

DIABETES E O FUTURO DO TRATAMENTO

DIABETES AND THE FUTURE OF TREATMENT

José Luis Medina

Presidente da Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Professor catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Especialista da APDP Norte

Selma Souto

Especialista de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de Braga

Joana Ferreira

Especialista de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de Vila Real

Resumo

A prevalência de diabetes tem vindo a aumentar de forma preocupante, sendo que uma percentagem significativa de casos permanece por diagnosticar. A indústria farmacêutica, os laboratórios de investigação e a tecnologia têm, neste caso, um papel fundamental na procura de soluções que otimizem o tratamento da diabetes e reduzam as complicações, com melhoria da qualidade de vida. A presente revisão tem como objetivo apresentar, resumidamente, as novidades e as esperanças no domínio das soluções farmacológicas, biológicas e tecnológicas. No âmbito da insulínoterapia, decorre atualmente investigação intensa nas chamadas *smart insulins*, as quais terão repercussões futuras de relevo, estando também a ser desenvolvidas versões biossimilares da insulina glargina. No futuro, a nanotecnologia poderá revolucionar o tratamento da diabetes, pela sua aplicação na terapêutica farmacológica, com o uso da insulina oral, e na monitorização da glicemia. Relativamente ao tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2 estão a ser desenvolvidas novas moléculas ou modificadas as já existentes, com o objetivo de aumentar o tempo de ação, melhorar a combinação de fármacos e reduzir os efeitos adversos conhecidos. Por outro lado, novas abordagens terapêuticas estão a ser aprofundadas, nomeadamente estratégias de transplantação/regeneração de tecido adiposo, reprogramação de diferentes tipos celulares, «pâncreas digital» e utilização de tecnologias digitais para o controlo glicémico. A aposta em programas de investigação é importante não só para descobrir meios adequados de prevenção e de cura, mas também para desenvolver melhores estratégias de tratamento. Poderemos dizer que a intervenção na diabetes, concertada nos vários domínios, tem vindo a dar passos importantes, mas ainda há um longo caminho a percorrer.

Palavras-chave: Diabetes *mellitus*, tratamento farmacológico, tratamento biológico, tecnologia, inovação.

Abstract

The prevalence of diabetes has been increasing alarmingly, with a significant proportion of cases remaining undiagnosed. The pharmaceutical industry, research laboratories and technology have a key role in finding new solutions that optimize diabetes treatment and reduce complications, with improvement of quality of life. This review aims to briefly present the novelties and hopes in the pharmaceutical, biological and technological field. Regarding insulin therapy, intensive research is currently being made on "smart insulins", with future repercussions, and biosimilar versions of insulin glargine are also being developed. In the future, nanotechnology could revolutionize the treatment of diabetes, for its application in drug therapy, with oral insulin, and application in monitoring blood glucose. For the treatment of type 2 diabetes, new molecules are being developed and existing drugs are being modified in order to increase the duration of action, improve drug combination and reduce known adverse effects. Moreover, new therapeutic approaches are being further developed, including adipose tissue transplant/regeneration strategies, reprogramming of different cell types, "digital pancreas" and the use of digital technologies to control glycaemia. Investment in research programs is important not only to find suitable means of prevention and cure, but also to develop better treatment strategies. It can be considered that the intervention in diabetes, concerted in various fields, has given important steps, but there is still a long way to go.

Keywords: Diabetes *mellitus*, drug therapy, biological therapy, technology, innovation.

Apesar dos conhecimentos atuais sobre os benefícios da modificação do estilo de vida na prevenção e no tratamento da diabetes, não se tem verificado uma alteração significativa global no que diz respeito à alimentação hipercalórica e ao comportamento sedentário. Alterar hábitos é muito difícil, mas não é impossível!

Como consequência, temos assistido a um aumento gradual da prevalência da diabetes. Segundo os dados da International Diabetes Federation (IDF), em 2013 existiam em todo o mundo 382 milhões de casos, sendo admitido um aumento da prevalência, em menos de 25 anos, para um total de 592 milhões. O problema é ainda mais grave quando sabemos que cerca de 46 por cento das pessoas com diabetes desconheciam ter a doença. Esta realidade é inegável, apesar de dispormos de terapêuticas farmacológicas eficazes, tecnologias avançadas, progressos na educação e nas estratégias de prevenção da diabetes.

A preocupação dos profissionais de saúde, dos investigadores, dos políticos e das entidades como a European Association for the Study of Diabetes (EASD), a American Association of Diabetes (ADA), a IDF e outras é compreensível e motiva a procura de soluções que minimizem o sofrimento das pessoas com diabetes, melhorando o controlo da doença e a redução das complicações, favorecendo a qualidade de vida. A indústria farmacêutica, os laboratórios de investigação e a tecnologia têm, neste caso, um papel fundamental na procura de soluções que cumpram todos estes requisitos.

Esta revisão tem como objetivo condensar, num curto texto, as novidades e as esperanças no domínio das soluções farmacológicas, biológicas e tecnológicas.

Soluções Farmacológicas

Para as pessoas com diabetes tipo 1, a única opção farmacológica é a insulino-terapia. Neste caso há investigação intensa nas chamadas *smart insulins*, as quais terão repercussões futuras de relevo.

