

ADA - 66th Scientific Sessions - Novidades

Elisabete Rodrigues

Este será o primeiro de dois artigos que irão rever algumas apresentações efectuadas na Reunião Anual da "American Diabetes Association (ADA-66th Scientific Sessions)", que decorreu em Washington DC entre 9 e 13 de Junho de 2006.

Neste serão apresentados de forma sucinta os estudos clínicos mais recentes ("late breaking clinical trials").

1. Tratamento com antagonista do receptor da interleucina 1 (IL-1) melhora o controlo glicémico e a função da célula beta em doentes com diabetes tipo 2.

Thomas Mandrup-Poulsen - Steno Diabetes Center, Copenhaga, Dinamarca

O racional para este estudo baseia-se no facto de ambas, disfunção da célula β e redução da massa de células β resultante de apoptose contribuírem para a diminuição da secreção de insulina em doentes diabéticos tipo 2. Já tinha sido previamente demonstrado in vitro que a exposição de ilhéus pancreáticos humanos a concentrações elevadas de glicose induz apoptose da célula β , que pode ser bloqueada pelo antagonista da IL-1 (IL-1Ra). Também já era conhecido há alguns anos que esta citocina pró inflamatória IL-1 induz apoptose de célula β de roedores e humanos in vitro, através da activação das vias de sinalização Fas, ERK e JNK. Por outro lado demonstrou-se que em secções de pâncreas de diabéticos tipo 2 há evidência de expressão de IL-1 nos ilhéus e menor produção de IL-1 Ra. Na diabetes tipo 2 parece existir um desequilíbrio entre a expressão de IL-1 e o antagonista do receptor da IL-1 (IL-1 Ra) e portanto ao corrigir-se este desequilíbrio haverá benefícios.

A hipótese testada foi que a administração de IL-1 Ra humano recombinante (Anakinra, Kinerets®), 100 mg/dia, via SC, durante 13 semanas melhora o controlo glicémico em diabéticos tipo 2. Tratou-se de um estudo randomizado, duplamente cego, com placebo, realizado em 2 centros clínicos (Steno Diabetes Center e Universidade de Zurique), que envolveu 70 doentes diabéticos tipo 2 recrutados entre Janeiro de 2004 e Março de 2005, randomizados para tratamento com IL-1 Ra ou placebo durante 13 semanas e seguidos durante 39 semanas. Os critérios de inclusão foram: idade > 20 anos, diabetes tipo 2 com duração superior a 3 meses, HbA1c > 7,5% e IMC > 27 Kg/m². Durante o estudo os doentes auto ministraram 100 mg IL-1Ra ou placebo diariamente, tendo sido instruídos para não alterar a dieta e as doses de medicação antidiabética habitual durante as 13 semanas de intervenção. Dos 70 doentes randomizados, 6 foram excluídos, 32 tratados com IL-1 Ra e 32 com placebo. No grupo intervenção verificou-se melhoria do controlo glicémico (DHbA1c = 0,54% às 13 sem, p=0,02) e

da função da célula β , sem modificação a nível de IMC e de sensibilidade à insulina. A terapêutica foi bem tolerada, não se tendo verificado diferenças significativas nos eventos adversos além da maior frequência (31%) de reacções locais no sítio da injeção.

Este estudo prova que a IL-1 é um mediador importante dos distúrbios glicémicos na diabetes tipo 2 por afectar a função da célula β e sugere que a inibição a longo prazo da acção da IL-1 pode preservar a função da célula β em doentes diabéticos tipo 2.

2. Hiperglicemia e mortalidade em doentes críticos.

Mercedes Falciglia, Universidade de Cincinnati, EUA

Está perfeitamente estabelecido que a hiperglicemia é comum em doentes hospitalizados. Nas enfermarias usuais de medicina e cirurgia a prevalência de hiperglicemia é de aproximadamente 40%. Nas unidades de cuidados intensivos há mais estudos e as estimativas de prevalência de hiperglicemia variam entre 29 a 100%. Esta variabilidade está relacionada com a forma como foi definida hiperglicemia: se usarmos uma definição mais estrita como um episódio de glicose > 110 mg/dl será 100%, se um episódio de glicose > 200 mg/dl será 31% e se utilizada uma glicose média > 145 mg/dl será 39%.

Este estudo avaliou 216775 doentes críticos admitidos consecutivamente pela primeira vez em 177 unidades de cuidados intensivos (UCIs) de diferentes tipos (cirúrgicas, médicas, cardíacas), em 73 centros hospitalares dos EUA, no período entre Setembro de 2002 e Março de 2005.

Nesta população a hiperglicemia associa-se a maior risco de mortalidade independentemente da gravidade da doença e esta relação é aparente a partir de um valor médio de glicose de 111mg/dl. A magnitude do risco de mortalidade pela hiperglicemia varia dependendo do diagnóstico de admissão, sendo mais elevado nos que são admitidos após eventos cardiovasculares, tais como enfarte do miocárdio, angina instável ou AVC. Um achado interessante foi que o risco de mortalidade associado à hiperglicemia nas UCIs é maior nos doentes que não são diabéticos quando comparados com os que têm diabetes.

