

Novas Terapêuticas da Diabetes Para Além da Insulina

Elizabete Geraldês

Chefe de Serviço de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo, Hospitais da Universidade de Coimbra

Os fármacos disponíveis até 2006 em Portugal para o tratamento da diabetes – insulina, sulfonilureias, biguanidas, inibidores da alfa-glucosidase, meglitinidas e tiazolinedionas – baseiam-se no tratamento de substituição de insulina por aumento da sua secreção ou de acção a nível periférico. São excepção os inibidores da alfa-glucosidase, que diminuem e lentificam a absorção da glicose a nível intestinal.

Hoje conhece-se melhor a complexa fisiopatologia da diabetes tipo 2: acção dos fenómenos de glicotoxicidade e lipotoxicidade a nível da célula β (que alteram a sua função e levam à apoptose), associada à resistência à insulina; alteração de produção de outras hormonas pancreáticas, glucagina e amilina (para além da insulina), bem como de hormonas do eixo gastro intestinal (GLP-1 “glucagon like peptide-1” e GIP “Gastric Inhibitory Polypeptide”).

Estes conhecimentos conduziram à visão conjunta das alterações pluri hormonais na diabetes tipo 2, para além da insulina.

Há a referir ainda, o papel nocivo das adipocitocinas e a diminuição de adiponectina,⁽¹⁾ produzidas pelo tecido adiposo ectópico (visceral), na génese de factores de risco cardiometabólico associados à insulino resistência e inflamação, frequentemente presentes nas pessoas com diabetes tipo 2. Estes conceitos fisiopatológicos permitem compreender, por um lado, a necessidade de novas armas terapêuticas para a correcção das anomalias subjacentes e, por outro, a razão porque só uma minoria de diabéticos (apenas 37% a 49,8% dos diabéticos têm HbA1c inferior a 7%) atinge uma optimização do controlo metabólico (2,3,4). Lateralmente, os tratamentos intensivos da diabetes tipo 2 com os fármacos disponíveis em Portugal, têm como efeito secundário um aumento de episódios de hipoglicemia e/ou ganho de peso (5,6).

Assim um dos motivos do insucesso do tratamento da diabetes deve-se à incapacidade dos tratamentos disponíveis corrigirem os principais mecanismos fisiopatológicos da doença.

FISIOLOGIA DA HOMOESTASIA DA GLICOSE

As hormonas reguladoras da homeostasia da glicose onde se inclui, a insulina, a glucagina, a amilina, o GLP-1, a GIP, a adrenalina, o cortisol e a hormona do crescimento, per-

mitem manter o nível de glicemia dentro das concentrações fisiológicas, quer em jejum quer pós prandial.

Nas pessoas sem diabetes a ingestão de uma refeição provoca um aumento da secreção de insulina e amilina pelas células β pancreáticas e uma diminuição de produção de glucagina pelas células α dos ilhéus de Langerhans, resultando um estado de euglicemia. Para a homeostasia da glicemia concorre também o eixo entero insular com a produção de hormonas intestinais, nomeadamente as incretinas (GIP e GLP-1), que potencializam o estímulo da glicose na secreção de insulina (50 a 70% da secreção de insulina pós prandial resulta do “efeito incretina”), diminuem a secreção de glucagina e lentificam o esvaziamento gástrico. O maior determinante da velocidade de absorção intestinal da glicose é a maior ou menor rapidez do esvaziamento gástrico, sob controlo da amilina e das incretinas

O aumento da secreção de insulina e a diminuição da secreção de glucagina vão permitir a captação da glicose a nível periférico e diminuir o seu débito hepático, contribuindo assim para a manutenção da euglicemia pós prandial.

Em estado de jejum a glicemia resulta do balanço entre a captação da glicose pelos tecidos e a glicogenólise e gluconeogenese hepática sob controlo da insulina e da glucagina. Nos diabéticos tipo 2 há uma diminuição ou ausência do “efeito incretina”, sendo os valores pós prandiais de glucagina paradoxalmente elevados, enquanto os valores de insulina, amilina e GLP-1 são baixos (7,8).

