

# TERAPÊUTICA COMBINADA NA DIABETES MELLITUS NÃO INSULINO- DEPENDENTE

FÁTIMA FERREIRA, LUIS G. SOBRINHO

Serviço de Endocrinologia. Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil. Lisboa.

## RESUMO

O conhecimento das potenciais complicações associadas à hiperinsulinémia tem despertado um interesse crescente sobre as alternativas à monoterapia com insulina, nos diabéticos não insulino-dependentes, com falência secundária à terapêutica oral. Estes doentes apresentam níveis normais ou elevados de insulina, facto que tem sido atribuído à insulino-resistência, e que é agravado quando se administram doses elevadas de insulina, o que frequentemente se torna necessário. Um considerável número de estudos tem evidenciado uma melhoria do equilíbrio metabólico e uma redução das necessidades de insulina exógena com a utilização de uma terapêutica combinada. Nesta revisão pretende-se abordar as principais considerações teóricas sobre o tema, indicações terapêuticas e modalidades adoptadas.

## SUMMARY

### Combined therapy in non insulin dependent Diabetes Mellitus

In recent years an improved understanding of potential complications associated with hyperinsulinemia has led to a growing interest in alternatives to insulin monotherapy for patients with non insulin dependent Diabetes Mellitus, who have failed on a regimen of diet and sulphonylureas. These patients typically present normal or elevated levels of insulin. This problem which has been attributed to insulin resistance, is superimposed on the peripheral hyperinsulinemia resulting from subcutaneous insulin delivery. A plethora of clinical trials have reported on the efficacy of combining therapy in limiting insulin requirements while achieving better glycaemic control. This paper attempts a critical review of the pros and cons with respect to combining therapy and provides guidelines for its practical use.

## INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus Não Insulino-Dependente (DMNID) é uma entidade heterogénea e multifactorial, caracterizada por alterações funcionais das células B dos ilhéus de Langerhans e por uma diminuição da sensibilidade à insulina. Apesar do papel importante da hereditariedade na génese da DMNID as suas características genéticas estão ainda mal definidas. A base celular da resistência à insulina não está estabelecida mas as linhas de investigação que têm sido desenvolvidas incidem sobre três áreas: defeitos no gene da insulina; defeitos no gene do receptor da insulina; defeitos post-receptor<sup>1,2</sup>.

Se as medidas higieno-dietéticas não são suficientes, deve iniciar-se tratamento farmacológico para melhorar o

equilíbrio metabólico e simultaneamente reduzir a resistência à insulina e compensar o défice de insulina endógena, se presente. Com base nos conhecimentos actuais sobre a patogenia da DMNID e no reconhecimento das potenciais complicações associadas à hiperinsulinémia, a terapêutica combinada com insulina e sulfonilureais tem vindo a recolher adeptos. Nesta revisão pretende-se abordar as principais considerações teóricas sobre o tema, indicações terapêuticas e modalidades adoptadas.

## INSULINO-RESISTÊNCIA E HIPERINSULINÉMIA

A resistência é um factor constante na evolução da DMNID e acompanha-se de uma hiperinsulinémia pelo

menos numa fase inicial da doença. A obesidade, a inatividade física e a hipertrigliceridemia presentes numa grande proporção de diabéticos tipo 2, agravam a resistência à insulina<sup>3</sup>. A redução da secreção da insulina é um acontecimento relativamente tardio na evolução da doença e está associada à falência da terapêutica oral. Nessas circunstâncias, quando se opta por um esquema constituído apenas por insulina, verifica-se que são por vezes necessárias doses elevadas. Isto contrasta com observações de que muitos destes doentes apresentam ainda concentrações normais de insulina e de péptido C, embora a pró-insulina, ao invés da insulina, possa ser em parte responsável por esse facto<sup>4,5</sup>.

Hoje sabemos que concentrações excessivas de insulina tendem a agravar a resistência à insulina, ao reduzirem o número de receptores e podem ainda inibir a secreção de insulina. Estudos clínicos, experimentais e epidemiológicos sugerem que a hiperinsulinemia está associada a diversos factores de risco cardio-vasculares, nomeadamente à hipertrigliceridemia, redução dos níveis de HDL, obesidade e hipertensão arterial. Uma lista enorme de trabalhos de que se destacam os de Stout Modan, Reavan e Defronzo vêm confirmando esta terrível associação<sup>6-9</sup>.

