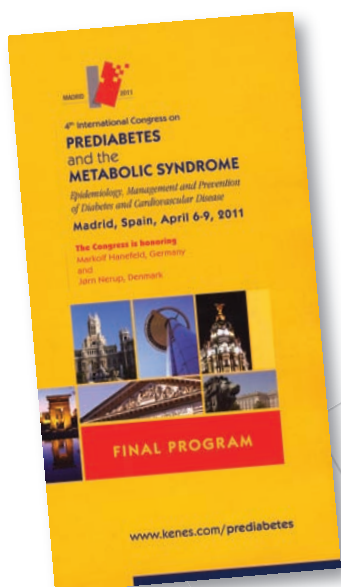


## Ecoss do “4th International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome” – Parte II\*

C. Pina e Brito, R. Duarte

Realizou-se entre 6 e 9 de Abril passado, em Madrid, o “4th International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome”. Neste artigo apresentam-se os resumos das principais conferências dos dias 8 e 9/4, incluindo os temas “Diabetes e Síndrome Metabólica – Patologias Relacionadas”, “Alterando o Mensageiro – Tomando Como Alvo a Fisiologia da Insulina”, “Tratar a Dislipidemia Previne as Consequências da Diabetes?”, “Glicemia, A1c & Complicações Cardiovasculares”, “Novos Alvos para o Controlo da Glicemia e da Obesidade”, “Abordagem Estado da Arte para Prevenção da DCV nos Indivíduos com Pré-diabetes/Diabetes” e “O Risco CV na Diabetes, ao Longo da Vida”.



### SESSÃO PARALELA: DIABETES E SÍNDROME METABÓLICA – PATOLOGIAS RELACIONADAS

#### De Que Forma a Apneia do Sono se Relaciona com a Diabetes e a Síndrome Metabólica?

#### *How is Sleep Apnea Related to Diabetes and the Metabolic Syndrome?*

J. Wilding

Obesity & Endocrinology, University of Liverpool, Liverpool, UK

A apneia obstrutiva do sono (AOS) afecta até 4% da população adulta, em particular a do sexo masculino. Caracteriza-se por episódios repetidos de obstrução das vias aéreas superiores durante o sono, causando hipóxia episódica segui-

da de despertar breve, o que resulta em má qualidade do sono e sonolência durante o dia. É de há muito reconhecido que a AOS é mais comum nas pessoas obesas, por isso não é surpreendente que nas pessoas com AOS exista maior probabilidade de presença de co-morbidades como diabetes, dislipidemia e hipertensão arterial (*versus* pessoas sem AOS). Estudos recentes mostraram que essas consequências metabólicas da obesidade têm mais do dobro da probabilidade de se encontrarem presentes nas pessoas com AOS, mesmo após controlo da adiposidade; a prevalência total de síndrome metabólica nas pessoas com AOS, moderada a grave, é de cerca de 80%. Do mesmo modo, a AOS é muito comum nas pessoas com diabetes: nos estudos efectuados na comunidade a sua prevalência chega a atingir 23%, sendo mais elevada na população diabética obesa seguida na clínica. É provável que a AOS seja mediada por vários mecanismos, incluindo activação simpático-suprarrenal (em consequência dos despertares repetidos), efeitos metabólicos da hipóxia e vias inflamatórias. A AOS e as suas consequências metabólicas são combatidas pela perda de peso, mas muitos doentes acham difícil perder peso. A ventilação com pressão positiva contínua (acrónimo inglês CPAP) trata a obstrução das vias aéreas, alivia a sonolência diurna e demonstrou reduzir a pressão arterial. Evidências emergentes sugerem (com a CPAP) uma melhoria possível de outras patologias metabólicas, como a diabetes, mas são necessários mais estudos clínicos para confirmar um benefício claro.

#### Implicações Fisiológicas e Terapêuticas da Associação Entre Diabetes e Doença Psiquiátrica *Physiologic and Therapeutic Implications of the Association Between Diabetes and Psychiatric Disease*

J. Newcomer

Psychiatry, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA

Os indivíduos com perturbações mentais *major* encontram-se em risco aumentado de morte prematura, com 25 a 30 potenciais anos de vida perdidos, comparativamente à população geral. Nestes indivíduos a principal causa de morte é a doença coronária prematura, com contribuições adicionais importantes de patologias relacionadas ou condicionadoras de risco equivalente (tais como doença cerebrovascular e diabetes *mellitus*).

Nesta população (indivíduos com perturbações mentais *major*) é comum a presença de factores de risco cardiometabólicos.