Estas anomalias hormonais contribuem para a hiperglicemia pós prandial nos diabéticos.

Em síntese a fisiopatologia da diabetes tipo 2 compreende:

1. Disfunção das células β e insulino resistência
2. Produção aumentada de glicose hepática resultante da acção do excesso de produção de glucagina pelas células α pancreáticas e da diminuição de produção de insulina e amilina pelas células β
3. Anormal funcionamento dos ilhéus de Langerhans:
 - Perda da primeira fase de secreção de insulina
 - Diminuição de resposta das células β ao estímulo da glicose
 - Diminuição da massa celular das células β por aumento de apoptose
 - Secreção de glucagina, em jejum e pós prandial, aumentada
 - Aumento relativo de massa de células β

Correspondência:

Elizabete Geraldês

Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo

Hospitais da Universidade de Coimbra

3000-075 Coimbra

E-mail: egeraldes@huc.min-saude.pt

4. Disfunção celular dos ilhéus de Langerhans, precoce e progressiva, contribuindo para o desenvolvimento da diabetes tipo 2 e para a deterioração do controlo glicémico ao longo do tempo

5. Diminuição ou ausência do “efeito incretina” (9)

“EFEITO INCRETINA”

O “efeito incretina” foi descrito em 1964 ao verificar-se que a ingestão oral de glicose estimulava maior produção de insulina que a mesma quantidade de glicose administrada por via endovenosa (10,11). Ora, tal só pode significar que há factores intestinais que potenciam a secreção de insulina, para lá do estímulo da glicose.

Em 1979 é descrito o eixo entero insular (12) que evidencia que após a ingestão de alimentos, a secreção hormonal das células pancreáticas, (α , β , λ , e PP) é regulada por uma ou mais modalidades:

1. Transmissão endócrina: “Gastric Inhibitory Polypeptide” (GIP); “Glucagon-Like Peptide-1” (GLP-1); Colecistocinina;
2. Neuro-transmissão: Vago; Sistema nervoso simpático e nervos entero-pancreáticos;
3. Estimulação directa do substrato: Glicose, Amino ácidos e Ác. Gordos Livres.

Vários neurotransmissores e hormonas intestinais têm “efeito incretina”.

Os nutrientes de fácil absorção e em pequena quantidade estimulam a secreção de GIP (“Glucose-dependent Insulinotropic Peptide”) designação actual do “Gastric Inhibitory Polypeptide” nas células K do intestino proximal: duodeno e jejuno.

Os nutrientes mais complexos e em maior quantidade estimulam a secreção de GLP-1 (“Glucagon-like Peptide-1”) nas células L do intestino distal: ileon e cólon.

AMILINA

A amilina, descoberta em 1987, apresenta um perfil de secreção paralelo ao da insulina, sendo ambas as hormonas secretadas pelas células β pancreáticas. A sua produção está reduzida nos diabéticos tipo 2 que precisam de insulino-terapia e reduzida ou ausente nos diabéticos tipo 1.

A amilina é um péptido de 37 amino ácidos que actua no cérebro – centros do apetite –, no estômago e nas células dos ilhéus de Langerhans. Desta actuação resulta (Figura1):

1. Aumento da saciedade e subsequente redução da ingestão alimentar (experiência em ratos);
2. Lentificação do esvaziamento gástrico;
3. Diminuição da secreção pós prandial de glucagina.

O conjunto destas acções leva a uma diminuição da excursão glicémica pós prandial (13).

Foi aprovado em 16 de Março de 2005 pela “Food and Drug Administration” o análogo sintético da amilina (acetato de pramlintide) “SYMLIN®” na dose de 90 e 120 μ g, (produto de investigação Amylin Pharmaceutical e Eli Lilly).

