

**RECOMENDAÇÕES PARA A TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA HIPERGLICÉMIA NA  
DIABETES MELLITUS TIPO 2**

COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA | ARSLVT | JULHO 2013

**Questão clínica: na diabetes mellitus tipo 2, que estratégias para o tratamento farmacológico da hiperglicémia?**

Embora a opção para a primeira linha da terapêutica farmacológica da diabetes mellitus tipo 2 seja consensual, existe controvérsia sobre a escolha ideal para a segunda linha e terceira linha, em adição à terapêutica com metformina.(1)(2)(3)(4)(5)(6)(7)(50)

Emitem-se recomendações específicas (para a utilização de fármacos) e gerais (para os níveis de controlo a atingir), e apresenta-se uma síntese da fundamentação que norteou a escolha para o tratamento de segunda linha. Estas recomendações destinam-se a adultos e não se aplicam a mulheres grávidas.

**Recomendações para a terapêutica farmacológica da hiperglicémia na diabetes mellitus tipo 2**Recomendações específicas:**Tratamento de primeira linha**

R1 – A metformina em monoterapia é recomendada para a primeira linha da terapêutica oral da diabetes mellitus tipo 2 associada às medidas não farmacológicas (dieta + exercício físico) (*Grau de recomendação A; Nível de evidência I*).

R2 – A adição de fármacos adicionais de segunda linha só deve ser feita após otimização de medidas não farmacológicas (dieta + exercício físico) e da otimização da terapêutica com metformina até à dose de pelo menos 2000 mg/dia, ou dose máxima tolerada (*Grau de recomendação A; Nível de evidência I*).

R3 – No caso de intolerância documentada à metformina, e impeditiva da sua utilização, a opção deve ser a sulfonilureia (SU). No caso de intolerância à SU, a opção recai no inibidor da alfa glucosidase.

R4 – No caso de início inaugural da diabetes com hiperglicémia marcadamente sintomática e/ou com glicemias elevadas (300-350 mg/dl) ou HbA1c elevada (>10%), iniciar terapêutica com insulina (eventualmente em associação com antidiabéticos orais), e depois da melhoria, reduzir a insulina parcial ou totalmente e continuar com os antidiabéticos orais.

**Tratamento de segunda linha**

R5 – Na escolha da terapêutica em adição à metformina podem ser equacionados agentes orais ou insulina, de acordo com a eficácia, a segurança e o custo (*Grau de recomendação A; Nível de evidência I*), mas a opção recomendada deve ser com antidiabéticos orais

R6 – Na seleção da terapêutica oral para a segunda linha a escolha preferencial deve ser com SU por ser presentemente a estratégia de terapêutica oral com evidência clínica de benefício em *outcomes* microvasculares (retinopatia e nefropatia) (*Grau de recomendação A; Nível de evidência I*).

R7 – Na seleção da SU, a opção, fundamentada em dados de eficácia e segurança, deve ser pela gliclazida (*Grau de recomendação B; Nível de evidência 2*). Em alternativa, pode equacionar-se a glimepirida (*Grau de recomendação B; Nível de evidência 2*) A gliclazida é a SU com menor risco de hipoglicémia.

**Corpo Redatorial:** António Faria Vaz (Coordenador), Ana Sofia Magalhães, António Lourenço, Ema Paulino, H. Luz Rodrigues, Nadine Ribeiro, Rita Mateus

**Boletim da Comissão de Farmácia e Terapêutica da Administração Regional de Saúde Lisboa e Vale do Tejo (ARS LVT)**

R8 – Dada a presente inexistência de evidência de benefício clínico em variáveis macro ou microvasculares com outros antidiabéticos orais, a utilização de outros ADO que não a SU só deve ser equacionado se o risco de hipoglicémia estiver devidamente documentado (*Grau de recomendação C; Nível de evidência 3*).

R9 – No caso de intolerância às SU, por história documentada de hipoglicémias graves ou clinicamente relevantes:

1. Se o objetivo é uma descida de HbA1c <1%: considerar a associação com inibidor da alfa glucosidase, glinida, inibidor da DPP4, ou pioglitazona (em especial se existe marcada resistência à ação da insulina).
2. Se o objetivo é uma descida de HbA1c > 1%: considerar a associação com insulina.

#### Tratamento de terceira linha

R10 – No caso de controlo metabólico inadequado com metformina + SU:

Se o objetivo é uma descida de HbA1c < 1%: associar inibidor da alfa glucosidase, inibidor da DPP4 ou pioglitazona

Se o objetivo é uma descida de HbA1c > 1%: associar insulina à terapêutica com metformina + SU

R11 – No caso de controlo metabólico inadequado apesar de terapêutica antidiabética oral dupla ou tripla, deve-se considerar a prescrição de insulina, no início preferencialmente basal.

Na insulino terapia basal, deve-se preferir a utilização com insulina NPH (preferir ao análogo lento) à noite, e continuar com a terapêutica antidiabética oral (metformina, SU, glinida, acarbose, glitazona ou iDDP4) em curso, com reajuste da posologia e / ou dos fármacos (por ex., rever a continuidade da terapêutica com SU) se ocorrer hipoglicemia.

R12 – Se a opção for por insulino terapia com prémistura (ou insulina basal mais bólus):

- continuar com metformina;
- continuar com a pioglitazona se a pessoa com diabetes teve antes uma boa resposta glicémica a esta terapêutica e esta não tiver causado efeitos adversos (por ex. sinais de insuficiência cardíaca).
- suspender os secretagogos da insulina: SU, glinidas, iDDP4. (Devem-se suspender os secretagogos com regimes complexos para além da insulina basal).

#### Recomendações gerais

Os objetivos terapêuticos devem ser adequados a cada doente, aceitando-se diferentes níveis de controlo metabólico, de acordo com o grupo etário e a situação clínica do doente:

##### **Idade ≤ 65 anos:**

- HbA1C ≤ 7.0 %
- HbA1C < 8.0 % (na presença de um dos seguintes fatores: história de hipoglicémia grave, esperança de vida reduzida, complicações macrovasculares ou microvasculares extensas, co-morbilidade significativa, diabetes de longa duração com difícil controlo)
- HbA1C ≤ 6.5 % (diabetes de curta duração, grande esperança de vida, sem doença cardiovascular significativa)

Nota: Embora a redução de HbA1C de 7% para 6%, possa trazer alguma redução adicional de complicações microvasculares, associa-se a um risco significativo de hipoglicémia, pelo que o objetivo de HbA1C < 6.5% só ocasional e cuidadosamente deve ser considerado em doentes muito selecionados.