\* Tradução: Carlos Pina e Brito (Médico. Membro do GIC de Stress Psicossocial da Fundação Portuguesa de Cardiologia). Revisão científica: Rui Duarte (Médico Internista/Diabetologista da Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal).

bólico, incluindo excesso de peso, obesidade, dislipidemia, hiperglicemia, hipertensão arterial e tabagismo, relacionados de forma fraca com a patologia psiquiátrica e de forma forte com factores externos, tais como efeitos secundários da medicação, redução do “status” sócio-económico e redução das medidas de prevenção primária e secundária. Uma série de evidências indicam que os fármacos antipsicóticos e os fármacos antidepressivos podem aumentar o risco para diabetes. Os efeitos secundários específicos dessas medicações têm sido bem caracterizados, especialmente no caso dos antipsicóticos; incluem aumento do peso, da adiposidade, da glicemia e dislipidemia, de forma variável consoante o fármaco em questão. Várias organizações médicas emitiram recomendações para a monitorização metabólica dos doentes psiquiátricos em geral ou dos doentes psiquiátricos em tratamento com antipsicóticos.

Infelizmente, evidências recentes indicam níveis baixos generalizados de rastreio e de monitorização desta população, quer antes, quer após a emissão das referidas recomendações.

Em resumo, até à data os dados disponíveis apontam no sentido de um potencial risco cardiometabólico relacionado com a farmacoterapia psiquiátrica, numa população que já se encontrava previamente em risco, e com oportunidades perdidas de prevenção primária e secundária. Em termos de Saúde Pública, a atenção está agora focada na redução do risco cardiometabólico relacionado com a farmacoterapia psiquiátrica e na melhoria do rastreio metabólico e da qualidade geral dos cuidados médicos nas pessoas com perturbações mentais *major* que necessitem de farmacoterapia.

### **Relações Osso-Pâncreas: O Papel da Vitamina D na Diabetes e na Síndrome Metabólica** **Bone-Pancreas Connection: The Role of Vitamin D in Diabetes and the Metabolic Syndrome**

A. Pittas

Tufts Medical Center, Boston, MA, USA

A mais bem conhecida função da vitamina D é a manutenção da homeostase do cálcio e do fósforo e a promoção da saúde do osso. Todavia, existem evidências que sugerem que um nível óptimo da vitamina D poderá também ser importante relativamente a uma variedade de áreas não relativas ao esqueleto, incluindo patologias cardiometabólicas (diabetes tipo 2, hipertensão arterial ou doença cardiovascular). Estudos transversais mostraram, de forma consistente, associações entre níveis baixos de vitamina D e patologias cardiometabólicas. Na maioria dos estudos longitudinais, níveis baixos de vitamina D associaram-se a um risco aumentado de incidência de hipertensão arterial, diabetes tipo 2 e doença cardiovascular, mas a força dessas associações foi menor do que a evidenciada nos estudos transversais. Nalguns estudos de intervenção, parece existir um pequeno efeito, a nível da pressão arterial, da suplementação com vitamina D; outros estudos mostraram que a suplementação com vitamina D pode alterar a fisiopatologia da diabetes tipo 2.

Não existe evidência (de estudos clínicos) de que a suplementação com vitamina D seja benéfica na prevenção da doença cardiovascular. A vitamina D constitui um novo elemento promissor na prevenção e tratamento da patologia cardiometabólica; contudo, dado que constitui um excelente marcador do estado geral de saúde, os resultados positivos reportados em estudos de observação e em análises “post-hoc” (de estudos) poderão reflectir outros factores. Em consequência, a hipótese de que a vitamina D poderá modificar a patologia cardiometabólica precisa de ser confirmada em estudos especificamente desenhados para esse efeito.

### **SESSÃO PARALELA: ALTERAR O MENSAGEIRO – TOMAR COMO ALVO A FISILOGIA DA INSULINA**

#### **Alterações do Metabolismo Energético e da Sensibilidade à Insulina na Patogénese da Diabetes Tipo 2** **Alterations of Energy Metabolism and Insulin Sensitivity in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes**

M. Roden

German Diabetes Center, Department of Metabolic Diseases, Heinrich-Heine University, Dusseldorf, Germany

Na diabetes tipo 2 e na diabetes tipo 1 moderadamente controlada, a diminuição da sensibilidade à insulina, ou seja, a resistência à insulina, é frequente, sendo-o também nos parentes não diabéticos dos diabéticos tipo 2, nas mulheres obesas e nas mulheres com história de diabetes gestacional. Provavelmente, factores hereditários e genéticos contribuem para a resistência à insulina aumentando as concentrações de metabolitos (gluco/lipotoxicidade), estimulando vias inflamatórias ou interferindo com a função das mitocôndrias. Todavia, nos seres humanos o funcionamento desses mecanismos ainda não está clarificado. Utilizando a espectroscopia de ressonância magnética multinuclear avaliamos o metabolismo da glicose, o conteúdo lipídico e a função mitocondrial (fluxo da sintetase do ATP = fATP). No músculo em repouso, a sensibilidade à insulina correlaciona-se de forma inversa com o conteúdo lipídico e de forma positiva com a capacidade oxidativa e o fATP. Todavia, o fATP em repouso não se encontra necessariamente reduzido nos parentes das pessoas com diabetes tipo 2, na diabetes tipo 1 ou nas mulheres com história de diabetes gestacional. O fATP estimulado pela insulina é mais baixo na diabetes manifesta e relaciona-se, de forma inversa, com os ácidos gordos livres circulantes (acrónimo inglês FFA) e o conteúdo gordo do fígado.

