

10º Congresso Mundial de Diabetes Uma Visão Global da Epidemia

P. Carneiro Melo

Em Dezembro a Cidade do Cabo, na África do Sul, recebeu o 10º Congresso Mundial de Diabetes, iniciativa organizada pela International Diabetes Federation - IDF. Trata-se de uma reunião com características muito próprias, que une todos os continentes, e onde, para além da vertente científica inerente a estes encontros, podemos encontrar um caleidoscópio de culturas e as dificuldades que sentem na forma como vivem a Diabetes.

Esta reunião promovida pela IDF mostra-nos uma outra realidade da diabetes, a diabetes sentida na primeira pessoa nos subúrbios da Bangalore ou na baixa de Nairobi. É a diabetes multiétnica, em que o folclore nos faz sentir mais próximos de uma realidade mundial, de uma verdadeira espada de Damocles que pende sobre os países em desenvolvimento. Sentimo-lo em Portugal e sabemos o que significa mas ainda não interiorizamos o potencial devastador da diabetes na sociedade.

Um dos focos deste congresso foi a progressão epidémica da Diabetes, que ameaça a maioria dos países, mas que se fará sentir nesta sobretudo nos países em desenvolvimento. Como afirmam os responsáveis da IDF, estamos perante um grave problema pois a epidemia de diabetes está fora de controlo. Dados recentemente publicados no Atlas da Diabetes mostram que a doença afecta agora cerca de 246 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo que 46% dos afectados têm idades entre os 40 e os 59 anos. Reconhece-se hoje que os estudos anteriores, mesmo os mais pessimistas, subestimaram a dimensão do problema e calcula-se que se não forem tomadas medidas eficazes a tempo, esta cifra elevar-se-á para 380 milhões em 2 décadas.

Actualmente a diabetes, e sobretudo a diabetes tipo 2, afecta 5,9% da população adulta a nível mundial, sendo que quase 80% se encontra nos países em desenvolvimento. As taxas mais elevadas encontram-se no Mediterrâneo oriental (9,2% da população adulta) e na América do Norte (8,4%). Em termos absolutos destacam-se os 67 milhões de pessoas afectadas no Pacífico Ocidental e os 53 milhões na Europa, mas em termos de países a Índia surge à cabeça com 40,9 milhões e a China com 39,8 milhões, a que se seguem os EUA e a Rússia.

O FUTURO É DAS CRIANÇAS

Não há dúvidas que a adopção de um estilo de vida mais sedentário num ambiente de excesso alimentar tem sido um dos principais responsáveis pela progressão desta epidemia. A progressão da diabetes sente-se no sofrimento humano causado pela sua morbilidade e mortalidade, mas também, e

cada vez mais, na evolução económica das populações. Segundo a IDF, a diabetes representa um elevadíssimo fardo no sistema de saúde de qualquer país, mas é particularmente evidente nos países em desenvolvimento, onde a sociedade se vê coarctada na sua melhoria de vida global, e onde os doentes e famílias sofrem pela falta de recursos que lhes permitam enfrentar a situação.

Mais de 80% dos gastos médicos com a diabetes são efectuados pelos países mais ricos; verifica-se mesmo que os Estados Unidos, onde vive 8% da população mundial de diabetes, são responsáveis por mais de 50% dos gastos, a Europa contabiliza 25% ficando o resto para os outros países industrializados - como a Austrália e Japão.

Um dos factos oficializados nesta reunião mundial foi o crescente diagnóstico de Diabetes tipo 2 entre as crianças e adolescentes. Cada vez mais crianças e adolescentes, geralmente obesos, surgem com critérios de diabetes tipo 2 reflectindo a distorção sociometabólica que estamos a assistir. Segundo a IDF diagnostica-se diabetes tipo 2 em cerca de 70 mil crianças por ano. Os números desta organização apontam para que, a nível mundial 440 mil crianças com idade inferior a 14 anos tenham diabetes tipo 1, enquanto a diabetes tipo 2 cresce, sobretudo entre alguns grupos populacionais. A diabetes é uma das mais comuns doenças crónicas entre a população infantil e quando este diagnóstico se faz em idades muito jovens o risco de desenvolvimento de complicações ao longo da vida aumenta significativamente. Reflectindo a preocupação crescente com as crianças, a IDF declarou 2007 como o ano da criança, pelo que o Dia Mundial da Diabetes - 14 de Novembro - será centrado nestas faixas etárias.

