

**FACULDADE IPEMED DE CIÊNCIAS MÉDICAS
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO LATO SENSU EM
ENDOCRINOLOGIA**

FLÁVIA VILELA FREIRE

EFEITOS EXTRAGLICÊMICOS DOS ANTIDIABÉTICOS: Revisão Bibliográfica

Belo Horizonte
2018

Vívian Braga Muniz - Bibliotecária - CRB/6: 2477

F849e Freire, Flávia Vilela

Efeitos extraglicêmicos dos antidiabéticos: : Revisão Bibliográfica/ Orientadora: Dra. Luciana Valadares Ferreira.-- 2018.

25 p.

Trabalho de conclusão de curso: Pós-Graduação Lato Sensu em Endocrinologia da Faculdade IPEMED de Ciências Médicas, Belo Horizonte, 2018.

1. Diabetes. 2. Antidiabéticos. . I. Título.

CDD: 616.4

FLÁVIA VILELA FREIRE

**EFEITOS EXTRAGLICÊMICOS DOS ANTIDIABÉTICOS:
Revisão Bibliográfica**

Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Endocrinologia da Faculdade IPEMED de Ciências Médicas, como requisito parcial para a obtenção do grau de Pós-graduado em Endocrinologia.

Orientador(a): Dra. Luciana Valadares Ferreira

Belo Horizonte
2018

FOLHA DE APROVAÇÃO

AUTOR(A): Flávia Vilela Freire

TÍTULO DO TRABALHO: EFEITOS EXTRAGLICÊMICOS DOS ANTIDIABÉTICOS:
Revisão Bibliográfica

PÓS-GRADUAÇÃO EM ENDOCRINOLOGIA

Trabalho de conclusão do curso de Pós-Graduação em Endocrinologia intitulado Efeitos Extraglicêmicos dos Antidiabéticos: Uma revisão bibliográfica de autoria de Flavia Vilela Freire, aprovado pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Professora Orientadora: Dra. Luciana Valadares Ferreira

Coordenadora do curso: Dr. Alberto Krayyem Arbex

Belo Horizonte, __ de _____ de 20__

RESUMO

Diabetes é doença metabólica crônica, caracterizada principalmente pela hiperglicemia. Constitui um dos principais problemas de saúde pública mundial, principalmente pelas comorbidades causadas pelo descontrole do quadro. O objetivo deste trabalho é investigar o quadro de diabetes mellitus e os possíveis efeitos extraglicêmicos dos antidiabéticos. Foi realizada uma busca de artigos atualizados nas principais bases de dados (MEDLINE e SCIELO) relacionados ao diabetes e antidiabéticos. O diagnóstico precoce da diabetes é importante para evitar possíveis sequelas causadas por ela. O objetivo terapêutico é a manutenção da dieta e da disponibilidade energética, além do controle da glicemia sanguínea.

Palavras-chave: Diabetes, antidiabéticos.

ABSTRACT

Diabetes is a chronic metabolic disease, characterized primarily by hyperglycemia. It is one of the main problems of world public health, mainly due to the comorbidities caused by the lack of control of the disease. The objective of this study is to investigate the diabetes mellitus and the possible extraglycemic effects of antidiabetics. We searched for updated articles in the main databases (MEDLINE and SCIELO) related to diabetes and antidiabetics. Early diagnosis of diabetes is important to avoid possible sequelae caused by it. The therapeutic goal is to maintain diet and energy availability, as well as blood glucose control.

Key words: Diabetes, antidiabetics.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 JUSTIFICATIVA	8
3 OBJETIVO	9
4 MATERIAIS E MÉTODOS	10
5 REVISÃO DE LITERATURA	11
5.1 DIABETES MELLITUS	11
5.2 CLASSIFICAÇÃO	11
5.3 DIAGNÓSTICO	12
5.4 COMPLICAÇÕES	13
5.4.1 Retinopatia Diabética.....	13
5.4.2 Nefropatia Diabética.....	14
5.4.3 Neuropatia Diabética.....	14
5.4.4 Complicações Macrovasculares.....	15
5.5 COMORBIDADES	16
5.5.1 Doenças Cardiovasculares.....	16
5.5.2 Obesidade.....	17
5.5.3 Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica.....	17
5.6 TRATAMENTO	17
5.7 EFEITOS EXTRAGLICEMICOS DOS ANTIDIABÉTICOS	18
5.7.1 Efeitos no Peso.....	18
5.7.2 Efeitos Cardiovasculares.....	19
5.7.3 Esteatohepatite Não-Alcoólica.....	21
5.7.4 Doença Renal.....	22
6 DECLARAÇÃO DE CONFORMIDADE COM PADROES ÉTICOS	23
7 CONCLUSÃO	24
REFERÊNCIAS	25