A resistência à insulina induzida pelos FFA inicia-se antes de quaisquer alterações do fATP muscular e do conteúdo gordo. Observamos que, na diabetes tipo 2 e nas mulheres com história de diabetes gestacional, a gordura hepática constitui um melhor factor de previsão de resistência à insulina do que o conteúdo gordo do músculo. As pessoas com diabetes tipo 2 evidenciam também concentrações intra-hepáticas mais baixas de ATP e menor fATP hepático, também associadas a resistência à insulina. Em conclusão, nos seres huma-

nos em risco de diabetes ou com diabetes manifesta, a função mitocondrial em repouso não se encontra, de uma forma geral, reduzida. Um metabolismo energético hepático anormal pode promover fígado gordo e resistência à insulina. Em paralelo, uma disponibilidade aumentada dos lípidos poderá causar resistência periférica à insulina e resultar, subsequentemente, numa função mitocondrial muscular anormal. Em consequência, um maior fluxo e armazenamento de lípidos continuam a constituir factores centrais na patogénese e no tratamento da diabetes.

### **Poderão as Modificações Epigenéticas Influenciar a Sensibilidade do Músculo Esquelético à Insulina nos Doentes Diabéticos Tipo 2?** **Can Epigenetic Modifications Influence Skeletal Muscle Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetic Patients?**

A. Krook

*Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden*

O músculo esquelético é um importante local de captação da glicose mediada pela insulina e as manifestações da diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) são precedidas de alterações neste tecido-alvo da insulina. A nossa hipótese é de que a activação das vias de transporte da glicose no músculo esquelético, independentes da insulina, poderá ultrapassar as alterações patológicas da homeostase glicémica associadas com a DMT2. O exercício físico/contração muscular promove um aumento do transporte da glicose, independente da insulina, e essa via poderá ultrapassar a sinalização deficiente da insulina.

Até à data, são em grande parte desconhecidas as moléculas de sinalização que governam o metabolismo da glicose. Por via da metilação do ADN, modificações epigenéticas estarão implicadas na doença metabólica e poderão mediar efeitos de factores ambientais que influenciam as respostas metabólicas.

Utilizando a “whole-genome promoter methylation analysis” do músculo esquelético, em indivíduos normoglicémicos e indivíduos com DMT2, identificámos hipermetilação do “Peroxisome Proliferator-Activated-Receptor  $\gamma$  Coactivator-1 $\alpha$ ” (PGC-1 $\alpha$ ) nos segundos. Os níveis de metilação correlacionavam-se de forma negativa com o PGC-1 $\alpha$  mRNA e o ADN mitocondrial (mtDNA). O sequenciamento com bissulfito revelou que os nucleótidos não-CpG eram responsáveis pela maior proporção de metilação da citosina do promotor do PGC-1 $\alpha$ . A metilação não CpG aumentava, de forma aguda, nos miotubos humanos após exposição a factor de necrose tumoral ou ácidos gordos livres, mas não a insulina ou glicose. O silenciamento selectivo da ADN metiltransferase 3B (DNMT3B), mas não da DNMT1 ou DNMT3A, impedia a metilação não-CpG induzida pelo palmitato e diminuía o mtADN e o PGC-1 $\alpha$  mRNA.

Relativamente aos indivíduos com DMT2, fornecemos evidência de uma hipermetilação PGC-1 $\alpha$ , concomitante com uma redução do conteúdo mitocondrial, e uma ligação da

DNMT3B à metilação não-CpG do promotor PGC-1 induzida pelos ácidos gordos livres.

A identificação de mecanismos moleculares que controlam a sensibilidade à insulina estarão na base de futuras estratégias de desenvolvimento de intervenções farmacológicas e fisiológicas visando melhorar a homeostase da glicemia.

### **SESSÃO PARALELA: TRATAR A DISLIPIDEMIA PREVINE AS CONSEQUÊNCIAS DA DIABETES?**

#### **Benefícios Terapêuticos de Aumentar o C-HDL** **Therapeutic Benefits of Targeting HDL-raising**

P. Barter

*The Heart Research Institute, Sydney, NSW, Australia*

A diabetes tipo 2 é um factor de risco *major* de desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica. Um factor que contribui para esse risco é a dislipidemia associada, caracterizada por hipertrigliceridemia e C-HDL baixo.