(Fonte: ADA 2013)

##### **Idade ≥ 65 anos**

- HbA1C < 7.5% (saudáveis ou com problemas crónicos ligeiros, e sem alterações das funções cognitivas ou do estado funcional);
- HbA1C < 8.0% (vários problemas crónicos de complexidade intermédia, ou alterações ligeiras nas funções cognitivas ou perturbações ligeiras das atividades da vida diária);
- HbA1C < 8.5% (vários problemas crónicos, ou alterações moderadas ou graves nas funções cognitivas ou perturbações moderadas ou graves das atividades da vida diária).

(Fonte: ADA 2013)

## Fundamentação

As orientações da ADA/EASD de 2012 colocam como opções para a segunda linha as SU, os inibidores DPP-4 (I. DPP-4), as tiazolidinedionas ou glitazonas (TZD), os agonistas dos recetores GLP-1 e as insulinas, e apontam como pilares da decisão entre os vários grupos de fármacos, a eficácia, a segurança e o custo, mas não indicam explicitamente uma escolha preferencial. (1)(6) Diversas orientações, como a Haute Autorité de Santé, a International Diabetes Federation e o NICE colocam as SU como opção preferencial para a segunda linha. (3)(7)(50) No entanto, a AACE/2013 tem uma posição diferente. (2) Existem publicadas diversas análises sobre o custo-efetividade para a terapêutica de segunda linha. (4) (5) (7)

Este Boletim Terapêutico tem como objetivo responder à questão clínica colocada.

Utilizou-se a taxonomia SORT para o estabelecimento dos níveis de evidência. (8)

Com base na evidência atualmente existente avaliaram-se os seguintes parâmetros:

- 1- Eficácia
  - a. Efeito metabólico
  - b. Complicações microvasculares
  - c. Complicações macrovasculares
  - d. Efeitos na mortalidade específica
  - e. Efeitos na mortalidade por todas as causas
  - f. Efeito poupador da célula beta
- 2- Segurança
  - a. Hipoglicémias
  - b. Segurança cardiovascular
  - c. Outras reações adversas
- 3- Opções baseadas no custo-efetividade

## Síntese da fundamentação para o tratamento de segunda linha

### Efeito hipoglicemiante

**Eficácia hipoglicemiante em monoterapia:** A eficácia hipoglicemiante, avaliada pela baixa percentual de HbA1c, está sintetizada na tabela 1. (1) (9) (10) (11).

Tabela 1. Antidiabéticos (monoterapia) – valor de descida HbA1c

	Valor de descida HbA1c	Eficácia hipoglicemiante
<b>Insulina</b>	> 1,5 %	muito elevada
<b>Sulfonilureias</b>	1 - 1,5 %	elevada
<b>Metformina</b>	1 - 1,5 %	elevada
<b>TZD</b>	1 %	elevada
<b>Nateglinida</b>	0,5 %	moderada ou baixa
<b>Inibidores DPP-4</b>	0,4 - 0,7 %	moderada ou baixa
<b>Acarbose</b>	0,5 %	moderada ou baixa

**Eficácia hipoglicemiante em associação:** Comparativamente à metformina, a eficácia hipoglicemiante das associações mais frequentemente usadas na prática clínica estão expressas na tabela 2. (11) (12)

Tabela 2. Antidiabéticos (associações) – valor de descida HbA1c

	Valor de descida HbA1c relativamente à monoterapia com metformina: diferença média, IC 95%	Nível de evidência
<b>Metformina + SU</b>	1 % (0.75 – 1.25)	elevada
<b>Metformina + TZD</b>	0,66 % (0.45 – 0.86)	elevada
<b>Metformina + I. DPP-4</b>	0,69 % (0.56 – 0.82)	moderada

### Conclusões:

Em monoterapia as SU, metformina e TZD são os grupos com maior efeito na descida da HbA1C. Em associação, metformina + SU demonstram maior efeito na redução da HbA1C.

### Complicações microvasculares

Existem vários estudos que demonstram que o controlo da glicémia pode diminuir a progressão para retinopatia, nefropatia e neuropatia diabéticas. Os de maior repercussão são o DCCT (em doentes com diagnóstico recente de diabetes tipo 1 e terapêutica com insulina), o estudo de Kumamoto (em doentes com diabetes tipo 2 sem complicações basais, tratados com insulina), e o estudo UKPDS (com diagnóstico recente de diabetes tipo 2 e terapêutica com SU ou insulina). (13) (14) (15)

No UKPDS, no final do ensaio com duração média de 10 anos, foi obtida no braço experimental uma HbA1C de 7.0% vs. HbA1C de 7.9% no braço controlo, e uma redução de complicações microvasculares no braço SU / insulina de 25% (P=0.0099). No braço tratado com metformina não houve diferenças nas variáveis microvasculares. (15) (16)

Os estudos de seguimento do DCCT e do UKPDS apontam no sentido de os efeitos benéficos das complicações microvasculares poderem persistir ao longo de vários anos, mesmo após o final dos ensaios quando os níveis de HbA1C se aproximaram entre os braços de tratamento (efeito legado). No UKPDS, para o grupo SU / insulina, no período de seguimento, a redução de risco de complicações microvasculares foi de 24% (P=0.001). (17) (18)

Além do UKPDS, a evidência clínica de efeito de antidiabéticos orais na diminuição das complicações microvasculares é mais fraca e advém dos estudos ADVANCE e parcialmente do VADT.

Quer no VADT, quer no ADVANCE não se registaram diferenças entre uma estratégia intensiva e convencional nas complicações de retinopatia e neuropatia. Na estratégia de controlo intensivo registou-se uma redução significativa na progressão para macroalbuminúria (p=0.04) (VADT), e uma redução da incidência de nefropatia “de novo” ou agravamento da existente (p=0.006), à custa de diminuição do desenvolvimento de macroalbuminúria (p<0.001) ou microalbuminúria (p=0.02) (ADVANCE). (19) (20)

Um estudo japonês sugere que num período de 5 anos a gliclazida teria alguma vantagem sobre a glibenclamida na diminuição da incidência da retinopatia pré-proliferativa. (21)

Um outro estudo sugere que ao fim de 1 ano a pioglitazona poderia ter alguma vantagem sobre a metformina na diminuição do rácio albumina / creatinina urinária. (22)

Os ensaios com diagnóstico recente de diabetes (DCCT, UKPDS) apresentaram maior benefício com uma estratégia de controlo mais apertado que ensaios em que os doentes apresentavam maior tempo de evolução da doença (tempo de diagnóstico entre 8 e 11,5 anos, como no ADVANCE e VADT).