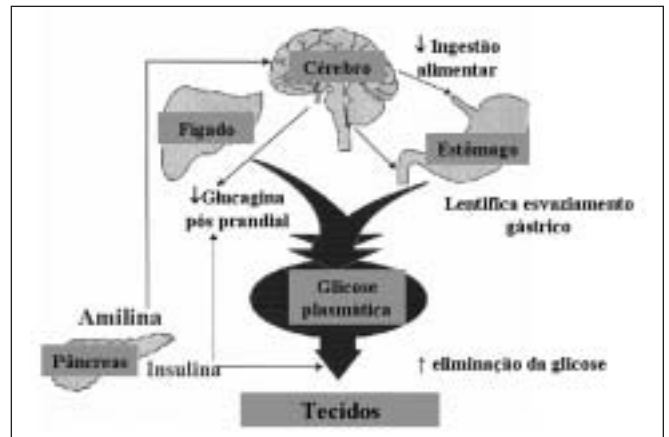


Figura 1 - Adaptado de Buse J. B., et al. Clinical Diabetes 20:137-144, 2002

O SYMLIN® é injectado antes das principais refeições, em diabéticos sob insulino-terapia.

É de salientar que desde 1922, ano da introdução da insulina, é a primeira vez que aparece uma substituição hormonal para a diabetes tipo 1.

- A terapêutica com pramlintide está indicada em pessoas com:

- Diabetes tipo1: quando a intensificação da insulino-terapia não consegue obter um bom controlo metabólico;
- Diabetes tipo 2: quando a insulino-terapia, com ou sem sulfonilureias e/ou metformina, não consegue um bom controlo metabólico.

- Efeitos secundários de pramlintide

- Hipoglicemia nas 3 horas pós administração. É o efeito adverso mais frequente descrito nos ensaios clínicos feitos, (em que não se fazia o ajuste de insulino-terapia) e que originou o atraso na aprovação pela FDA (“Food and Drug Administration”).

Evita-se esta complicação reduzindo em 50% a dose de insulina rápida e aumentando progressivamente a dose de pramlintide.

- Náuseas na 1º semana de uso.

- Contra indicações à terapêutica com pramlintide

- Crianças e diabéticas durante a gravidez.
- Diabéticos com gastroparésia.

O uso de Pramlintide no tratamento da diabetes tem mostrado uma diminuição dos valores da HbA1c e do peso. (14)

INCRETINAS: HORMONAS INTESTINAIS

GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Peptide)

É um péptido descoberto em 1970, constituído por 42 aminoácidos e inactivado por uma enzima diptil peptidase IV (DPP-4); actua ao nível das células β dos ilhéus de Langerhans, estimulando a secreção de insulina e promovendo a neogénese e proliferação das células β .

A secreção de GIP nos diabéticos pode estar normal ou diminuída. O “efeito incretina”, está diminuído (15), pelo que não tem interesse a sua utilização terapêutica.

GLP-1 (Glucagon-like Peptide-1)

É um péptido de 36 aminoácidos com uma semi vida de cerca de 2 minutos por ser inativado pelo enzima diptil peptidase IV (DPP-4), e cuja secreção se encontra diminuída nos diabéticos; todavia, o “efeito incretina” encontra-se preservado, decorrendo daí o seu uso terapêutico.

Actua a vários níveis: cerebral (nos centros do apetite), gástrico e pancreático – nas células α e β dos ilhéus de Langerhans; nestes estimula a proliferação das células β e inibe a sua apoptose (16).

