

Ecoss da EASD – Roma 2008: UKPDS – 10 Anos Depois!

R. Duarte (com base em artigo publicado online no Medscape*)

Talvez a apresentação mais esperada e comentada em todo o Congresso da EASD deste ano foi a apresentação dos resultados do *follow-up* aos 10 anos após a conclusão da intervenção e da publicação dos resultados do UKPDS – estudo que marcou de forma indelével toda a forma de abordar a Diabetes tipo 2 e prevenção das suas complicações e que, como se sabe, ainda hoje, é o maior e mais representativo estudo de intervenção na Diabetes tipo 2. Após a conclusão do Estudo em 1997, os doentes foram acompanhados anualmente até 2002 sem interferência na terapêutica, entretanto instituída pelos seus médicos assistentes e, depois, através de questionários aos doentes e seus médicos. Cerca de 44% dos doentes da coorte inicial já tinham falecido em 2007.

Os resultados apresentados este ano na EASD, quer na avaliação do controlo glicémico, quer da tensão arterial foram em simultâneo publicados no “New England Journal of Medicine” de 21 de Setembro ^(1,2).

ção no risco de Enfarte do Miocárdio (EAM) em cerca de 15% e da mortalidade em geral em cerca de 13%. Em contraste, os benefícios do controlo tensional durante o período do estudo, observados em 1997, não se mantiveram durante o período de *follow-up*.

Estes efeitos benéficos mantiveram-se apesar de, que à semelhança do que aconteceu no *follow-up* do Estudo Steno-2 e do DCCT-EDIC os dois grupos (tratamento convencional e intensivo) acabarem por não ter diferenças significativas no controlo metabólico ao longo dos anos após a intervenção ter cessado. Este é mais um dado a reforçar o conceito de memória metabólica e da eventual necessidade de se iniciar precocemente o tratamento intensivo na Diabetes tipo 2. Recordamos, a propósito, que os doentes incluídos no UKPDS tinham Diabetes recém-diagnosticada.

Redução do Risco Relativo original e no *follow-up* de 10 anos com sulfonilureia/insulina.

“End point”	1997: Redução do RR (%)	1997: p	2007 Redução do RR (%)	2007: p
Qualquer “Endpoint” relacionado com a Diabetes	12	0.029	9	0.040
Doença Microvascular	25	0.0099	24	0.001
EAM	16	0.052	15	0.014
Mortalidade geral	6	0.44	13	0.007

10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes e Long-Term Follow-up after Tight Control of Blood Pressure in Type 2 Diabetes - Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D., H. Andrew W. Neil, F.R.C.P., and David R. Matthews, F.R.C.P.

No UKPDS, as diferenças entre os dois grupos (tratamento convencional e intensivo) nos valores de A1c desapareceram ao fim de 1 ano após o fim do Estudo em parte devido ao impacto que os resultados do UKPDS tiveram na prática clínica demonstrando a necessidade de intensificar o melhor controlo da Diabetes tipo 2. Apesar deste facto, o que se constatou agora, ao fim de 10 anos de *follow-up* após o fim do Estudo, foi que uma estratégia de controlo intensivo glicémico com sulfonilureia, insulina ou metformina (como foi a estratégia no UKPDS), conduziu a efeitos duradouros, não só quanto aos “endpoints” *major* da diabetes como as complicações microangiopáticas mas também a uma redu-

Controlo intensivo da TA: Sem efeito de memória para o “longo prazo”

No “braço” da tensão arterial do UKPDS em que a terapêutica intensiva da TA incluiu a utilização de um IECA versus o Atenolol, o *follow-up* de 10 anos após a conclusão do UKPDS foi feito de modo semelhante ao descrito acima para o “braço” do controlo glicémico. Também neste “braço” as diferenças nos níveis de TA desapareceram entre os dois grupos ao fim de dois anos.