DIRECTRIZES ACTUALIZADAS

Um dos pontos altos da reunião foi a apresentação conjunta, da IDF e da Organização Mundial de Saúde, das directrizes actualizadas para a definição, diagnóstico e classificação da diabetes, assim como dos estádios intermédios de hiperglicemia.

Desde 1965 que a OMS tem publicado orientações nesta área, as últimas das quais - *Guidelines for the Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications* - tinham sido publicadas em 1999. Atendendo a que, neste intervalo, surgiram novos dados relevantes, impunha-se uma reanálise dos elementos disponíveis; refirase a propósito que desde 2003 a *American Diabetes Association* tinha proposto a redução do limiar de Anomalia da Glicemia em Jejum para 100 mg/dl (em vez dos anteriores 110 mg/dl)

Como resultado temos que, na opinião conjunta da IDF e da

OMS não há informação adicional que sustente benefício significativo com uma redução dos limiares, pelo que estes devem permanecer tal como estão, com o diagnóstico de diabetes para valores em jejum iguais ou superiores a 126 mg/dl e o ponto de corte da AGJ mantendo-se em 110 mg/dl. Outro dos motivos apontados para a manutenção dos valores foi a pressão que seria exercida sobre os sistemas de saúde caso se verificasse um abaixamento dos limiares.

Esta reunião constituiu também a oportunidade para a passagem da liderança da IDF. O Prof. Martin Silink (Professor de Endocrinologia Pediátrica na Universidade de Sydney e no Children's Hospital, Westmead, Sydney, Austrália) tornou-se no presidente da International Diabetes Federation recebendo o testemunho das mãos do Prof. Pierre Lefèbvre (Universidade de Liège - Bélgica). O especialista australiano assumiu a liderança para os próximos 3 anos, a qual passará em 2009 para o Prof. Jean-Claude Mbanya (Professor de Endocrinologia na Faculdade de Medicina e Ciências Biomédicas da Universidade de Yaoundé I, Camarões).

A VIA DAS INCRETINAS

A manipulação das incretinas - *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) e *gastric inhibitory polypeptide* (GIP) - assume-se hoje como uma das principais linhas de desenvolvimento da farmacoterapia da diabetes, dirigindo-se a uma vertente metabólica virtualmente não explorada até há poucos anos atrás.

Um dos intervenientes nesta reunião da IDF, o Prof. Michael Nauck (Diabeteszentrum Bad Lauterberg, Alemanha) abordou os mimetizadores/análogos das incretinas e os inibidores da dipeptidil-peptidase IV (DPP-IV). Sabemos hoje que o GLP-1 estimula a secreção de insulina glicose-dependente, suprimindo a secreção de glucagon, reduzindo o apetite e a ingestão alimentar, atrasando o esvaziamento gástrico; para além disto parece exibir efeitos tróficos nas células beta.

Infelizmente a semivida do GLP-1 é muito curta, o que inviabiliza a sua aplicação prática directa; o responsável pela rápida degradação desta molécula é a DPP-IV. Isto levou a que a investigação tentasse encontrar alternativas, originando o desenvolvimento dos análogos do GLP-1. Dadas as características peptídicas destas moléculas, a sua via de administração terá de ser sob a forma injectável, apresentando como principais vantagens face à insulina a facilidade de determinação da dose (não necessitam de ajuste como a insulina), a virtual ausência de hipoglicemias dado serem reguladas pelos níveis glicémicos, e ainda o facto de promoverem alguma perda de peso. Estas novas moléculas parecem particularmente interessantes para responder às situações de falência dos antidiabéticos orais, proporcionando uma alternativa à insulina que permite reduções de HbA1c até 2%.