1 INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus (DM) é uma enfermidade metabólica crônica, muito relacionada ao quadro de obesidade. As características clínicas principais são hiperglicemia e complicações microvasculares, resultantes do defeito da secreção ou da ação da insulina (LI, et. al, 2017).

O DM é um grave problema de saúde pública mundial, em função do número cada vez maior de pessoas acometidas e de sua elevada morbimortalidade. O diagnóstico é basicamente clínico, avaliando os níveis de glicemia sanguínea.

Ao receber o diagnóstico de DM2, por exemplo, o paciente, além de receber orientações sobre a mudança nos hábitos de vida (prática de exercícios físicos, mudanças na alimentação), é prescrita uma medicação antidiabética para o controle da glicemia (DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

Os agentes antidiabéticos são substâncias que, quando ingeridas, têm a finalidade de baixar a glicemia e mantê-la normal (jejum < 100mg/dl e pós prandial < 140mg/dl). Algumas classes de medicamentos tem alguns efeitos aditivos e não atuam apenas como antihiperglicemiantes.

2 JUSTIFICATIVA

A diabetes mellitus é uma enfermidade metabólica crônica que afeta mais 415 milhões de pessoas em todo mundo. Suas complicações resultam em milhões de óbitos, além de inúmeras sequelas, relacionadas ao descontrole do quadro. A investigação dos efeitos glicêmicos e extraglicêmicos das medicações antidiabéticas é importante para evitar possíveis efeitos indesejáveis.

3 OBJETIVO

Avaliar os possíveis efeitos extraglicêmicos dos antidiabéticos.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma busca de artigos atualizados nas principais bases de dados (MEDLINE e SCIELO) relacionados ao tema usando as palavras chave: diabetes e antidiabéticos. Foram selecionados 12 artigos publicados nos últimos anos, utilizando como critério de inclusão os que tratavam dos efeitos das medicações antidiabéticas e associavam as medicações antihiperlipemiantes à efeitos extraglicêmicos. Foram excluídos artigos que se tratavam de outros efeitos relacionados a esses medicamentos.

5 REVISÃO DE LITERATURA

5.1 Diabetes Mellitus

O Diabetes Mellitus (DM) consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, decorrente de deficiência na produção de insulina ou na sua ação, ou em ambos os mecanismos (DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIABETES, 2017). Os dois principais tipos são o DM tipo 2 (DM2), que responde por 90 a 95% dos casos, e o DM tipo 1 (DM1), que corresponde a 5 a 10%. A hiperglicemia crônica do diabetes frequentemente está associada a dano, disfunção e insuficiência de vários órgãos, principalmente olhos, rins, coração e vasos sanguíneos (DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

O DM é um grave problema de saúde pública mundial, em função do número cada vez maior de pessoas acometidas e de sua elevada morbimortalidade. A Federação Internacional de Diabetes (IDF) em 2017, estima que há 425 milhões de pessoas acometidas por DM no mundo, sendo desses, 12,4 milhões no Brasil. No ano de 2030, atingirá cerca de 438 milhões de indivíduos, sendo 8% da população adulta.

5.2 Classificação

DM não é uma única doença, mas um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum a hiperglicemia. A classificação atual do DM baseia-se na etiologia e não no tipo de tratamento, portanto, os termos “DM insulino dependente” e “DM insulino independente” devem ser eliminados dessa categoria classificatória. (DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIABETES, 2015)

A classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS), pela Associação Americana de Diabetes (ADA) e pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), inclui quatro classes clínicas: DM tipo 1 (DM1). DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e DM gestacional. Há ainda duas categorias, referidas como pré-diabetes, que são a glicemia de jejum alterada e

a tolerância à glicose diminuída (DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