Os antidiabéticos orais utilizadas foram no UKPDS a clorpropamida e glibenclamida, e no ADVANCE no braço intensivo na sua maioria, a gliclazida. No VADT, foram utilizadas metformina, rosiglitazona e glimepirida. (15) (19) (20)

#### **Conclusões:**

Os estudos sugerem que em doentes com diabetes tipo 2 com pouco tempo de evolução da doença (< 1 – 2 anos) um controlo metabólico intensivo precocemente instituído tem repercussão na redução de complicações microvasculares.

Não existe demonstração que uma estratégia de controlo intensivo em doentes com diabetes de duração superior a 8 anos (e geralmente com fatores de risco ou doença macrovascular prévia) diminua as complicações microvasculares, com exceção da redução da albuminúria.

Dos antidiabéticos orais, existe evidência de efeito na diminuição de complicações microvasculares com clorpropamida, glibenclamida e gliclazida.

### Complicações macrovasculares

No DCCT, durante o ensaio (que teve uma duração média de 6.5 anos), não houve diferenças significativas em variáveis macrovasculares entre uma estratégia intensiva (HbA1C obtida de 7.4%) e uma estratégia convencional (HbA1C obtida de 9.1%), ambas com insulina. No entanto, no estudo de seguimento de 11 anos, já com níveis semelhantes de HbA1C em ambos os grupos (HbA1C de 8.2%), verificou-se uma redução significativa de 57% no risco de enfarte de miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte cardiovascular ( $p=0.02$ ) (13) (17)

No UKPDS, durante o ensaio, não houve redução de eventos cardiovasculares, mas no estudo de seguimento de 10 anos, mesmo sem terapêutica intensiva, e com aproximação dos níveis de HbA1C entre os braços de tratamento, houve redução significativa do risco de enfarte de miocárdio, quer no braço que tinha feito metformina (33%,  $P = 0.005$ ), quer no braço que tinha feito SU (clorpropamida/ glibenclamida / insulina) (15%,  $P = 0.01$ ) (efeito legado). (18)

No ensaio ACCORD, em doentes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular prévia ou fatores de risco, os resultados da variável primária composta de enfarte de miocárdio não fatal, AVC não fatal e morte por causas cardiovasculares não foram diferentes entre a estratégia intensiva (HbA1C obtida de 6.6%) e a estratégia convencional (HbA1C obtida de 7.7%) ( $p=0.13$ ). O ensaio foi suspenso ao fim de 3.5 anos por aumento da mortalidade no braço com terapêutica intensiva. (23)

No VADT em doentes com diabetes tipo 2, e em que 40% dos doentes tinham um evento cardiovascular prévio, a estratégia intensiva (HbA1C obtida de 6.9%) não teve melhores resultados que a estratégia convencional (HbA1C obtida de 8.4%) na variável primária composta de EM, AVC, morte CV, IC, cirurgia por eventos CV, amputação por isquémia. (19)

No ADVANCE em doentes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular prévia ou fatores de risco, não se verificaram diferenças nas variáveis macrovasculares ( $p=0.32$ ) entre a estratégia intensiva (HbA1C obtida de 6.5%) e a estratégia convencional (HbA1C obtida de 7.3%). (20)

No PROACTIVE, onde foi testada a adição de pioglitazona a terapêutica de base, não se registou vantagem significativa na variável primária, embora na variável secundária os resultados fossem favoráveis para um *outcome* composto de mortalidade total, enfarte de miocárdio e acidente vascular cerebral ( $p=0.027$ ). No entanto, neste ensaio registou-se um aumento de casos de insuficiência cardíaca, de fraturas e de cancro da bexiga, que podem limitar o uso mais generalizado deste fármaco. (24)

### Efeitos na mortalidade

No UKPDS, no grupo de doentes obesos que fez metformina verificou-se aos 10 anos, uma redução de risco de 42% na mortalidade relacionada com a diabetes ( $P = 0.017$ ), de 36% na mortalidade por qualquer causa ( $P = 0.011$ ). No estudo de seguimento posterior com mais 10 anos, mesmo sem terapêutica intensiva, o benefício persistiu com redução de risco da mortalidade total (27%,  $P = 0.002$ ). (16) (18)

No UKPDS, no grupo de doentes que fez SU / insulina aos 10 anos, não houve diferenças para o grupo submetido a terapêutica não farmacológica relativamente a mortalidade relacionada com a diabetes (redução de risco não significativa de 10%, IC 95% – 11 – 27,  $p=0.34$ ) e mortalidade total (redução de risco não significativa de 6%, IC 95% –10 – 20,  $p=0.44$ ). No estudo de seguimento posterior com mais 10 anos, mesmo sem terapêutica intensiva, surgiram benefícios no grupo SU / insulina com redução significativa no risco da mortalidade relacionada com a diabetes (17%,  $P = 0.01$ ), e redução da mortalidade total (13%,  $P = 0.007$ ). (13) (18)

No ACCORD houve aumento da mortalidade no braço com terapêutica intensiva (HR 1.21, IC 95% 1.02-1.44), essencialmente por causa cardiovascular, o que levou à interrupção precoce do ensaio. (23)

No VADT registou-se uma tendência para aumento da mortalidade, três vezes superior no braço da terapêutica intensiva, que embora não significativa ( $p=0.08$ ), está alinhada com os dados do ACCORD. (19)

No ADVANCE não se registaram diferenças na mortalidade total (HR com controlo intensivo 0.93; IC 95%, 0.83-1.06) e na mortalidade CV (HR com controlo intensivo 0.88; IC 95%, 0.74-1.04) entre a estratégia intensiva e a estratégia convencional. (20)

### Outros fármacos

Em doentes com critérios de diagnóstico para a diabetes mellitus tipo 2, presentemente não existem ensaios clínicos que demonstrem evidência direta de benefício na prevenção de complicações microvasculares, macrovasculares ou de mortalidade com outros grupos de fármacos utilizados no tratamento (inibidores DPP-4, agonistas GLP-1, inibidores alfa glucosidase).

#### **Conclusões (complicações macrovasculares e efeitos na mortalidade):**

Os estudos sugerem que em doentes com diabetes tipo 2 com pouco tempo de evolução da doença (< 1 – 2 anos) um controlo metabólico intensivo precocemente instituído pode ter repercussão a longo prazo na redução de complicações macrovasculares e possivelmente na mortalidade.

Os dados apontam que uma estratégia de controlo intensivo em doentes com diabetes de duração superior a 8 anos (e geralmente com fatores de risco ou doença macrovascular prévia) não diminui as complicações macrovasculares e, pode ser indutora de aumento da mortalidade.