Experimentalmente a insulina parece desempenhar um papel directo sobre certas etapas da aterosclerose. Stout demonstrou que a insulina estimula a proliferação de células musculares lisas em cultura e que os receptores para o efeito de crescimento celular são diferentes dos que são usados para a admissão de glucose ao músculo. A insulina estimula a síntese do colesterol no músculo liso e nas células mononucleares humanas, assim como a hiperinsulinemia em animais, endógena ou exógena, estimula a síntese lipídica na parede arterial. A hiperinsulinemia portal dá origem a um aumento da síntese hepática das VLDL que são em parte responsáveis pela hipertrigliceridemia do diabético. Trabalhos recentes mostram haver nos diabéticos um aumento da actividade da CEPT (cholesterol ester protein transferase), enzima que transporta os ésteres do colesterol das HDL para as LDL por troca com triglicéridos. Isso acarreta uma redução da eliminação hepática do colesterol e um aumento do transporte do colesterol, via VLDL e LDL para o meio celular. Esta poderá ser a explicação para a estreita relação entre a insulino-resistência, hiperinsulinemia e a redução dos níveis de HDL.

Em resumo, os múltiplos efeitos da insulina na parede arterial apoiam a hipótese desta hormona desempenhar um papel directo no desenvolvimento da aterosclerose<sup>10</sup>. Pelo que atrás se explica, a dúvida que se coloca é até que ponto a hiperinsulinemia é realmente lesiva e que implicações a sua confirmação teria na escolha da abordagem terapêutica.

## GLUCOTOXICIDADE

Estão também descritas anomalias na secreção de insulina na DMNID, em particular um desaparecimento da fase precoce da insulino-secreção em resposta à administração I.V. e oral de glucose. Este distúrbio parece ser selectivo para a glucose uma vez que a resposta a outros estímulos, como por exemplo à arginina, isoproterenol e tolbutamida, está preservada<sup>11,12</sup>. A alteração referida pode ser parcialmente revertida com a melhoria do equilíbrio

metabólico, pelo que fica por esclarecer se esse defeito é secundário à hiperglicémia ou pelo contrário representa uma lesão primária da DMNID. Seja como for, com a progressão da doença há uma deterioração da função das células B, conduzindo a uma hipoinsulinemia. E embora haja uma redução da massa pancreática de células B, ela é em geral inferior a 30-40% no caso da DMNID<sup>13</sup>. Por conseguinte, o mecanismo subjacente a este processo de exaustão da célula B, permanece ainda desconhecido. Suspeita-se que pelo menos um dos factores envolvido seja a própria hiperglicémia. Nos últimos anos considerável evidência se tem acumulado apontando para uma associação entre a hiperglicémia crónica e as complicações microvasculares da DMNID. Outras das consequências da hiperglicémia, referidas por alguns autores, são o espessamento da membrana basal, a glicosilação das proteínas, as complicações macrovasculares e alterações do sistema imunitário<sup>14,15</sup>. Mais recentemente, a noção de que a hiperglicémia crónica possa conduzir a um agravamento da insulino-resistência e uma redução da secreção da insulina, tem vindo a ser sedimentada. Este conceito designado por glucotoxicidade, foi inicialmente abordado por Scott Grundy e Robert Unger, em 1985<sup>16</sup>. Significa que a hiperglicémia não só constitui uma manifestação da diabetes, mas é também um factor patogénico, em parte responsável pela perpetuação da doença.

O mecanismo bioquímico responsável pela redução da secreção da insulina induzido pela hiperglicémia, não está totalmente estabelecido, mas parece envolver um fenómeno de down regulation dos sistemas de transporte da glucose. Será útil lembrar aqui alguns aspectos da insulino-secreção. A glucose após interagir com o respectivo receptor à superfície da célula, activa a fosfolipase C. Esta enzima cataliza a hidrólise dos fosfoinosítidos da membrana, dando origem à formação de diacilglicerol e fosfatidil-inositol<sup>17,18</sup>. Este último conduz a um aumento dos níveis intracelulares de cálcio e activa uma kinase C, substâncias que se pensa estarem implicadas no processo da secreção da insulina. De acordo com os estudos efectuados por Zawlich, a incapacidade das células B manterem elevada a secreção de insulina, resulta da inibição da hidrólise dos fosfoinosítidos da membrana com a consequente diminuição dos níveis intra-celulares de diacilglicerol e fosfatidil-inositol.

Num estudo recente, Robertson aponta três mecanismos adicionais para explicar a dessensibilização da célula B: aumento do tónus -adrenérgico; aumento da acção dos opióides endógenos; excessiva produção de PGE2 pelas células B. Uma vez que a glucose estimula a síntese de PGE2 pela célula B e sendo a PGE2 um conhecido inibidor da secreção de insulina, esta hipótese parece plausível<sup>19</sup>.

