

41ª Reunião Anual da EASD European Association for the Study of Diabetes Atenas 2005

Pedro Melo

A Reunião Anual da EASD é uma oportunidade privilegiada para fazer um ponto da situação da Diabetologia. Esta sua 41ª edição, que teve lugar em Atenas, trouxe um interessante conjunto de perspectivas na abordagem de uma das principais epidemias do Século XXI.

Efectivamente, parece que estamos no limiar de uma nova era na Diabetes. Durante décadas as novidades terapêuticas foram relativamente escassas, e muitas eram só novidades relativas, materializadas em novas interpretações de moléculas “clássicas”. Este panorama tem vindo a ser alterado e nos últimos anos sucederam-se as inovações como os análogos da insulina, as novas formas de administração de insulina, novas classes de antidiabéticos orais e as moléculas mais ou menos “dirigidas” à controversa síndrome metabólica.

As novas opções terapêuticas revelam já tendências concretas, que vão no sentido de um melhor controlo metabólico e hemodinâmico, de menos interferências e menos efeitos secundários, de maior comodidade, e até de maior abrangência terapêutica! Cada vez mais moléculas desenvolvem uma acção favorável em vários parâmetros, sejam patologias ou factores de risco. Exemplo disto são as novas “famílias” de fármacos que se propõem não só melhorar o controlo glicémico, como também a hipertensão arterial, a dislipidemia, a obesidade, a hemostase, etc.

Incretinas - Actuar na Via do GLP-I

No seguimento da descoberta dos efeitos do GLP-I (glucagon-like peptide I) e dos seus análogos, e conhecidas as dificuldades a este nível, a investigação tem-se dirigido para um novo conjunto de moléculas, os inibidores do DPP-IV, alvo da intervenção do Prof. Jens Juul Holst (Dinamarca). O GLP-I é uma molécula com acções interessantes no âmbito da diabetes. Entre estas acções destacam-se a capacidade de estimular a secreção de insulina, de inibir a secreção de glucagon e de atrasar o esvaziamento gástrico, permitindo a melhoria do controlo glicémico e contribuindo para a redução ponderal. Acresce o potencial desta incretina para a regeneração das células beta e o retardamento, ou mesmo reversão, do declínio da função endócrina do pâncreas. Mas nem tudo são boas notícias e o GLP-I apresenta uma semi-vida muito curta, comprometendo a sua utilização clínica. Em reacção a este obstáculo surgiram análogos como a exendina-4, derivado do veneno do “monstro de Gila”, que tem grande homologia com o GLP-I, mas é muito mais resistente à degradação enzimática, assegurando uma acção prolongada. Uma das principais limitações desta molécula é

a necessidade de administração parentérica, pelo que uma via de investigação alternativa tem apostado na inibição enzimática. Surgiram assim os inibidores da DPP-IV - dipeptidil peptidase IV, substâncias conferem um acentuado aumento na duração de acção do GLP-I nativo e que beneficiam do facto de poderem ser administrados por via oral. Alguns inibidores da DPP-IV estão já em fases avançadas de investigação clínica.

Dispensar a Injecção?

A necessidade de administração por via injectável continua a ser um dos principais obstáculos à insulinoterapia, e às dificuldades de ordem prática soma-se o impacto psicológico, limitando o controlo glicémico satisfatório. Este foi um dos temas em foco durante a reunião da EASD.

Desde há muito que se procura uma via alternativa para a administração da insulina. A via inalatória assume-se como uma boa candidata, graças à enorme superfície de absorção pulmonar e à experiência no tratamento das doenças respiratórias crónicas. Entre as propostas encontram-se a Exubera, uma forma de insulina em pó (Pfizer/Sanofi-Aventis/Nektar Therapeutics), a Technosphere, uma outra proposta de insulina em pó (Mannkind) e o sistema AERx iDMS, uma insulina em solução (Novo-Nordisk). Entre as principais dificuldades está a necessidade de doses muito mais elevadas que as utilizadas por via injectável.