As HDL têm várias propriedades, incluindo o potencial para inibir a aterosclerose nas pessoas com diabetes. As HDL parecem também ter propriedades anti-diabéticas: aumentam a captação da glicose pelo músculo esquelético e estimulam a síntese e secreção de insulina pelas células beta do pâncreas. Para além disso, em pessoas com deficiência genética de CETP, o C-HDL elevado associa-se a níveis diminuídos de glicemia. A possibilidade de que intervenções que inibam a CETP possam melhorar o controlo glicémico é actualmente suportada por uma análise “post-hoc” de doentes diabéticos tratados com torcetrapib no estudo ILLUMINATE. Apesar de, nesse estudo, o torcetrapib ter sido responsável por um aumento da mortalidade e dos eventos cardiovasculares, possivelmente em consequência de efeitos do fármaco não relacionados com a inibição da CETP, o tratamento com este melhorou significativamente o controlo glicémico nos 6.661 doentes diabéticos incluídos – levando a redução significativa da glicemia, da HbA1C, da insulinemia e da HOMA-IR. Quando esses efeitos do torcetrapib foram ajustados, relativamente ao aumento do C-HDL, o significado estatístico foi atenuado, e no caso da insulinemia deixou de existir, sugerindo que o aumento do C-HDL poderá melhorar a sensibilidade à insulina. Terá interesse verificar se existe melhoria do controlo glicémico quando se aumenta o C-HDL com outros inibidores do CETP, como o dalcetrapib e o anacetrapib, que não partilham dos efeitos secundários indesejáveis (não relacionados com a inibição da CETP) do torcetrapib.

#### **Fibratos para a Prevenção de Consequências da Diabetes**

##### **Fibrates for the Prevention of Diabetic Consequences**

H.N. Ginsberg

*Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA*

As pessoas com diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) têm um aumento dos eventos de doença cardiovascular (DCV) devido, em parte, à dislipidemia – caracterizada por hipertriglicéridemia e C-HDL baixo. As pessoas com DMT2 tratadas com estatinas têm uma redução do C-LDL e dos eventos de DCV semelhantes às dos não diabéticos, mas continuam a ter uma taxa absoluta de eventos de DCV elevada. Os fibratos são agonistas PPAR alfa que reduzem os níveis plasmáticos de triglicéridos e aumentam os níveis plasmáticos de C-HDL. Em estudos clínicos, a monoterapia com fibratos associou-se, de uma forma global, a reduções modestas dos eventos de DCV; foi evidenciada maior eficácia nos subgrupos com dislipidemia mais significativa

O estudo ACCORD Lipid foi desenhado para avaliar se o fenofibrato reduziria os eventos de DCV em indivíduos com DMT2 que se encontravam em risco elevado e que já tinham atingido (ou estavam perto de atingir) o nível-alvo de C-LDL com uma estatina. O resultado global do estudo foi uma redução não significativa (-8%) do “endpoint” primário (EM não fatal + AVC não fatal + morte de causa CV). Num subgrupo pré-especificado, que tinha triglicéridos > 2.3 mmol/L e C-HDL < 0.9 mmol/L, a terapêutica com fenofibrato resultou numa redução (-31%) do “endpoint” primário. O resultado deste subgrupo foi consistente com o da análise “post-hoc” dos grupos dislipidémicos dos estudos dos fibratos em monoterapia, incluindo do estudo FIELD. No grupo do ACCORD Lipid tratado com fenofibrato a progressão da retinopatia foi reduzida em 40%. Este resultado é consistente com o do estudo FIELD, no qual ocorreu também uma redução das amputações abaixo do joelho e se registou evidência de nefroprotecção no grupo tratado com fenofibrato. Deste modo, apesar de não haver evidência a favor da associação, de forma generalizada, de um fibrato às estatinas nos indivíduos com DMT2, existe evidência crescente de benefícios CV dessa associação nos indivíduos com DMT2 dislipidémicos e de efeitos benéficos do fenofibrato a nível da microangiopatia diabética.

#### **Debate: Deverão Ser Prescritas Estatinas a Todas as Pessoas Diabéticas? Não**

#### **Debate: Statins Should Be Prescribed to Everyone with Diabetes? No**

*E. Standl*

*Munich Diabetes Research Institute at the Munich Helmholtz Centre, Munich, Germany*

O prognóstico das pessoas com diabetes *mellitus* melhorou de forma dramática nos últimos anos. Não só isso é verdade relativamente aos diabéticos já com síndromes coronárias e complicações cardiovasculares crónicas, mas também relativamente aos sem doença cardiovascular (DCV) prévia conhecida.