O DM1 é caracterizado por destruição das células beta que levam a uma deficiência de insulina, sendo subdividido em tipos 1A, que corresponde 5-10% dos casos de DM, sendo caracterizado como resultado da destruição imunomediada de células betapancreáticas com conseqüente deficiência de insulina, e o tipo 1B que corresponde a minoria dos casos e caracteriza-se pela ausência de marcadores de autoimunidade contra as células beta e não associação a haplótipos do sistema HLA (DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIABETES, 2017)

O DM2 é a forma verificada em 90-95% dos casos e caracteriza-se por defeitos na ação e secreção da insulina e na regulação da produção hepática de glicose. É causada por uma interação de fatores genéticos e ambientais. (DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIABETES, 2015)

O DM gestacional trata-se de qualquer intolerância à glicose, de magnitude variável, com início ou diagnóstico durante a gestação. Similar ao DM2, o DM gestacional associa-se tanto à resistência à insulina quanto à diminuição da função das células beta (DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

Os outros tipos específicos de DM englobam formas menos comuns, cujos defeitos ou processos causadores podem ser identificados. Estão incluídos nessa categoria defeitos genéticos na função das células beta (MODY), defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino, dentre outras condições (DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

5.3 Diagnóstico

Atualmente são quatro os critérios aceitos para o diagnóstico do DM com utilização da glicemia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017):

- Sintomas de poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento acrescidos de glicemia casual $\geq 200\text{mg/dl}$. Compreende-se por glicemia casual aquela realizada a qualquer hora do dia, independentemente do horário das refeições

- Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl
- Glicemia de 2 horas após sobrecarga de 75g de glicose ≥ 200 mg/dl.
- HbA1c (hemoglobina glicada) $\geq 6,5\%$.

Positividade em qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de DM. Na ausência de sintomas de hiperglicemia, é necessário confirmar o diagnóstico pela repetição de testes.

A condição na qual os valores glicêmicos estão acima dos valores de referência, mas ainda abaixo dos valores diagnósticos de DM, denomina-se pré-diabetes. A resistência à insulina já está presente e, na ausência de medidas de combate aos fatores de risco modificáveis, ela evolui frequentemente para a doença clinicamente manifesta (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017)

5.4 Complicações

O tratamento do diabetes tenta diminuir a probabilidade dos tecidos do corpo sofrerem com a hiperglicemia, mas o seu controle não pode ser exagerado. Geralmente os efeitos prejudiciais da hiperglicemia são separados em complicações macrovasculares (doença arterial coronariana, doença arterial periférica, AVC) e complicações microvasculares (nefropatia diabética, neuropatia e retinopatia).

5.4.1 Retinopatia diabética

A retinopatia diabética é a complicação microvascular mais comum. O risco de desenvolver depende da duração e da gravidade da hiperglicemia, e é geralmente classificada proliferativa e não proliferativa. A retinopatia não proliferativa inclui características como pequenas hemorragias nas camadas médias da retina, que clinicamente aparecem como “pontos” e, portanto, são frequentemente referidos como “hemorragias ponto”. A retinopatia proliferativa é caracterizada pela formação de novos vasos sanguíneos na superfície da retina e pode levar à hemorragia vítrea. As áreas brancas na retina (“manchas de algodão”) podem ser um sinal de retinopatia proliferativa iminente. Se a proliferação continuar, a cegueira pode ocorrer através de hemorragia vítrea e

desprendimento de retina de tração. Sem intervenção, pode ocorrer perda visual. A fotocoagulação com laser geralmente pode impedir que a retinopatia proliferativa avance para a cegueira; portanto, uma vigilância estreita para a existência ou progressão da retinopatia em pacientes com diabetes é crucial (WATKINS, 2003).

5.4.2 Nefropatia diabética

Nefropatia diabética é definida por proteinúria > 500 mg em 24 horas no contexto do diabetes, mas esta é precedida de graus mais baixos de proteinúria, ou microalbuminúria. A microalbuminúria é definida como excreção de albumina de 30-299 mg / 24 horas. Sem intervenção, os pacientes diabéticos com microalbuminúria normalmente progridem para a proteinúria e a nefropatia diabética manifesta. Esta progressão ocorre tanto na diabetes tipo 1 como no diabetes tipo 2. Até 7% dos pacientes com DM2 podem já ter microalbuminúria no momento em que são diagnosticados com diabetes (GROSS et al., 2005).