• *Eis uma sùmula da acção do GLP-1 (Figura 2):*

1. Favorece a secreção de insulina
 - a) Potenciando a secreção de insulina induzida pela glucose
 - b) Melhorando todas as etapas da biossíntese da insulina

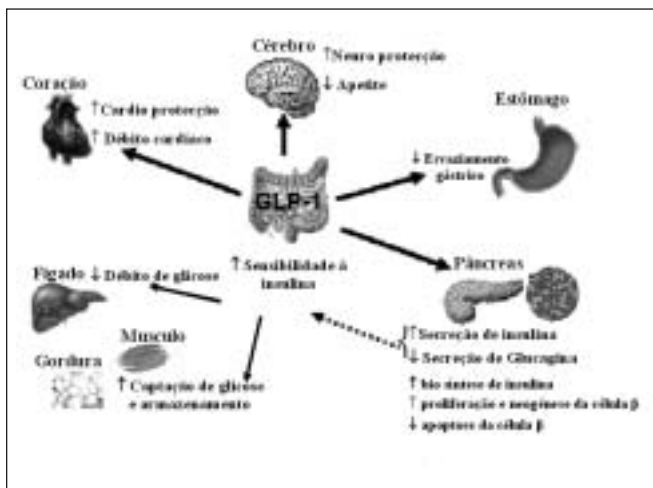


Figura 2 - Adaptado de Daniel J. Drucker, Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism November 2005.

- c) Aumentando a expressão do gene da insulina
 - d) Aumentando a expressão dos genes essenciais para as funções das células β (glucoquinase, GLUT 2, etc.)
 - e) Estimulando a acção mitótica nas células β
 - f) Promovendo a diferenciação das células ductais progenitoras em células β e inibindo a sua apoptose
2. Diminui a secreção do glucagon
 3. Diminui a secreção e a motilidade gastrointestinais
 4. Diminui o apetite e a ingestão alimentar
- Este enorme potencial terapêutico foi investigado em duas vertentes:

- 1) Análogos que mimetizam o “efeito incretina”, com uma semi vida de duração mais longa
- 2) Agentes que inibem a actividade do enzima DPP-4.

1) Miméticos da Incretina

O exenatide é o primeiro análogo do GLP-1, de 39 aminoácidos, produto de investigação Eli Lilly.

O exenatide é um produto sintético do Exendin-4. Este péptido é produzido na saliva do lagarto Gila com uma sequência de aminoácidos homóloga ao GLP-1 humano em mais de

50%. Tem uma acção mais duradoura pois apresenta maior resistência à acção do enzima DPP-4, devido à posição da glicina na da alanina do GLP-1 humano.

Em 30 de Abril de 2005 a FDA (Food and Drug Administration) aprovou o uso do exenatide com o nome “BYETTA®”, na dose de 5 e 10 µg, para administração em canetas pré carregadas. Administra-se por via subcutânea uma hora antes do pequeno-almoço e do jantar, pois a duração de acção deste péptido é de 12 horas.

É o primeiro produto farmacêutico com “efeito incretina mimético”.

Muitos estudos clínicos mostram que a junção do exenatide aos anti diabéticos orais, incluindo as glitazonas, melhora o controlo metabólico, evidenciado pela redução do valor da HbA1c e pela diminuição de peso (17).

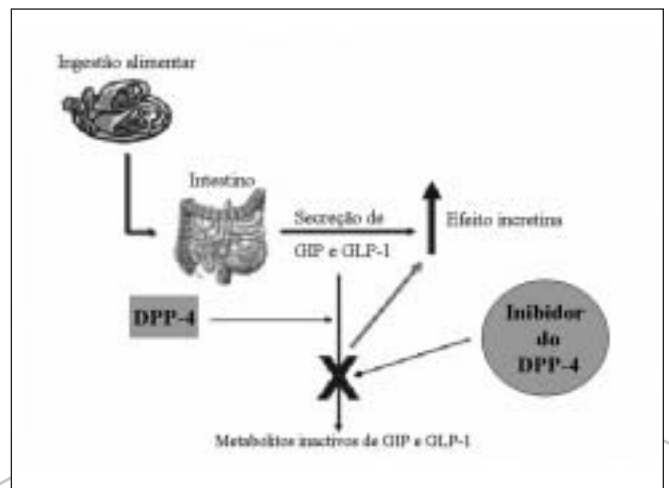


Figura 3 - Adaptado de Laurie L. Baggio e Daniel J. Drucker, Medscape Diabetes & Endocrinology 04/26/2006.