Contudo, ao contrário do que aconteceu no “braço” do controlo glicémico, os benefícios da terapêutica intensiva para a TA inicial não se mantiveram em relação ao grupo de terapêutica menos intensivo ao fim dos 10 anos parecendo confirmar-se que para que se mantenham os efeitos benéficos iniciais o controlo da TA deve ser mantido ao longo do tempo.

* Ten Years Later, UKPDS Shows Intensive Glucose Lowering, but Not Tight BP Control, Reduces MI, All-Cause Mortality CME. News Author: Shelley Wood CME Author: Laurie Barclay, MD - Release Date: September 11, 2008.

Redução do Risco Relativo original e no follow-up de 10 anos com metformina.

"End point"	1997: Redução do RR (%)	1997: p	2007 Redução do RR (%)	2007: p
Qualquer "Endpoint" relacionado com a Diabetes	32	0.0023	21	0.013
Doença Microvascular	29	0.19	16	0.31
EAM	39	0.010	33	0.005
Mortalidade geral	36	0.011	27	0.002

Os autores deste Estudo, agora divulgado (Holman e Matthews), interpretam estes resultados atribuindo ao controlo glicémico a conclusão de que para além da intensidade do tratamento, importa também a precocidade com que este é iniciado. Os resultados menos favoráveis encontrados em estudos mais recentes como o ACCORD, por exemplo, podem significar que, na presença de maior tempo de evolução da doença e/ou de complicações já estabelecidas, o efeito do controlo glicémico intensivo possa ser menos favorável. O efeito mantido ao longo do tempo com o controlo glicémico não se verifica para a TA provavelmente devido aos diferentes mecanismos fisiopatológicos envolvidos na sua acção como factores de risco cardiovascular. Assim, na TA trata-se, sobretudo, de um efeito mecânico e, que por

isso, deve ser mantido em permanência; enquanto que no controlo glicémico, os efeitos no endotélio e na génese da aterosclerose são de efeito prolongado.

BIBLIOGRAFIA

1. Holman RR, Paul SJ, Bethel MA, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; DOI: 10.1056/NEJMoa0806359. Available at: <http://theheart.org/viewDocument.do?document=http%3A%2F%2Fwww.nejm.org>
2. Holman RR, Paul SJ, Bethel MA, et al. Ten-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; DOI: 10.1056/NEJMoa0806470. Available at: <http://theheart.org/viewDocument.do?document=http%3A%2F%2Fwww.nejm.org>

Redução do Risco Relativo original e no follow-up de 10 anos com controlo da TA intensivo.

"End point"	1997: Redução do RR (%)	1997: p	2007 Redução do RR (%)	2007: p
Qualquer "Endpoint" relacionado com a Diabetes	24	0.0046	7	0.35
Doença Microvascular	37	0.0092	16	0.20
EAM	21	0.13	10	0.35
Mortalidade geral	18	0.17	11	0.18

Ecoss da EASD – Roma 2008: Novas Terapêuticas

J. Sequeira Duarte

A diabetes tipo 2 é uma doença cada vez mais frequente, com uma fisiopatologia complexa. As armas terapêuticas actualmente disponíveis não são completamente satisfatórias para controlar a doença em grande número de doentes de forma a proteger os doentes das patologias associadas. É um verdadeiro alvo em movimento para o qual se estão a desenvolver novas armas.

As primeiras sessões do congresso entreabriram algumas portas do admirável mundo novo também na terapêutica da Diabetes tipo 1:

Na **Galileu Lecture**, C Ricardi mostrou parte do seu trabalho na transplantação de ilhéus pancreáticos. Este investigador da Universidade de Miami, trabalhou na concepção e

patenteou em 2006 um equipamento ("macrobeads") que permite a conservação *in vitro* de agentes terapêuticos. Os "macrobeads" são feitos de agarose e também revestidos de agarose, contêm células que produzem agentes terapêuticos, neste caso a insulina, que tem estado a ser testada em animais. Após o isolamento dos ilhéus no porco, vaca etc, estes são colocados nas "macrobeads" que foram implantadas no peritoneu livre em ratos diabéticos e que permanecem funcionantes. O investigador apresentou as estratégias em desenvolvimento para melhorar a eficácia, a fiabilidade e preservação da função destes ilhéus: encapsulação (várias técnicas em estudo), utilização de inibidores das caspases (podem aumentar a sobrevivência até 70%). No futuro, o recurso às nano-tecnologias, permitindo a imuno-supressão localizada, a nano-encapsulação e a criação de uma camada externa que