O conceito da glucotoxicidade poderá também fornecer uma explicação para a fase de Lua de Mel, classicamente descrita na Diabetes Mellitus insulino-dependente. A normalização da glicemia obtida com a introdução da insulina, seria suficiente para melhorar a secreção de insulina pelas células B residuais.

## FALÊNCIA SECUNDÁRIA

Pensa-se que menos de 40% dos doentes com DMNID conseguirão manter um adequado controle metabólico, 5

anos após a instalação da doença. A definição de falência secundária pressupõe a existência de hiperglicémias mantidas e glicosúrias maciças, por vezes acompanhadas de perda de peso, num doente que já está a fazer uma dose máxima de sulfonilureias. A determinação dos níveis de péptido C séricos ou urinários pode contribuir para documentar a exaustão da célula B. A frequência com que a falência secundária ocorre é da ordem dos 5% a 10% por ano, com um pico máximo por volta dos 12 a 15 anos de evolução. Nesta fase, para além da insulino-resistência, o défice de insulina e a elevação nocturna dos níveis de hormona de crescimento e de ácidos gordos livres contribuem decisivamente para a produção hepática de glucose, a qual parece ser o factor determinante na hiperglicémia de jejum. A produção hepática de glucose é controlada pela insulina que é libertada directamente na veia porta. Por seu lado o fígado remove cerca de 50% da insulina secretada, o que implica a presença de um gradiente entre a concentração de insulina na veia porta e na circulação periférica<sup>20,21</sup>.

## TERAPÊUTICA COMBINADA - FUNDAMENTOS

Inúmeras são as abordagens terapêuticas possíveis, mas todas elas se deparam com algumas dificuldades e limitações. A dieta só por si raramente é eficaz, excepto nas alterações ligeiras. O exercício físico aumenta a sensibilidade periférica à insulina, mas não tem qualquer efeito sobre a glicemia de jejum e está contra-indicado em doentes com complicações cardiovasculares e hipertensão arterial grave. Sem esquecer que às vezes é difícil motivar o doente, particularmente os mais idosos e frequentemente são invocadas razões impeditivas, como a falta de tempo.

A acção das biguanidas limita-se à estimulação da captação periférica de insulina, mas não têm qualquer influência sobre a insulino-secreção. Apresentam no entanto algumas vantagens. Não provocam hipoglicemias e têm um poder anorexígeno, motivo pelo qual são utilizadas preferencialmente nos doentes com excesso ponderal<sup>22</sup>.

As sulfonilureias estimulam a secreção basal e pós-prandial de insulina. Das suas acções extra-pancreáticas, salientam-se a inibição da neoglicogénese e da glicólise hepáticas e a melhoria da sensibilidade periférica à insulina. Admite-se ainda que possam suprimir a secreção de glucagon e reduzir o clearance hepático de insulina<sup>23,24</sup>.

Dois mecanismos têm sido propostos para explicar as vantagens da associação insulina-sulfonilureias: o aumento da insulina endógena e as acções extra-pancreáticas das sulfonilureias. Na maioria dos estudos efectuados, ficou demonstrado que, a adição de uma sulfonilureia à insulina se acompanhava de uma elevação dos níveis de péptido C<sup>25</sup>. Por esse motivo muitos autores atribuem os efeitos benéficos da terapêutica combinada à acção das sulfonilureias sobre a secreção de insulina. Contudo, a interpretação destes resultados deverá ser cautelosa. A hiperglicemia, como atrás foi referido, inibe a secreção de insulina. Sendo assim, a melhoria do equilíbrio metabólico por si só, bastaria para justificar o aumento da secreção da insulina. Ou seja, a constatação de que a terapêutica combinada está associada a uma elevação dos níveis de péptido C, não prova causalidade.

Várias experiências foram feitas na tentativa de demons-

trar uma melhoria da sensibilidade à insulina com a utilização deste esquema terapêutico. Utilizando a técnica dos clamps, Lardinois encontrou uma correlação estatisticamente significativa entre o controle metabólico e o aumento da sensibilidade à insulina<sup>26</sup>. Concluiu que a resposta favorável ao tratamento se devia ao aumento da sensibilidade à insulina. Porém, os ensaios levados a cabo por Simonson, Groop e Glutriak, entre outros, não corroboraram esta teoria<sup>27</sup>.

