

Novos Estudos e Novos Resultados de Velhos Estudos – ADA 2009

E. Rodrigues

Desde o ano passado que a área da diabetes e doença cardiovascular tem estado em foco com a publicação de grandes estudos há muito esperados (ACCORD, VADT, ADVANCE), embora com resultados inesperados quanto aos benefícios do controlo glicémico intensivo na redução do risco cardiovascular.

Este ano na 69ª reunião da “American Diabetes Association”, realizada em Nova Orleães entre 5 e 9 de Junho, mais uma vez foram apresentados dois estudos aguardados com alguma expectativa, o RECORD e o BARI 2D bem como novas análises dos estudos ACCORD e VADT.

1. ESTUDO RECORD

Começamos por rever o estudo RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes in Oral Agent Combination Therapy for Type 2 Diabetes*) cuja importância aumentou, após uma meta-análise publicada em 2007 ter sugerido que a rosiglitazona aumentava o risco de enfarte do miocárdio e de mortalidade. Em 2000, aquando da aprovação da utilização de rosiglitazona e pioglitazona para terapêutica combinada com metformina e sulfonilureias na Europa, foi solicitado pela EMEA a ambos os laboratórios farmacêuticos a realização de um estudo de eventos cardiovasculares pós-comercialização, dado saber-se que as tiazolidinedionas podiam originar retenção de fluidos e possivelmente insuficiência cardíaca.

Este estudo RECORD foi planeado nessa altura e teve como objectivo avaliar a terapêutica combinada de rosiglitazona com metformina ou sulfonilureia versus a terapêutica combinada com metformina e sulfonilureia em termos de eventos cardiovasculares.

Tratou-se de um estudo prospectivo, multicêntrico com uma duração média de 5,5 anos, que englobou 4447 doentes diabéticos tipo 2, com uma HbA1c média de 7,9% em monoterapia com metformina ou sulfonilureia, que foram randomizados para a adição de rosiglitazona (n=2220) ou para a combinação de metformina e sulfonilureia (grupo controlo, n=2227). O objectivo principal do estudo foi o tempo decorrido até à primeira hospitalização cardiovascular ou morte cardiovascular. Teve como objectivo secundário pré-especificado, um *endpoint* combinado de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio e AVC.

O *endpoint* primário (hospitalização cardiovascular ou morte cardiovascular) ocorreu em 321 e 323 doentes nos grupos rosiglitazona e controlo, respectivamente, pelo que o estudo RECORD atingiu o seu objectivo primário de não inferioridade.

Uma análise dos objectivos secundários mostrou um aumento significativo de hospitalização ou morte por insufi-

ciência cardíaca no grupo rosiglitazona (HR, 2.10; $p=0.001$). Os outros *endpoints* cardiovasculares foram semelhantes nos dois grupos. Não houve diferenças no risco de morte cardiovascular (HR, 0.84; $p=0.32$), enfarte do miocárdio fatal e não fatal (HR, 1.14; $p=0.47$), AVC fatal e não fatal (HR, 0.72; $p=0.10$), e no *endpoint* combinado de morte CV, enfarte do miocárdio ou AVC (HR, 0.93; $p=0.50$).

Dado o pequeno número de eventos em cada grupo esta análise dos objectivos secundários não permite evidência conclusiva acerca do risco de enfarte do miocárdio com a rosiglitazona.

Após o primeiro ano de terapêutica a manutenção do controlo glicémico foi progressivamente melhor com a adição de rosiglitazona do que com a adição de metformina aos doentes tratados com sulfonilureias ou com a adição de metformina aos que faziam sulfonilureias.

