

Notícias e Controvérsias na Reunião Anual da ADA – 67th Scientific Sessions (Chicago – Junho de 2007)

Rui Duarte

QUAL A IMPORTÂNCIA DA VARIABILIDADE GLICÉMICA NAS COMPLICAÇÕES TARDIAS DA DIABETES?

Para alguns investigadores não é só a HbA1c e a glicemia média que ela representa que está implicada na ocorrência das complicações vasculares da diabetes, mas também os picos de glicemia pós-prandiais e, mesmo, a variabilidade glicémica ou as excursões da glicemia de grande amplitude que estão implicadas. O Prof. Monnier, de Montpellier e com diversos trabalhos publicados nesta área, defendeu a importância dos picos pós-prandiais no risco metabólico e da necessidade do seu tratamento como objectivo principal nas pessoas com HbA1c entre 6,5 e 8% e, ainda mostrou resultados dum trabalho recente demonstrando que os picos hiperglicémicos se associam a um “stress” oxidativo e correlacionou o grau desse “stress” oxidativo, medido através da excreção urinária de uma isoforma da prostaglandina F2 com a amplitude média das excursões glicémicas (MAGE). Assim, a medida da MAGE ou em português: (AMEG) seria a melhor forma de estimar o “stress” oxidativo no doente diabético.

Por seu lado o Dr. Kilpatrick fez uma interessante revisão dos dados obtidos no Estudo DCCT e concluiu que a variabilidade glicémica não parecia ser realmente o mais através da medição da HbA1c. Apontou que as pessoas podem ter graus diferentes de glicosilação (isto é: uns serão mais glicosiladores que outros para o mesmo grau de glicemia) e que essa seria a provável causa para que alguns diabéticos com elevadas A1c não desenvolvam complicações microangiopáticas, nomeadamente, a retinopatia diabética.

PREVENÇÃO E FACTORES PREDITIVOS DA DIABETES TIPO 2

O Prof Jakko Tuomilehto apresentou durante o 1^o Simpósio da reunião científica da ADA, os resultados do “follow-up” até aos 10 anos do famoso Estudo DPS (Diabetes Prevention Study) ou Estudo Finlandês como é mais comumente conhecido. O achado principal é o de que após 10 anos o grupo sob intervenção (medidas correctivas do estilo de vida) teve uma redução na incidência de Diabetes em cerca 40% comparado com o grupo controlo. Apesar deste número ser menor que a redução em 60% encontrada no final do estudo (duração média de 4 anos), é, ainda, um resultado impressionante que se mantém após a intervenção activa. Por comparação, 50% dos indivíduos com Tolerância Diminuída à Glicose desenvolveram Diabetes e apenas 2% dos que atingiram 4 dos 5 objectivos estabelecidos pelo DPS, ficaram diabéticos.

Recordando os 5 objectivos da intervenção (sobre o estilo de vida):

1. Redução do peso em $\geq 5\%$;
2. Menos de 30% de ingestão calórica em gorduras;
3. Menos de 10% de ingestão calórica em gorduras saturadas;
4. Consumo de fibras $\geq 15\text{g}/1000$ calorias;
5. Exercício moderado ≥ 30 min./dia;

EPIDEMIOLOGIA DO RISCO PARA A DIABETES

O Prémio Anual Kelly West destinado a premiar a investigação em epidemiologia da Diabetes foi este ano atribuído à Prof.^a Beverley Balkau, investigadora do INSERM em França. Investigadora em diversos estudos epidemiológicos, a Prof.^a Balkau, na sua conferência, fez uma revisão de alguns deles (DECODE; Paris Prospective Study; DESIR). Além disso, referenciou os diversos factores de risco já bem estabelecidos como o IMC (Índice de Massa Corporal); o Perímetro Abdominal e a hiperglicemia intermédia e as alterações associadas à Síndrome Metabólica mas, também, outros menos falados como é o caso das enzimas hepáticas: ALT e GGT. Salientou, ainda que os factores de risco podem variar de acordo com o sexo e que estas diferenças entre os homens e mulheres merecem ser consideradas quando da previsão da incidência da diabetes.

GENÉTICA DA DIABETES TIPO 2

A identificação de genes de susceptibilidade para a diabetes tipo 2 tem vindo a ser um dos aspectos mais marcantes no recente desenvolvimento de conhecimentos nesta área. Estão já identificados pelo menos, sete genes que estarão implicados na genética da diabetes tipo 2. A inter-relação entre os factores genéticos e a exposição ambiental na Diabetes tipo 2 pode, assim, começar a ser melhor compreendida. Para além dos genes PPARG, KCNG11, TCF7L2, o Grupo do programa FUSION (Finland – United States Investigation of NIDDM Genetics) identificou outros sete. A genotipagem, processo moroso e caro, é melhor empreendida e destinada a maior sucesso quando realizada em cooperação multi-cêntrica como este e outros projectos o têm demonstrado.