3. Variantes comuns nos genes TCF7L2, KCNJ11 e PPARG predizem futura diabetes tipo 2 em 7000 indivíduos seguidos durante 22 anos no "Malmo Preventive Project" (MPP)

Valeriya Lyssenko, Universidade de Malmo, Suécia

O objectivo do estudo foi testar a capacidade de variantes comuns de genes que foram associados a diabetes em estudos de caso controlo, de predizer diabetes tipo 2 em

7000 indivíduos seguidos durante um período de 22 anos. De acordo com este estudo variantes comuns de três genes permitem prever o desenvolvimento de diabetes tipo 2. Cada um destes genes - TCF7L2, KCNJ11 e PPARG - têm variantes comuns que são preditores independentes de diabetes, cada um actuando de forma diferente para aumentar o risco de diabetes tipo 2.

Foram identificados quatro genes específicos que aumentam o risco individual de diabetes tipo 2: dois polimorfismos diferentes do gene TCF7L2 (os alelos T do TCF7L2 rs12255372 e rs7903146), os alelos K do KCNJ11 e o genótipo PPARG PP. Possuir-se mais do que um destes genes ainda aumenta mais o risco de diabetes tipo 2.

4. Efeitos do tratamento intensivo e convencional na função cognitiva doze anos após a conclusão do "Diabetes Control and Complications Trial" (DCCT)

Alan Jacobson, Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, EUA

O DCCT (1983-1993) foi um estudo multicêntrico randomizado, com um seguimento médio de 6,5 anos. O seu objectivo era determinar se o controlo glicémico previne ou atrasa as complicações da diabetes tendo-se verificado reduções substanciais no desenvolvimento e progressão das complicações microvasculares e da neuropatia periférica.

Logo após a sua conclusão, em 1994, iniciou-se um estudo de seguimento observacional da população do DCCT, designado de EDIC ("Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications") com fim previsto em 2016. Mais de 90% dos doentes têm participado anualmente e actualmente temos dados de 12 anos. Já permitiu demonstrar que a progressão de retinopatia, nefropatia e neuropatia é reduzida pelo prévio tratamento intensivo, mesmo 10 anos após o fim do DCCT. Recentemente demonstrou-se também redução dos eventos cardiovasculares.

Quando foi iniciado o DCCT havia sérias preocupações quanto ao aumento antecipado de episódios hipoglicémicos graves e a sua repercussão em termos cognitivos. Por isso durante o estudo houve avaliações periódicas da função cognitiva para determinar a segurança do tratamento intensivo e o impacto de hipoglicemias graves. No grupo tratado intensivamente verificou-se um risco três vezes maior de hipoglicemia, mas no final do estudo não se verificaram diferenças cognitivas entre os doentes tratados de forma intensiva ou convencional. Contudo há que notar que o período de seguimento foi curto (6,5 anos), a população do estudo era relativamente jovem e o número de hipoglicemias graves relativamente pequeno.

Existem ainda questões específicas relativas aos efeitos de hipoglicemias graves repetidas na estrutura do cérebro e na função cognitiva e, recentemente, tem sido sugerido que a hiperglicemia crónica pode causar reduções modestas no desempenho cognitivo (Brands. Diabetes Care 28: 726,

2005) e à diminuição da densidade da matéria cinzenta (Musen. Diabetes 55:326, 2006).

Os resultados do EDIC apoiam fortemente os benefícios do tratamento intensivo da diabetes, mas uma vez que ainda há preocupações acerca da segurança, foi repetida a avaliação cognitiva durante o EDIC, 12 anos após a conclusão do DCCT, ou seja em média 18 anos (15 a 21) após a avaliação efectuada à entrada do DCCT. Para serem possíveis comparações utilizou-se a mesma bateria de testes organizada em 8 domínios cognitivos. Os investigadores pretendiam avaliar se as hipoglicemias graves e recorrentes durante o DCCT e EDIC influenciaram alterações da função cognitiva e se o nível de controlo glicémico, definido pela hemoglobina A1c, durante os dois estudos teve influência no desempenho cognitivo. As conclusões após 18 anos de seguimento, são de que, quer no grupo intensivo quer no grupo convencional, a exposição a hipoglicemias graves não teve qualquer influência na função cognitiva em nenhum dos oito domínios estudados. Contudo, níveis mais elevados de hemoglobina A1c associam-se a reduções muito modestas na velocidade motora e eficiência psico-motora, sem qualquer repercussão nos restantes domínios. As alterações destes dois domínios são consistentes com a literatura emergente acerca dos efeitos da hiperglicemia persistente na lentificação mental e motora.

5. Redução do peso e factores de risco cardiovascular em indivíduos com diabetes tipo 2: resultados de 1 ano do estudo "Look AHEAD" (Action for Health in Diabetes)

F. Xavier Pi-Sunyer, Joslin Diabetes Center

Este estudo pretende avaliar se a morbilidade e mortalidade cardiovascular em doentes obesos com diabetes tipo 2 pode ser reduzida através de um programa intensivo de modificação do estilo de vida com perda de peso e actividade física acrescida.

Foram randomizados mais de 5100 doentes para receber o programa intensivo ou o tratamento usual, consistindo em suporte e educação do doente diabético. O objectivo de perda de peso foi uma redução de 10% do peso basal, conseguido através de restrição calórica (de 1200 a 1800 calorias, de acordo com o peso do indivíduo). O objectivo de actividade física foi o aumento gradual da marcha até atingir 175 minutos/semana ou os 10000 passos/dia.

Ao fim de um ano os resultados do grupo intervenção mostram perdas de peso clinicamente significativas (8,3% vs 0,4%), associadas a um melhor controlo glicémico e dos factores de risco cardiovascular além de uma redução da medicação usual.

Será necessário manter a intervenção e o seguimento para determinar se estas alterações serão sustentadas e se irão reduzir futuros eventos cardiovasculares.