Comparativamente ao grupo controlo a rosiglitazona atrasou a progressão de microalbuminúria. Em termos de complicações relacionadas com a diabetes, nomeadamente intervenção por retinopatia, exérese de cataratas, cegueira ou novas úlceras do pé não se verificaram diferenças entre os dois grupos. Também não se verificou aumento de malignidade no grupo da rosiglitazona. Os efeitos no perfil lipídico foram mistos. Por um lado a rosiglitazona associou-se a maior ganho ponderal e níveis de C-LDL mais elevados que no grupo controlo, ambos com efeitos negativos no risco cardiovascular. Contudo os níveis de C-HDL também foram significativamente mais elevados no grupo rosiglitazona.

A rosiglitazona aumentou o risco de fracturas ósseas em 57% comparativamente ao grupo controlo (HR, 1.57; $p<0.001$). Em particular nas mulheres verificou-se um maior risco de fracturas do membro superior (HR, 2.93) e membro inferior distal (HR, 1.75) enquanto que nos homens o aumento de risco foi mais modesto (HR, 1.23).

É de referir que o estudo teve menos poder estatístico que o inicialmente planeado, porque a taxa de eventos nos 4447 doentes durante o período do estudo foi significativamente mais baixa que a antecipada (2.8% vs. 11.0% por ano). Além disso após a publicação da análise interina do estudo RECORD verificou-se uma retirada elevada de doentes (7,2%) com consequente perda de anos de seguimento.

Todavia apesar destas limitações os resultados do RECORD permitem responder a questões importantes acerca da segurança da rosiglitazona. Em doentes com diabetes tipo 2 pode usar-se a rosiglitazona sem receio de maior risco de mortalidade cardiovascular ou por todas as causas. Contudo o seu uso não é recomendado em doentes com insuficiência cardíaca e deve ser usado com precaução em doentes com risco de lesão miocárdica. Deve também ser usada com cautela em mulheres que tenham risco elevado de fracturas.

Relativamente ao risco de enfarte do miocárdio com a rosiglitazona os resultados foram inconclusivos, pelo que teremos de aguardar por dados do estudo TIDE (*Thiazolidinedione Intervention with vitamin D Evaluation*) que irá comparar pioglitazona versus rosiglitazona em termos de eventos cardiovasculares.

2. ESTUDO BARI 2D

Foram também apresentados os resultados do estudo BARI 2D (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes*) há muito desejado por cardiologistas e diabetologistas visto ter como objectivo avaliar qual o melhor tratamento para doentes com diabetes tipo 2 com doença coronária isquémica estável.

Este estudo envolveu 2368 doentes com diabetes tipo 2 e doença cardíaca isquémica que foram randomizados aleatoriamente para duas estratégias terapêuticas, num desenho factorial 2x2. Num primeiro passo os doentes foram randomizados para tratamento médico intensivo associado a revascularização precoce ou tratamento médico intensivo apenas. Num segundo passo foram estratificados para terapêutica insulino-sensibilizadora ou insulino-secretagoga, com um objectivo de HbA1c <7%. O método de revascularização seleccionado, (angioplastia percutânea-PCI ou cirurgia de revascularização miocárdica – CABG) foi definido *a priori* pelo médico responsável, de acordo com o que fosse mais apropriado a cada doente.

Ao fim de 5 anos as taxas de sobrevida foram 88,3% no grupo submetido a revascularização e 87,8% no grupo que recebeu tratamento médico intensivo apenas ($p=0,97$). Também não se verificou diferença significativa na sobrevida aos 5 anos de acordo com o tipo de estratégia terapêutica insulino-sensibilizadora ou insulino-secretagoga (88,2% versus 87,9%, respectivamente; $p=0,89$).

As taxas de eventos cardiovasculares principais forma semelhantes nos 4 grupos de doentes. As taxas de eventos aos 5 anos foram de 77,2% com revascularização, 75,9% com tratamento médico ($p=0,70$), 77,7% com terapêutica insulino-sensibilizadora e 75,4% com terapêutica insulino-secretagoga ($p=0,13$).