Uma outra alternativa, a insulina oral, encontra-se ainda numa fase menos avançada, estando em estudo várias formas de ultrapassar a degradação gástrica da molécula e de permitir que esta atinja a corrente sanguínea. No decurso da reunião anual da EASD foram apresentados significativos progressos a este nível, nomeadamente na atenuação das excursões glicémicas pós-prandiais. Foi ainda abordada uma forma “intermédia” de insulinoterapia - a insulina de aplicação bucal - como a Oralin (Generex/Lilly).

Análogos da Insulina: Sim ou Não?

O debate “Michael Berger Evidence Based Medicine”, incidiu sobre as vantagens e desvantagens dos análogos da Insulina. O primeiro interveniente foi o Prof. Geremia Bolli (Itália), que defendeu o interesse clínico destas novas moléculas no tratamento da diabetes.

De acordo com o Prof. Bolli a insulina humana é, por natureza, adequada para a “administração” endovenosa após libertação das células beta do pâncreas, pelo que a via endovenosa deverá ser sempre a “preferencial”; pelo con-

trário, quando se recorre à via subcutânea, de longe a mais utilizada terapeuticamente, os análogos deverão constituir a opção mais apropriada.

Com a via endovenosa é possível às células beta pancreáticas modularem de forma minuciosa e contínua a acção de insulina, proporcionando uma resposta adequada às necessidades metabólicas, que podem ser tão distintas como o jejum e o estado pós-prandial. Isto é muito diferente do que acontece na administração subcutânea, pois nestes casos a absorção da insulina é muito mais lenta, levando a que o aumento da insulinemia sofra um significativo atraso, originando um pico menor e uma persistência de níveis elevados no período pós-prandial tardio, aumentando os riscos de hipoglicemia; ou seja, a insulina humana administrada subcutaneamente, inicia a sua acção tarde demais, com intensidade insuficiente e prolonga-se excessivamente, diferindo muito do perfil fisiológico. Como considerou este especialista, as características da insulina humana tornam difícil, ou até impossível, otimizar a glicemia pós-prandial e em jejum - décadas de tentativas para prolongar a sua acção (através da ligação com protamina (NPH) ou com zinco) fracassaram na obtenção de uma verdadeira insulina basal, persistindo picos e insuficiência de cobertura.

Para o investigador italiano, os análogos da insulina de acção rápida serão as “insulinas” prandiais de eleição: os análogos actualmente disponíveis - lispro, aspart e glulisina - baseiam-se em diferentes alterações estruturais da molécula de insulina, mas, do ponto de vista prático apresentam propriedades indistinguíveis quando administrados por via subcutânea. Comparativamente à insulina humana estes análogos caracterizam-se por uma absorção mais rápida, um pico mais acentuado e um desaparecimento de circulação também mais rápido - assim, será possível limitar a hiperglicemia pós-prandial tanto na diabetes tipo 1 como na tipo 2, e, ao mesmo tempo, reduzir o risco de hipoglicemia pós-prandial tardia. Embora estes sejam benefícios evidentes, outros há que são mais difíceis de objectivar, como a maior flexibilidade no estilo de vida (com os conceitos de “injecte e coma” ou de “injecte após ingestão de hidratos de carbono”). No que toca aos análogos de longa duração, as insulinas glargina e a detemir serão as indicadas para a cobertura basal. Comparativamente à NPH e à insulina “Lenta”, estes análogos apresentam um perfil sem pico (ou quase), menor variabilidade inter e intra-individual e uma maior duração de acção. Como seria de esperar, estes análogos contribuem para uma redução do risco de hipoglicemia nocturna, e para menores níveis de glicemia em jejum e pós-prandiais. Para o Prof. Geremia Bolli, se não há diferenças relevantes entre os análogos de acção rápida no que diz respeito aos efeitos na redução da glicemia, o mesmo já não se pode dizer dos análogos de maior duração de acção, pois a insulina detemir e a glargina são muito distintas. Quando atinge o seu ponto de equilíbrio, a glargina tem uma duração de acção superior a 24 horas podendo ser administrada numa toma única; já a detemir tem um pico ligeiramente mais pronunciado e mais largo (entre 5 a 10 horas após a administração), tendo também uma acção mais curta (cerca e 14 a 24 horas), obrigando

do a duas administrações diárias no doente sem produção endógena de insulina.