Insulinas de Ação Ultralonga

A insulina degludec é um análogo de insulina basal de ação ultralonga, desenvolvido pela Novo Nordisk, sob a designação de Tresiba®. Ao contrário da insulina glargina, é ativa a um pH fisiológico. O que prolonga a ação da degludec é a adição do ácido hexadecanoico à lisina na posição B29, permitindo a formação de multi-hexâmeros no tecido subcutâneo, levando à formação de depósitos, resultando numa libertação lenta da insulina na circulação sistémica.

A degludec tem um início de ação em 30 a 90 minutos após a sua administração (semelhante à insulina

glargina e à insulina detemir) e não tem pico de ação, devido à sua libertação lenta na circulação sistémica. É administrada por via subcutânea, diariamente ou até 3 vezes por semana, tendo uma duração de ação superior a 42 horas.

Com a insulina degludec foi obtido um resultado semelhante ao da insulina glargina (uma injeção por dia), mas com menor risco de hipoglicemias¹. Existe ainda uma formulação de degludec associada a insulina aspártica (degludec/aspart), a qual não é inferior à insulina detemir (uma a duas injeções por dia). Esta associação poderá ser um avanço para a iniciação da terapêutica insulínica, particularmente em pessoas com diabetes tipo 2 (DM2)².

Insulinas Biossimilares

O desenvolvimento e a aplicação da tecnologia do ADN recombinante na produção de insulinas humanas e análogos foi um dos mais importantes avanços na insulino-terapia.

Estão a ser desenvolvidas versões biossimilares da insulina glargina pela Lilly e Boehringer Ingelheim e pela Sanofi, cujas designações na fase de ensaios são, respetivamente, LY 2963016 e U300. É difícil desenvolver uma cópia exata, garantindo que tenha uma atuação precisamente igual ao fármaco aprovado. De uma cópia biológica, biossimilar, e não genérico, não se pode afirmar que seja idêntica ao original. Os medicamentos biossimilares precisam de ser testados e de ter a aprovação da Agência Europeia do Medicamento (EMA), e têm de demonstrar ter semelhanças com o produto original em termos de qualidade, eficácia e segurança (*Diabetes UK position statement*).

Um dos objetivos principais no tratamento da diabetes é atingir um valor de A1c inferior a 6,5, ou a 7,0 por cento, dependendo das *guidelines*, sem hipoglicemias. Este objetivo falha muitas vezes e as razões são diversas e complexas.

É justo perguntar se houver mais pessoas com diabetes tipo 1 tratadas com bombas de insulina, se será mais frequente chegar aos objetivos aconselhados. A solução poderá estar em melhorar a utilização dos recursos médicos, como maior número de pessoas diabéticas em tratamento com análogos de insulina, a aplicação de dispositivos de libertação de insulina mais modernos ou ainda treinar um maior número de educadores de diabetes ou criar um maior número de centros especializados em diabetes. Alguns autores consideram que a melhor solução seria aumentar o número de pessoas com diabetes tipo 1 em tratamento com bombas de insulina³.

Nanotecnologia e Diabetes

No futuro, a nanotecnologia poderá revolucionar o tratamento da diabetes, pela sua aplicação na terapêutica farmacológica e na monitorização da glicemia.

A utilização na terapêutica farmacológica passa pelo uso da insulina oral. A insulino-terapia é administrada por via injetável, dado que a insulina oral é rapidamente degradada pela acidez gástrica. Verificou-se que as nanopartículas podem ser usadas como transportadores da insulina oral, protegendo-a das enzimas digestivas e permitindo que a insulina seja absorvida a nível intestinal.

A administração de nanopartículas poderá, não se sabe quando, eliminar a necessidade das pessoas com diabetes tipo 1 de monitorizar os níveis de glicemia. As nanopartículas foram desenhadas como «sensores» dos níveis de glicemia e para segregar a quantidade apropriada de insulina. Este sistema terá grande influência na qualidade de vida da pessoa com diabetes (*MIT media relations*). Esta tecnologia foi ensaiada em modelos roedores, por investigadores da North Carolina State University, tendo-se verificado que uma só injeção pode manter os níveis glicémicos na normalidade durante um período que pode ir até aos dez dias.

Novos Fármacos

Para as pessoas com DM2 continuam a ser desenvolvidas novas moléculas ou modificadas as já existentes. Durante muitos anos, o tratamento da DM2 era efetuado apenas com duas classes terapêuticas, as sulfonilureias e as biguanidas.

As sulfonilureias foram descobertas em França, durante a Segunda Guerra Mundial. O tratamento da febre tifoide, frequente nos soldados da Segunda Guerra Mundial, era feito com um medicamento que provocava hipoglicemias. As primeiras sulfonilureias foram introduzidas em 1955 e as de segunda geração em 1984.

As biguanidas, por seu turno, revelaram a sua eficácia anti-hiperglicémica antes de ser conhecido o seu mecanismo de ação. Esta classe foi estudada em 1920, mas só em 1950 foram realizados ensaios clínicos com a fenformina, a buformina e a metformina. A fenformina por estar associada a casos fatais de acidose láctica, e foi retirada do mercado. Os benefícios reais da metformina foram reconhecidos pelo UKPDS, e tem sido atualmente associada à redução do risco de cancro⁴.

