

Obrigado, Dr. de Fronzo!

Thank you, Dr. de Fronzo!

C. Godinho, E. Gomes

Resumo

Os autores revêem a relação entre o controlo glicémico e as complicações da Diabetes: relação estabelecida e demonstrada no caso das complicações microangiopáticas mas controversa e contraditória no caso da macroangiopatia, questionando os objectivos do controlo “cego” das glicemias independentemente do doente concreto.

Revêem o conceito do “octeto” de De Fronzo, que advoga o recurso prioritário a fármacos que aumentem a sensibilidade à insulina e que preservem a função da célula β , pondo em causa a utilização indiscriminada de vários hipoglicemiantes (incluindo a insulina) devido ao seu papel potencialmente aterogénico. A insulina poderia mesmo ser considerada a *wrong drug* na prevenção das doenças cardiovasculares.

Palavras chave: De Fronzo, complicações da diabetes, controlo glicémico, insulina na diabetes tipo 2.

Abstract

The authors review the relationship between glycaemia control and diabetes complications, that is well established and evidence-based concerning microangiopathic complications but rather controversial in the matter of macroangiopathy. They question the aims of glucose “blind” control regardless of the actual and individual patient.

The authors recall the De Fronzo’s “octet” concept proposing as priority the use of insulin sensitivity increasing and beta cell function preserving drugs and calls into question the indiscriminate use of several glycaemia lowering agents (insulin included) because of their potentially atherogenic role. Insulin could even be considered the “wrong drug” in preventing cardiovascular diseases.

Key words: De Fronzo, diabetes complications, glycaemia control, insulin in type 2 diabetes.

When the facts change, I change my mind. What do you do, sir?

— John M. Keynes

Se não se levantam quaisquer dúvidas quanto à necessidade de corrigir as alterações metabólicas em todas as doenças metabólicas (La Palisse dixit) e, portanto, a hiperglicemia nas síndromes diabéticas, já quanto à forma de o atingir bem como acerca da definição dos valores ideais para cada situação concreta, permanecem dúvidas legítimas. Por outro lado, as diversas síndromes hiperglicémicas e, por maioria de razão, o complexo conjunto designado globalmente ainda por diabetes tipo 2, longe de se centrarem exclusivamente no metabolismo dos hidratos de carbono, “mexem” com praticamente toda a microestrutura do organismo¹ e daí ser extremamente redutor encarar a(s) terapêutica(s) apenas ou sequer predominantemente no sentido de manter a

glicemia abaixo de determinados valores considerados normais.² Há muito se esclareceu sem margem para qualquer dúvida uma relação directa, inclusive de causa efeito embora não exclusiva, entre a hiperglicemia e as complicações microvasculares.³ Porém, já no que concerne às macrovasculares (leia-se: aterosclerose) a situação é necessariamente muito mais complexa. É incontornável que a principal causa de morte nestes doentes, rondando os 80%, são as doenças cardio-cerebro-vasculares, que têm na sua génese um processo aterosclerótico como é sabido.^{4,5} Sabemos também que, apesar da aterosclerose no diabético surgir mais precocemente e com maior gravidade, não é, minimamente, exclusiva ou apanágio da Diabetes.

Legitimamente se têm vindo a interrogar muitos investigadores quanto ao papel da hiperglicemia no determinismo das doenças cardiovasculares,^{6,7} sem esquecer não ser este o único factor determinante nem sequer o mais significativo quando comparado com a hipertensão arterial ou a dislipidemia⁸ e, ainda, que objectivos definir como valores-alvo e, mais importante, se esses valores devem ser referência para todos os diabéticos de igual forma, independentemente do sexo, raça, índice de massa corporal, idade e comorbilidades associadas.^{9,10}

Unidade de Diabetologia do Hospital de Faro, EPE

Recebido para publicação a 22.11.10

Aceite para publicação 08.07.11

Apesar de tema profundamente controverso, não foi comprovado que o controlo glicémico tenha um efeito significativo na redução das complicações macrovasculares.⁹

Múltiplos estudos têm, sem êxito até agora, tentado esclarecer definitivamente esta complexa problemática, não só numa perspectiva fisiopatológica mas também na definição dos objectivos terapêuticos e na selecção dos fármacos com melhor eficácia e segurança. Desde o UKPDS,⁴ passando pelos conhecidos ADVANCE,¹¹ ACCORD¹² e VADT,^{13,14} entre outros, várias e díspares interpretações e não raras contradições subsistem.