Tabela 3. Antidiabéticos. Síntese da evidência de benefício clínico em ensaios clínicos com variáveis pré-especificadas

	Insulina	SU	Metformina	TZD	I.DPP-4	Agonistas GLP-1
<b>Microvasculares</b>	Nível 2; grau B	Nível 2; grau B	Inexistente	Inexistente	Inexistente	Inexistente
<b>Macrovasculares</b>	Nível 2; grau B	Nível 2; grau B	Nível 2; grau B	Nível 3; Grau C	Inexistente	Inexistente
<b>Mortalidade</b>	Nível 2; grau B	Nível 2; grau B	Nível 1; grau A	Inexistente	Inexistente	Inexistente

#### **Síntese das complicações micro e macrovasculares:**

Os estudos com variáveis clínicas apontam no sentido que um controlo metabólico mais intenso na fase inicial da diabetes (quer DM tipo 1, quer DM tipo 2) tem impacto favorável na diminuição de complicações micro e macrovasculares (a idade média dos doentes no DCCT foi de 27 anos e no UKPDS de 53 anos; a duração conhecida de DM tipo 1 no DCCT era de 2.6 anos, e a duração conhecida de DM tipo 2 no UKPDS era inferior a 1 ano). A evidência de benefício em doentes com história mais avançada de diabetes é menos sólida para complicações microvasculares, e escassa ou inexistente para complicações macrovasculares (a idade média dos doentes no ACCORD, VADT e ADVANCE foi, respetivamente, de 62, 60 e 66 anos, e a duração conhecida de DM tipo 2 de 10, 11.5 e 8 anos. Nos antidiabéticos orais candidatos a terapêutica oral de 2ª linha, só existe evidência de benefício em complicações micro ou macrovasculares para as SU.

#### **Que evidência clínica para um efeito poupador da célula beta (coeficiente de durabilidade dos antidiabéticos orais)?**

O ensaio ADOPT demonstra, um efeito poupador da célula beta com a terapêutica com rosiglitazona, relativamente à glibenclamida, objetivável já aos 2 anos. (25)

Essa vantagem (efeito poupador da célula beta aferido pela falência terapêutica com a subida da glicemia / HbA1C), não está demonstrada nos ensaios comparativos entre metformina + inibidor DPP-4 vs metformina + SU (glimperida, gliclazida e glipizida), quer nos ensaios com duração até um ano, quer nos ensaios com duração de dois anos. (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32)

#### **Hipoglicémias graves**

A comparação do efeito das hipoglicémias com os diversos antidiabéticos orais foi recentemente abordada em duas meta-análises. Nas hipoglicémias graves (definidas nos ensaios clínicos habitualmente como necessitando de ajuda por outrem), uma meta-análise aponta no sentido de não haver diferenças na incidência entre inibidores DPP-4, SU, metformina ou outros antidiabéticos orais, enquanto outra meta-análise sugere uma incidência de hipoglicémias graves de 0% com TZD, 0,06% com metformina (1/1647), 0,09% com iDPP4 (6/6615), e <1% nas SU (51/3873). (12) (34)

Os dados dos ensaios ACCORD, VADT e ADVANCE devem ser balizados pela acentuada utilização de insulina que não permite enuclear o efeito hipoglicemiante adstrito exclusivamente aos antidiabéticos orais. (ver Anexos 2, 6 e 7)



No ACCORD, uma análise posterior parece indicar que a utilização de SU (glimepirida) não esteve associada a aumento de mortalidade (HR 0.79 (0.66 – 0.95); p= 0.0105). (33)

No estudo ADVANCE, em mais de 11 mil pessoas com DM2 seguidas durante 5 anos, com média de idade de 66 anos, história de complicações micro/macrovascular ou factor de risco cardiovascular, foi preconizada uma estratégia de terapêutica intensiva (HbA1c  $\leq$ 6,5%) com a gliclazida de libertação modificada. O número de hipoglicemias no braço com terapêutica intensiva comparado com a terapêutica convencional foi de 0,7 *versus* 0,4 eventos hipoglicémicos graves/100 doentes ano. Estes resultados contrastam com os do estudo VADT (12 eventos/100 doentes/ano) em que não foi utilizada a gliclazida.

### Hipoglicémias ligeiras ou moderadas

Em monoterapia, as SU têm um risco de hipoglicemia acrescido 4 vezes superior ao da metformina, TZD ou inibidores DPP4 (12). Todavia existem diferenças entre as SU no potencial indutor de hipoglicemias. Entre as SU de 2ª geração, o risco de hipoglicemia é maior para a glibenclamida relativamente à glimepirida, glipizida ou gliclazida (9). Assim, num ensaio clínico com duração de 2 anos, em que a gliclazida e a vildagliptina foram comparadas em monoterapia, o risco de hipoglicemias ligeiras a moderadas foi reduzido, embora tenha sido superior com a SU (1,7% *versus* 0,7%), mas não se registaram hipoglicemias graves com nenhum dos fármacos. (30)

A adição das SU à metformina apresenta um risco de hipoglicemias ligeiras a moderadas cinco a 6 vezes superior às associações metformina + iDPP4 ou metformina + TZD. (10) (12)

Em associação com a metformina, uma meta-análise que comparou diferentes SU e iDPP4 concluiu que o risco de hipoglicemias ligeiras a moderadas com as associações metformina + iDPP4 foi inferior ao das associações metformina + glimepirida e metformina + glipizida. No entanto, a metformina + gliclazida quando comparada com metformina + iDPP4 (RR 0,52, IC 95%, 0,2-1,41) não se verificou esta diferença. O risco de hipoglicemia da associação metformina + iDPP4 foi semelhante ao da associação metformina + TZD. (34)

Num outro estudo em cerca de mil muçulmanos diabéticos tratados com SU com ou sem metformina, que observaram jejum durante o Ramadão, metade alterou a prescrição para sitagliptina. A incidência de hipoglicemias foi mais elevada nos diabéticos tratados com glibenclamida e glimepirida, enquanto os submetidos a gliclazida registaram uma incidência de hipoglicemia similar aos medicados com a sitagliptina. Neste estudo também não se registaram hipoglicemias graves com nenhum dos antidiabéticos orais. (49)

### Conclusões:

Relativamente às opções para terapêutica oral de segunda linha, a associação metformina + gliclazida de libertação imediata tem um perfil de risco hipoglicémico que se distancia do das outras SU e se aproxima do perfil hipoglicémico da associação metformina + i. DPP-4.

### Outras reações adversas:

#### Aumento de peso:

Em monoterapia, os inibidores DPP-4 são inferiores à metformina. Os doentes a fazer metformina apresentam uma perda de peso superior em 1.4 kg a 1.5 kg relativamente aos inibidores DPP-4.