Por outro lado, é também com expectativa que explora a via da inibição enzimática, aumentando o período de actividade do GLP-1. Os inibidores da DPP-IV são moléculas passíveis de administração por via oral, e permitem um bloqueio que

ronda os 80 a 90 por cento. Obtém-se, assim, um marcado aumento da acção do GLP-1 endógeno e uma melhoria do controlo glicémico objectivada numa redução da HbA1c semelhante à alcançada com outros antidiabéticos orais mas com a inegável vantagem da ausência de hipoglicemias.

ADOPT

Um dos estudos mais aguardados neste congresso era o ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*). Neste trabalho foram avaliados prospectivamente, ao longo de cinco anos o efeito da rosiglitazona comparativamente com a metformina e a glibenclamida na progressão da diabetes tipo 2 - cada grupo tinha cerca de 1500 doentes. O objectivo era o de determinar se, comparativamente aos dois outros fármacos, a rosiglitazona se associava a um maior controlo glicémico num período mediano de tratamento de 4 anos.

Verificou-se que a rosiglitazona proporcionou controlo glicémico sustentado e aumentou o período até à situação de falência do tratamento, definida como glicemias em jejum superiores a 180 mg/dl. A terapêutica com esta tiazolidinediona associou-se a uma redução em 32% do risco de falência do tratamento em comparação com a metformina ($p < 0.001$) e de 63% em comparação com a glibenclamida ($p < 0.001$). Estes dados foram reforçados pela redução do aumento da HbA1c e pelo aumento do tempo até as glicemias em jejum atingirem níveis superiores a 140 mg/dl em doentes que no início do estudo estavam abaixo deste limiar.

Infelizmente, observou-se no grupo da rosiglitazona um maior aumento de peso (cerca de 5 kg), e de edema, no grupo da metformina foram mais comuns as perturbações gastro-intestinais, enquanto o grupo da sulfonilureia registou, sem surpresas, maior incidência de hipoglicemias. Sendo certo que estamos perante dados favoráveis, a metformina persiste na linha da frente da abordagem farmacológica da diabetes tipo 2. Refira-se a propósito que o estudo de referência nesta área, o UKPDS, tinha revelado que, independentemente da modalidade de tratamento seleccionada, a diabetes progredia inexoravelmente, com gradual aumento da HbA1c.

Como nota adicional do ADOPT é de registar um dado inesperado: a maior incidência de fracturas dos membros superiores e pés (mas não da anca ou vertebrais) nos doentes sob tratamento com rosiglitazona.

SERENADE

Um outro estudo, designado por SERENADE, mostrou que o tratamento com o inibidor dos receptores canabinóides de tipo 1 (CBI) rimonabant, proporciona melhorias significativas no controlo da glicemia e do peso, bem como de outros factores de risco, tais como os níveis de colesterol HDL e triglicéridos, em comparação com os doentes tratados com placebo.

O SERENADE (*Study Evaluating Rimonabant Efficacy in drug-Naive Diabetic Patients*), apresentado pelo Dr. Julio Rosens- tock (Southwestern Medical School - Universidade do Texas, Dallas, EUA), foi um estudo multicêntrico, aleatório, em dupla ocultação, controlado por placebo, realizado em gru- pos paralelos, que comparou rimonabant 20 mg uma vez por dia com placebo, em termos de melhoria do controlo da glicemia (indicada pelo nível de HbA1c) em doentes com dia- betes tipo 2 não tratados e não adequadamente controlados apenas por dieta durante um período de seis meses. O estu- do foi conduzido em 278 doentes em 56 centros de estudo nos EUA, Alemanha, Argentina, Chile, Hungria, Polónia e Holanda.

No estudo, os doentes com diabetes tipo 2 não tratados a receber rimonabant 20 mg/dia durante seis meses obtiveram uma diminuição dos níveis de HbA1c de 0,8 (inicial de 7,9%), enquanto o grupo placebo registou 0,3% ($p=0,002$). Nos doentes com níveis de HbA1c iniciais iguais ou superiores a 8,5%, houve uma diminuição de 1,9% no grupo do rimonab- ant mas só de 0,7% no grupo do placebo ($p<0,0009$). Mais de metade dos doentes do grupo do rimonabant atingiram um nível de HbA1c inferior a 7%.

