

# EFEITOS BENÉFICOS DA ADIÇÃO DE GLICLAZIDA EM DOENTES DIABÉTICOS DO TIPO II SOB INSULINA\*

M.M. ALMEIDA RUAS, M. CARVALHEIRO, E. GERALDES, F. CARRILHO, M. BASTOS, A. FAGULHA, I. PAIVA, F. RODRIGUES, L. GOMES

Serviço de Endocrinologia e Doenças Metabólicas. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

## RESUMO

O objectivo deste estudo foi avaliar a possibilidade de redução da dose diária de insulina, em doentes diabéticos não insulino-dependentes (DNID), em que esta forma terapêutica foi instituída, que devido a falência secundária das sulfonilureias, quer como opção inicial. Trinta doentes DNID, caucasianos (11 do sexo feminino e 19 do sexo masculino) com uma idade média de  $55,78 \pm 8,07$  anos, e mantendo função pancreática residual (libertação de Peptídeo C induzida pelo glucagon =  $1,01 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$ ) foram integrados no estudo. Destes, 8 foram posteriormente excluídos (por impossibilidade de cumprirem o protocolo ou devido à existência de níveis excessivos de anticorpos anti-insulina circulantes) e 4 estão ainda em tratamento. A cada doente foram administrados, durante 3 meses, 240 mg de gliclazida juntamente com a dose diária habitual de insulina. Os resultados apresentados foram avaliados com análise de variância, sendo  $p < 0,05$ . Os valores médios dos parâmetros principais foram os seguintes: glicemia —  $192,7 \pm 33,1 \text{ mg/100 ml}$ , insulinemia —  $9,5 \pm 4,5 \mu\text{UI/ml}$ , HbA<sub>1c</sub> —  $7,5 \pm 1,7\%$ , colesterol total —  $240,1 \pm 52,2 \text{ mg/100 ml}$ , triglicérides —  $120,6 \pm 60,3 \text{ mg/100 ml}$ ; necessidades diárias de insulina —  $33,11 \pm 10,47 \text{ U/d}$ . Após três meses de tratamento foi observada uma redução significativa das necessidades médias diárias de insulina, que passaram a  $20,78 \pm 16,15 \text{ U/d}$ . Em 13 doentes (72,2%) a dose de insulina foi reduzida (tendo inclusivamente sido suspensa em quatro deles) mantendo-se um bom controlo metabólico (HbA<sub>1c</sub>  $7,46 \pm 1,63\%$ ). Nos restantes 5 as necessidades mantiveram-se semelhantes ou sofreram mesmo um ligeiro aumento. As variações da resposta do peptídeo C ao glucagon não foram significativas (passou a  $1,41 \pm 0,99 \mu\text{g/ml}$ ), enquanto que os valores de glicemia e insulinemia se mantiveram inalterados ( $196,0 \pm 34,1 \text{ mg/100 ml}$  e  $11,02 \pm 5,05 \mu\text{UI/ml}$ ). A redução dos níveis do colesterol total (observada em 68,8% dos doentes) não foi significativa. Conclui-se que a gliclazida pode contribuir para um melhor tratamento dos diabéticos de tipo II sob insulino-terapia. A redução das necessidades diárias de insulina e possivelmente, dos níveis de colesterol total, podem ser factores de melhoria no prognóstico a longo prazo destes doentes.