De facto, as pessoas com diabetes tipo 2 ainda sem história de DCV têm um risco médio a 10 anos de doença coronária (DC) < 15%, e mesmo < 10% no caso de não terem outros factores de risco de DCV, ou seja um nível de risco CV

muito abaixo dos 20% - limiar aceite do risco de DC elevado, o qual justifica inequivocamente uma intervenção terapêutica preventiva com anti-agregantes plaquetários e outros fármacos.

Assim, é um mito do passado que todas as pessoas com diabetes se encontram em risco CV elevado ou pelo menos intermédio (moderado). Para além disso, resultados recentes de estudos de avaliação da presença de doença aterosclerótica mostraram que 30% dos diabéticos (tipo 1 e tipo 2) não têm doença aterosclerótica clínica significativa, mesmo com uma duração média da diabetes de 20 anos; destes doentes muitos têm também um perfil lipídico normal. Embora os “Cholesterol Treatment Trialists’ Collaborators” não tenham, nos seus últimos estudos, analisado especificamente diabéticos sem dislipidemia, sem outros factores de risco CV e sem DCV prévia, resulta claro das suas meta-análises que, relativamente aos indivíduos sem dislipidemia prévia, para evitar um evento CV potencial em prevenção primária com estatinas, é necessário tratar várias centenas. Portanto, se todas as pessoas com diabetes forem tratadas com uma estatina isso implicaria custos significativos, dado o reduzido potencial de benefício nos diabéticos sem dislipidemia e/ou DCV prévias e o risco de efeitos secundários. Para além disso, nos estudos clínicos das estatinas o número de diabéticos tipo 1 incluído foi tão limitado que não proporcionou evidência estatística suficiente para tirar conclusões firmes relativas à prevenção primária neste grupo particular de doentes.

Em conclusão, quantificar o risco CV total de cada diabético, evitando efeitos secundários desnecessários e utilizando os recursos de forma adequada, e não sujeitar todos os diabéticos a uma farmacoterapia injustificável, constitui a abordagem apropriada para decidir se existe ou não indicação individual para prevenção primária da DCV com uma estatina.

#### **SESSÃO PARALELA: GLICEMIA, A1c & COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES**

#### **DCV Aumentada no ACCORD: Será Que a Redução da Glicemia Reduz a DCV**

#### **Increased CVD in ACCORD: Does Glucose Lowering Reduce CVD?**

*M. Riddle*

*Division of Endocrinology, Diabetes, & Clinical Nutrition, Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA*

As evidências epidemiológicas mostram que a hiperglicemia, avaliada pela HbA1c ou pela glicemia em jejum, se acompanha de um risco aumentado de DCV. A parte respeitante à glicemia do estudo ACCORD avaliou se uma estratégia de controlo glicémico intensivo, tendo como alvo uma HbA1c < 6%, reduziria mais a DCV do que uma estratégia padrão; o ACCORD incluiu 10.251 indivíduos com diabetes tipo 2 e risco CV elevado e teve uma duração média de 10 anos.

A estratégia intensiva foi descontinuada após 3,5 anos de

tratamento, devido a um aumento de 22% da mortalidade total. Não foi comprovada nenhuma causa para essa mortalidade em excesso, mas foi sugerido que se devesse a hipoglicemia, ganho de peso ou efeitos da terapêutica farmacológica. Todavia, têm surgido algumas pistas provocadoras; o “endpoint” CV primário (“endpoint” composto) não evidenciou benefício significativo aos 3,5 anos (HR 0.90, P=0.16) ou após mais 1,5 anos de seguimento mas os seus componentes tiveram evoluções diferentes: o AVC não fatal não se alterou, a mortalidade de causa CV aumentou 35% (P=0.02) e o EM não fatal diminuiu 24% (P=0.004). Também uma análise epidemiológica das relações entre mortalidade e controlo glicémico mostrou que o excesso de mortes ocorreu nos indivíduos do grupo de tratamento intensivo que não conseguiram uma redução da HbA1c < 7% e não nos que conseguiram reduzir a HbA1c para níveis normais. Esses achados, que sugerem uma heterogeneidade, quer dos “endpoints”, quer dos subgrupos estudados, bem como outras características do ACCORD suscitam questões importantes. Que características dos doentes predispõe para um risco de morte sob terapêutica hipoglicemiante intensiva? Que factores temporais afectam o rácio de benefícios e riscos? Poderá a normalização da glicose, antes ou imediatamente a seguir ao diagnóstico de diabetes, produzir um melhor rácio de benefício/risco? Serão algumas terapêuticas hipoglicemiantes melhores do que outras na redução da mortalidade CV? Algumas análises e estudos actualmente a decorrer, em particular o estudo ORIGIN, estão a tentar responder a essas questões.