seja funcional (p.ex glicose-sensível) e produza partículas de oxigénio, faça engenharia tissular (biotina, heparina), compostos MSC, EC & angiogénese local, talvez combinadas em nano-partículas com dexametasona (tendo como alvo as células dendríticas dos nódulos linfáticos) promovendo assim tolerância ao enxerto (Ricardi AM Transp 2005). Finalmente a transdiferenciação (reprogramar células exócrinas em células dos ilhéus) é um conceito que começa a ser um objectivo a alcançar em alguns centros de investigação.

As **novas terapêuticas** continuaram a tomar conta do palco principal durante toda a manhã.

Os anticorpos anti-IL-1 β apresentaram um primeiro trabalho em diabéticos tipo 1, mostrando que poderão actuar também na glicemia em injeções mensais.

Foram apresentadas resultados interinos do “pace-maker” gástrico (System TANTALUS) um regime que pode melhorar a homeostasia da glicose e induzir perda de peso em diabéticos tipo 2 obesos sob terapêutica com anti-diabéticos orais e mau controlo glicémico. A perda de peso observada não se associou às importantes reduções da HbA1c observadas pelo que este efeito poderá estar associado a mecanismo(s) independente(s) da perda ponderal.

Um outro estudo em doentes insulino-tratados com DM2, confirmou um efeito clinicamente significado do Rimonabant no controlo glicémico e nos factores de risco cardio-metabólicos associados.

Por seu lado a insulina oral (Capsulin) mostrou potencial para melhorar o controlo glicémico ao longo das 24 h (incluindo as refeições) sem induzir hipoglicemias. Os autores sugerem que tal pode resultar da sua via de absorção portal, assemelhando-se à insulino-secreção endógena. Outra insulina oral, a IN-105, apresentou um estudo onde se avaliou a segurança e eficácia na administração prandial avaliando a sua farmacocinética e farmacodinâmica na DM2 na dose de 10 mg. Foi bem tolerada e a redução da glicose foi proporcional à dose. Apesar dos níveis plasmáticos se reduzirem da manhã para a noite o efeito na glicemias foi similar.

Finalmente, um extracto de mosto de uvas rico em flavonóides (GSE) mostrou num estudo em dupla ocultação melhorar significativamente os marcadores inflamatórios e metabólicos em DM2 após 4 semanas de tratamento. Falta avaliar se isto se traduz em benefícios clínicos para os doentes com DM2.

Ecoss da EASD – Roma 2008: A Participação Científica Portuguesa

R. Duarte

Durante o recente Congresso da EASD (European Association for the Study of Diabetes) que decorreu em Roma de 7 a 11 de Setembro, a Diabetologia Nacional não deixou de marcar presença no Programa Científico.

1. O Dr. José Manuel Boavida actual Presidente do DESG (Diabetes Study Group) da EASD presidiu com o Dr. M. Porta de Itália ao Simposio do DESG-EASD intitulado: “Tools to achieve goals – Therapeutic Patient Education”.
2. O Dr. José Manuel Boavida foi também co-moderador na Sessão de Comunicações Oraís intitulada: “Classical and Sophisticated Education”.
3. O Dr. L. Gardete Correia (APDP) foi moderador de uma das sessões de Posters intitulada: “Insulin Pumps”.

Como Comunicações Científicas:

4. O Prof. João Filipe Raposo (APDP) apresentou a comunicação intitulada: “The Portuguese Diabetes Association experience: Patient associations – are they part of the team?” no Simpósio: “Tools to achieve goals – Therapeutic Patient Education”.