A associação metformina + SU apresenta com uma diferença de peso de + 1.92 kg a 2.1 kg relativamente à associação metformina + inibidores DPP-4. (12) (34)

A pioglitazona associa-se a um aumento significativo do peso (4kg) (24)

#### Insuficiência cardíaca:

Existe a possibilidade de desencadeamento ou agravamento com as TZD. (24)

#### Fraturas:

A utilização de TZD tem sido associada a um risco aumentado de algumas fraturas (35)

Cancro:

A utilização de pioglitazona foi associada a um risco aumentado de cancro da bexiga (36).

**Antidiabéticos orais e risco cardiovascular**

Na segurança cardiovascular, a metformina tem constituído o padrão de referência na DM tipo 2 ao apresentar uma redução de eventos vasculares e de mortalidade em doentes diabéticos obesos de cerca de 40%. (16)

Nos anos 70, no estudo UGDP, a utilização de tolbutamida (SU de 1ª geração) foi associada a um aumento da mortalidade total e cardiovascular (9). A controvérsia sobre a segurança cardiovascular das SU foi mais clarificada com o UKPDS, onde foram utilizadas duas SU (clorpropamida e glibenclamida) mas não foi encontrado um risco CV acrescido com a utilização de SU (15).

Teoricamente algumas SU poderiam ter melhor perfil CV que outras, quer pela seletividade para recetores pancreáticos (gliclazida, glipizida), quer pela não interferência no pré-condicionamento miocárdico (glimepirida) (37) (38).

Recentemente alguns estudos de coorte retrospectivos parecem sugerir que a gliclazida (e eventualmente a glimepirida) possa ter um perfil de risco CV mais favorável comparativamente às outras SU.

Um estudo ucraniano sugere uma mortalidade total mais baixa para a gliclazida e glimepirida vs. glibenclamida (HR 0.33, IC 95% 0.26 – 0.41) e (HR 0.605, IC 95% 0.413 – 0.886), respetivamente e redução da mortalidade CV com a gliclazida vs glibenclamida (HR 0.29, IC 95% 0.21 – 0.38) (39).

Um estudo norte-americano em 11 141 doentes apontou no sentido de aumento na mortalidade total com a glipizida (HR 1.39, IC 95% 0.99 – 1.06) e com a glibenclamida (HR 1.36, IC 95% 0.96 – 1.91) relativamente à glimepirida em doentes com doença isquémica coronária (37)

Um estudo dinamarquês, envolvendo 107 806 doentes em monoterapia com antidiabéticos orais, seguidos até 9 anos (mediana de seguimento de 3.3 anos) sugere que a gliclazida terá um risco de mortalidade total e CV significativamente inferior a todas as outras SU, e estatisticamente sem diferenças para metformina e para repaglinida. Na mortalidade total, em doentes sem enfarte de miocárdio prévio os resultados (HR, 95%CI) foram os seguintes: glimepirida: 1.32 (1.24–1.40), glibenclamida: 1.19 (1.11–1.28), glipizida: 1.27 (1.17–1.38), tolbutamida: 1.28 (1.17–1.39), gliclazida: 1.05 (0.94–1.16), repaglinida: 0.97 (0.81–1.15). Na mortalidade total, em doentes com enfarte de miocárdio prévio os resultados (HR, 95%CI) foram os seguintes: glimepirida: 1.30 (1.11–1.44), glibenclamida: 1.47 (1.22–1.76), glipizida: 1.53 (1.23–1.89), tolbutamida: 1.47 (1.17–1.84), gliclazida: 0.90 (0.68–1.20), repaglinida: 1.29 (0.86–1.94). Os resultados foram semelhantes para a mortalidade CV e para o *endpoint* composto de enfarte de miocárdio, acidente vascular cerebral e mortalidade CV (40).

Uma meta-análise sugere que não existirá aumento de risco cardiovascular CV com os inibidores DPP-4 e outra (em publicação) tem as mesmas conclusões, não excluindo a possibilidade de um efeito protetor (41) (42). Em sentido divergente, uma outra meta-análise não exclui a possibilidade de aumento de risco cardiovascular (43)

Estas meta-análises dos ensaios clínicos com os I. DPP-4 têm o inconveniente de nesses ensaios não terem sido os *outcomes* cardiovasculares as variáveis primárias, ou variáveis pré-especificadas, a definição de eventos ser diversa, os dados serem de curta ou média duração (em geral < 1 ano), haver um reduzido número de eventos nas várias classes de antidiabéticos orais, nem sempre haver separação entre comparadores ativos e placebo, não existir concordância de resultados entre os vários I. DPP-4, pelo que não é possível estabelecer conclusões definitivas. Não existem dados de comparações diretas em variáveis CV pré-especificados entre I. DPP-4 e outros antidiabéticos orais. Será necessário aguardar pelos resultados de ensaios a decorrer, de longa duração, para conclusões mais definitivas (esperam-se resultados no período 2014-2017). (44)

**Que dados existem sobre opções baseadas no custo-efetividade?**

Uma publicação canadiana de 2011 afirma que a estratégia com melhor relação de custo-efetividade é indubitavelmente utilização de SU, sobre todas as outras opções (I. DPP-4, inibidor da  $\alpha$ -glucosidase, TZD, insulina, meglitinidas, insulinas). (4)



Uma orientação do NICE de 2012 aponta como segunda linha preferencial as SU (excluindo a glibenclamida), e em determinadas circunstâncias, as TZD ou os inibidores DPP-4. (7)

Uma publicação portuguesa recente refere que a sitagliptina teria boa relação de custo-efetividade que justificaria a sua utilização alargada (5).

O trabalho canadiano e o português tipificam abordagens diferentes. Ambos utilizam como base para o modelo fármaco-económico o modelo do UKPDS, mas têm uma diferente abordagem valorativa dos *outcomes* macro e microvasculares a médio e longo prazo, o que condiciona diferenças nos resultados. (5) (4) (45)

Os autores do trabalho canadiano consideram equivalência de *outcomes* com exceção para a vantagem das SU na cegueira e dos I. DPP-4 na insuficiência cardíaca. (4) (45)

Os autores do trabalho português atribuem vantagem em quase todos os *outcomes* macrovasculares e microvasculares à associação metformina + sitagliptina vs. a associação metformina + glipizida. Na valorização fármaco-económica foi atribuída clara vantagem no denominado coeficiente de durabilidade (coeficiente de falência) expresso pela taxa de subida da HbA1c entre a 26ª semana e a 52ª semana; com base nesta diferença foi extrapolado um hipotético efeito poupador da célula beta, que se repercutiria em diferentes *outcomes* macro e microvasculares num horizonte temporal até 40 anos. (5)

Esta fundamentação que atribui inequívoca vantagem no coeficiente de durabilidade para os I. DPP-4 não foi aceite no estudo canadiano. Como referimos acima, nos estudos com a associação metformina + SU vs metformina + I. DPP-4 durante dois anos, não foi identificada essa valoração clínica (28) (29) (30) (31).