## SUMMARY

### The Beneficial Effect of Gliclazide added to Insulintherapy in Insulin Treated Diabetic Patients

The aim of the study was to assess, in patients with non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), either with previous failure to sulphonylureas or insulin treated since the disease started, if the combination of gliclazide to insulin therapy might induce a reduction of daily insulin requirement. 30 caucasian type II patients used to self-monitoring (11 female, 19 male, mean age  $55.78 \pm 8.07$ ) with residual pancreatic function (glucagon induced C-peptide release =  $1.01 \pm 0.07 \mu\text{g/ml}$ ) entered the study. 8 were excluded for non compliance or for high antiinsulin antibodies levels and 4 are still under study. Each patients was given, for 3 months, 240 mg of gliclazide in addition to usual daily dose of insulin. Data presented as mean  $\pm$  s.e.m. were analysed with analysis of variance ( $p < 0.05$ ). Mean initial values of main parameters were as follows: glycaemia  $192.7 \pm 33.1 \text{ mg/100 ml}$ , insulinaemia  $9.5 \pm 4.5 \mu\text{UI/ml}$ , daily insulin requirements  $33.11 \pm 10.47 \text{ U/d}$ , HbA<sub>1c</sub>  $7.5 \pm 1.7\%$ . Total cholesterol  $240.1 \pm 52.2 \text{ mg/100 ml}$ , triglycerides  $120.6 \pm 60.3 \text{ mg/100 ml}$ . After 3 months treatment significant reduction in mean daily insulin requirements ( $20.78 \pm 16.15 \text{ U/d}$ ) was observed. In 13 patients (72,2%) while keeping good metabolic control (HbA<sub>1c</sub>  $7.46 \pm 1.63$ ), insulintherapy was reduced (9 patients) or even stopped (4 patients). In the other 5, insulin was maintained or slightly increased. The increase in glucagon induced C-peptide release ( $1.41 \pm 0.99 \mu\text{g/ml}$ ) did not reach significance, while glycaemia and insulinaemia were not changed ( $196.0 \pm 34.1 \text{ mg/100 ml}$ ,  $11.02 \pm 5.05 \mu\text{UI/ml}$ ). The decrease in total cholesterol observed in 68.8% of patients did not reach significance. It was concluded that gliclazide might improve insulin treated type II diabetic patients; the decrease in insulin daily requirements and the trend to lower cholesterol levels might be of interest in the long term follow up of these patients.

## INTRODUÇÃO

O interesse da terapêutica combinada com sulfonilureias e insulina, tem origem na experiência prévia da dificuldade em conseguir a euglicemia durante as 24 horas, mesmo em

doentes capazes de cumprir cuidadosamente as indicações médicas.

Em muitos diabéticos há necessidade de grandes doses de insulina para obtenção de um bom controlo metabólico, o que aumenta o risco de indução e/ou agravamento das lesões de aterosclerose<sup>1,2</sup>.

O objectivo do estudo, foi verificar a possibilidade de redução das necessidades diárias de insulina através da

\* Trabalho científico apresentado no 25th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Lisboa. 19-23 Set. 1989.

associação de gliclazida na DMNID, quer em casos de falência prévia às sulfonilureias, quer em doentes tratados com insulina desde o início.

Temos, presentemente, uma noção mais precisa da etiopatogenia da diabetes tipo II (DMNID), o que torna possível uma maior racionalização na abordagem terapêutica destes doentes.

Destacam-se os seguintes factores: 1 — A existência de secreção retardada ou inapropriada de insulina em resposta aos estímulos fisiológicos; 2 — A resistência dos tecidos periféricos, particularmente do músculo estriado<sup>3</sup>, à acção da insulina (insulino-resistência); 3 — A existência de factores genéticos predisponentes.

Na diabetes tipo II há hipoinsulinismo e não hiperinsulinismo: *the insulin secretion is always found to be severely diminished* — NESHER<sup>4</sup>. No entanto, os níveis de insulina plasmática podem, ocasionalmente, estar elevados, mas em relação aos níveis de glicemia concomitantes, o seu valor ser insuficiente: a glucotoxicidade é um fenómeno importante na DMNID. A hiperglicemia crónica altera a função das células  $\beta$ , ao alterar a sua sensibilidade à glicose — DeFronzo<sup>5</sup> — e tem também efeito negativo na sua utilização periférica.

Ao tratar doentes diabéticos tipo II com infusão de insulina contínua sub-cutânea (ICSC) verificou-se que as respostas insulínicas e do peptídeo C aos estímulos provocados pelas refeições, pela perfusão e.v. de glicose, se tornavam duas vezes superiores às respostas obtidas antes de se conseguir a normoglicemia.

Como consequência prática, evidencia-se a importância de obter rapidamente e durante um curto espaço de tempo, valores normais de glicemia, mesmo que para tal seja necessário recorrer a um tratamento insulínico intensivo. A recuperação da capacidade fisiológica das células  $\beta$  pode até, em casos de falência secundária, permitir a reintrodução da terapêutica com sulfonilureias.

Esta perspectiva é tanto mais importante, quanto se demonstrou, em estudos laboratoriais, a relação entre hiperinsulinemia e o aparecimento ou agravamento de lesões de aterosclerose nas paredes arteriais. Este facto foi confirmado por dados epidemiológicos que estabelesem uma correlação significativa entre os níveis de insulinemia pós-sobrecarga glicémica e a incidência de doença coronária em indivíduos normais<sup>6,7</sup>.

Todos estes elementos levam a considerar a possibilidade de haver um agravamento substancial destes riscos nos doentes diabéticos do tipo II, quando sob terapêutica insulínica crónica<sup>8</sup>, riscos estes particularmente acrescidos pela impossibilidade de utilização de uma via fisiológica para a sua administração. O aparecimento de trabalhos sobre o uso combinado de sulfonilureias e insulina<sup>9,10</sup>, procurando tirar partido dos efeitos destes fármacos sobre as células  $\beta$  e os tecidos periféricos<sup>11</sup>, levaram-nos a iniciar um ensaio clínico para verificar a possibilidade de redução das necessidades diárias de insulina através da associação de gliclazida.