Diversas razões poderão justificar as discrepâncias entre os resultados obtidos nos diferentes estudos, como por exemplo, a dose e/ou tipo de sulfonilureia utilizada e a duração do tratamento. Parece no entanto haver um consenso no sentido de que o aumento da insulina endógena, pelo facto de ser libertada directamente na veia porta seja o elemento determinante na eficácia da terapêutica combinada.

Basicamente dois grandes grupos têm sido objecto de investigação: os doentes com uma verdadeira falência à terapêutica oral com sulfonilureias e os que já estavam medicados com insulina, habitualmente com doses elevadas, e que apesar disso mantinham um inadequado controle metabólico. Na maioria dos casos registou-se uma redução da ordem dos 50% nas doses de insulina exógena e uma diminuição de cerca de 30% dos níveis de Hb Alc<sup>28</sup>. Outros dos parâmetros metabólicos avaliados foram o peso e o perfil lipídico. Nalguns trabalhos foi relatado um ligeiro aumento de peso. Os níveis de colesterol permaneceram inalterados. Dois investigadores registaram uma redução moderada dos triglicéridos<sup>29</sup>.

## MODALIDADES TERAPÊUTICAS

É óbvio que a terapêutica combinada não constitui a dieta. As medidas alimentares continuam a ser recomendações mestras na prevenção e terapêutica deste síndrome. O esquema largamente adoptado consiste na administração diurna de um agente com efeito major sobre a glicemia de jejum, isto é, as sulfonilureias e uma única injeção de uma insulina de acção retardada ao deitar. Taskitem et al pensam que nestas circunstâncias, a melhoria do equilíbrio metabólico seja devido à supressão nocturna dos níveis de AGL<sup>30</sup>. A concentração de insulina necessária para suprimir a produção hepática de glucose é inferior à que é exigida para estimular a captação periférica de glucose. Assim sendo, a administração de insulina à noite, permitiria normalizar a glicemia de jejum utilizando doses mais baixas de insulina e minimizar o risco de hipoglicemias. Com a utilização de insulina à noite é ainda possível que o seu período de maior eficácia vá coincidir com o chamado down fenómeno.

Em alternativa a esta modalidade a administração de insulina poderá ser feita de manhã. Todavia, Siegler *et al* verificaram que, utilizando doses equivalentes de insulina, os níveis mais baixos de Hb Alc eram alcançados com o uso da insulina à noite<sup>31</sup>.

## PERSPECTIVAS FUTURAS

O dogma da monoterapia com insulina na DMNID está, assim, fortemente posto em causa. Na sua globalidade os resultados obtidos até ao momento favorecem a utilização

de uma terapêutica combinada nos doentes com falência secundária. Pretende-se desta forma reduzir as necessidades de insulina exógena e concomitantemente alcançar um melhor equilíbrio metabólico. Porém, um conhecimento mais profundo e rigoroso sobre a influência da hiperinsulinemia no desenvolvimento da aterosclerose constitui uma prioridade importante. Estão também a ser investigadas combinações triplas entre a acarbose ou as biguanidas com a associação insulina-sulfonilureias. Por enquanto resta-nos manter um olhar atento à evolução dos conhecimentos científicos a par da estruturação da experiência clínica pessoal.

