 13 (Suppl 3): 2-9.
- Groop LC, Groop PH, Stenman S, et al. Comparison of pharmacokinetics, metabolic effects and mechanisms of action of glyburide and glipizide during long-term treatment. *Diabetes Care* 1987; 10: 671-678.
- Cleveland JC Jr, Meldrum DR, Cain BS, et al. Oral sulfonylurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. Two paradoxes revisited. *Circulation* 1997; 96: 29-32.
- Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL, et al. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 119-124.
- Brady PA, Terzic A. The sulfonylurea controversy: more questions from the heart. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 950-956.
- Brady PA. Sulfonylurea drugs in patients with diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardiovasc Rev Rep* 2002; 23: 85-88.

23. Kikuchi M. Modulation of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus by two novel oral hypoglycemic agents, NN623 and A4166. *Diabet Med* 1996; 13: S151-S155.
24. Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes* 1996; 45: 1661-1669.
25. Gale EAAM. Lessons from the glitazones: a story of drug development. *Lancet* 2001; 357: 1870-1875.
26. Tack CJ, Smits P, Demacker PN, et al. Troglitazone decreases the proportion of small, dense LDL and increases the resistance of LDL to oxidation in obese subjects. *Diabetes Care* 1998; 21: 796-799.
27. Murakami T, Mizuno S, Ohnaka M. Troglitazone restores endothelium-dependent vasomotion of resistance coronary artery [abstract]. *Circulation* 1998; 98 (Suppl): I-111A.
28. Murakami T, Mizuno S, Ohsato K, et al. Effects of troglitazone on frequency of coronary vasospastic-induced angina pectoris in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1999; 84: 92-94.
29. Takagi T, Akasaka T, Yamamuro A, et al. Troglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1529-1535.
30. Zhu P, Lu L, Xu Y, et al. Troglitazone improves recovery of left ventricular function after regional ischemia in pigs. *Circulation* 2000; 101: 1165-1171.
31. Horton ES, Whit ouse F, Ghazzi MN, et al. Troglitazone in combination with sulfonylurea restores glycemic control in patients with type 2 diabetes. The Troglitazone Study Group. *Diabetes Care* 1998; 21: 1462-1469.
32. Lebovitz HE. A new oral therapy for diabetes management: alpha-glucosidase inhibition with acarbose. *Clinical Diabetes* 1995; 13: 99.
33. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 119-124.
34. Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, et al. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1660-1665.
35. Rosenstock J, Brown A, Fischer J, et al. Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 2050-2055.
36. Iwamoto Y, Kosaka K, Kuzuya T, et al. Effect of combination therapy of troglitazone and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes who were poorly controlled by sulfonylurea therapy alone. *Diabet Med* 1996; 13: 365-370.
37. Kipnes MS, Krosnick A, Rendell MS, et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulfonylurea therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2001; 111: 10-17.
38. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998; 338: 867-872.
39. Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetes patients by transient intensive insulin treatment. *Diabetes Care* 1997; 20: 1353-1356.
40. Skyler JS. Insulin therapy in type II diabetes: who needs it, how much of it, and for how long? *Postgrad Med.* 1997; 101: 85-96.
41. American Diabetes Association. Medical Management of Type 2 Diabetes. 4th ed. Alexandria, Va: American Diabetes Association; 1998. Clinical Education Series.
42. Yki-Jarvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 758-767.
43. Shank M, Del Prato S, DeFronzo RA. Bedtime insulin/daytime glipizide. Effective therapy for sulfonylurea failures UK Prospective in NIDDM. *Diabetes* 1995; 44: 165-72.
44. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001; 24: 631-636.
45. Yvi-Jarvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 24: 758-67.