Para além disto, as melhorias observadas no controlo da glicemia com rimonabant foram acompanhadas de reduções

significativas e clinicamente importantes do peso corporal: 6,7 kg, *versus* 2,7 kg com placebo ($p<0,0001$). Nos doentes do grupo do rimonabant verificou-se uma diminuição do perímetro abdominal em 6,1 cm (2,4 cm no grupo do place- bo ($p<0,0001$)); o nível das HDL aumentou em 10,1% (3,2% no grupo do placebo ($p<0,0001$)), enquanto os níveis de triglicérideos diminuíram em 16,3% (aumento de 4,4% no grupo do placebo ($p=0,0031$)). Registou-se ainda uma tendência para a redução da TA no grupo do rimonabant 20 mg e as glicemias em jejum diminuíram 16,2 mg/dL no grupo do rimonabant 20 mg (aumento de 1,8 mg/dL no grupo do placebo ($p=0,0012$)). Curiosamente os níveis de adiponecti- na, aumentaram 1,6 $\mu\text{g/mL}$ com o rimonabant 20 mg e diminuíram 0,2 $\mu\text{g/mL}$ no grupo do placebo ($p=0,0001$). Importa registar que aproximadamente 57% das melhorias dos níveis de HbA1c ($p<0,001$) foram independentes da perda de peso alcançada, sugerindo um efeito directo do rimonabant.

Os efeitos secundários mais comuns observados nos grupos do placebo e do rimonabant 20 mg no âmbito do estudo SERENADE incluíram tonturas e náuseas, e a taxa de even- tos adversos graves foi de 3,6% nos doentes do grupo do placebo *versus* 6,5% nos doentes do grupo do rimonabant 20 mg.

Normas de Publicação/Instructions to the Authors

A "Revista Portuguesa de Diabetes" publica artigos originais, artigos de revisão e casos clínicos sobre todos os temas da Diabetologia.

Os artigos originais submetidos para publicação devem ser preparados de acordo com os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals - Updated 2004" elaborados pelo "International Committee of Medical Journal Editors". Os artigos aceites para publicação passarão a ser propriedade da Sociedade Portuguesa de Diabetologia não podendo ser reproduzidos, no seu todo ou em parte, sem autorização do Corpo Editorial da Revista. A aceitação dos originais enviados para publicação será feita após apreciação por membros do Conselho Científico cujos pareceres serão sempre comunicados aos autores; estes disporão de um período de seis semanas para efectuar as eventuais modificações propostas. Os artigos originais recebidos que não estejam de acordo com as normas definidas serão devolvidos aos autores sem serem apreciados pelo Conselho Científico.

Normas Gerais

Os artigos originais, em Português ou Inglês, devem ser enviados, acompanhados da declaração de originalidade e da cedência dos direitos de propriedade, em suporte electrónico (disquete ou CD) e acompanhados de 3 cópias impressas para: "Revista Portuguesa de Diabetes" (morada). Devem ser preparados, segundo a seguinte ordem, iniciando-se cada item numa página sepa- rada: 1. Página do título 2. Resumo 3. Introdução 4. Material e Métodos 5. Resultados 6. Discussão 7. Bibliografia 8. Legendas 9. Figuras 10. Quadros.

Todas as páginas devem ser numeradas no canto superior direito. A numeração das referências bibliográficas, tabelas e quadros deve ser feita pela ordem de aparecimento no texto.

1. Página do Título

Deve conter:

1. Título - Deve ser conciso, não conter abreviaturas e não ultrapassar os 120 caracteres. Poderá englobar um subtítulo com um máximo de 45 caracteres.
2. Autores - A identificação dos autores deve ser feita com a(s) inicial(is) do(s) primeiro(s) nome(s) e com o apelido. Deverá ser feita a identificação completa do serviço, departamento ou instituição onde o trabalho foi rea-lizado.
3. Patrocínios - Deverão ser referidas todas as entidades que patrocinaram o trabalho.
4. Correspondência - Referir o nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor a quem deve ser enviada a correspondência.