Como foi indicado, o potencial dos análogos só é bem aproveitado se forem utilizados de acordo com as suas características específicas e com realidade do doente: uma aplicação indistinta não se reflecte automaticamente numa melhoria da HbA1c, em menor incidência e menor gravidade das hipoglicemias ou em melhoria da qualidade de vida. Assim, os análogos de acção rápida só melhoram o controlo glicémico se forem correctamente combinados com uma insulina basal. Do mesmo modo, os análogos de longa duração de acção só melhoram o controlo glicémico se se ajustar o controlo glicémico pós-prandial.

Para o Prof. Geremia Bolli os análogos deveriam substituir a insulina humana nos esquemas baseados na administração subcutânea: nos regimes intensivos os análogos da insulina permitirão reduzir a hemoglobina glicada de forma a atingir os objectivos sem aumento do risco de hipoglicemias; nos esquemas não intensivos o papel destes não será tanto o de reduzir a hemoglobina glicada, mas antes o de diminuir o risco de hipoglicemias.

Aguarda-se Fundamentação?

Numa perspectiva distinta, o Dr. Thomas Pieber (Áustria) considerou não haver ainda fundamentação suficiente para justificar a opção pelos análogos em detrimento da insulina humana. Falando dos análogos de acção rápida, este especialista reconheceu que as suas propriedades permitem um melhor controlo da excursão glicémica pós-prandial, porém os benefícios verificados na HbA1c serão, na melhor das hipóteses, ligeiros (entre 0,1 e 0,2%), como também serão ligeiros os benefícios nas hipoglicemias. Para além disto, até à data nenhum estudo avaliou os resultados a longo prazo, nomeadamente as complicações tardias e a mortalidade. Segundo o Dr. Pieber, na maioria dos ensaios houve uma redução da glicemia em jejum (e nas glicemias da auto-vigilância), mas os efeitos na HbA1c continuaram a ser modestos. Os benefícios nas hipoglicemias foram igualmente discretos, embora algo mais evidentes quando se comparava a NPH com a glargina.

Uma outra questão levantada pelo orador, foi o potencial risco associado à homologia estrutural entre os análogos e o IGF-1, que poderá levar à progressão de complicações tardias ou ter efeitos mitogénicos, sobretudo com a utilização prolongada. Estudos com concentrações suprafisiológicas do análogo (Asp)B10 mostraram um efeito carcinogénico dose-dependente nas glândulas mamárias de animais de laboratório, levando à interrupção do seu desenvolvimento; por outro lado, o IGF-1 pode afectar directamente a progressão da retinopatia pela sua acção mitogénica nas células endoteliais da retina, ou pode afectar indirectamente através do efeito anti-apoptótico.

Como concluiu o Dr. Thomas Pieber, os dados disponíveis sobre a segurança a longo prazo dos análogos da insulina são ainda limitados, até porque os doentes que já apresentavam complicações microvasculares relevantes foram excluídos da

maioria dos estudos. Assim, serão necessários ensaios clínicos bem estruturados e executados para esclarecer a relevância das ligações aumentadas ao receptor do IGF-I e as implicações na segurança a longo prazo.

Vigiar e Monitorizar

Como foi também evidente durante o encontro, tem sido notória a evolução dos glicómetros. Estes aparelhos mostram-se cada vez mais fiáveis, precisos e rápidos, para além de que são cada vez menos exigentes, nomeadamente na dimensão da amostra de sangue capilar.

Ultrapassado que está o entusiasmo inicial com os locais

alternativos de punção, interessantes mas nem sempre exequíveis, a atenção vira-se para novos equipamentos que surgem como complemento aos glicómetros tradicionais. Sendo a monitorização contínua da glicemia uma das vertentes fundamentais da Diabetologia, o equipamento ideal para este propósito deverá proporcionar um elevado número de medições em tempo real com grande fiabilidade, para além de que deverá ser de não invasivo (ou ter invasividade mínima), e deverá ser simples e de baixo custo. Perante a evolução a que se assiste neste campo, aguarda-se o aparecimento no mercado sistemas de monitorização “contínua” prontos para as dificuldades e exigências da realidade clínica.