### **Será que a Redução da Glicemia Reduz as Complicações Microvasculares?**

#### **Does Glucose Lowering Reduce Microvascular Outcomes?**

M.E. Cooper (1), S. Zoungas (2)

(1) Diabetes Division, Baker IDI Heart & Diabetes Institute, Melbourne, VIC; (2) Cardiovascular Division, The George Institute for Public Health, Camperdown, NSW, Australia

A partir dos estudos epidemiológicos e de história natural iniciais, tais como o clássico estudo de Pirart, era considerado provável que a redução da glicemia “per se” se associaria a menor incidência de doença microvascular, especificamente de retinopatia e nefropatia. Desde a descrição original dos resultados do estudo DCCT, efectuado há mais de 15 anos em diabéticos tipo 1, vários estudos de grande dimensão, primariamente conduzidos em diabéticos tipo 2, reportaram resultados positivos da redução da glicemia. Por exemplo, há mais de uma década o estudo UKPDS reportou resultados positivos da intensificação do controlo glicémico, independentemente do tipo de tratamento com que este era obtido. Mais recentemente, os estudos ACCORD, ADVANCE e VADT reportaram também benefícios da intensificação do controlo glicémico.

Nesta apresentação, reportamos achados mais recentes do estudo ADVANCE que ampliam o nosso conhecimento dos

benefícios do controlo glicémico intensivo com um regime terapêutico baseado numa sulfonilureia, em particular a nível dos “endpoints” renais. Esses resultados fortemente positivos, que foram incapazes de definir um limiar inferior para a HbA1c na redução das complicações renais da diabetes tipo 2, fortalecem a lógica das estratégias em curso para otimizar o controlo glicémico nesta população.

### **SESSÃO PARALELA: NOVOS ALVOS PARA O CONTROLO DA GLICEMIA E DA OBESIDADE**

#### **Novos Paradigmas para a Terapêutica da Diabetes Tipo 2 Baseada nas Incretinas**

#### **New Paradigms for Incretin Based Therapy of Type 2 Diabetes**

P. J. Larsen

Lilly Research Laboratories, Indianapolis, IN, USA

Os fármacos que têm como objectivo mimetizar ou aumentar o GLP-1 (glucagon-like peptide-1/péptido análogo do glucagon-1) endógeno representam o último grande avanço na senda de obter controlo metabólico nas pessoas com diabetes tipo 2. As estratégias terapêuticas correntes incluem inibidores orais da enzima que degrada o GLP-1 (a DPP-IV) e miméticos injectáveis do GLP-1 resistentes à DPP-IV (exenatide e liraglutide).

Os miméticos injectáveis do GLP-1 oferecem uma opção eficaz para os diabéticos tipo 2 – conseguem uma redução adicional da HbA1c até 2% quando utilizados em associação com a metformina, a terapêutica considerada actualmente padrão.

A segunda geração de agonistas do GLP-1 injectáveis poderá oferecer adesão melhorada, dado que a sua administração é feita uma vez por semana. Nos diabéticos tipo 2, para além de uma redução robusta da glicemia, os miméticos do GLP-1 reduzem também moderadamente o peso. Para melhorar ainda mais a terapêutica baseada nos agonistas do GLP-1, foram desenvolvidas estratégias de associação com os outros hipoglicemiantes disponíveis. Pode conseguir-se maior eficácia na redução da glicemia quando miméticos do GLP-1 ou inibidores da DPP-IV são utilizados em associação com a metformina, agonistas PPAR-gama ou com a insulina.

Todavia, são desejáveis maiores melhorias da eficácia metabólica (incluindo perda de peso) e da tolerabilidade. Na investigação de novas estratégias para desenhar uma terceira geração de miméticos do GLP-1 injectáveis, a atenção tem estado centrada na incorporação de duas farmacologias numa única molécula. Estudos pré-clínicos recentes, em roedores diabéticos, demonstraram que a combinação das actividades de outra incretina, o péptido inibidor da gastrina (acrónimo inglês GIP), com o GLP-1 providencia uma maior redução da glicemia do que qualquer uma dessas duas incretinas isoladamente. Foi também notada uma sinergia inesperada a nível da redução de peso. Da mesma maneira, e também em modelos murinos de diabetes tipo 2, a de alguma forma contra-intuitiva combinação de agonismo do glucagon e agonis-

mo do GLP-1 providencia eficácia superior a nível do controlo metabólico, comparativamente ao agonismo GLP-1 isolado.

Todavia, temos ainda de determinar se alguma dessas estratégias de combinação oferece vantagens terapêuticas na diabetes tipo 2 humana. Dado que uma combinação complexa de paradigmas poderá também colocar riscos adicionais, será necessária uma cautelosa avaliação de “endpoints” bem como a identificação das populações de doentes em que o rácio de benefício/risco seja mais favorável.