TERAPÊUTICA CURATIVA DA DIABETES TIPO 1

Os mais recentes avanços na capacidade de explorar a capacidade regenerativa da célula beta e a sua neogénese foram divulgados em simpósio, assim como a melhoria do prognóstico a longo prazo da sobrevida dos ilhéus pancreáticos transplantados. Já existem doentes transplantados

há 6 anos e que se mantêm não dependentes da insulino-terapia; o início do transplante a partir de doadores vivos já se iniciou e existem progressos no xenotransplante e na área do transplante de ilhéus a partir de células estaminais. Também outros locais para localização do transplante (como o transplante intramuscular) têm vindo a ser explorados de modo a evitar o contacto dos ilhéus com o sangue e a reacção de coagulação induzida.

O ressurgimento da hipótese de imunoterapia da Diabetes tipo I foi também abordado, incluindo a terapêutica com células T reguladoras a partir do cordão umbilical; expuseram-se protocolos baseados em anticorpos monoclonais anti-CD25 (com daclizumab), uso de formas de GAD recombinante para induzir imunotolerância e terapêuticas antigénio-específicas para preservação da função da célula beta.

TERAPÊUTICAS DA DIABETES TIPO 2

A terapêutica com incretinas, nomadamente com análogos agonistas injectáveis do GLP 1 de curta e longa duração e os inibidores orais da DPP-IV estiveram em destaque. Foram apresentados ensaios clínicos com sucesso com a utilização de exenatide associado à metformina; com o liraglutide em injeção única diária com especiais bons resultados na glicemia em jejum e com uma forma de acção prolongada (administração semanal) de exenatide.

Quanto aos inibidores da enzima DPP-IV foram apresentados resultados referentes a cerca de 12 moléculas. As mais bem documentadas com diversos estudos revelando eficácia terapêutica em monoterapia e em associação foram a sitagliptina (já em fase de comercialização) e a vildagliptina (aguardando autorização da FDA).

Um novo mecanismo de redução da glicemia através do aumento da espoliação urinária da glucose (induzindo glicosúria renal) está a ser experimentado através da utilização de um inibidor da reabsorção tubular da glucose (inibição do SGLT2).

AS GLITAZONAS E A POLÉMICA COM A ROSIGLITAZONA

Como não podia deixar de ser e dado o grande impacto das notícias acerca do potencial risco cardiovascular aumentado por parte da rosiglitazona, o momento mais esperado e concorrido das Sessões Científicas da ADA deste ano, foi o debate acerca da meta-análise publicada no *N Eng J Med*. O próprio Steve Nissen, primeiro autor dessa meta-análise, esteve presente e apresentou os fundamentos, resultados e conclusões dessa meta-análise com resultados nada favoráveis para a rosiglitazona. Para, tentar de certo modo, contrariar os resultados desse estudo, foi convidado o Prof. Philip Home um dos principais investigadores do Estudo RECORD e relator da sua análise intermédia, entretanto também publicada, a qual, por seu lado, revela resultados ainda inconclusivos quanto ao potencial risco cardiovascular. Para comentar de modo independente este debate esteve na mesa um painel de peritos de autoridade incontestável no panorama

da Diabetologia clínica americana e que de modo relativamente consensual, frisaram os seguintes aspectos:

- 1- Os resultados da meta-análise de Nissen (entretanto já foi publicada uma 2ª análise no *JAMA* de Setembro com resultados muito semelhantes e confirmando uma tendência para o aumento de risco em cerca de 40% para incidentes isquémicos cardíacos com a rosiglitazona, embora sem aumento da mortalidade) são muito preocupantes. Embora ao risco relativo aumentado não tenha correspondido, em números absolutos, um número significativo de eventos ou de mortalidade por doença cardíaca isquémica, manda a prudência que a prescrição da rosiglitazona seja limitada aos diabéticos do tipo 2 em que não haja resposta clínica à metformina e que não apresentem um potencial de risco cardiovascular elevado.
- 2- A maioria dos peritos não interromperia, para já, a utilização da rosiglitazona nos seus doentes a quem tivessem observado efeito benéfico substancial no controlo glicémico e não apresentassem factores de risco cardiovascular não controlados.
- 3- Como nem todas as glitazonas aparentam um perfil metabólico idêntico e havendo a elevada probabilidade que a perfis lipídicos diferentes corresponda um risco cardiovascular diferente, a maioria dos presentes adoptaria como 1ª escolha uma glitazona com perfil lipídico mais favorável do que a rosiglitazona.
- 4- A doença cardiovascular isquémica é a principal causa de morbilidade e mortalidade na Diabetes tipo 2, logo a redução dos eventos cardiovasculares e da mortalidade deverá constituir o principal objectivo das terapêuticas antidiabéticas, as quais não devem, por isso, ficar limitadas nos seus objectivos à melhoria da glicemia (objectivo intermédio e não final do controlo metabólico).
- 5- Ao optar pelo início da terapêutica com qualquer glitazona, deve-se ter em atenção o risco comprovado aumentado para insuficiência cardíaca e interromper a medicação ao principal sinal clínico de aparecimento dessa complicação.

BIBLIOGRAFIA

- Current issues: how important is glucose variability for long-term outcomes? Program and abstracts of the American Diabetes Association (ADA) 67th Scientific Sessions; June 22-26, 2007; Chicago, Illinois.
- Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006;295:1681-1687. Abstract.
- Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2002;25:275-278. Abstract.
- Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1486-1490. Abstract.
- Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Variability in the relationship between mean plasma glucose and HbA1c: implications for the assessment of glycaemic control. *Clin Chem*. 2007;53:897-901. Abstract.