Numa excelente revisão, Victor M. Monfort et al. analisam ao pormenor todos estes estudos, numa perspectiva crítica com particular implicação na análise estatística subjacente aos diversos estudos referidos, concluindo não haver uma sustentação sólida para afirmar que um controlo apertado da glicemia seja mais benéfico do que prejudicial relativamente à redução das complicações, em particular às doenças cardiovasculares.¹⁵

As mesmas dificuldades de análise encontraram D.T.Eurich e Mcc Mac Alister relativamente aos hipotéticos benefícios dos diversos fármacos hipoglicemiantes (incluindo a insulina) em doentes diabéticos tipo 2 com insuficiência cardíaca, concluindo apenas poderem considerar benéfica a acção da metformina.¹⁶

Exemplo do que acabamos de afirmar pode consubstanciar-se, também, na discordância crucial do papel da insulino-resistência e da própria insulina como factores aterogénicos.

De acordo com De Fronzo variados estudos, quer *in vivo* quer *in vitro*, demonstraram cabalmente que a insulina, particularmente em doses altas, pode promover aterogénese, para além, por outro lado, de considerar como dado adquirido que a insulino-resistência per se, ou em associação com outros componentes do síndrome metabólico, contribui para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares.^{17,18,19}

E sabido que um défice de captação de glucose por acção da insulina no músculo e no fígado, por um lado, e uma diminuição progressiva da capacidade secretória da célula β , por outro, constituem o âmago da fisiopatologia da Diabetes Mellitus tipo 2. Mais recentemente, estabeleceu-se que a insuficiência secretória da célula β ocorre precocemente e num grau significativamente mais acentuado do que se julgava.^{1,20} Por outro lado, e de par, tornou-se clara a

importância das células adiposas (lipólise), do tracto gastrointestinal (deficiência/resistência de incretinas), das células α (hiperglucagonémia), do rim (reabsorção aumentada de glucose) e, talvez mais importante, do cérebro. Neste contexto, De Fronzo propôs a ampliação do conhecido “triunvirato” (célula β , fígado e músculo) referente à fisiopatologia da Diabetes Mellitus tipo 2 para um “octeto” englobando os componentes expostos antes.¹ Para além dos mecanismos fisiopatológicos habitualmente referidos (disfunção da célula β com défice de secreção de insulina, diminuição da acção da insulina particularmente a nível do músculo e fígado com aumento da produção e libertação de glucose,^{21,22} De Fronzo valoriza a desregulação do adipócito como órgão secretor subjacente à obesidade (adiposopatia) implicando lipotoxicidade, em particular dos NEFA's (*Non-esterified fatty acids*) como determinantes da insulino-resistência a nível muscular e hepático e, não menos importante, a nível da própria célula β com inibição da secreção de insulina.^{9,23} Nesta perspectiva, advoga um novo enquadramento fisiopatológico, necessariamente mais complexo, o que acarretaria uma nova abordagem terapêutica, implicando o recurso a vários fármacos utilizados em simultâneo, actuando nos vários elos da cadeia patológica e não centrados em exclusivo no objectivo de controlar a hiperglicemia, devendo esta intervenção ser iniciada tão precocemente quanto possível. Por outro lado advoga o recurso prioritário a fármacos que promovam a sensibilidade à insulina e cujo efeito terapêutico não seja efêmero (metformina, tiazolidinedionas) e, principalmente, que preservem a função da célula β (tiazolidinedionas, exenatide, liraglutide e eventualmente inibidores da DPP4)²⁴⁻³⁰ embora considere serem necessários mais ensaios clínicos que comprovem (ou não) a justeza desta interpretação, particularmente no que concerne à manutenção *a la longue* dos efeitos de insulino-sensibilização e de protecção da célula β . por acção dos fármacos referidos. Por último, questiona-se sobre o problema fundamental dos benefícios *versus* riscos da utilização da insulina,^{31,32} nomeadamente em altas doses, apontando para um possível aumento da síntese das VLDL, redução do HDL-c, proliferação das células musculares lisas arteriolares e da síntese de colesterol (como factor de crescimento), de aumentar a insulino-resistência e promover a aterogénese em animais de experiência,^{33,34} para além do não negligenciável aumento significativo de peso.^{35,36} E, já num