### **Células Estaminais, Descoberta de Novos Medicamentos e Diabetes: Compreendendo os Desafios e as Oportunidades**

#### **Stem Cells, Drug Discovery and Diabetes: Understanding Challenges & Opportunities**

G. Gromo

Hoffmann - La Roche, Basel, Switzerland

A descoberta de novos medicamentos baseia-se em ensaios de alvo único para a geração, selecção e optimização de candidatos prováveis. Tradicionalmente, eram utilizadas linhas celulares imortalizadas para seleccionar e/ou conseguir o perfil dos candidatos a medicamentos no contexto de estímulos celulares específicos, utilizando leituras únicas ou múltiplas. Contudo, os efeitos biológicos dos compostos dependem, de forma crítica, da relevância do alvo único no contexto de uma rede biológica muito mais complexa. À medida que a doença progride, as alterações que ocorrem não podem ser capturadas pelos métodos tradicionais utilizando modelos “in vitro”, tais como linhas celulares tumorais aberrantes transformadas pelos carcinogénios, pelos oncogenes e pelos vírus tumorais, porque estes não simulam as condições “in vivo”. Utilizando células estaminais humanas podem ser identificadas e questionadas vias específicas em fenótipos diferenciados, que providenciam uma aproximação mais estreita às condições normais “in vivo”. No pâncreas pós-natal, a neogénese de células nos ilhéus tem sido de há muito considerada um processo activo. As fontes de “células estaminais beta” incluem células estaminais embrionárias e células estaminais pluripotenciais derivadas de vários tecidos diferenciados. Estão actualmente a ser estudadas células estaminais mesenquimatosas, o potencial de transdiferenciação dos vários tipos de células pancreáticas e células de órgãos relacionados com o desenvolvimento. Finalmente, o potencial de renovação das próprias células beta está também a ser estudado.

As células estaminais permitem o estudo de células primárias humanas indisponíveis, ou disponíveis de forma limitada, e vários “bio-andaimes” permitem mesmo a geração de tecidos para dissecar mais ainda os efeitos de potenciais candidatos a medicamentos. Além disso, a derivação de células estaminais pluripotenciais (acrónimo inglês iPSCs) de doentes captura a “doença num tubo de ensaio” para medicina regenerativa, modelação da doença e rastreio de novos medicamentos.

### **SESSÃO PARALELA: ABORDAGEM ESTADO DA ARTE PARA PREVENÇÃO DA DCV NOS INDIVÍDUOS COM PRÉ-DIABETES/DIABETES**

#### **O Que é Que os Resultados dos Estudos de “Endpoints” Cardiovasculares na Diabetes/Pré-Diabetes nos Dizem Relativamente à Abordagem Que Devemos Seguir na Clínica Diária?**

#### **What Do the Diabetes/Prediabetes Cardiovascular Outcome Trial Results Say About How To Manage the Patient In Front of You?**

H.C. Gerstein

Medicine, McMaster University, Hamilton, ON, Canada

Os dados epidemiológicos podem sugerir hipóteses e identificar com clareza factores de risco relativos a “endpoints” graves. Todavia, só a experimentação clínica humana (que inclui os estudos clínicos aleatorizados) pode identificar terapêuticas que reduzam “endpoints” graves em 20% ou mais. Até à data, esses estudos proporcionaram-nos os dados seguintes, relativamente à redução de “endpoints” graves na diabetes mellitus tipo 2 (DMT2):

- a) Nos indivíduos com DMT2 recentemente diagnosticada o controlo intensivo da glicemia reduz o risco a longo prazo de doença cardiovascular (DCV) e morte;
- b) Nos indivíduos que já se encontram numa fase adiantada da DMT2 o controlo intensivo da glicemia tem benefícios CV modestos, mas um estudo (estudo ACCORD) associou-se a um aumento do risco de morte;
- c) As duas estratégias mais utilizadas para controlar a glicemia (sensibilização à insulina e administração de insulina) têm efeitos semelhantes a nível dos “endpoints” CV e da sobrevivência;
- d) Comparativamente à angioplastia percutânea (acrónimo inglês PCI) a cirurgia de “bypass” reduz os “endpoints” CV, mas não a mortalidade;
- e) A redução da pressão arterial sistólica (PAS) para cerca de 130 mm Hg proporciona benefícios CV, a nível da retina e renais; valores mais baixos de PAS poderão reduzir ainda mais a incidência de AVC;
- f) As estatinas, mas não os fibratos, reduzem a incidência de DCV;
- g) O bloqueio do sistema renina-angiotensina (SRA) reduz a incidência de DCV;
- h) O controlo intensivo da glicemia reduz a incidência de retinopatia e nefropatia;
- i) O fenofibrato reduz a incidência de retinopatia;
- j) A prevenção da diabetes reduz a incidência de retinopatia e, possivelmente, de nefropatia.