No estudo europeu de complicações de diabetes, a incidência cumulativa de microalbuminúria em pacientes com diabetes tipo 1 foi de aproximadamente 12% durante um período de 7 anos. No UKPDS, a incidência de microalbuminúria foi de 2% ao ano em pacientes com DM2 e a prevalência de 10 anos após o diagnóstico foi de 25% (GROSS et al., 2005).

O tratamento inicial da nefropatia diabética, assim como outras complicações da diabetes, é a prevenção. Como outras complicações microvasculares da diabetes, existem fortes associações entre o controle da glicose (medido pela hemoglobina A1c [A1C]) e o risco de desenvolver nefropatia diabética. Os pacientes devem ser tratados com o menor nível de glicose seguro que pode ser obtido para prevenir ou controlar a nefropatia diabética. O tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) não demonstrou prevenir o desenvolvimento de microalbuminúria em pacientes com DM1, mas demonstrou diminuir o risco de desenvolver nefropatia e eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2 (GROSS et al., 2005).

5.4.3 Neuropatia diabética

A neuropatia diabética é reconhecida pela American Diabetes Association (ADA) como “a presença de sintomas e / ou sinais de disfunção do nervo periférico em pessoas com diabetes após a exclusão de outras causas”.

Como em outras complicações microvasculares, o risco de desenvolver neuropatia diabética é proporcional tanto à magnitude quanto à duração da hiperglicemia, e alguns indivíduos podem possuir atributos genéticos que afetam sua predisposição ao desenvolvimento de tais complicações. A natureza exata da lesão nos nervos periféricos da hiperglicemia não é conhecida, mas provavelmente está relacionada a mecanismos como o acúmulo de poliols, lesões de AGE e estresse oxidativo. A neuropatia periférica no diabetes pode se manifestar em várias formas diferentes, incluindo neuropatias sensoriais, focais / multifocais e autonômicas. Mais de 80% das amputações ocorrem após ulceração ou lesão no pé, o que pode resultar de neuropatia diabética (BOULTON et al., 2005).

Não existe um tratamento específico da neuropatia diabética, embora muitos medicamentos estejam disponíveis para tratar seus sintomas. O principal objetivo da terapia é controlar os sintomas e prevenir o agravamento da neuropatia através do controle glicêmico. A amitriptilina, imiprimina, paroxetina, citalopram, gabapentina, pregabalina, carbamazepina, topiramato, duloxetina, tramadol foram utilizados para tratar sintomas dolorosos, mas apenas duloxetina e pregabalina possuem indicações oficiais para o tratamento da neuropatia diabética periférica dolorosa. Alguns desses medicamentos podem ser limitados por efeitos colaterais da medicação e nenhum medicamento é universalmente eficaz. O tratamento da neuropatia autonômica inclui essencialmente a otimização do controle glicêmico (BOULTON et al., 2005).

5.4.4 Complicações macrovasculares

A principal causa de morbidade e mortalidade relacionada com diabetes é a doença cardiovascular aterosclerótica, definida como síndromes coronarianas agudas, história de infarto agudo do miocárdio (IAM), angina estável ou instável, revascularização coronária, acidente vascular cerebral (AVC), ataque isquêmico transitório (AIT) ou doença arterial periférica. As condições comuns coexistindo com DM2, como, por exemplo, hipertensão

arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia, são fatores de risco para doenças cardiovasculares, como o próprio DM, que confere risco independente. Pacientes com DM2 têm um risco muito maior de AVC, com risco aumentado de 150-400% (BECKMAN et al., 2002).

Os pacientes com DM1 também possuem uma carga desproporcional de doença cardiovascular aterosclerótica. Os estudos mostram que esses pacientes apresentam maior mortalidade por doença cardíaca isquêmica em todas as idades em comparação com a população em geral. Em indivíduos com 40 anos de idade, as mulheres apresentam uma maior mortalidade por doença cardíaca isquêmica comparadas aos homens. Estudos observacionais mostraram que a taxa de mortalidade cerebrovascular é elevada em todas as idades em pacientes com diabetes tipo 1 (LAING et al., 2003).