Todavia verificou-se que os doentes randomizados para receber revascularização cardíaca e tratamento com sensibilização à insulina tiveram uma taxa significativamente menor de eventos cardiovasculares principais, principalmente, enfarte do miocárdio não fatal do que qualquer um dos outros 3 grupos que receberam tratamento de combinação. As taxas foram 22,4% com revascularização e 30,5% com tratamento médico em 5 anos entre aqueles que receberam tratamento de sensibilização à insulina ($p=0,01$).

A hipoglicemia grave foi significativamente mais frequente no grupo que recebeu tratamento com insulino-secretagogos (9,2%) comparativamente ao grupo tratado com insulino-sensibilizadores (5,9%).

Da perspectiva dos diabetologistas, este estudo permite concluir que os fármacos insulinosensibilizadores não são lesivos, havendo pelo contrário uma sugestão de benefício.

Os agentes sensibilizadores de insulina foram associados a menor ganho de peso e a menos episódios de hipoglicemia do que o tratamento com insulino-secretagogos.

Da perspectiva dos cardiologistas, este estudo identificou um grupo de doentes de alto risco com doença cardiovascular extensa que beneficiam de revascularização precoce. Doentes com menor risco podem ser mantidos em segurança com tratamento médico optimizado, pelo menos até que a sua situação evolua.

Os resultados do BARI 2D parecem portanto confirmar a conclusão do estudo COURAGE, isto é, para muitos doentes com diabetes tipo 2 e doença cardíaca isquémica, a terapêutica médica intensiva optimizada de todos os factores de risco cardiovascular em vez de qualquer intervenção é uma excelente estratégia inicial, especialmente para aqueles que têm doença menos severa. Quando está indicada terapêutica de revascularização, tanto o BARI 2D como outros estudos suportam a utilização da CABG como a abordagem preferida, pelo menos enquanto estudos futuros não sugerirem o contrário.

3. HIPOGLICEMIA E MORTALIDADE NO ESTUDO ACCORD

Em Fevereiro de 2008 o braço glicémico do estudo ACCORD foi prematuramente interrompido devido a ter-se verificado um aumento inesperado de mortalidade. Este estudo englobou 10251 doentes e teve como finalidade comparar uma estratégia de tratamento intensivo ($n=5128$; alvo de HbA1c <6%) versus uma estratégia de tratamento convencional ($n=5123$; alvo de HbA1c entre 7 e 7,9%) na redução dos eventos cardiovasculares em doentes com diabetes tipo 2.

Na altura em que foi interrompido verificou-se um aumento de 22% do risco de morte nos doentes do braço intensivo. Estes tinham uma HbA1c mais baixa, maior uso de múltiplos antidiabéticos orais e de insulino-terapia.

Foram levantadas várias hipóteses para explicar este aumento de mortalidade entre as quais a maior ocorrência de hipoglicemia no braço intensivo.

Foram agora apresentados dados relativos à hipoglicemia e à sua associação com a mortalidade no estudo ACCORD, os quais de certa forma também foram inesperados.

Em ambos os braços do estudo e em cada visita foi inquirido aos participantes se tinham tido glicemias inferiores a 50 mg/dl ou sintomas de hipoglicemia que resolveram com a administração de hidratos de carbono, ambas as situações definidas como hipoglicemia grave. Foram também registados os casos de hipoglicemia grave que necessitaram de assistência de terceiros (médica ou não médica).

Durante todos os anos em que durou o estudo a ocorrência de hipoglicemia foi mais frequente nos doentes do braço intensivo, com uma incidência anual de 2 a 3,5% versus 1% no tratamento convencional. O risco de hipoglicemia foi maior em mulheres (+24%), em americanos africanos (+43%), nos mais idosos (+3% por cada ano de diferença à entrada do estudo), nos indivíduos com menor escolaridade e com mais

complicações da diabetes (+74%). Por outro lado os indivíduos obesos (IMC > 30Kg/m²) tiveram um risco 35% inferior de ter hipoglicemia.