Um melhor conhecimento da fisiopatologia da DM 2 facilitou posteriormente o aparecimento de novas classes de fármacos, como as tiazolidinedionas, a

acarbose e, na última década, a terapêutica baseada nas incretinas (os inibidores da DPP-4 e os agonistas do recetor do *glucagon-like peptide-1* (GLP-1)) e os inibidores do *sodium-glucose co-transporter type 2* (SGLT2)⁴. Nos próximos dez a 15 anos, a investigação incidirá no aperfeiçoamento destas classes terapêuticas, no aumento do seu tempo de ação, na combinação de fármacos e na redução de alguns dos seus efeitos adversos conhecidos.

Fármacos cujo Alvo é a Disfunção da Célula Beta

Há fármacos que atuam diretamente ou indiretamente na célula beta, que é responsável por segregar insulina, peptídeo-C e amilina. As células alfa segregam glucagon e as células delta segregam somatostatina, a qual freia em especial a secreção de glucagon.

No século passado chegou-se à evidência de que fatores intestinais eram segregados como resposta a nutrientes e que baixavam a glicemia. Estes fatores foram batizados de incretinas, *gastric inhibitory polypeptide* (GIP) e *glucagon-like peptide-1* (GLP-1). A investigação nesta área foi intensificada e verificou-se que o GLP-1 estava reduzido na DM 2, o que fez incidir toda a atenção no aumento provocado desta hormona⁵. Como se sabe, o GLP-1 potencia a secreção de insulina e freia a secreção de glucagon, de forma glicose-dependente, atrasa o esvaziamento gástrico e diminui a ingestão de alimentos pelo aumento da saciedade, o que, a longo prazo, tem um efeito considerável na perda de peso. Estudos em modelos animais verificaram que tem efeito na célula beta aumentando o seu número e diminuindo a apoptose⁵. Foi demonstrado ainda que o GLP-1 tem influência na acumulação de glicogénio no fígado, aumenta o *uptake* da glicose e baixa a concentração de triglicéridos⁶.

Existem vários análogos do GLP-1, alguns deles já aprovados pela EMA e pela FDA e comercializados. A duração mais longa e sustentada dos análogos do GLP-1 tem sido conseguida através de novas formulações com microesferas poliméricas biodegradáveis de ácido poli-DL-láctico-co-glicocólico.

O *taspoglutide* é um análogo do GLP-1 com o ácido aminoisobutírico substituído na posição 8 e 35, o que faz com que seja mais resistente à DPP-4/7.

Porém, os análogos do GLP-1 são peptídeos que, à semelhança da insulina, requerem administração injetável. Para ultrapassar o incómodo criado pela injeção, a investigação tem avançado no sentido de estabelecer a via oral para as incretinas, apoiada em moléculas não peptídicas que se ligarão e serão um

estímulo para o GLP-1R. De um conjunto de 48 160 moléculas sintéticas e naturais, têm sido estudados em modelos animais dois compostos, S4P e Boc5, que se ligam e ativam o GLP-1R e que produzem efeitos semelhantes aos análogos do GLP-17.

Fármacos Não Incretina que Estimulam a Célula Beta

A fosforilação da glicose pela glicocínase afeta o metabolismo da glicose e a subsequente produção de ATP, provocando o encerramento dos canais de potássio-ATP, iniciando a secreção de insulina⁷. Interessava, portanto, investigar em modelos animais vários ativadores da glicocínase, como a piragliatina e outros. A ativação da glicocínase está associada a um aumento dos triglicéridos e a riscos de hipoglicemia⁷.

Vários recetores para ácidos gordos ligados à proteína-G são expressos pelas células beta, principalmente os recetores 40, 119 e 120⁷. Os agonistas sintéticos dos recetores, ativos por via oral, aumentam as concentrações de AMPc e potenciam, em modelos animais, a secreção de insulina. Estes recetores têm também expressão nas células K e L do intestino, permitindo um efeito adicional na libertação de insulina através do GIP e do GLP-1.

Como se sabe, existe uma redução da massa de células beta na DM 2, mas ainda não existe qualquer tratamento que previna este problema.

Em relação à transplantação de ilhéus pancreáticos em diabéticos tipo 1, foi referido que o exenatido reduz as necessidades de insulina ou prolonga a independência da insulina, sugerindo que tem um efeito benéfico na sobrevivência e na função do enxerto. Em trabalhos recentes são feitas referências favoráveis sobre redução da apoptose das células beta em ilhéus isolados de doentes portadores de DM 2; em estudos pré-clínicos foi demonstrado o efeito de antagonistas do recetor da interleucina-1 na redução de infiltrados inflamatórios e de fibrose nos ilhéus, sugerindo um possível efeito na massa e na sobrevivência das células beta⁷.

