

# A diabetes e o advento dos antidiabéticos orais

Maria de Fátima Norberto Frazão <sup>a</sup>

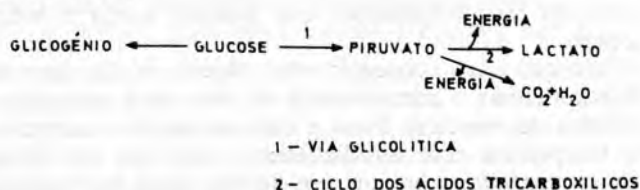
Os alimentos após serem ingeridos sofrem a acção mecânica da mastigação e a acção enzimática dos sucos digestivos. Os glúcidos não são excepção e tal como os outros alimentos degradam-se a unidades mais pequenas, os monossacaridos. Dissacaridos como o sacarose e polissacaridos como o amido são formados por união de duas ou várias unidades de monossacaridos. Resultando da sua degradação "in vivo" a glucose é sem dúvida o monómero mais frequentemente encontrado na natureza.

A ingestão da glucose, habitualmente na forma de di ou polissacaridos, leva a uma elevação rápida da glucose sanguínea, enquanto que o jejum mais ou menos prolongado leva à libertação da glucose pelos depósitos orgânicos, em primeiro lugar do fígado, onde existe em maior abundância um polímero da glucose, o glicogénio.

Mas a glucose é prioritariamente aproveitada para formação de energia e só a excedente é armazenada no fígado.

As transformações que a glucose sofre para formação de energia consistem na passagem desta a uma triose (ose de 3 carbonos) — o piruvato, que pode dar lactato na ausência de oxigênio e  $\text{CO}_2$  e água na sua presença. Ambas as transformações levam à formação de energia, embora a última produza mais do dobro da primeira.

ESQUEMA 1



A estimulação das células  $\beta$  dos ilhéus de Langerhans por quantidades elevadas de glucose, produz secreção de insulina, que chega em tempo diminuto e boas concentrações ao fígado onde actua em primeiro lugar.

A insulina foi isolada na década de 60 e a sua síntese total foi conseguida nos dez anos seguintes. É constituída por duas cadeias polipeptídicas A e B, a primeira com 21 resíduos de aminoácidos e a segunda com 30 resíduos, ligados por duas pontes persulfureto.

A insulina inicialmente isolada era bastante impura mas consegue-se obter actualmente uma forma recristalizada na presença de metais.

Steiner e col., em 67 provaram que existe um precursor da insulina, a proinsulina, constituída por uma única cadeia polipeptídica muito maior que as duas cadeias de insulina juntas.

Esta "grande insulina" encontra-se nas células  $\beta$  dos ilhéus de Langerhams, onde é cindida, libertando insulina e resíduos de aminoácidos. A insulina, por sua vez, acumula-se num organito das células  $\beta$  dos ilhéus de Langerhams, o aparelho de Golgi, e sempre que há um sinal de aumento da glicémia, esta é libertada e exerce a sua acção estimulando o transporte da glucose sanguínea através da membrana dos músculos e tecido adiposo.

Uma insulina deficiente em qualidade ou quantidade leva à diabetes mellitus, caracterizada por hiperglicemia (altos níveis de glicose sanguínea), frequentemente acompanhada por glicosúria (altos níveis de glicose na urina) e ainda poliúria (excreção de grandes volumes de urina).

## 1. As várias formas de diabetes

A diabetes tal como vulgarmente se conhece, que se relaciona com deficiência qualitativa e quantitativa de insulina pode ser fundamentalmente de dois tipos:

1 — diabetes insulino dependente, tipo I, que tal como o nome indica necessita insulinoterapia para o seu controlo, e pode ter como origem uma infecção do organismo por um vírus com lesão directa sobre as células pancreáticas secretoras de insulina (as células  $\beta$ ) ou provocando uma modificação do sistema defensivo (imunológico) à invasão viral.

2 — diabetes não insulino dependente, tipo II, ou senil que surge ligada às modificações evolutivas da sociedade, que conduzem cada vez mais as populações a um tipo de vida com actividade sedentária e alimentação errada.

Sem dúvida, a que racionalmente se pode evitar ou pelo menos controlar é a diabetes tipo II, à qual nos referiremos de agora em diante.

O sedentarismo, com a escassa actividade muscular que acarreta e a ingestão do excesso calórico proveniente de uma alimentação onde a gordura, a sacarose e frequentemente até o álcool se encontram em excesso, são os principais responsáveis por esta forma de diabetes. Sem dúvida que a administração de uma dieta cuidada, que implica uma restrição do aporte em carboidratos, ao mesmo tempo que aumenta a quantidade de fibras e reduz o teor de gordura está associada com um melhor controle da diabetes.

Porém, infelizmente, a aderência de diabéticos tipo II à dieta é fraca, bem como a prática de exercício físico que é extremamente benéfico até para evitar a doença coronária tão comum neste grupo de pacientes, em virtude da frequente degeneração das paredes dos vasos sanguíneos.