2. Resumo

Os resumos são redigidos em Português e Inglês, não devendo ultrapassar as 200 palavras no caso dos artigos originais e as 120 se se tratar de um caso clínico. Devem ser organizados segundo os seguintes itens: Introdução, Objectivos, Material e Métodos, Resultados e Conclusões. Não devem conter abreviações, referências ou notas em rodapé.

3. Texto

Não deve ultrapassar as 12 páginas nos artigos originais e as 6 páginas nos casos clínicos. Deve incluir referência a aprovação da Comissão de Ética da Instituição e aos métodos estatísticos uti- lizados. Todos os fármacos devem ser referidos pelo seu nome genérico, sendo eventuais referências a nomes comerciais, acompanhadas do nome, cidade e país do fabricante, feitas em rodapé. As abreviaturas, que são desaconselhadas, devem ser especificadas na sua primeira utilização. Os parâmetros utilizados devem ser expressos em Unidades Internacionais, com indicação dos

valores normais. A identificação das figuras deverá ser feita em numeração árabe, e a dos quadros em numeração romana.

4. Bibliografia

Deve ser referenciada em numeração árabe, por ordem de aparecimento no texto.

Nos artigos originais ou de revisão não há limite pré-estabelecido de referências.

Nos casos clínicos não devem ultrapassar as 15. As referências de comunicações pessoais e de dados não publicados serão feitas directamente no texto, não sendo numeradas. Deverão ser feitas utilizando as abreviaturas do Index Medicus.

Revistas: relação de todos os autores se não ultrapassar os seis ou dos seis primeiros seguido de et al, título do artigo e identificação da revista (nome, ano, volume e páginas). Exemplo: Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez R, et al. Type 2 dia- betes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. J Pediatr. 2000; 136: 664-72.

Livros: nome do(s) autor(es) ou editor(es) (seguido de ", editor" no caso dos editores), título, nº da edição, cidade e nome da editora, ano de publicação. Exemplo: Ganz M, editor. Prevention of Type 2 Diabetes. First edition. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2005. Artigos ou capítulos em livro: Nome(s) e iniciais do(s) autor(es) do artigo (ou capítulo); título ou número do artigo ou capítulo, nomes e iniciais dos editores, título do livro, cidade e nome da casa editora, número de edição, ano de publicação, primeira e última páginas do artigo. Exemplo: Zimmet P, Cameron A, Shaw J. The Diabetic Epidemic: Genes and Environment Clashing. In: Ganz M, editor. Prevention of Type 2 Diabetes. First edition. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2005. p. 3-13.

5. Legendas

Devem ser dactilografadas a dois espaços em folhas separadas e numeradas em sequência. As legendas devem ser numeradas em algarismos árabes pela sequência da citação no texto, e fornecerem a informação suficiente para permitir a interpretação da figura sem necessidade de consulta do texto.

6. Figuras

Todas as figuras e fotografias devem ser enviadas em triplicado. A sua identificação será feita através do número e do título da figura e das iniciais do primeiro autor escritos num autocolante colocado no verso, que deverá ainda conter sinalização clara da sua parte superior. As letras e símbolos que apareçam nas figuras não poderão ser manuscritas (utilizar de preferência símbo- los/letras decalçadas), devendo ser legíveis após eventual diminuição das dimensões da figura. O número máximo de figuras e quadros será de 8 para os artigos originais e de 5 para os casos clínicos. As fotografias a cores devem ser enviadas impressas em papel; em alternativa, poderão ser envia- das em suporte electrónico, desde que digitalizadas em alta definição.

7. Quadros

Devem ser enviados em folhas separadas, dactilografados a 2 espaços, identificados com o número de aparecimento no texto (algarismos romanos) e com um título informativo na parte superior. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas (abreviaturas, significa- do estatístico, etc).

8. Revisão

As provas tipográficas serão revistas pelos autores. Será claramente especificado o prazo para devolução das provas revistas. O não cumprimento do prazo implica a aceitação pelos autores da revisão das provas efectuada pelos serviços da Revista.