Fármacos que Atuam na Disfunção da Célula Alfa

Na diabetes verifica-se uma disfunção da célula alfa, caracterizada por aumento da secreção de glucagon em jejum e alteração da frenação da secreção pós-prandial. O glucagon frena a síntese hepática do glicogénio e estimula a glicogenólise e a gliconeogénese⁷. Devido ao mecanismo de ação, o excesso de glucagon contribui para a hiperglicemia em jejum e no período pós-prandial. O tratamento baseado nos fármacos in-

cretínicos (inibidores da DPP-4 e agonistas do recetor do GLP-1) diminui a secreção do glucagon e reduz a concentração pós-prandial sem compromisso da contra-regulação em caso de hipoglicemia⁷. Estudos em animais com antagonistas do recetor do glucagon não têm revelado o efeito desejado, nomeadamente o efeito crónico. A manutenção do antagonismo do recetor do glucagon poderá reduzir a capacidade de contrariar a hipoglicemia.

Fármacos que Atuam na Disfunção Conjunta da Célula Alfa e Beta

Uma das formas possíveis de contrariar a hiperglicemia é frenar a secreção de glucagon com GLP-1. Têm sido utilizados peptídeos híbridos, como o «*dual-acting peptide for diabetes*» (DAPD). O «*pegylated DAPD*» foi preparado para ter uma ação mais longa, aumenta a secreção de insulina, melhora a tolerância à glicose e reduz as concentrações de glicose após glucagon em ratos db/db⁷.

Outro peptídeo da família preproglucagon é a oxintomodulina, que é um agonista para o GLP-1R e para o recetor do glucagon. Esta substância induz perda de peso e redução da ingestão alimentar e da glicose, em ratos com obesidade induzida por dieta. A injeção subcutânea em indivíduos obesos diminui a ingestão alimentar e aumenta a despesa energética e a perda de peso⁷.

Intensificadores da Ação da Insulina

Em 1999 foi identificado um metabolito (*demethyl-asterriquinone*, L-783 281) em culturas de fungos *Pseudomassaria*, o qual ativa a «*human insulin-receptor tyrosine kinase*». Esta molécula, quando é administrada por via oral, reduz a concentração da glicemia em modelos roedores portadores de diabetes. O D-410639 é um derivado da L-783 281, ativa o recetor da insulina e é 128 vezes menos citotóxico do que o L-783 281.

A ação da insulina pode ser potenciada prolongando a fosforilação da subunidade beta do recetor da insulina, após ligação da insulina à subunidade alfa. O TLK16998 é uma molécula não peptídica que não desloca a insulina do seu recetor e não tem efeito na ausência de insulina, mas estimula a fosforilação da subunidade beta na presença de insulina⁷.

Fármacos que Atuam em Vias Não Insulina-Dependentes

Inibidores do SGLT2 (Sodium-Glucose-Cotransporter-2)

Os rins contribuem para a homeostasia da glicose através de diferentes mecanismos, tais como a

gliconeogênese, a utilização da glicose e a reabsorção do filtrado glomerular. Diariamente são filtrados cerca de 180 litros de plasma através dos rins, sendo que 180 gramas de glicose são normalmente reabsorvidos, com mediação pelo SGLT2, localizado sobretudo na membrana do segmento S1 do túbulo proximal. A inibição do SGLT2 promove uma diurese osmótica, reduzindo a glicemia. Este efeito glicosúrico pode contribuir para a perda de peso e a diurese osmótica pode diminuir a pressão arterial.

Existem vários inibidores do SGLT2 em estudo, alguns já aprovados e comercializados, como é o caso da dapagliflozina e canagliflozina. Estes fármacos reduzem a glicemia em jejum e no período pós-prandial, a HbA1c e o peso corporal com baixo risco para hipoglicemia. Porém, o tratamento com esta nova classe terapêutica tem sido associado a maior risco de infecções urinárias e genitais⁷.

Intervenção nas Enzimas Envolvidas na Homeostasia da Glicose

A produção inapropriada de glicose pelo fígado é um dos principais fatores que contribui para a hiperglicemia na diabetes, pelo que constitui um alvo lógico para novas opções antidiabéticas. Aliás, este é um importante local de ação da metformina⁸. Alguns possíveis alvos terapêuticos são o recetor glicocorticoide, a 11-beta-hidroxisteroide desidrogenase tipo 1, a frutose 1,6-bisfosfatase, o recetor do glucagon, a fosforilase do glicogénio e a glicose-6-fosfatase⁹.

A glicocinase catalisa o primeiro passo no metabolismo da glicose¹⁰. A existência de mutações inativadoras da glicocinase provocam MODY (heterozigotos) ou diabetes neonatal permanente (homozigotos), enquanto mutações ativadoras da glicocinase podem provocar hipoglicemia^{11,12}. Assim, agentes ativadores da glicocinase, ao estimularem a secreção da insulina, podem promover o armazenamento hepático da glicose⁷. Por seu lado, a glicose-6-fosfatase converte a glicose-6-fosfato em glicose, como passo final da glicogenólise e da gliconeogênese. A inibição desta enzima reduz o débito hepático de glicose e diminui a glicemia. A metformina e a insulina podem diminuir a expressão desta enzima. Em estudos com animais nos quais a sua atividade foi inibida verificou-se uma rápida diminuição da glicemia¹⁰. No entanto, esta inibição pode ter inconvenientes, nomeadamente a precipitação de hipoglicemia, por restringir a resposta contra reguladora pelo glucagon e pelas catecolaminas ou induzir genes lipogénicos que conduzem a esteatose hepática¹⁰.