A HbA1c associou-se ao risco de hipoglicemia mas não conforme o esperado. Os doentes com HbA1c basal mais alta e os doentes com HbA1c média mais elevada (calculada pela média das HbA1c anteriores à ocorrência de hipoglicemia) tiveram maior risco de hipoglicemia grave, mas este risco foi significativamente maior no grupo convencional que no intensivo (76% vs 15%).

Por outro lado, os doentes que tiveram uma maior redução da HbA1c nos primeiros 4 meses do estudo tiveram menor risco de hipoglicemia, não se confirmando a hipótese de que uma descida de glicemia muito rápida nos primeiros 4 meses do estudo no braço intensivo tivesse colocado os doentes em risco.

Em mais de metade dos casos (58%) a causa da hipoglicemia foi alteração do padrão alimentar (diminuição da ingestão/ omissão de refeição) o que sugere ser possível desenvolver estratégias para reduzir o risco de hipoglicemia.

A hipoglicemia grave associou-se a maior mortalidade em ambos os grupos mas o risco foi maior no braço do tratamento convencional (cerca de 3x mais). Quando estratificados os doentes em função de terem tido ou não hipoglicemia verificou-se que naqueles que nunca tinham tido hipoglicemia o risco de morte foi maior no grupo do tratamento intensivo. Mas nos doentes que tiveram hipoglicemia o risco de morte foi menor (cerca de metade) no grupo do tratamento intensivo quando comparado ao convencional.

A hipoglicemia parece não ter tido um papel na maioria das mortes. Poucos doentes morreram no espaço de 90 dias após um episódio de hipoglicemia grave documentada e não houve diferenças entre os dois braços do estudo.

Os autores concluíram a sua intervenção com as mensagens a reter:

- 1) Devemos esperar hipoglicemia nos doentes tratados intensivamente sendo que mulheres, americanos-africanos e doentes com complicações são os que têm maior risco;
- 2) A hipoglicemia grave associa-se a maior risco de mortalidade mas este risco é mais baixo no grupo tratado de forma intensiva;
- 3) A hipoglicemia grave tal como foi avaliada no ACCORD não foi responsável pela diferença de mortalidade encontrada no fim do braço glicémico do estudo.

4. DURAÇÃO DA DIABETES, NÍVEIS DE HDL E OUTROS PREDITORES DE EVENTOS CARDIOVASCULARES NO VADT

No estudo VADT após um seguimento médio de 6 anos, a HbA1c basal desceu de 9,4% para 6,9% no braço intensivo e para 8,4% no braço do tratamento convencional, não se tendo demonstrado benefício significativo do tratamento intensivo comparativamente ao convencional nos eventos cardiovasculares em doentes diabéticos tipo 2. Contudo novas análises de subgrupos mostram que alguns doentes podem beneficiar de terapêutica intensiva, nomeadamente os que

têm menor duração da doença, níveis de C-HDL mais elevados e os que não têm história de hipoglicemia grave.

A duração média da doença à entrada do estudo foi 11,5 anos. Se o tratamento intensivo fosse iniciado antes de a diabetes atingir os 15 anos de evolução a terapêutica intensiva reduziu o risco de eventos cardiovasculares. Nos doentes que iniciaram o tratamento intensivo 10 a 15 anos após o diagnóstico este risco reduziu-se em 40%. Contudo após os 15 anos os riscos associados ao tratamento intensivo ultrapassaram os benefícios. Se a diabetes tivesse uma duração superior a 20 anos, o risco de ter um evento cardiovascular duplicou com o tratamento intensivo. A forte interação entre a duração da diabetes e o risco de eventos cardiovasculares no grupo intensivo deve ser tida em consideração antes de iniciar terapêutica intensiva.