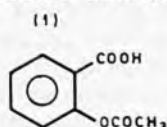
<sup>a</sup> Faculdade de Ciências de Lisboa

Particularmente os doentes que não aderindo a todo um programa de dieta, exercício físico, enfim a todo um cuidado da sua rotina e não conseguem controlar a diabetes, ficaram favorecidos com o aparecimento dos antidiabéticos orais.

## 2. Os antidiabéticos orais

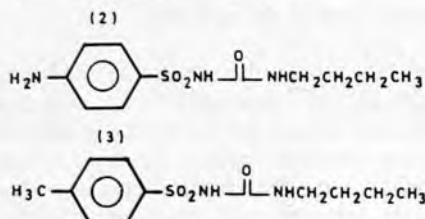
### 2.1. Breve introdução

Os salicilatos são os agentes hipoglicemiantes de síntese mais antigos, já que a acção hipoglicemiante da aspirina (1) é conhecida desde 1900, não tendo no entanto sido seguido para o tratamento da diabetes, em virtude do seu efeito hepatotóxico, particularmente pertinente no caso dum fármaco a usar durante tanto tempo.



Também os derivados da guanidina são conhecidos há cerca de 60 anos sendo o seu emprego preconizado no tratamento da diabetes.

Cerca de 20 anos após o aparecimento das biguanidas apareceram as sulfonilureias. Nessa época descobriu-se que certas sulfonilureias, utilizadas no tratamento da febre tifóide, tinham um certo efeito inesperado actuando como verdadeiros hipoglicemiantes. O primeiro composto foi a carbutamida (2) que foi logo de seguida substituída pela tolbutamida (3).



Nos esquemas 2 e 3 estão representados os compostos mais vulgarmente usados dum e doutro grupo.

ESQUEMA 2

SULFONILUREIAS

NOME GENÉRICO	NOME COMERCIAL	FÓRMULA QUÍMICA
CLORPROPANIDA	DIABINESE	
TOLBUTAMIDA	RASTINON	
GLIBENCLAMIDA	DAONIL	
GLICACIDA	DIAMICRON	

ESQUEMA 3

BIGUANIDAS

NOME GENÉRICO	NOME COMERCIAL	FÓRMULA QUÍMICA
SUFORMINA	SILUBIN	
METFORMINA	GLUCOPHAGE	

### 2.2. Modo da acção das sulfonilureias e biguanidas

Os mecanismos de acção das biguanidas e das sulfonilureias são ainda mal conhecidos. Porém, o modo de acção de ambas difere significativamente já que as biguanidas não actuam de modo nenhum sobre a libertação da insulina.

Focaremos de seguida o que se conhece dos modos de acção destes dois principais grupos de antidiabéticos orais.

A acção das sulfonilureias resulta directamente da interacção com as células  $\beta$  do pâncreas, havendo libertação da insulina preformada para a circulação, potenciando a glucose a acção destes hipoglicemiantes.

A acção insulinosecretora produz-se com ou sem excesso de glucose sanguínea pelo que existe risco de produzir hipoglicemia.

Em relação às biguanidas, os seus possíveis mecanismos de acção têm sido muito discutidos e não estão totalmente esclarecidos.

Sabe-se porém que estes fármacos requerem certa quantidade de insulina endógena ou exógena para exercer a sua acção, e ao contrário das sulfonilureias, estas não estimulam a sua secreção nem reduzem a glicemia em pessoas não diabéticas. Reportam-se às biguanidas vários fenómenos bioquímicos, tais como inibição da cadeia respiratória e da fosforilação oxidativa, o que leva a supor que estes fármacos promovem a utilização da glucose, ao aumentar a glicólise anaeróbia. Tais fenómenos explicam realmente os efeitos fisiológicos que ocorrem quando da administração de biguanidas, como sejam: aumento da utilização de glucose, supressão da síntese hepática de glucose e inibição da absorção intestinal da mesma.

O grande inconveniente do uso das biguanidas é o perigo de acidose láctica, causada precisamente pela sua acção de aumento de utilização da glucose (ver esquema 1).

### Conclusão

Os objectivos do tratamento do diabético não insulino dependem do controle da sua doença, ao mesmo tempo que se tenta conseguir o seu bem-estar mantendo níveis normais de glicemia, alcançar o peso ideal e prevenir as complicações que possam surgir a longo prazo.

Claro que para conseguir estes objectivos são factores fundamentais o cumprimento de uma dieta adequada e prática de exercício físico e caso necessário recorrer-se à terapêutica com antidiabéticos orais que está longe de ser perfeita, mas que sem dúvida ainda faz bastante por um diabético.

### Bibliografia

- Associação Protectora dos Diabéticos em Portugal, n.º 127, 13/5/84.
- Asmal C., Marbel A., *Drugs*, 28, 62, 1984.
- Castillo, Dario, Garcia, *Asociacion Española de los Farmaceuticos Hospitalares*, VI, 4, 1982.
- Balart L., *J. Suisse de Pharmacie*, 115, n.º 18, 1977.
- Pedan N., Newton R., Felly J., *British Medical Journal*, vol. 286, 14 May 1982.
- Garrett J., Osswald W., *Terapêutica Medicamentosa e sua Bases Farmacológicas*, II Volume, Porto Editora, 1984.
- Meyers, Jawetz, Goldfien, *Medical Pharmacology*, Lange, 1980.