Este fármaco está também a ser estudado na área da Cardiologia (18, 19) e Neurologia (20,21) com resultados promissores.

Outros fármacos miméticos da incretina com maior duração da acção, de modo a facilitar a sua administração, estão em fases avançadas de estudo:

- Liraglutide, investigação Novo Nordisk: administração 1 vez por dia
- CJC-1131, investigação ConjuChem: administração 1 vez por semana
- Exenatide LAR, investigação Eli Lilly: administração 1 vez por semana

Exenatide (“BYETTA®”)

• *A terapêutica com exenatide está indicada:*

Na diabetes tipo 2, quando não se consegue um bom controlo metabólico em doentes tratados com metformina e/ou sulfonilureia.

• *Efeitos secundários do exenatide*

- Hipoglicemia nos diabéticos medicados com sulfonilureia (diminuir, nestes casos, a dose de sulfonilureia, e aumentar progressivamente a dose de exenatide).

- Náuseas (na 1ª semana de tratamento), vômitos, diarreia e cefaleias. Minimizam-se estes efeitos, aumentando progressivamente a dose de exenatide.
- *Contra indicações à terapêutica com exenatide*
- Crianças e mulheres diabéticas durante a gravidez.
- Diabéticos com gastroparésia e insuficiência renal grave.

2) Inibidores da DPP-4 (Dipetil Peptidase-IV)

Os inibidores do enzima Dipetil Peptidase-IV tem como base o aumento de duração das hormonas intestinais GIP e GLP-1, pois ao atrasar a degradação das referidas hormonas, potenciam o “efeito incretina endógeno” (Figura 3).

Presentemente, existem vários fármacos em fase de ensaio clínico que têm a *vantagem de poder administrar-se por via oral*.

Actuam prolongando 2 a 3 vezes a actividade da GLP-1 endógena, ao inibir a actividade enzimática do DPP-4, podendo ser administrados 1 vez por dia. Como resultado da sua acção há diminuição da HbA1c mas não há diminuição do peso dos diabéticos (22) desconhecendo-se o motivo.

Estes fármacos têm efeito limitado nos diabéticos com níveis reduzidos de GLIP-1. Saliente-se, por outro lado, que o enzima DPP-4 tem actividade catalítica sobre muitos péptidos, incluindo os do sistema imunológico, pelo que pode originar alterações imunológicas, o que não tem ocorrido nos ensaios clínicos realizados. Presentemente, existem vários fármacos em fase de ensaio clínico que têm a vantagem de poder administrar-se por via oral.

Os fármacos em fase de estudo avançada são: “siltagliptin “JANUVIA” (investigação Merck Sharp & Dome), vil-dagliptin “GALVUS” (investigação Novartis) e saxagliptin (investigação Bristol-Myers Squibb). Têm sido usados em monoterapia quer associados a sulfonilureias e/ou metformina e glitazonas.

Múltiplas comunicações com este novo grupo de fármacos têm sido publicadas. Na reunião da ADA (American Diabetes Association) em Junho de 2006, foram apresentadas comunicações e cartazes com resultados de estudos com inibidores de DPP-4.

Súmula da acção dos três grupos de fármacos apresentados (23) (Quadro I).

Os fármacos “incretino miméticos” serão, num futuro que se antevê breve, usados como monoterapia na prevenção da diabetes tipo 2 e, talvez, na síndrome cardiometabólico,

Quadro I – Adaptado de Matthew C. Riddle e Daniel J. Drucker Diabetes Care 29: 435-449, 2006

Efeitos de agonistas de Amilina e GLP-1 e de Inibidores de DPP-4			
↑ secreção de insulina	-	+	+
↓ secreção de glucagonina	+	+	+
Lentifica esvaziamento gástrico	+	+	-
↑ saciedade e ↓ peso	+	+	-
Melhora função da célula β	-	+	+

dados os efeitos pleiomórficos nas células β pancreáticas e na redução de peso.