Em todos os pacientes com diabetes, os fatores de risco cardiovascular devem ser sistematicamente avaliados anualmente. Esses fatores de risco incluem hipertensão, dislipidemia, tabagismo, história familiar de doença coronária prematura e a presença de microalbuminúria. O risco aumentado de DCV deve levar à um tratamento mais agressivo dessas condições para obter a prevenção primária ou secundária da doença cardíaca coronária.

5.5 Comorbidades

5.5.1 Doença cardiovascular (DCV)

Em geral, o DM adianta em 15 anos a idade para a ocorrência de DCV. Desse modo, homens e mulheres diabéticos tipo 1 e 2, com idades respectivamente superiores a 40 e 50 anos geralmente apresentam risco de eventos coronarianos > 2% ao ano. Os fatores de risco clínico para DCV em diabéticos englobam, manifestação clínica prévia de doença aterosclerótica: doença coronariana, cerebrovascular ou vascular periférica; sexo feminino (risco relativo aumenta em 5 vezes); idade > 40 anos nos homens e > 50 anos nas mulheres; duração elevada do diabetes, sendo que para cada 10 anos de diagnóstico, o risco aumenta 86% segundo o estudo Framingham; doença renal; neuropatia diabética autonômica; fatores de risco, como: HAS,

dislipidemia, tabagismo, sedentarismo, aterosclerose precoce na família e síndrome metabólica (DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

5.5.2 Obesidade

A obesidade está associada a um risco aumentado de desenvolver resistência à insulina e DM2. Em indivíduos obesos, o tecido adiposo libera quantidades aumentadas de ácidos graxos esterificados, glicerol, hormônios, citocinas pró-inflamatórias e outros fatores envolvidos no desenvolvimento da resistência à insulina. Quando essa resistência insulínica é acompanhada de uma disfunção de células beta pancreáticas, resulta em um controle desregulado da glicemia (KAHN; CASCO; UTZSCHNEIDER, 2006).

5.5.3 Doença hepática gordurosa não-alcóolica (NASH)

É reconhecida cada vez mais como uma das causas de doença hepática crônica (SANYAL, 2001). Caracteriza-se por enzimas hepáticas elevadas com achados de esteatohepatite em histologia. A lesão hepática sustentada leva a fibrose e desenvolvimento progressivos de cirrose (TELLI, 1995). Diversos fatores de risco estão associados, como obesidade, DM2, hipercolesterolemia. NASH é considerado como uma manifestação hepática de resistência insulínica e, muitas vezes, é a primeira indicação clínica de DM2 (NEUSCHWANDER, 2003). Normalmente, a insulina promove a síntese de glicogênio e inibe a gliconeogênese, bem como a oxidação de ácidos graxos mitocondriais. A resistência à insulina está associada ao aumento da oxidação lipídica e diminuição da oxidação de carboidratos, levando a um estresse oxidativo, seguido de acúmulo de gordura nos hepatócitos (SANYAL, 2001).

5.6 Tratamento

Quando um paciente recebe o diagnóstico de DM2 junto com as medidas que orientam modificações adequadas no seu estilo de vida (educação em saúde, alimentação e atividade física), o médico costuma prescrever um agente antidiabético oral. Na indicação da medicação oral, os mecanismos de resistência à insulina, a falência progressiva da célula beta, os

múltiplos transtornos metabólicos (disglicemia, dislipidemia e inflamação vascular) e as repercussões micro e macrovasculares que acompanham a história natural do DM2 também devem ser objetivos lembrados (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017)

Os agentes antidiabéticos são substâncias que, quando ingeridas, têm a finalidade de baixar a glicemia e mantê-la normal (jejum < 100mg/dl e pós-prandial < 140mg/dl) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017). Algumas classes de medicamentos têm alguns efeitos aditivos e não atuam apenas como antihiperlipicemiantes.

5.7 Efeitos extra-glicêmicos dos antidiabéticos

5.7.1 Efeitos no peso

- Análogos de GLP-1: O GLP-1 é um hormônio liberado pelas células L enteroendócrinas localizadas no íleo e no cólon. Ele estimula a secreção de insulina de maneira glicose-dependente, inibe a secreção de glucagon e o débito hepático de glicose, retarda o esvaziamento gástrico, provoca saciedade, reduz o apetite e propicia perda ponderal. Além de atuar sobre metas pancreáticas e gástricas, o GLP-1 pode atuar no cérebro para produzir saciedade e suprimir a ingestão de alimentos (HUNTER et al., 2012). Em ratos e macacos, os receptores de GLP-1 foram identificados em várias áreas do cérebro, incluindo os núcleos hipotalâmicos e tronco encefálico (HOLST, 2007).