## DOENTES E MÉTODOS

Foram seleccionados trinta doentes diabéticos, de raça branca, fazendo auto-controlo glicémico, sendo 11 do sexo masculino e 19 do sexo feminino. A sua função pancreática residual foi avaliada através do doseamento do peptídeo C, quer em jejum quer 6 minutos após a administração e.v. de 1 mg de glucagon.

Todos os doentes foram estudados no sentido de excluir a presença de complicações, não se encontrando nenhum deles sob qualquer tipo de medicação capaz de alterar o metabolismo dos hidratos de carbono ou de interferir com o efeito da gliclazida.

Oito doentes foram excluídos devido à não adesão ao protocolo instituído ou devido à existência de títulos elevados de anticorpos anti-insulina; outros quatro mantêm-se ainda em estudo.

Assim, só foram analisados estatisticamente os resultados correspondentes a 18 doentes (8 homens e 10 mulheres).

A idade, a duração da doença (D.D.), o índice de massa corporal (I.M.C.), as necessidades diárias de insulina (U.D.), a relação entre as necessidades diárias de insulina e o peso corporal (U.D./Kg), e o aumento dos níveis do peptídeo C após glucagon, são referidos no quadro 1.

QUADRO 1 — Características clínicas da população diabética

Idade (anos)	55.78 ± 8.07
D.D. (anos)	11.56 ± 7.66
I.M.C	27.53 ± 3.07
U.D. (U)	33.11 ± 10.47
U.D/Kg	0.47 ± 0.18
Peptídeo C ( $\mu$ g/ml)	1.01 ± 0.70
	(média ± desvio padrão)

Todos os doentes foram sujeitos a doseamentos laboratoriais de rotina, E.C.G., estudos imageológicos, titulação dos anticorpos anti-insulina, doseamentos de hemoglobina glicosilada, glicose, insulina, colesterol total, triglicérides e avaliação da microalbuminúria.

A cada doente foram prescritos 240 mg de gliclazida, mantendo a sua dose diária de insulina. Foram feitas avaliações clínicas do controlo metabólico aos 2.º, 5.º e 7.º dias, e avaliações clínicas e laboratoriais aos 1.º, 2.º e 3.º meses. Foi recomendado aos doentes que efectuassem redução das doses de insulina sempre que surgissem episódios de hipoglicemia.

Os resultados são apresentados através da média com o desvio padrão. A significância estatística entre as médias foi determinada por análise de variância a dois níveis (antes e após tratamento e relação homem/mulher). O nível de significância foi colocado em 5% (tabela de Fischer).

## RESULTADOS

Os valores médios iniciais dos parâmetros estudados foram os seguintes:

Glicemia	193.25 ± 33.06 mg/100 ml
Insulinemia	9.47 ± 4.45 $\mu$ UI
Hb A <sub>1</sub> C	7.04 ± 1.65%
Colesterolemia	240.12 ± 52.21 mg/100 ml
Trigliceridemia	120.68 ± 68.33 mg/100 ml

sem qualquer diferença estatística entre os sexos.

Depois da adição da gliclazida e comparando os resultados obtidos nos meses 0 e 3, verificou-se uma redução significativa das necessidades diárias de insulina, que passaram a 20.78 ± 16.15 U ou 0.28 ± 0.21 U/Kg (Fig. 1).

QUADRO 2 — Comparação dos dados clínicos e laboratoriais

	Mês 0	Mês 3	signific
Glicemia (mg/100 ml)	193.25 ± 33.06	196.0 ± 34.12	ns
Insulinemia ( $\mu$ UI)	9.47 ± 4.45	11.02 ± 5.05	ns
Hb A <sub>1</sub> C (%)	7.04 ± 1.65	7.46 ± 1.63	ns
Colect. (mg/100 ml)	240.12 ± 52.21	222.58 ± 49.51	ns
Pep. C (6-0) ( $\mu$ g/ml)	1.01 ± 0.70	1.41 ± 0.99	ns
Insulina/dia (U/d)	33.11 ± 10.47	20.78 ± 16.15	p < 0.05
I.M.C.	27.53 ± 3.07	29.07 ± 2.81	ns