### Qual será presentemente, a melhor opção como 2ª linha, em add-on à metformina?

#### Considerações gerais

- i) Com exceção da metformina e das SU, não existe evidência de benefício em *outcomes* microvasculares ou macrovasculares com outros antidiabéticos orais na diabetes tipo 2 (a evidência para a acarbose é no contexto da diminuição da tolerância à glucose) (46)
- ii) Não existe evidência clara que um apertado controlo metabólico conduza a uma redução das complicações da doença macrovascular em doentes com diabetes de longa duração. As recentes recomendações da ADA são favoráveis à existência de diferentes níveis de controlo, em função do grupo etário e das co-morbilidades (47) (48)

#### Considerações específicas

Na terapêutica oral de 2ª linha, em adição à metformina, a escolha recai sobre a gliclazida pelos seguintes motivos:

- iii) Demonstração de benefício microvascular. Na segunda linha, em doentes com diagnóstico tardio de diabetes tipo 2, a terapêutica de controlo glicémico baseada em gliclazida vs. outros antidiabéticos orais, mostrou alguma vantagem em *outcomes* microvasculares. A gliclazida é o único antidiabético oral com indicação aprovada no RCM de benefício clínico microvascular.
- iv) Menor risco de hipoglicémias. Em associação com a metformina, é a SU que terá menor risco de hipoglicémias, e sem diferenças significativas para os I. DPP-4
- v) Em estudos de coorte retrospectivos, é a SU que tem demonstração de melhor perfil de segurança cardiovascular.
- vi) As conclusões diferentes de estudos de custo-efetividade podem ser devidas a diferentes suposições valorativas em *outcomes* macro e microvasculares. Com a evidência existente, a opção com melhor relação de custo-efetividade para a terapêutica de 2ª linha em associação a metformina recai nas SU.

#### CONCLUSÕES FINAIS

Na terapêutica oral da diabetes mellitus tipo 2, a opção de segunda linha melhor fundamentada em dados de eficácia, segurança e custo é, presentemente, uma SU. Destas, a gliclazida é a escolha preferencial em adição à terapêutica com metformina; em alternativa, poderá ser equacionada a glimepirida. A utilização de outros antidiabéticos orais só deve ser equacionada mediante documentação do risco de hipoglicémia clinicamente relevante.

## Anexos

(Quadros traduzidos e adaptados das publicações originais dos respetivos estudos)

## Anexo 1. Comparação de ensaios com variáveis macrovasculares pré-especificadas

	ACCORD	VADT	ADVANCE	PROACTIVE
<b>População</b>	Diabetes tipo 2 e doença CV prévia ou fatores de risco CV	Diabetes tipo 2 (40% teve evento CV prévio)	Diabetes tipo 2 e doença CV prévia ou fatores de risco CV	
<b>Número de doentes</b>	5.057		11.140	
<b>Média de idades</b>	62 anos	60 anos	66 anos	62 anos
<b>Duração da diabetes</b>	10 anos	11,5 anos	8 anos	8 anos
<b>Tempo de duração do ensaio</b>	3.7 anos	5,6 anos	5.0 anos	
<b>Tempo de duração do período follow-up</b>	1.2 anos	NA	NA	
<b>Estratégia terapêutica</b>	HbA1C <6.0 % (braço experimental) vs HbA1C 7% – 9% (braço standard)	HbA1C <6.0 % (braço experimental) vs HbA1C <9.0 % (braço standard); Diferença absoluta HbA1C 1.5% braço experimental vs standard	HbA1C ≤6.5 % (braço experimental) vs HbA1C de acordo com guidelines locais	
<b>Nível HbA1C no baseline (média)</b>	8.3% (braço experimental) vs 8.3% (braço standard)	9.4% (braço experimental) vs 9.4% (braço standard)	7.5% (braço experimental) vs 7.5% (braço standard)	
<b>Nível descida HbA1C conseguida (média)</b>	Ensaio: 6.6% (braço experimental) vs 7.7% (braço standard); Follow-up: 7.4% (braço experimental) vs 7.8%	6.9% (braço experimental) vs 8.4% (braço standard) (valores em mediana)	HbA1C 6.5 % (braço experimental) vs HbA1C 7.3% (braço standard)	
<b>Fármacos envolvidos</b>	Tabela abaixo	Tabela abaixo	Tabela abaixo	
<b>Variável primária</b>	Variável composta de EM, AVC não fatal, morte CV	Variável composta de EM, AVC, morte CV, IC, cirurgias eventos CV, amputação por isquémia	Variável composta de evento macrovascular major ou evento microvasculares	
<b>Variável secundária</b>	Mortalidade total	Vários endpoints macrovasculares; mortalidade total; complicações microvasculares	Vários endpoints macrovasculares; complicações microvasculares	

	ACCORD	VADT	ADVANCE	PROACTIVE
<b>Resultados variável primária</b>	Sem diferenças entre braço experimental e standard (p=0.13)	Sem diferenças entre braço experimental e standard (p=0.14)	Redução da incidência (HR 0.90, IC 95% 0.82-0.98, p=0.01), à custa de redução eventos microvasculares (p=0.01); sem diferenças nos eventos macrovasculares (p=0.32)	
<b>Resultados variáveis secundárias mais relevante</b>	Aumento da mortalidade total no braço experimental (HR 1.21, IC95%, 1.02-1.44)	Sem diferenças em variáveis microvasculares, com exceção da progressão para albuminúria (p=0.01); Tendência para aumento de mortalidade 3 x no braço experimental (p=0.08)	Sem diferenças na mortalidade total (HR com controlo intensivo 0.93; IC 95%, 0.83-1.06) e na mortalidade CV (HR com controlo intensivo 0.88; IC 95%, 0.74-1.04)	
<b>Resultados do período seguimento</b>	Mesma tendência do ensaio: sem diferenças na variável primária, e aumento da mortalidade no braço experimental	NA	NA	
<b>Hipoglicémias graves</b>	10.9% braço intensivo vs 3.7% braço standard (incidência anual de 3.09% vs 0.99%)	8.5% braço intensivo vs 3.1% braço standard	2.7% braço experimental vs 1.5% braço standard (com hospitalização 1.1% vs 0.7%); 3 eventos adicionais por 1000 doentes /ano	
<b>Hipoglicémias</b>	16.6% braço intensivo vs 5.3% braço standard (incidência anual de 4.86% vs 1.46%)	24.1% braço intensivo vs 17.6% braço standard		