O estudo SCALE, foi um estudo de grupos paralelos, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia da liraglutida na perda de peso em pacientes com DM2. Foi realizado por 56 semanas, entre junho de 2011 e janeiro de 2013, com nove países (França, Alemanha, Israel, África do Sul, Espanha, Suécia, Turquia, Reino Unido e Estados Unidos). Os pacientes envolvidos apresentavam sobrepeso ou obesidade, adultos, com peso corporal estável (<5kg de mudança nos últimos 3 meses), diagnosticados com DM2 (HbA1c entre 7-10%), tratados com dieta e exercício apenas ou em combinação com 1-3 hipoglicemiantes orais (metformina, tiazolidinediona, sulfoniuréia). Os participantes foram aleatoriamente designados para 1 de 3 grupos: liraglutida (3,0 mg), liraglutida (1,8mg), ou placebo, em uma proporção

de 2:1:1. Foi evidenciado que o uso de liraglutida (3,0mg) como adjuvante de uma dieta balanceada e exercício físico, foi efetivo e significamente melhor na perda de peso, comparado ao placebo e a perda de peso foi mantida durante as 56 semanas. Vale ressaltar que necessita ainda de mais estudos para avaliar se esses efeitos são mantidos a longo prazo (JAMA, 2015).

- Inibidor de SGLT-2: É uma classe que impede a reabsorção de glicose via inibição das proteínas SGLT2, nos túbulos proximais dos rins (DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIABETES, 2015). O mecanismo de ação da inibição do SGLT2 induz um aumento terapêutico na excreção de glicose através da urina, que representa uma perda substancial de calorias que chega a 308-476kcal por dia com canagliflozina 100mg ou 300mg (BASILE, 2013). Consequentemente, perda de peso consistente é observada com o tratamento com canagliflozina. Este efeito é desejável na maioria dos casos de sobrepeso para pacientes obesos com DM2 e pode suplementar com as medidas de dieta e exercício (SEUFERT, 2014). O alvo do tratamento recomendado em pacientes com excesso de peso é uma perda de peso de cerca de 5% para aqueles com índice de massa corpórea (IMC) 27-35kg/m² ou 10% para aqueles com o IMC >35 kg/m² (BUNDESARZTEKAMMER, 2014).

5.7.2 Efeitos cardiovasculares

- Análogos de GLP-1: Análogos de GLP-1 como a liraglutida, exercem um papel importante na prevenção cardiovascular. Com seus efeitos na redução do peso e na modulação da pressão arterial sistólica e controle de lipídeos sugerem que essa classe de medicamentos pode ser utilizada para a prevenção secundária (prevenção de miocárdio e acidente vascular cerebral) e terciária (prevenção de fatalidade após infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral). Além disso, evidências associam esses medicamentos à redução da mortalidade cardiovascular.

O estudo LEADER, foi um estudo clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança cardiovascular em longo prazo do liraglutida em comparação ao placebo, ambos em conjunto com o tratamento padrão (mudança do estilo de vida, antihiperlipemiantes), em

pacientes diabéticos e com alto risco cardiovascular (81,3% com um evento cardiovascular anterior e 18,7% com múltiplos fatores de riscos cardiovasculares). Foi feito com um total de 9340 pacientes, com o seguimento médio de 3,8 anos. Foi demonstrado menos mortes por causas cardiovasculares no grupo liraglutida do que no grupo placebo; a taxa de morte por qualquer causa foi menor no grupo liraglutida; taxas de infarto agudo do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal e hospitalização por insuficiência cardíaca não foram significativamente menores no grupo em uso de liraglutida. Uma vez que as reduções nas HbA1c e nas pressões arteriais foram modestas, é improvável que esses fatores expliquem o benefício cardiovascular da liraglutida (MARSO et al., 2016).