contexto terapêutico, interroga-se, mesmo, quanto à possibilidade de a insulina poder ser a *wrong drug* no que diz respeito à prevenção das doenças cardiovasculares.^{9,37} No mesmo sentido vai a preocupação de J.J. Nolah, ao admitir que a definição das situações que justifiquem o recurso à insulina permanece matéria ainda não esclarecida.³⁸

CONCLUSÃO

Não se afigura possível, no estado actual dos conhecimentos, optar por um único algoritmo estático para o tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2, nem parece lógico confinar a intervenção terapêutica necessária ao objectivo do controlo da glicemia a valores de HbA1c inferiores a 6,5 ou 7%.

De acordo com Shernthaner, a interpretação deste complexo sindromático que vimos referenciando como Diabetes tipo 2, tendo como denominador comum a hiperglicemia, continua a ter zonas escuras em que o nosso conhecimento é ainda escasso e onde a evidencia não existe e poderá não existir durante muitos anos, sendo certo, ainda, um enorme hiato entre o que é geralmente aceite e o que é “realmente conhecido de ciência feita” em relação às terapêuticas e aos seus efeitos *a la longue*.²

Vários autores apontam para a necessidade de que a definição de valores-alvo, bem como as terapêuticas para controlar a hiperglicemia devam ser individualizadas de acordo com os factores específicos de cada doente (idade, estágio evolutivo da diabetes, peso, factores de risco cardiovasculares, risco associado a hipoglicémias, etc.) e, por outro lado, dos efeitos pretendidos nos múltiplos elos da cadeia fisiopatológica.^{1,2,10}

No mesmo sentido vai a singular e curiosa analogia de J. J. Nolan:

— A escolha dos tratamentos na diabetes tipo 2, necessariamente individualizados, terá que ser pragmática tal como os passos sobre as pedras que atravessam um rio.³⁸

Bibliografia

1. De Fronzo, RA – From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 Diabetes Mellitus – Diabetes (2009) 58: 773-795.
2. G. Shernthaner A.H. Barnnnett et al. -- Is the ADA/EASD Algorithm for the treatment of type 2 diabetes based on evidence or opinion? – Diabetologia (2010) – For Debate-53: 1258-1269, 73-75.
3. Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993). The

effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 329: 977-986.