## Anexo 2. ACCORD – Medicamentos hipoglicemiantes

	Intensivo		Standard	
	Até à interrupção ensaio	Período follow-up	Até à interrupção ensaio	Período follow-up
<b>Metformina (%)</b>	3847 (75.0)	3228 (72.4)	3533 (69.0)	3143 (69.0)
<b>Qualquer secretagogo (%)</b>	3169 (61.8)	2109 (47.3)	2816 (55.0)	2456 (53.9)
<b>Glimepirida (%)</b>	2314 (45.1)	1558 (35.0)	2484 (48.5)	2165 (47.5)
<b>Repaglinida (%)</b>	1287 (25.1)	679 (14.2)	489 (9.6)	418 (9.2)
<b>Qualquer TZD</b>	2785 (54.3)	1188 (26.7)	1491 (29.1)	1144 (25.1)
<b>Rosiglitazona</b>	2294 (44.7)	828 (18.6)	1292 (25.2)	819 (18.0)
<b>Pioglitazona</b>	494 (9.6)	360 (8.1)	199 (3.9)	325 (7.1)
<b>Inibidor <math>\alpha</math> glucosidade</b>	665 (13.0)	272 (6.1)	184 (3.6)	152 (3.3)
<b>Incretina</b>	662 (12.9)	341 (7.7)	190 (3.7)	232 (5.1)
<b>Exenatide</b>	340 (6.6)	172 (3.9)	119 (2.3)	104 (2.3)
<b>Qualquer insulina</b>	3732 (72.8)	3028 (67.9)	2715 (53.0)	2620 (57.5)
<b>Qualquer bolus insulina</b>	2242 (43.7)	1723 (38.7)	1169 (22.8)	1208 (26.5)

## Anexo 3. ACCORD – análise pos hoc. Características de subgrupos de fármacos e HR univariados para a mortalidade (from

Table1—Characteristics of the study population at baseline and of the study sites at which they were enrolled, with univariate HRs for all-cause mortality)

	N (%)	HR
<b>Insulina</b>	3,579 (34.9)	1.4 (1.17 – 1.69); p= 0.0003
<b>Metformina</b>	6,135 (59.8)	0.84 (0.7 – 1.01); p= 0.0665
<b>Secretagogos</b>	5,273 (51.4)	0.79 (0.66 – 0.95); p= 0.0105
<b>TZD</b>	1,982 (19.3)	0.85 (0.67 – 1.09); p= 0.204

## Anexo 4. ACCORD – Hipoglicémias graves e mortalidade

	Até à interrupção ensaio				Período follow-up			
	Intensivo		Standard		Intensivo		Standard	
	N (%)	Incidência anual (%)	N (%)	Incidência anual (%)	N (%)	Incidência anual (%)	N (%)	Incidência anual (%)
<b>Hipoglicémias assistência médica</b>	558 (10.9)	3.06	189 (3.7)	0.99	38 (0.9)	0.81	44 (1.0)	0.85
<b>Hipoglicémias qualquer tipo de assistência</b>	849 (16.6)	4.86	274 (5.3)	1.46	49 (1.3)	1.11	63 (1.4)	1.24
<b>Mortalidade total</b>	HR 1.21 (1.02-1.44)				HR 1.19 (1.03-1.38)			

## Anexo 5. VADT – Caracterização dos episódios de hipoglicémia\*

	Standard (N=899)	Intensiva (N=892)
	Nº/100 doentes - ano	
Episódios com diminuição da consciência	3	9
Episódios com perda completa consciência	1	3
Episódios noturnos	44	152
Total de episódios com sintomas	383	1333
Total de episódios sem sintomas	49	233
Alívio com alimentos ou açúcar	421	1516
Medida da glicémia durante episódio	348	1392
Glicémia documentada <50 mg/dl (2.8 mmol/L)	52	203

\*p<0.001 para todas as diferenças entre os grupos

## Anexo 6. VADT – Medicamentos hipoglicemiantes

	Standard	Intensiva
IMC ≥ 27	metformina + rosiglitazona em metade da dose máxima	metformina + rosiglitazona na dose máxima
IMC < 27	glimepirida + rosiglitazona em metade da dose máxima	glimepirida + rosiglitazona na dose máxima
Insulina	Adicionada insulina se HbA1C ≥9%	Adicionada insulina se HbA1C ≥6%
Outros	Adição de qualquer outro medicamento de acordo com guidelines e orientações locais, à discricção do investigador	

Na baseline, no VADT, 52% dos doentes estavam já medicados com insulina

## Anexo 7. ADVANCE – Medicamentos hipoglicemiantes

	Baseline		Final do follow-up	
	Intensivo (N=5571)	Standard (N=5569)	Intensivo (N=4828)	Standard (N=4741)
Gliclazida (%)	422 (7.6)	443 (8.0)	4209 (90.5)	80 (1.6)
Outras SU (%)	80 (1.6)	3513 (63.1)	89 (1.9)	2606 (57.1)
Metformina (%)	3397 (61.0)	3355 (60.2)	3455 (73.8)	3057 (67.0)
TZD (%)	201 (3.6)	206 (3.7)	788 (16.8)	495 (10.9)
Acarbose (%)	512 (9.2)	448 (8.0)	891 (19.1)	576 (12.6)
Glinidas (%)	576 (12.6)	84 (1.5)	58 (1.2)	127 (2.8)
Qualquer fármaco oral hipoglicemiante (%)	5084 (91.3)	5045 (90.6)	4525 (93.7)	4001 (84.4)
Insulina	82 (1.5)	77 (1.4)	1953 (40.5)	1142 (24.1)
Nenhum fármaco	487 (8.7)	524 (9.4)	42 (1.5)	220 (6.4)

## Anexo 7. ADVANCE – Associações de fármacos hipoglicemiantes

	Baseline		Final do follow-up	
	Intensivo (N=5571)	Standard (N=5569)	Intensivo (N=4828)	Standard (N=4741)
<b>SU isoladas</b>	1386 (25)	1378 (25)	482 (10)	510 (11)
<b>metformina isolada</b>	864 (16)	903 (16)	58 (1)	561 (12)
<b>TZD isolada</b>	4 (0.1)	12 (0.2)	0 (0)	12 (0.3)
<b>SU + metformina</b>	1999 (36)	2005 (36)	1226 (26)	1277 (28)
<b>SU + TZD</b>	28 (0.5)	44 (0.8)	84 (2)	61 (1)
<b>SU + metformina + TZD</b>	116 (2)	90 (2)	350 (7)	217 (5)
<b>Insulina isolada</b>	9 (0.2)	14(0.3)	112(2)	341(7)
<b>Insulina + SU</b>	20 (0.4)	20 (0.4)	273 (6)	70 (2)
<b>Insulina + metformina</b>	10 (0.2)	11 (0.2)	135 (3)	282 (6)
<b>Insulina + TZD</b>	1 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.1)	8 (0.2)
<b>Insulina + SU + metformina</b>	22 (0.4)	17 (0.3)	809 (17)	206 (5)
<b>Insulina + SU + metformina + TZD</b>	2 (<0.1)	0 (0)	126 (3)	18 (0.4)