A frutose-1,6-bisfosfatase é também um possível alvo a explorar na via da gliconeogênese. A sua atividade está aumentada em modelos animais de diabetes e de insulinoresistência e a inibição desta enzima em animais inibe a gliconeogênese e reduz a glicemia, mas não induz hipoglicemia nem provoca esteatose hepática¹⁰.

Finalmente, outro alvo a analisar é a fosforilase do glicogénio, a qual é inibida pela insulina e ativada pelo glucagon e outras hormonas de contrarregulação. Cataliza a glicogenólise, o que resulta num aumento do débito hepático de glicose. Em modelos animais de diabetes ou de insulinoresistência, a atividade da fosforilase do glicogénio está aumentada. A inibição ou inativação desta enzima acarretam uma redução da glicemia^{13,14}.

A 11-beta-hidroxisteroide desidrogenase 1 converte cortisona em cortisol. Inibidores desta enzima diminuem a concentração dos glucocorticoides tecidulares¹⁵. Esta enzima tem expressão no fígado e no tecido adiposo, podendo ser induzida em fibroblastos, músculo e outros tecidos. As semelhanças fenotípicas e metabólicas entre a síndrome metabólica e a síndrome de Cushing levantaram interesse no potencial terapêutico da inibição desta enzima. Estudos em roedores *knockout* para esta enzima demonstraram a existência de uma redução da insulinoresistência, da obesidade induzida pelo *stress*, uma melhoria da tolerância à glicose e da secreção de insulina¹⁶.

Agonistas e Antagonistas do Recetor do GIP (*Gastric Inhibitory Polypeptide*)

Os agonistas do recetor do GIP, ao ultrapassarem a limitação do reduzido efeito biológico do GIP nativo para o tratamento da DM2, constituem uma classe com potencial antidiabetogénico. O GIP também tem um papel no metabolismo lipídico e na deposição de gordura¹⁷. Os seus antagonistas fazem aumentar a despesa energética e reduzem a deposição de gordura e a lipotoxicidade.

Moduladores dos PPAR (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*)

Os PPAR regulam a transcrição de genes envolvidos na captação de glicose, no metabolismo lipídico e na inflamação¹⁸. Entre os agonistas PPAR alfa/gama (glitazares) pode referir-se o tesaglitazar, o muraglitazar e o aleglitazar, sendo que este último parece ter um melhor perfil no que respeita aos efeitos adversos. O tratamento da DM2 com aleglitazar resultou em

melhorias das concentrações de glicose em jejum e no período pós-prandial, da insulinoresistência e na concentração sanguínea dos lípidos¹⁹.

O ensaio AleCardio pretende avaliar se a adição de aleglitzar ao tratamento médico habitual reduz o risco de morbimortalidade cardiovascular em doentes com DM2 e síndrome coronária aguda recente¹⁸.

Agonistas do Recetor D2 da Dopamina

O uso da bromocriptina (na forma *quick-release*) veio reforçar o potencial papel do cérebro como alvo do tratamento da DM2. Tal como aconteceu com a metformina, não se conhece bem o mecanismo de ação pelo qual a bromocriptina melhora o controlo glicémico sem aumentar a concentração de insulina. Embora a aplicação esteja limitada a um pequeno grupo de doentes, devido ao seu modesto efeito na glicemia, desperta interesse para o estudo de novas vias de investigação. É um agonista do recetor da dopamina D2 e foi aprovado pela FDA em 2009 para o tratamento da DM2. Este fármaco atua a nível hipotalâmico, afeta os ritmos circadianos e favorece o metabolismo²⁰. Embora o uso da bromocriptina seja considerado nas recomendações mais recentes, não tem sido habitualmente utilizada como arma terapêutica para a DM2. Porquê?

Sequestradores de Ácidos Biliares

Estes fármacos, além dos seus conhecidos efeitos na dislipidemia, diminuem a glicemia em pessoas com DM2. Em janeiro de 2008, a FDA aprovou o colesevelam como terapêutica adjuvante em doente com DM2 para melhoria do controlo glicémico²¹. Com este fármaco conseguiu-se uma redução da HAlc de 0,50 a 0,54 por cento, quando usado em combinação com metformina, sulfonilureias ou insulina, sem aumentar o risco de hipoglicemia. Apesar dos efeitos favoráveis verificados nas concentrações de LDL e de HDL, este fármaco provocou um aumento das concentrações de triglicéridos que variou entre 11 e 22 por cento²².

Sirtuinas

São desacetilases dependentes do NAD. Nos mamíferos existem sete sirtuinas, SIRT1-7. SIRT1, SIRT6 e SIRT7 são nucleares; SIRT3, SIRT4 e SIRT5 são mitocondriais; e SIRT2 é citoplasmática.

A SIRT1 tem um papel central na indução da biogénese mitocondrial, na tolerância ao *stress* e no metabolismo da gordura. Diminui o metabolismo glicolítico pela desacetilação de enzimas glicolíticas e do HIF-1 α .