Espera-se, para que tal seja realidade mais estudos de investigação, muitos destes em curso, cheguem ao fim. Isto permitirá mais fármacos no mercado e o seu uso alargado poderá facilitar uma redução dos seus preços.

Esperamos que, a curto prazo os diabéticos portugueses possam beneficiar destes avanços terapêuticos após aprovação pela EMEA (“European Agency for the Evaluation of Medicinal Products”), destes três fármacos, o que, infelizmente, não tem acontecido com outras inovações terapêuticas da diabetes.

BIBLIOGRAFIA

- Schulze MB, Rimm EB, Shai I, Rifai N, Hu FB. Relationship Between Adiponectin and Glycemic Control, Blood Lipids, and Inflammatory Markers in Men With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:1680-1687
- Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, Fedder DO. Glycemic Control From 1988 to 2000 Among U.S. Adults Diagnosed With Type 2 Diabetes: A preliminary report. *Diabetes Care*, 2004; 27; 17-20
- Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor Control of Risk Factors for Vascular Disease Among Adults With Previously Diagnosed Diabetes. *JAMA* 2004; 291: 335-342
- Resnick HE, Foster GL, Bardsley J, Ratner RE. Achievement of American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations Among U.S. Adults With Diabetes, 1999-2002: The National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2006; 29: 531-537.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group DCCT Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*.1997; 46: 271
- UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-853
- Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 63: 492-498.
- Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, Creutzfeldt W. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 63: 492-498,1986.
- Nauck M, Stockmann F, Ebert R, et al. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1986; 29: 46-52.
- Erick H, Stimmler L, Hlad CJ Jr, et al. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab.*1964; 24:1076-1082.
- Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest.* 1967; 46:1954-1962.
- W. Creutzfeldt. The incretin concept today. *Diabetologia* 1979;16: 75-85. 1979
- Buse JB, Weyer C, Maggs DG. Amylin Replacement With Pramlintide in Type 1 and Type 2 Diabetes: A Physiological Approach to Overcome Barriers With Insulin Therapy. *Clinical Diabetes* 2002; 20: 137-144.
- Hollander PA, Levy P, Fineman MS, Maggs DG, Shen LZ, Strobel SA, et al. Pramlintide as an Adjunct to Insulin Therapy Improves Long-Term Glycemic and Weight Control in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 784-790.
- Drucker DJ. Enhancing Incretin Action for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2929-2940.
- Vilsbøll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2004; 47: 357-366.
- Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ: Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and β-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *The Lancet* - Vol. 359, Issue 9309, 09 March 2002, Pages 824-830

18. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, et al. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 in Patients With Acute Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction After Successful Reperfusion. *Circulation* 2004; 109: 962 - 965.
19. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM. Glucagon-like Peptide 1 Can Directly Protect the Heart Against Ischemia/Reperfusion Injury. *Diabetes* 2005; 54: 146-151.
20. Perry T, Haughey NJ, Mattson MP, Egan JM, Greig NH. Protection and Reversal of Excitotoxic Neuronal Damage by Glucagon-Like Peptide-1 and Exendin-4. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 881-888.
21. Perry T, Lahiri DK, Chen D, Zhou J, Shaw KTY, Egan JM, et al. A Novel Neurotrophic Property of Glucagon-Like Peptide 1: A Promoter of Nerve Growth Factor-Mediated Differentiation in PC12 Cells. *J. Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 958-966.
22. Brubaker PL, Drucker DJ. Minireview: Glucagon-Like Peptides Regulate Cell Proliferation and Apoptosis in the Pancreas, Gut, and Central Nervous System. *Endocrinology* 2004; 145: 2653 - 2659.
23. Riddle, Drucker DJ. Emerging Therapies Mimicking the Effects of Amylin and Glucagon-Like Peptide 1. *Diabetes Care*.2006; 29: 435-449