5. Posters apresentados:

Title: Cardiac autonomic neuropathy in type I diabetes - association with metabolic syndrome and diabetic nephropathy

Presenter: L. Duarte, J. Costa, P. Matos, A. Pereira, I. Almeida, A. Gralho, R. Duarte, J.F. Raposo, J.M. Boavida; APDP, Portuguese Diabetes Association, Lisbon, Portugal.

Presentation Number: 1234

PS 120 – *Autonomic Neuropathy – clinical features*

Background and Aims: Cardiac autonomic neuropathy has been associated with increased morbidity and mortality in patients with diabetes. The prevalence and importance of metabolic syndrome in type I diabetes has been gaining growing evidence in the last years. The aim of this study was to estimate the prevalence of cardiac autonomic neuropathy in a cohort of patients with type I diabetes and evaluate whether it is associated with metabolic syndrome, with individual cardiovascular risk factors and with diabetic nephropathy.

Materials and Methods: A cohort of 209 type I diabetic patients with more than 10 years of duration of diabetes, randomly selected from our clinical files, was studied. Cardiac autonomic neuropathy was assessed by three tests of heart rate variation (maximum-minimum heart rate during deep breathing, Valsalva and lying-standing change) and one of blood pressure variation (lying-standing change). Metabolic syndrome was defined according to the International Diabetes Federation criteria and diabetic nephropathy was assessed by determination of albumin excretion rate. Statistical analysis was performed using SPSS - version 11.0. Descriptive statistics are presented and comparison between groups was performed using Student's t test, Mann-Whitney test and χ^2 test.

Results: The cohort was constituted by 209 type I diabetic patients (58.9% men), mean age 37 ± 11 years and duration of diabetes 23.8 ± 7.6 years. There was no significant difference according to gender in any of the analysed parameters. The overall prevalence of cardiac autonomic neuropathy was 42.1% and of metabolic syndrome was 32.1%. Analyzing the subgroups of patients with and without cardiac autonomic neuropathy we found statistically significant differences in duration of diabetes (26 ± 7 vs 22 ± 8 years, $p < 0.001$), HbA1c (9.1 ± 1.4 vs $8.6 \pm 1.4\%$, $p = 0.007$), systolic blood pressure (138 ± 19 vs 129 ± 14 mmHg, $p < 0.001$), diastolic blood pressure (82 ± 13 vs 79 ± 10 mmHg, $p = 0.024$), triglycerides [95.3 (24.8-608.1) vs 74.5 (28-290) mg/dl, $p = 0.001$], serum creatinine [1.08 (0.74-3.9) vs 0.97 (0.6-2.9) mg/dl, $p = 0.001$], and creatinine clearance (70.7 ± 21.7 vs 83.8 ± 16.7 ml/min/ 1.73 m², $p < 0.001$). The prevalence of metabolic syndrome in patients with cardiac autonomic neuropathy (43.2%) was significantly higher than in patients without cardiac autonomic neuropathy (24%), $p = 0.004$. Although the difference in microalbuminuria and proteinuria individually was not statistically significant, the prevalence of diabetic nephropathy (microalbuminuria and/or proteinuria) in patients with cardiac autonomic neuropathy (50%) was significantly higher than in patients without cardiac autonomic neuropathy (15.1%), $p < 0.001$.

Conclusion: Our study suggests that cardiac autonomic neuropathy is associated with cardiovascular risk, with increased prevalence of metabolic syndrome and with increased prevalence of diabetic nephropathy. These findings may have implications in more aggressive medical intervention to improve prognosis and survival in this population

Title: Nebivolol prevents insulin resistance and enhances plasma nitrates in sucrose-fed rats

Presenter: M.P. Guarino¹, M. Mota-Carmo¹, A.I. Santos², P.F. Costa², A.B. Rendas¹;

¹Pathophysiology, Faculdade Ciências Médicas, Lisbon, Portugal, ²Physiology, Faculdade Ciências Médicas, Lisbon, Portugal.