A repressão do HIF-1 α é particularmente importante, uma vez que a SIRT3 e a SIRT6 também atuam nesta via. O afastamento do metabolismo glicolítico e a resistência ao *stress* são reforçados pela ação da SIRT5. Por seu lado, a SIRT4 parece ter um efeito oposto, ocorrendo diminuição da sua expressão na restrição calórica. A SIRT1 também pode acarretar funções a nível hipotalâmico. SIRT1 e SIRT2 também atuam na biologia do adipócito²³. A SIRT1 diminui a atividade p53, aumenta a sobrevivência celular e a neuroproteção e promove a mobilização de gordura, aumentando o tamanho e número mitocondrial e regulando positivamente a secreção de insulina. O resveratrol é um potente ativador natural da SIRT1, estando em estudo o desenvolvimento de ativadores das sirtuinas mais efetivos²⁵.

Transplantação/Regeneração de Tecido Adiposo Castanho

A transplantação experimental de tecido adiposo castanho melhora a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina, pela libertação de fatores como o IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*), interleucina 6 e FGF-21 (*fibroblast growth factor-21*)²⁵.

Apesar da insulina ser o principal regulador da glicemia, vários estudos demonstram a capacidade de fatores extrapancreáticos diminuírem a glicemia, nomeadamente as adipoquinas. O transplante ou a estimulação da regeneração de tecido adiposo castanho embrionário pode melhorar o controlo glicémico da diabetes tipo 1 sem insulina, pela diminuição da inflamação e pela melhoria da funcionalidade do tecido adiposo branco, aumentando a secreção de adipoquinas hipoglicémicas²⁶.

Reprogramação de Diferentes Tipos Celulares a Células Beta

Os fatores de transcrição PDX1, NGN3 e MAFA são importantes no desenvolvimento pancreático. A sobre-expressão destes três fatores pode reprogramar diferentes tipos celulares, nomeadamente células pancreáticas exócrinas e células hepáticas para células semelhantes às células pancreáticas beta. De facto, a reprogramação ocorre em maior escala quando se usam células com um desenvolvimento semelhante (pâncreas e fígado) do que com outras células, por exemplo fibroblastos²⁷.

Células autólogas derivadas do fígado com capacidade para produção de insulina poderão vir a ser produzidas, de forma a escaparem à autoimunidade associada à diabetes tipo 1, pelo que poderão constituir uma terapêutica de substituição celular sem necessidade de imunossupressão a longo prazo²⁸.

«Pâncreas Artificial»

O desenvolvimento dum pâncreas artificial, composto por um sistema de monitorização contínua da glicose e administração automática de insulina, tem sido procurado como solução para o problema da diabetes²⁹.

O estudo ASPIRE («Automation to Simulate Pancreatic Insulin Response») é um importante passo para o desenvolvimento do pâncreas artificial. Neste estudo foi utilizada o sistema Paradigm@VeoTM. Este sistema inclui uma opção que suspende o fornecimento de insulina quando se atinge um limiar de glicose pré-definido no sistema de monitorização contínua de glicose associado³⁰.

Este estudo mostrou que, durante um período de três meses, o uso de uma terapêutica por bomba de insulina baseada num sensor com suspensão da sua administração abaixo dum limiar reduziu a hipoglicemia noturna em 31,8 por cento, sem aumentar o valor da hemoglobina glicada³¹.

Criam-se, pois, cada vez mais expectativas sobre quando teremos um «pâncreas artificial» disponível.

Tecnologias Digitais

Além da abordagem usual, o uso de aplicações relacionadas com a diabetes nos *smartphones*, combinado com o apoio através de mensagens de texto regulares por parte dum profissional de saúde, pode melhorar significativamente o controlo glicémico na diabetes³².

Há estudos que mostram que uma intervenção através do apoio dos pares baseada nos telemóveis («*diabetes buddies*») permite mudanças positivas, mas também negativas, no autocontrolo da diabetes³³.

Aplicações de envio de mensagens nos telemóveis podem constituir maneiras convenientes e vantajosas em termos de custos para incentivar o autocontrolo e promover o desenvolvimento de aptidões, por exemplo mensagens para lembrar a medicação, de ajustes terapêuticos ou mensagens de apoio³⁴.

De referir ainda o uso do e-mail como forma de comunicação entre médicos e os seus doentes.

Cirurgia Metabólica

Há uma forte associação entre a obesidade e a DM2. A perda de peso demonstrou um papel importante na melhoria do controlo metabólico nos obesos diabéticos. Contudo, a intervenção farmacológica e no estilo de vida tem sido largamente ineficaz em induzir e manter a perda de peso a longo prazo, especialmente nos diabéticos³⁵.

A obesidade mórbida acarreta elevada morbimortalidade, devido à sua associação com comorbilidades

como a HTA, a DM, a dislipidemia e a falência cardiopulmonar. A cirurgia representa a terapêutica mais eficaz, atingindo-se uma perda de peso significativa e durável, bem como melhoria/resolução das comorbilidades³⁶. Embora a diabetes seja tradicionalmente considerada uma doença crónica, cujo objetivo do tratamento é a prevenção das complicações associadas, a cirurgia gastrointestinal permite um novo objetivo: a remissão completa da doença³⁷. A melhoria da DM2 foi documentada pela primeira vez após o *bypass* jejunoileal em 1983, a gastroplastia em banda vertical em 1991, o *bypass* gástrico em 1992, a diversão BP em 1998, a LAGB em 2002 e a gastrectomia em manga em 2006³⁸. Nos últimos anos, a cirurgia bariátrica ganhou um lugar de maior destaque na abordagem dos doentes obesos com DM2. Além disso, a sugestão de que o intestino tem um papel importante na patofisiologia da DM2 abre novas possibilidades para a abordagem cirúrgica da doença, mesmo na ausência de obesidade severa, bem como a alteração da designação de bariátrica para cirurgia metabólica³⁹.