## Anexo 8. ADVANCE – Hipoglicémias

	Intensiva (N=5571)	Standard (N=5569)
<b>Hipoglicémias graves</b>	150 doentes (2.7%)	81 doentes (1.5%)
	HR 1.86, IC 95%, 1.42 – 2.40, p<001	
	Nº eventos /100 doentes -ano	
<b>Hipoglicémias graves</b>	0.7	0.4
<b>Hipoglicémias não graves</b>	120	90
<b>% doentes sem hipoglicémia no período de seguimento</b>	47%	62%



## Referências Bibliográficas

1. American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement. *Diabetes Care* 2012; 35, 1364 – 1379.
2. AACE. AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm. *Endocr Pract.* 2013; 19 (2)
3. Haute Autorité de Santé. Stratégie médicamenteuse du controle glycémique du diabète de type 2. Recommandation de bonne pratique, 2013
4. Klarenbach S, Cameron C, Singh S, Ur E. Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *CMAJ* 2011. DOI:10.1503/cmaj.110178, 2011.
5. Pereira R, Gouveia M, Martins AP. Análise custo-efetividade de sitagliptina quando adicionada a metformina em doentes com diabetes tipo 2 em Portugal. *Rev Port Diabetes* 2012; 7: 13-23.
6. Duarte R., Silva Nunes J., Dores J., Rodrigues E., Raposo J. F., Carvalho D., Melo P. C., Sequeira Duarte J., Simões Pereira C., Medina J. L., pelo Grupo de Trabalho para as Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2. Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 (com base na Posição Conjunta ADA/EASD). *Revista Portuguesa de Diabetes.* 2013; 8 (1): 4-29.
7. NICE Pathways. Blood-glucose-lowering therapy for type 2 diabetes. 2012.
8. Ebell MH, Siwek J, Weiss B, et al. Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): A Patient-Centered Approach to Grading Evidence in the Medical Literature. *Am Fam Physician* 2004; 69:548-56.
9. Agency for Health Care Research and Quality. Comparative Effectiveness and Safety of Oral Diabetes Medications for Adults Type 2 Diabetes. Comparative effectiveness review number 8. 2007.
10. —. Effective Health Care. Oral Diabetes Medications for Adults Type 2 Diabetes – an update. Comparative effectiveness review number 27. 2011.
11. Qaseem A, Humphrey L, Sweet D et al. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2012; 156:218-231.
12. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S et al. Comparative Effectiveness and Safety of Medications for Type 2 Diabetes: An Update Including New Drugs and 2-Drug Combinations. *Ann Intern Med* 2011; 154:602-613.
13. The 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; 329:977-86.
14. Yasuo Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-117.
15. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
16. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–65.
17. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643-53.
18. Holman RR et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1577-89.
19. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129-39.
20. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560–2572.

21. Akanuma Y, Kosaka K, Kanazawa Y et al. Diabetic retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients: the role of gliclazide. *Am J Med* 1991; 24; 90 (6A):74S-76S.
22. The Quarter Study Group. Efficacy and Safety of Pioglitazone Versus Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Double-Blind, Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6068–6076.
23. The ACCORD Study Group. Long-Term Effects of Intensive Glucose Lowering on Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364:818-28.
24. Dormandy JA et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1279 - 12.
25. Kahn S, Haffner S, Heise M et al. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355:2427-43.
26. Charbonnel B, Karasik A, Liu J et al. Efficacy and Safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin Added to Ongoing Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin Alone. *Diabetes Care* 2006; 29:2638–2643.
27. Williams-Herman D, Johnson J, Teng R et al. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 442–451.
28. Nauk M, Meininger G, Sheng D et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 194–205.
29. Filozof C, Gautier J-F. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabet Med* 2010; 27, 318–326.
30. Foley FE, Sreenan S. Efficacy and Safety Comparison Between the DPP-4 Inhibitor Vildagliptin and the Sulfonylurea Gliclazide After Two Years of Monotherapy in Drug-naïve Patients with Type 2 Diabetes. *Horm Metab Res* 2009; 41: 905 – 909.
31. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380: 475–83.
32. Matthews DR, Dejager S, Ahren B et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 780–789.
33. Riddle CM, Ambrosius WT, Brillon DJ, et al. Epidemiologic Relationships Between A1C and All-Cause Mortality During a Median 3.4-Year Follow-up of Glycemic Treatment in the ACCORD Trial. *Diabetes Care* 2010; 33:983-990.
34. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews D. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*; 344:e1369 doi: 10.1136/bmj.e1369 (Published 12 March 2012). 2012.
35. Aubert Re et al. Rosiglitazone and pioglitazone increase the fracture risk in women and men with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01225.x.
36. Pioglitazona. Resumo Características do Medicamento. INFARMED.
37. Pantalone KM et al. The Risk of Overall Mortality in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Glipizide, Glyburide, or Glimepiride Monotherapy. A retrospective analysis. *Diabetes Care* 2010; 33:1224–1229.
38. Cleveland JC et al. Oral sulfonylurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. *Circulation* 1997; 96:29–32.
39. Khalangot M et al. Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risks: data from large Ukrainian observational cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 86:247-253.
40. Schramm TK et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011; 32:1900-1908.
41. Patil HR et al. Meta-Analysis of Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2012; 110:826 – 833.

42. Monami M et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Cardiovascular Risk. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:112-20.
43. Gooßen K , Graber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 1061–1072.
44. [http:// www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).
45. Klarenbach S et al. Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. 2011. *CMAJ. Apendice suplementar 5* .
46. Chiasson et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486-494.
47. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical care in Diabetes – 2013. *Diabetes Care* 2013; 36: S11-66.
48. Kirkman MS, Briscoe VJ, Nathaniel C, et al. . Diabetes in Older Adults. Consensus Report. *Diabetes Care* 2012; 35: 2650-2664.
49. Sifri S, Basiouny A, Echtay A et al The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial. *Int J Clin Pract* 2011; 65:1132-40
50. IDF. Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. 2012