Presentation Number: 688

PS 052 - Drug effects on insulin sensitivity and insulina action

Background and Aims: Nebivolol is a β -I selective adre-

nergic receptor antagonist, which also increases nitric oxide (NO) bioavailability. NO is required for physiological insulin action, suggesting that nebivolol may improve insulin sensitivity in pathologies where the NO signaling pathway is compromised. The High-Sucrose Diet Rat (HSu) is an animal model of insulin resistance with impaired NO signaling pathway. We hypothesized that HSu rats treated with nebivolol would show enhanced insulin sensitivity, correlating with an increase in plasma nitrates, a marker of endogenous NO production. These results were compared with the effect of atenolol, a β -blocker non-promoter of NO release, on insulin sensitivity.

Materials and Methods: Rats were divided into six groups according to the composition of water supplied for four weeks, namely: Control - regular animal facility water; S - 35% sucrose solution; N - nebivolol 1mg/kg/day; SN - 35% sucrose plus nebivolol 1mg/kg/day; A - atenolol 10mg/kg/day; SA - 35% sucrose plus atenolol 10mg/kg/day. Insulin sensitivity was evaluated with the Insulin Tolerance Test and calculation of the rate of blood glucose decay (KITT). NO metabolites were determined in arterial blood samples using a NO/ozone chemiluminescence technique

Results: KITT was 5.02 ± 0.42 %/min in the Control Group (n=8) and 2.52 ± 0.33 %/min in the S Group (n=8, $p < 0.001$). The lower KITT value found in the S Group was suggestive of insulin resistance.

In the N Group, the KITT was 4.21 ± 0.44 %/min (n=8), which was not significantly different from Control. Atenolol decreased insulin action as shown by a KITT in the A group of 3.08 ± 0.57 %/min (n=7, $p < 0.05$ from Control). In the SN Group, KITT was 4.21 ± 0.44 %/min (n=8, $p < 0.01$ from S group). In the SA group, KITT was 2.67 ± 0.64 %/min, n=6, not significant from S group). These results show that nebivolol prevented the development of insulin resistance induced by the sucrose diet. Atenolol, on the other hand, did not restore insulin sensitivity in HSu rats. Plasma NO/NO₃⁻ was 61.7 ± 13.5 μ M in the Control Group and 51.3 ± 1.7 μ M in the S Group ($p < 0.05$). In the SN Group, nebivolol increased plasma NO/NO₃⁻ concentration to 83.0 ± 13.5 μ M. Plasma NO/NO₃⁻ in the SA Group was 39.7 ± 3.3 μ M.

Conclusion: We concluded that nebivolol prevents the development of insulin resistance induced by a high-sucrose diet, as opposed to atenolol. Also, the enhancement of insulin sensitivity induced by nebivolol correlated with an increase in endogenous NO production, which is in agreement with the proposed hypothesis.

Title: Factors that can influence adherence to an Education Program for Preventive Diabetic Foot Self-care

Presenter: A.M. Caetano, A. Gonçalves, A. Valongo, I. Lessa, A. Recto, R. Oliveira, A. Castela, R. Duarte, J.-M. Boavida, J. Raposo;

Diabetic Foot, APDP, Lisbon, Portugal.

Presentation Number: 1119

PS 104 - Education

Background and Aims: Therapeutic education represents a vital tool in the prevention of major complications of the diabetic foot. The aim of this study was to identify some factors that can influence adherence to an Education Program for Preventive Diabetic Foot Self-care in a Portuguese Diabetic Foot Clinic.

Materials and Methods: A retrospective case-control study based on clinical data collected from diabetic patients that attended a Diabetic Foot Clinic between January and December 2007. From a total total population of 1048 diabetic patients who were invited to attend a structured and free Education Program for Preventive Diabetic Foot Self-care we have studied some clinical and social-economic factors including demographic variables, metabolic control and foot ulcer risk factors in all the patients that attended the Education Program (134 Patients) - group A and in a random sample of those who did not attend the Education Programme (n= 134) - group B. Statistical analysis was performed through SPSS (Statistical Package for the Social for science).