## BIBLIOGRAFIA

1. BANERJI M.A., LBOVITZ H.E.: Insulin-sensitive and insulin-resistant variants in NIDDM. *Diabetes*, 1989; 38: 784-92.
2. HARING H., OBERMAIER B., ERMEL B., et al: Insulin receptor kinase defects as a possible cause of cellular insulin resistance. *Diab and Metab*, 1987; 13: 284-93.
3. STOUT R.W.: Diabetes and atherosclerosis - the role of insulin. *Diabetologia*, 1979; 16: 141-50.
4. WARD W.K., LA CAVA E.C., PAQUETTE T.L., et al: Disproportionate elevation of immuno reactive proinsulin in type 2 diabetes mellitus and in experimental insulin resistance. *Diabetologia*, 1987; 30: 698-702.
5. TEMPLE R.C., CARRINGTON C.A., LUZIO S.D., et al: Insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes. *Lancet*, 1989; 1: 203-95.
6. STOUT R.W.: Hyperinsulinemia - a possible risk factor for cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Horm Metab Res*, 1985; 15: 37-41.
7. MODAN M., HALKIN H., LUSKY A., et al: Hyperinsulemia: a link between hypertension, obesity, and glucose intolerance. *J Clin Invest*, 1985; 75: 809-17.
8. REAVAN G.M., LERNER R.L., STERN M.P., et al: Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia. *J Clin Invest*, 1967; 46: 1756-67.
9. DE FRONZO R.A.: The triunvirate: B-cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*, 1988; 37: 667-87.
10. FERRANNINI E., BZZIGOLI G., BONADONNA R., et al: Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*, 1987; 317: 350-7.
11. RASMUSSEN H., ZAWALICH K.C., GANESAN S., et al: Physiology and pathophysiology of insulin secretion. *Diabetes Care*, 1990; 13: 655-66.
12. BOGARDUS C., LILLIOJA S., HOWARD B.V., et al: Relationship between insulin secretion, insulin action, and fasting plasma glucose concentrations in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Invest*, 1984; 74: 1238-46.
13. RUDENSKY A.S., HADDEN D.R., ATKINSON A.B., et al: Natural history of pancreatic islet B-cell function in type 2 diabetes mellitus studies over six years by homeostasis model assessment. *Diabetic Med*, 1988; 5: 35-41.
14. RASKIN P., DIETRI A.: The effect of diabetic control on the width of skeletal muscle capillary basement membrane in patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1983; 309: 1546-50.
15. BROWNLEE M., LERAMI A., et al: Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med*, 1988; 318: 1315-21.
16. UNGER R.H., GRUNDY S.: Hyperglycemia as an indicator as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: implications for the management of diabetes. *Diabetologia*, 1985; 28: 119-21.
17. ZAWALICH W.S.: Modulation of insulin secretion from B-cells by phosphoinositide-derived-second-messenger molecules. *Diabetes*, 1988; 37: 137-41.
18. ZAWALICH W.S., ZAWALICH K.C., SHULMAN G.I., et al: Chronic in vivo hyperglycemia impairs phosphoinositide hydrolysis and insulin release in isolated perfused rats islets. *Endocrinology*, 1990; 126: 253-60.
19. BOLAFFI J.L., HELDT A., LEWIS L.D., et al: The third phase of in vitro insulin secretion-evidence for glucose insensitivity. *Diabetes*, 1986; 35: 370-73.
20. DE FRONZO R.A., FERRANNINI E., KOIVISTO V., et al: New concepts in the pathogenesis and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med*, 1983; 74: 52-81.
21. RIDDLE M.C.: Evening insulin strategy. *Diabetes Care*, 1990; 13: 676-86.
22. FANTOS I.G., BROUSSEAU R.: Mechanism of action of metformin: insulin receptor and postreceptor effects in vitro and in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986; 63: 896-905.
23. LBOVITZ H.E., FEINGLOS M.N.: Sulfonylurea drugs: mechanism of antidiabetic action and therapeutic usefulness. *Diabetes Care*, 1978; 1: 189-98.
24. BECK-NIELSON H., HOTHER O., PEDERSON O.: Mechanism of action of sulphonylureas with special reference to extrapancreatic effect: an overview. *Diabetic Med*, 1988; 5: 613-20.
25. STERMANS S., GROOP P.H., SALORANTA C., et al: Effects of the combination of insulin and glibenclamide in type 2 diabetic patients with secondary failure to oral hypoglycemic agents. *Diabetologia*, 1988; 31: 206-13.
26. LARDINOIS C.K., LIV G.C., REAVAN G.M.: Glyburide in non-insulin-dependent diabetes: its therapeutic effect in patients with disease poorly controlled by insulin alone. *Arch Intern Med*, 1985; 145: 1028-32.
27. GLUTRIAK M., KARLANDER S.G., EFENDIC S.: Glyburide decreases insulin requirement, increases B-cell response to mixed meals, and does not affect insulin sensitivity: effects of short and long-term combined treatment in secondary failure to sulfonylureas. *Diabetes Care*, 1987; 10: 545-54.
28. QUATRARO A., CONSOLI G., CENIELLO A., et al: Combined insulin and sulfonylurea therapy in non-insulin-dependent diabetes with secondary failure to oral drugs: a one year follow-up. *Diabete Metab*, 1986; 12: 315-81.
29. KITABCHI A.E., SORIA A.G., RAOPARVAR A., et al: Combined therapy of insulin and serum triglycerides in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med Sci*, 1987; 294: 10-4.
30. TASKITEN M.R., SANE T., HELVE E., et al: Bedtime insulin for suppression of overnight free-fatty acid, blood glucose, and glucose production in NIDDM. *Diabetes*, 1989; 38: 580-8.
31. SIEGLER D.E., OLSSON M., SKYLER J.S.: Morning versus bedtime NPH insulin in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1987; 30: 581 A.