Os benefícios e prejuízos a longo prazo das terapêuticas que evitam o aumento da HbA1c ou previnem a diabetes continuam a ser desconhecidos e vários estudos a decorrer estão a testar novas estratégias. Apesar de dispormos de todo um grande conjunto de dados, a melhor investigação não pode ditar como deveremos tratar os nossos doentes; de preferência, aumentará o nosso inventário de conhecimentos a

nível da biologia e da terapêutica e, em consequência, assistirá (mas não substituirá) a nossa decisão clínica.

## **SESSÃO PARALELA: O RISCO CARDIOVASCULAR NA DIABETES, AO LONGO DA VIDA**

### **O Triumvirato Glicémico e a Doença Cardiovascular. Será o Todo Maior do Que a Soma das Suas Partes?**

#### ***The Glycemic Triumvirate and Cardiovascular Diseases. Is the Whole More Than Its Parts?***

L. Monnier

University Montpellier I, Montpellier, France

De um ponto de vista glucocêntrico, três distúrbios da glicose podem ser colocados no cerne da doença cardiovascular (DCV): a hiperglicemia crónica mantida (ambiente hiperglicémico), a variabilidade da glicemia e os episódios de hipoglicemia.

O estudo UKPDS demonstrou claramente que, na diabetes tipo 2, uma redução do ambiente hiperglicémico se associa a uma redução das complicações micro e macrovasculares. O seguimento pós-estudo do UKPDS demonstrou que um período prolongado de controlo glicémico adequado tem um efeito remanescente (o chamado “efeito legado”), com redução dos eventos de DCV vários anos após o final do período de controlo intensivo da glicemia.

Em contraste, de momento não existem evidências que permitam considerar a variabilidade da glicemia como um factor de risco *major* de DCV. Análises retrospectivas de estudos de intervenção (estudo DCCT, na diabetes tipo 1) ou estudos prospectivos, como o estudo HEART2D (que incluiu indivíduos com diabetes tipo 2 tratados com insulina), nunca demonstraram que os regimes terapêuticos tendo como objectivo a redução da variabilidade da glicemia podem exercer um efeito benéfico sobre os “endpoints” CV. Contudo, o debate mantém-se largamente em aberto, dado que vários estudos de observação parecem indicar que, pelo menos nos indivíduos diabéticos tipo 2 tratados com antidiabéticos orais (ADO), as flutuações da glicemia activam o “stress” oxidativo, um dos factores chave da DCV.

As discrepâncias observadas entre os doentes tratados com insulina (diabetes tipo 1 e diabetes tipo 2) e os não tratados com insulina (diabetes tipo 2 tratada apenas com ADO) poderão dever-se ao facto de a insulina “per se” exercer um efeito inibitório sobre a activação do “stress” oxidativo.

Como foi indicado pelos resultados do estudo ACCORD, os episódios de hipoglicemia poderão constituir o terceiro factor de risco adicional de eventos CV agudos. Embora a relação entre eventos fatais e episódios de hipoglicemia nunca tenha sido provada em doentes submetidos a controlo glicémico intensivo, permanece o facto de que, na diabetes tipo 2, a frequência de episódios de hipoglicemia se correlaciona positivamente com a variabilidade glicémica e negativamente com o ambiente hiperglicémico.

Em conclusão, os três componentes do triumvirato parecem ser independentes. De um ponto de vista clínico, não há dúvida de que deve ser dada prioridade ao controlo do ambiente hiperglicémico, isto é, ao controlo do nível da HbA1c. Todavia, os outros dois componentes não deverão ser ignorados.

Embora não possa concluir-se que “o todo é maior do que a soma das suas partes”, parece ser altamente provável que os médicos devam integrar “cada componente do triumvirato glicémico como parte do todo”.

### **Risco de DCV nas Crianças e Adolescentes com Diabetes/Síndrome Metabólica**

#### ***CVD Risk in Children and Adolescents with Diabetes/ Metabolic Syndrome***

R. Weiss

Department of Human Nutrition and Metabolism,  
Hebrew University School of Medicine, Jerusalem,  
Israel

Nos adultos, a síndrome metabólica (SM) é um factor de previsão de desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV) e diabetes tipo 2. Apesar das dificuldades encontradas para definir com precisão essa síndrome nas idades pediátricas, esta encontra-se mesmo presente nessas idades. A SM associa-se a marcadores de aterogénese inicial, tais como aumento da espessura da íntima-média carotídea e disfunção endotelial. Nas crianças obesas que cumprem os critérios pediátricos para SM está também presente, com frequência, inflamação subclínica.

A resistência à insulina, força motriz da SM, encontra-se presente nas crianças que cumprem os critérios para SM e associa-se a um risco aumentado de alteração do metabolismo da glicose, factor de risco CV independente. Um perfil adverso das adipocitocinas, achado comum nas crianças obesas com SM, associa-se a um perfil lipídico altamente aterogénico.