A cirurgia bariátrica inclui procedimentos puramente restritivos (por exemplo, banda gástrica ajustável laparoscópica e gastroplastia em banda vertical), mistos, ou seja, combinadamente restritivos e malabsortivos (por exemplo, *bypass* gástrico em Y-de-Roux (RYGB)) ou malabsortivos (por exemplo, derivação biliopancreática, dudodenal *switch* e *bilio-intestinal bypass*)⁴⁰.

Nos procedimentos puramente restritivos, a restrição calórica e a perda de peso são os mecanismos principais de melhoria da glicemia, sendo que a melhoria do controlo glicémico é diretamente proporcional à quantidade de perda de peso. Mesmo no RYGB, a percentagem de perda de peso é um fator preditivo da remissão de diabetes; contudo, existem efeitos antidiabéticos independentes do peso, contribuindo por exemplo para a rápida resolução da DM2 mesmo antes de haver melhoria significativa do peso. Os mecanismos possíveis incluem aumento da estimulação da produção de péptidos como o GLP-1 pelas células L do intestino distal («*hindgut hypothesis*»); a exclusão do intestino proximal do contacto com os nutrientes ingeridos previne a libertação de sinais diabetogénicos induzidos pelos nutrientes («*foregut hypothesis*»); e o compromisso da secreção de grelina³⁹, que é uma hormona orexígena secretada pelo estômago e que está aumentada antes das refeições e diminui no período pós-prandial. Esta também parece diminuir após RYGBP, o que pode levar à diminuição de apetite substancial após os procedimentos

cirúrgicos. Porém, outros estudos não mostram alteração na concentração de grelina ativa no sangue. A microflora intestinal também parece ter um papel importante na homeostasia do peso⁴¹.

Numa meta-análise envolvendo 136 estudos e 22 094 doentes, com a resolução da DM2 definida como normoglicemia persistente sem medicação para a DM, Buchwald *et al* reportaram uma remissão global da DM2 de 76,8 por cento após a cirurgia bariátrica⁴².

Atualmente, a cirurgia bariátrica é considerada apropriada para indivíduos com IMC $\geq 35\text{Kg/m}^2$ e comorbidades severas relacionadas com a obesidade, como a DM2³⁷. Estudos recentes sugerem que doentes com IMC $< 35\text{Kg/m}^2$ e DM2 também podem beneficiar da cirurgia bariátrica, enquanto opção terapêutica para tratamento da DM⁴⁰.

Conclusões

A prevalência de diabetes tem vindo a aumentar de forma preocupante, sendo que uma percentagem significativa de casos permanece por diagnosticar. No sentido de otimizar o tratamento da diabetes e de evitar as suas possíveis complicações é fundamental o desenvolvimento de novas opções farmacológicas, biológicas e tecnológicas. É importante a aposta em programas de investigação não só para descobrir meios adequados de prevenção e de cura, mas também para desenvolver melhores estratégias de tratamento.

A intervenção tem de ser concertada em vários domínios: apoiar a investigação e o desenvolvimento de metodologias para avaliar fatores psicossociais e comportamentais na diabetes para melhorar a adesão ao tratamento, incluindo a alteração do estilo de vida (alimentação e atividade física); atuar na redução de fatores de risco para a diabetes e as suas complicações; desenvolver equipas multidisciplinares de investigação que envolvam investigadores de várias áreas com interesse na diabetes; avaliar a eficácia de diferentes práticas clínicas, intervenções e tecnologias; e identificar deficiências no acesso das pessoas com diabetes aos cuidados de saúde.

Podemos dizer que a intervenção da diabetes tem vindo a dar passos importantes, mas ainda há um longo caminho a percorrer.