Results: The comparative analysis between the two samples showed statistic significant differences in gender (group A: 70,90% vs group B: 45,52%) for male and (29,10% vs 54,48%) for female; $p < 0,001$; with mean age 49,30 vs 64,20 years old. The average duration of the disease: group A: 9 years vs group B: 12 years; $p < 0,001$. The last HbA1c patients with $\leq 6,5\%$: 12,69% (group A) vs 15,67% (Group B) $p < 0,05$. In Group A, the majority of patients lived in Lisbon metropolitan area where the Diabetic Clinic is located were unemployed (8,2%), retired (38,1%). 64,2% had high school degree. 14,2 % of the patients were accompanied by another person. Type 2 Diabetes was less prevalent in group A (70.1%) than in group B (74.5%). There were no significant differences regarding foot ulcer risk between both groups

Conclusion: Factors that can positively influence adherence to an Education Diabetic Foot Prevention programme include: male gender, less duration of disease, worse metabolic control, higher school degree and professional inactivity. This study also shows a low adherence to the education program (12% of the total population). We believe that this study provided some clues in order to improve the future adherence to the educational programs.

Title: Diabetes induces hyperactivity in the spinal dorsal horn neurons: a time-course study in streptozotocin-induced diabetic rats

Presenter: C. Morgado, I. Tavares;

University of Porto, Institute of Histology and Embryology, Faculty of Medicine of Porto and IBMC, University of Porto, Porto, Portugal.

Presentation Number: 1241

PS 121 – Neuropathy: experimental and clinical treatments

Spontaneous pain is a common sign of neuropathy in diabetic patients. Several studies showed an increase in the background activity of dorsal horn spinal neurons during diabetes, which may explain that abnormal pain condition. The spinal hyperactivity is probably related to the constant barrage of peripheral input, since peripheral fibres of diabetic rats show ectopic activity. It may also reflect plastic changes at the spinal cord and, more interestingly, of brainstem centres devoted to descending pain modulation.

In the present study, we performed a time-course evaluation of spinal dorsal horn neurons activity in streptozotocin diabetic rats, using Fos expression as a marker of neuronal activity. Furthermore we evaluated the contribution of peripheral input to the spinal neuronal activity by blocking the primary afferent input. Diabetes was induced in adult male Wistar rats by i.p injection of streptozotocin (STZ; 50 mg/kg). One group of rats was sacrificed prior to the injection (time-point 0) and the others at 1, 2, 4, 6 and 10 weeks post-injection (n= 6 rats per time-point). Spinal segments T13-L5 were removed and immunoreacted against Fos protein (Ab5; Oncogene). At 4 weeks post-injection an additional group was submitted to peripheral nerve block by applying a 5% lidocaine patch to the internal surface of the left thigh. The patch was daily replaced during 3 days. At this time the animals were sacrificed, the spinal segments L2-L3 were removed and immunohistochemically processed for Fos as in the others experimental groups. Fos-immunoreactive (Fos-IR) neurons in the superficial (laminae I-II) or deep (laminae III-V) dorsal horn were counted bilaterally in the time-course study and ipsilateral in the lidocaine treated rats. Data were compared by ANOVA, followed by the Tukey post-hoc test. The numbers of Fos-IR neurons increased moderately at 1 and 2 weeks after STZ injection. A significant increase of Fos level was observed at 4 weeks, followed by a slight decrease at 6 weeks and an even higher increase at 10 weeks post-injection. Peripheral nerve block did not change spinal dorsal horn Fos expression when compared with baseline level at 4 weeks. These findings show that diabetes induces a gradual increase in spontaneous activity of spinal dorsal horn neurons, which is more pronounced at 4 and 10 weeks after STZ injection, and may underlie the spontaneous pain associated to diabetic neuropathy. Since peripheral nerve block did not affect spinal Fos expression it seems that spinal hyperactivity is not exclusively due to the constant input from the periphery but seems to involve plastic changes at spinal and, probably, supraspinal levels.