4. Stratton L M, Addler A J et al. (2000) Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. B M J 321: 405-412.
5. Morrish N J, Wang SL et al. (2001). Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular diseases in diabetes. Diabetologia 44 (Suppl 2): S14: S21.
6. Holman RR, Paul SK et al. 10 years follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med (2008). 359:1577-1599.
7. Currie CJ, Peters JR et al. – Survival as a function of Hb A1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Lancet (2010) 375: 481-489.
8. Duchtworth et al. VADT investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type2 diabetes. N Engl J Med (2009) 360: 129-139.
9. De Fronzo. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis, the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. Diabetologia (2010); 53: 1270-1287.
10. Stefano Del Prato, Giuseppe Pens et al. Changing the treatment paradigm for type 2 Diabetes. Diabetes Care (2009) 32: S217:S222.
11. ADVANCE Collaboration Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in diabetes type 2 patients. N Engl J Med (2008) 358: 2560-2572.
12. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Diabetes Care January 2009 32:187-192.
13. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (2008). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 358: 2545-2559.
14. Gernstein HC, Miller ME et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 Diabetes. N Engl J Med (2008).358: 2345-2359.
15. Victor M.Monfort et al. Glycemic control in type 2 D.M. Time for an Evidence-Based About-Face? Annals of Internal Medicine 2009; 150: 803-808.
16. Eurich D.T, MacAllister et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. BMJ (2007)- 335-497.
17. Del Prato S, Leonetti F, Simonson DC et al (1994). Effect of sustained physiologic hyperinsulinemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man. Diabetologia 37:1025–1035.
18. Kashyap SR, DeFronzo RA (2007) The insulin resistance syndrome: physiologic considerations. Diab. Vasc Dis. Res 4:13–19.
19. Tobey TA, Greenfield M et al. Relationship between insulin resistance, insulin secretion, very low density lipoprotein kinetics and plasma triglyceride levels in normotriglyceridemic man. Metabolism (1981) 30:165–171.
20. Wajchenberg BL. Beta cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment Endocr Rev (2007) 28: 187:218.
21. Chunli Yu, Yan Chen. Mechanism by wich fatty acids inhibit activation of IRS-1 associated PI-3 kinase activity in muscle. The Journal of Biological Chemistry – 2002; De.27.
22. Hakan Alkhateeb et al. Two phases of palmitate-induced insulin resistance in skeletal muscle – impaired glucose GLUT-4 translocation is followed by reduced GLUT4 intrinsic activity. Am J Physiol Endocrinol Metab (2007). 2-3; E783-3.
23. Kashyap S, Belfort R et al. A sustained increase in plasma free fat acid impairs insulin secretion in non-diabetic subjects genetically predisposed to develop type 2 diabetes. Diabetes (2003) 52: 2461-2474.
24. Kahn SE, HffnerDM et al. Glicemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. N Engl J Med (2006) 355: 2427-2443.
25. Johnson JA, Majundar SR et. al. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. Diabetes Care (2002) 25: 2244-2248.
26. Hanefeld M et al. Glicemia control and treatment failure with pioglitazone

- versus glibenclamide in type2 diabetes – a 42 month, open-label observational primary care study. *Cur Med Res Opinion* (2006) 22:1211-1215.
27. Tan MH et al. Comparision of pioglitazone and gliclazide in sustaining glycemic control over two years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* (2005) 28: 544-550.
28. Bajaz et al. Effects of Pioglitazone on intramyocelular fat metabolism in patients type2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metabol* (2010); 95:1916.
29. Hausenloy DJ, Yellon. DM GLP-1 therapy: beyond glucose control. *Cic. Heart Failure* (2008) 1: 147-149.
30. Madsbad S. Exanatide and liraglutide: different approaches to develop GLP-1 receptor agonists (incretin Mimetics) – preclinical and clinical results. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* (2009) 23: 463-477.
31. Engel–Nietz NM, Martin S et al. Cardiovascular events and insulin therapy: a retrospective cohort analysis. *Diabetes Res Clinic Pract* (2008); 81:97:104.
32. Muis MJ, Bots ML et al. Insulin treatment and cardiovascular disease: friend or foe? A point of view. *Diabetes Med.* (2005)22:118-126.
33. De Fronzo RA. Is insulin resistance atherogenic? Possible mechanisms. *Atherosclerosis* (2006). 7:11-15.
34. Cruz AB, Amatuzio DS et al. Effect of intra arterial insulin on tissue cholesterol and fatty acids in alloxan diabetic dogs. *Circ. Ris.* (1961) 9:39-43.
35. Henry RR, Gumbiner B et al. Intensive conventional insulin therapy for type 2 diabetes. Metabolic effects during 6-month outpatient trial. *Diabetes Care* (1993); 16:21-31.
36. Holman RR, Thomo KI et al. Addition of biphasic, prandial or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* (2007) 357:1716:1730.
37. Giorda CB, Avogaro A et al. Reccurrence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes; *Diabetes Care* 31; 2154-2159. 35.
38. JJ Nolan. Consensus guidelines, algorithms and care of the individual patient with type 2 diabetes. *Diabetologia. Commentary* (2010) 53:1247-1249.