- Inibidores de SGLT-2: A inibição da reabsorção de glicose pelos túbulos proximais dos rins, causada por esse medicamento, promove a diminuição da glicose plasmática, promovendo a glicosúria (ABDUL-GHANI; NORTON; DEFRONZO, 2011). Tem outro efeito também, como promover a excreção urinária de sódio, causando diurese osmótica. O resultado é uma diminuição modesta no volume extracelular de 5-10% (LAMBERS et al., 2013). Esse efeito natriurético, combinado à redução mais prolongada do peso corporal, contribui, em parte, para a diminuição da pressão arterial sistólica/diastólica (4-5/1-2mmHg) (ABDUL-GHANI et al., 2015).

O EMPAREG OUTCOME foi um estudo internacional que avaliou a segurança cardiovascular da empagliflozina, em comparação ao placebo, nos pacientes com DM2 e doença cardiovascular estabelecida. Ao final do estudo, foi mostrado que a empagliflozina é superior ao placebo na melhora do controle glicêmico e na redução do risco de um evento cardiovascular importante (morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal). Além disso, foi demonstrado redução significativa de hospitalização por insuficiência cardíaca (redução de 35%). É mais provável que os benefícios cardiovasculares foram relacionados aos benefícios hemodinâmicos da droga, incluindo: redução da pré-carga, devido a depleção de volume intravascular; redução de pós-carga, resultante da diminuição da pressão arterial e diminuição da rigidez aórtica.

Não está estabelecido se o benefício da droga será observado em pacientes diabéticos que não apresentaram um evento cardiovascular.

O estudo CANVAS integrou dados de dois ensaios envolvendo um total de 10142 participantes com DM2 e alto risco cardiovascular, que foram acompanhados por 188,2 semanas. Os participantes em cada ensaio foram distribuídos aleatoriamente para receber canagliflozina ou placebo. A idade média foi de 63,3 anos, 35,8% eram mulheres, a duração média do diabetes era 13,5 anos e 65,6% tinham história de doença cardiovascular. Foi evidenciado que pacientes com DM2 e doença cardiovascular ou riscos elevados de eventos cardiovasculares que foram tratados com canagliflozina apresentaram taxas significativamente mais baixas de desfecho cardiovascular primário (infarto agudo do miocárdio não fatal, AVC não fatal e morte por causas cardiovasculares), comparado ao placebo. Mas foi evidenciado que houve um maior risco de amputação, principalmente no nível do dedo do pé. (THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, 2017)

-Biguanidas: Biguanidas, como a metformina, atuam na resistência à insulina, com mecanismo de ação primário de redução da produção hepática e aumento da captação intestinal de glicose. Além disso, essa medicação é capaz de alterar o metabolismo lipídico, diminuindo triglicerídeos plasmáticos e ácidos graxos livres, em virtude da inibição da lipólise. Ademais, a metformina é capaz de melhorar as funções endoteliais, provocar discreta diminuição da pressão arterial (tanto sistólica quanto diastólica) e perda de peso. Por causa disso, é um medicamento potencialmente capaz de reduzir o risco cardiovascular

5.7.3 Esteatohepatite não alcoólica

-Pioglitazona: A pioglitazona combate primariamente a resistência à insulina, aumentando a sensibilidade do músculo, tecido gorduroso e fígado à ação da insulina. Pode promover ganho de peso e retenção hídrica, aumentando o risco de insuficiência cardíaca. Além disso, a pioglitazona pode ser usada no tratamento de esteatohepatite não alcoólica; seu uso melhora os níveis de enzimas hepáticas como a ALT, há também melhora da esteatose e da inflamação hepática (AMARAPURKAR et al., 2006).

-Metformina: Tem efeito benéfico sobre a ALT, diminui a resistência à insulina e colabora com perda de peso. Entretanto, os resultados dos estudos envolvendo o tratamento da esteatohepatite não alcoólica com controle bioquímico e histológico não são consistentes.

5.7.4 Doença Renal

-Inibidores de SGLT-2: Esses medicamentos inibem a reabsorção de glicose e sódio pelos túbulos proximais renais, aumentando a glicosúria e impedindo a progressão da doença renal. Contudo, estes medicamentos dependem da habilidade renal de filtrar glicose e não devem, portanto, ser utilizados em pacientes com TFG < 30 ml/min.