Referências Bibliográficas

- Zinman B, et al. Efficacy and safety of insulin degludec three times a week versus insulin glargine once a day in insulin-naive patients with type 2 diabetes: results of two phase 3, 26 week, randomised, open-label, treat-to-target, non-inferiority trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(2):123-31.
- Keating GM. Insulin degludec and insulin degludec/insulin aspart: a review of their use in the management of diabetes mellitus. *Drugs.* 2013;73(6):575-93.
- Schade DS, Valentine V. Are insulin pumps underutilized in type 1 diabetes? No. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1453-5.
- Shomali M. Diabetes treatment in 2025: can scientific advances keep pace with prevalence? *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2012;3(5):163-73.
- Nauck MA, et al. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia.* 2011;54(1):10-8.
- Abu-Hamdah R, et al. Clinical review: The extrapancreatic effects of glucagon-like peptide-1 and related peptides. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):1843-52.
- Tahrani AA, et al. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet.* 2011;378(9786):182-97.
- McCormack JG, et al. Pharmacological approaches to inhibit endogenous glucose production as a means of anti-diabetic therapy. *Curr Pharm Des.* 2001;7(14):1451-74.
- Arden C, et al. Elevated glucose represses liver glucokinase and induces its regulatory protein to safeguard hepatic phosphate homeostasis. *Diabetes.* 2011;60(12):3110-20.
- Agius L. New hepatic targets for glycaemic control in diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21(4):587-605.
- Gloyn AL. Glucokinase (GCK) mutations in hyper- and hypoglycemia: maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemia of infancy. *Hum Mutat.* 2003;22(5):353-62.
- Osbak KK, et al. Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat.* 2009;30(11):1512-26.
- Baker DJ, Timmons JA, Greenhaff PL. Glycogen phosphorylase inhibition in type 2 diabetes therapy: a systematic evaluation of metabolic and functional effects in rat skeletal muscle. *Diabetes.* 2005;54(8):2453-9.
- Henke BR, Sparks SM. Glycogen phosphorylase inhibitors. *Mini Rev Med Chem.* 2006;6(8):845-57.
- van Raalte DH, Diamant M. Steroid diabetes: from mechanism to treatment? *Neth J Med.* 2014;72(2):62-72.
- Cooper MS, Stewart PM. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and its role in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, metabolic syndrome, and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4645-54.
- Irwin N, Flatt PR. Therapeutic potential for GIP receptor agonists and antagonists. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(4):499-512.
- Lincoff AM, et al. Evaluation of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/gamma agonist aleglitazar to reduce cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus: rationale and design of the AleCardio trial. *Am Heart J.* 2013;166(3):429-34.

19. Sanwald-Ducray P, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of aleglitazar in patients with type 2 diabetes: results from a randomized, placebo-controlled clinical study. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(2):197-203.
20. Shivaprasad C, Kalra S. Bromocriptine in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15(Sup 1):S17-24.
21. Staels B. A review of bile acid sequestrants: potential mechanism(s) for glucose-lowering effects in type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med.* 2009;121(3 Sup 1):25-30.
22. Fonseca VA, Handelsman Y, Staels B. Colesevelam lowers glucose and lipid levels in type 2 diabetes: the clinical evidence. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(5):384-92.
23. Guarente L. Calorie restriction and sirtuins revisited. *Genes Dev.* 2013;27(19):2072-85.
24. Alcain FJ, Villalba JM. Sirtuin activators. *Expert Opin Ther Pat.* 2009;19(4):403-14.
25. Villarroya J, Cereijo R, Villarroya F. An endocrine role for brown adipose tissue? *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;305(5):E567-72.
26. Gunawardana SC. Therapeutic value of brown adipose tissue: Correcting metabolic disease through generating healthy fat. *Adipocyte.* 2012;1(4):250-255.
27. Akinci E, et al. Reprogramming of various cell types to a beta-like state by Pdx1, Ngn3 and MafA. *PLoS One.* 2013;8(11):e82424.
28. Yang LJ. Liver stem cell-derived beta-cell surrogates for treatment of type 1 diabetes. *Autoimmun Rev.* 2006;5(6):409-13.
29. Skjaervold NK, et al. Blood glucose control using a novel continuous blood glucose monitor and repetitive intravenous insulin boluses: exploiting natural insulin pulsatility as a principle for a future artificial pancreas. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:245152.
30. Brazg RL, et al. The ASPIRE study: design and methods of an in-clinic crossover trial on the efficacy of automatic insulin pump suspension in exercise-induced hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol.* 2011;5(6):1466-71.
31. Bergenstal RM, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med.* 2013;369(3):224-32.
32. Kirwan M, et al. Diabetes self-management smartphone application for adults with type 1 diabetes: randomized controlled trial. *J Med Internet Res.* 2013;15(11):e235.
33. Rotheram-Borus MJ, et al. Diabetes buddies: peer support through a mobile phone buddy system. *Diabetes Educ.* 2012;38(3):357-65.
34. de Jongh T, et al. Mobile phone messaging for facilitating self-management of long-term illnesses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD007459.
35. Segato G, et al. Weight loss and changes in use of antidiabetic medication in obese type 2 diabetics after laparoscopic gastric banding. *Surg Obes Relat Dis.* 2010;6(2):132-7.
36. Rubino F, Gagner M. Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2002;236(5):554-9.
37. Rubino F, et al. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action. *Annu Rev Med.* 2010;61:393-411.
38. Ballantyne GH, Wasielewski A, Saunders JK. The surgical treatment of type II diabetes mellitus: changes in HOMA Insulin resistance in the first year following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB) and laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB). *Obes Surg.* 2009;19(9):1297-303.
39. Scheen AJ, et al. Bariatric surgery in patients with type 2 diabetes: benefits, risks, indications and perspectives. *Diabetes Metab.* 2009;35(6 Pt 2):537-43.
40. Coffin S, et al. Surgical approaches for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Cardiol Ver.* 2009;17(6):275-9.
41. Andreelli F, et al. What can bariatric surgery teach us about the pathophysiology of type 2 diabetes? *Diabetes Metab.* 2009;35(6 Pt 2):499-507.
42. Buchwald H, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004;292(14):1724-37.