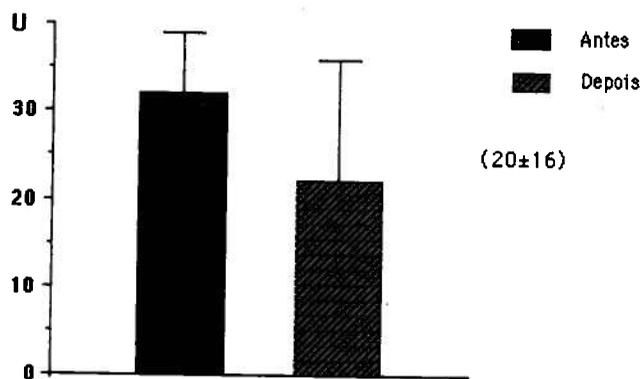


Fig. 1 — Necessidades diárias de insulina antes e após adição de gliclazida (n=18)

A terapêutica insulínica foi suspensa em quatro doentes e em nove outros foram reduzidas as doses. Em cinco casos as necessidades de insulina mantiveram-se ou sofreram aumentos.

Em resumo: em treze doentes (72.2% da população estudada) foi possível reduzir ou mesmo suspender a insulina, mantendo um bom controlo metabólico (Hb A<sub>1c</sub> 7.46 ± 1.63%).

Comparando os resultados iniciais e finais dos outros parâmetros, e considerando os doentes no seu conjunto, verificou-se um aumento na resposta do peptídeo C (1.41 ± 0.99 µg/ml) e na insulinemia (11.02 ± 5.05 µUI), assim como uma tendência para redução dos níveis de colesterol, mas não foi evidente nenhuma melhoria nos valores da glicemia (196.0 ± 34.12 mg/100 ml).

Não foi encontrada diferença significativa nos valores do peptídeo C entre o grupo dos que *responderam* e os de que *não responderam* à gliclazida.

Foi verificado um aumento não significativo do I.M.C. em 15 doentes após 3 meses de terapêutica (29.07 ± 2.81).

No quadro 2 estão referidos alguns dados clínicos e laboratoriais obtidos antes e depois da introdução da gliclazida.

## CONCLUSÕES

Dos nossos resultados concluímos que a gliclazina pode contribuir para melhorar os resultados terapêuticos em doentes diabéticos de tipo II tratados com insulina.

A redução das necessidades diárias de insulina e a tendência para redução dos níveis de colesterol, podem ser de interesse na evolução a longo prazo destes doentes.

Estudos posteriores são necessários para clarificação dos mecanismos exactos destes benefícios.

## BIBLIOGRAFIA

1. STOUT R.W.: The role of insulin in atherosclerosis in diabetics and non-diabetics. A review. *Diabetes* 1981, 30, supl. 2: 54-57.
2. STOUT R.W. Overview of the association between insulin and atherosclerosis. *Metabolism* 1985, 34:7.
3. SHULMAN G.I., ROTHMAN D.L., JUE T., STEIN P., DeFRONZO R.A., SHULMAN R.G.: Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *N Engl J Med* 1989; 322:-328.
4. NESHER R., CERASI E.: Biphasic insulin release as the expression of combined inhibitory and potentiating effects of glucose. *Endocrinology* 1987, 121: 1017-1024.
5. DeFRONZO R.: The triumvirate: β-cell, muscle, liver. A conclusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988, 37, 6: 667-687.
6. PYORALA K.: Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 1979, 2: 131-141.
7. WELBORN T.A., WEARNE K.: Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 1979, 2: 154-160.
8. UNSITUPA M., SLITONEN O., PYORALO L., et al.: The relationship of cardiovascular risk factors to the prevalence of coronary heart disease in newly diagnosed type II (non-insulin dependent) diabetes. *Diabetologia* 1985, 28: 653-659.
9. LONGNECKER M.P., ELSENHANS V.D., LEIMAN S.M., OWEN O.E., BODEN G.: Insulin and a sulfonylurea agent in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Arch. Int. Med.* 1986, 146: 673-676.
10. QUATRARO A., CONSOLI G., CERIELO A., GIULIANO D.: Combined insulin and sulfonylurea therapy in non-insulin dependent diabetics with secondary failure to oral drugs: a one year follow-up. *Diabete and Metabolisme* 1986, 12: 315-318.
11. LEOVITZ H.E., FEINGLOS M.N.: Sulfonylurea drugs: mechanism of antidiabetic action and therapeutic usefulness. *Diabetes Care* 1978, 1, 3: 189-197.

Pedido de Separatas:  
M.M. Almeida Ruas  
Serviço de Endocrinologia  
Hospitais da Universidade  
3049 Coimbra Codex