No estudo CANVAS, embora os resultados na parte renal não sejam vistos como significativos, eles mostraram um possível benefício da canagliflozina em relação à progressão da albuminúria e uma redução sustentada de 40% na taxa de filtração glomerular estimada, redução na necessidade de terapia de substituição renal e morte por causas renais (THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, 2017).

6 DECLARAÇÃO DE CONFORMIDADE COM PADRÕES ÉTICOS

“O autor afirma que este trabalho é inteiramente original e não está submetido a nenhum publicador. Este é um estudo sem conflitos de interesse com instituições, colegas ou funcionários. Nenhum copyright foi ferido, e os gráficos apresentados foram produzidos pelo autor. O autoplágio não se aplica ao trabalho, além do que não foi realizada nenhuma experiência envolvendo seres humanos ou animais, assim como qualquer questionário aplicado. A pesquisa foi levada a termo literalmente a partir de referências públicas relevantes. Nenhum paciente admitido em hospitais brasileiros foi entrevistado ou chamado a prestar provas relacionadas ao risco de materiais perigosos. O autor condena fortemente qualquer tipo de predação a outros trabalhos, estando sempre alerta para qualquer possibilidade de mal-entendidos textuais que possam dar origem a dúvidas sobre direitos autorais. No momento não há apoio financeiro para este trabalho. O autor sustentou a pesquisa com seus próprios recursos.”

7 CONCLUSÃO

Diabetes é uma condição endocrinológica crônica caracterizada principalmente pela hiperglicemia sanguínea. O tratamento para a patologia engloba alterações no dia a dia do paciente, como mudança da alimentação e exercícios físicos. Além disso, medicações antidiabéticas são muito utilizadas. Além dos efeitos antihiperglicemiantes dessas medicações, muitas delas possuem efeitos extraglicêmicos que podem ser muito benéficos para os pacientes. Entre eles destacam-se os inibidores de SGLT-2, análogos de GLP-1, metformina e pioglitazona.

REFERÊNCIAS

Amarapurkar DN, et. al, **Nonalcoholicsteatohepatitis (NASH) with diabetes: predictorsofliverfibrosis**. AnnalsofHepatology 2006; 5(1): January-March: 30-33.

American Diabetes Association, **Standarsof Medical Care in Diabetes-2017**. The JournalofClinicalandAppliedReserchandEducation, 2017; vol 40 (1).

Bertoluci MC, et. al, **Brazilianguidelinesonpreventionof cardiovascular disease in patientswith diabetes: a position statementfromtheBrazilian Diabetes Society (SBD), theBrazilianCardiologySociety (SBC) andtheBrazilianEndocrinologyandMetabolismSociety (SBEM)**. DiabetolMetabSyndr. 2017; 9: 53.

Chiton RJ, **Introduction**. Am J Cardiol 2017;120:S1-S3.

Diretrizes SBD, **Medicamentos orais no tratamento do diabetes mellitus: como selecioná-los de acordo com as características clínicas dos pacientes**. 2014-2015.

Farr OM, et. al, **GLP-1 receptorsexist in the parietal cortex, hypothalamusandmedullaofhumanbrainsandthe GLP-1 analogueliraglutidealtersbrainactivityrelatedtohighlydesirablefoodcues in individualswith diabetes: a crossover, randomised, placebo-controlledtrial**. Diabetologia. 2016 May; 59(5): 954–965.

Fowler MJ, **Microvascular andMacrovascularComplicationsof Diabetes**. Clinical Diabetes 2008 Apr; 26(2): 77-82.

Li M, et. al, **Efficacyandsafetyofliraglutide versus sitagliptinboth in combinationwithmetformin in patientswithtype 2 diabetes**. Medicine (Baltimore). 2017 Sep; 96(39): e8161.

Marso SP, et al, **Liraglutideand Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes**. N Engl J Med, 2016; 375:4.

Neal B, et. al, **Canagliflozin and Cardiovascularand Renal Events in Type 2 Diabetes**. N Engl Med. 2017 Jun; 377: 644-657.

Sociedade Brasileira de Diabetes,**Conduta Terapêutica no Diabetes tipo 2: Algoritmo SBD 2017**.SBD, 2017 n°02/2017.

Sociedade Brasileira de Diabetes, **Doença Renal no Diabetes**. SBD, 2014-2015.