A hipoglicemia grave também influenciou os resultados cardiovasculares no VADT. Independentemente do braço do estudo, os episódios de hipoglicemia grave aumentaram o risco de eventos CV em 88% ($p=0.04$). Ainda mais contundente foi a associação entre episódios recentes de hipoglicemia e o risco aumentado mais de 3x de morte cardiovascular (HR, 3.72; $p=0.01$) e mais de 6x (HR, 6.37; $p=0.0001$) de morte por todas as causas. Dado ser um factor de risco *major*, a presença de hipoglicemia grave deve influenciar as estratégias e os objectivos do tratamento.

Os níveis de colesterol HDL também influenciaram os resultados cardiovasculares. Os doentes com níveis de C-HDL mais elevados tiveram um risco significativamente mais baixo de eventos cardiovasculares, particularmente morte cardiovascular. Por cada aumento de 10mg/dl de C-HDL acima do basal, verificou-se uma redução de 80% no risco de eventos CV, incluindo uma diminuição de 55% na mortalidade por todas as causas. Este achado sublinha a importância de corrigir os factores de risco CV além da glicose, incluindo o C-HDL, para reduzir o risco cardiovascular em doentes com diabetes tipo 2.

Em resumo, esta análise do VADT demonstrou que vários factores interagiram com o tipo de tratamento influenciando o risco de eventos cardiovasculares, incluindo a duração da diabetes, níveis de C-HDL e hipoglicemia grave. Portanto estes factores devem ser tidos em consideração ao delinear-se uma estratégia terapêutica na diabetes tipo 2.

5. HIPOGLICEMIA E MORTALIDADE NO ESTUDO VADT

Nesta comunicação foram apresentadas algumas análises mais aprofundadas da ocorrência de hipoglicemia grave e a sua relação com os eventos cardiovasculares, enfarte do miocárdio e mortalidade.

Considerou-se hipoglicemia grave as situações de hipoglicemia com alteração ou perda de consciência que implicaram assistência de terceira pessoa. Ao contrário do DCCT onde a muitos episódios de hipoglicemia grave ocorreram durante a noite, no VADT a maioria verificou-se durante o dia e apenas 20% foram documentados durante a noite.

A hipoglicemia grave ocorreu em ambos os braços do estu-

do mas foi significativamente mais frequente no grupo intensivo que no convencional (cerca de 3,5 x mais frequente). Foram factores preditores de hipoglicemia grave no VADT, a idade, duração da doença, peptídeo C baixo, uso de insulina à entrada do estudo, tratamento intensivo, IMC (índice de massa corporal), creatinina elevada, micro/macroalbuminúria, evento cardiovascular prévio e história de hipoglicemia.

No VADT um IMC baixo (<25Kg/m²) aumentou o risco de hipoglicemia, particularmente no grupo intensivo, não sendo evidente esta relação no grupo convencional.

Quando analisada a hipoglicemia grave em função da HbA1c, na totalidade dos doentes verifica-se uma associação previsível entre uma HbA1c mais baixa (<7%) e uma maior taxa de hipoglicemia grave, verificando-se igualmente um aumento a partir de HbA1c mais elevada (>9%). Contudo quando se comparam os grupos intensivo e convencional, tal como no estudo ACCORD verificou-se que no grupo intensivo as taxas de hipoglicemia grave aumentam com a HbA1c mais elevada.

Quanto à duração da doença à medida que esta aumenta também aumenta o risco de hipoglicemia grave, quer no grupo convencional quer no intensivo.

A ocorrência de hipoglicemia grave no grupo convencional associou-se a maior risco de mortalidade cardiovascular e enfarte do miocárdio que no grupo intensivo, estando também associada a um aumento de mortalidade por todas as causas. A ocorrência de hipoglicemia grave repetida (mais que um episódio nos 3 meses ou 4-6 meses antes do even-

to) amplifica o risco de mortalidade total relativamente ao grupo intensivo.

Entre os doentes que morreram, o tempo médio decorrido após um episódio de hipoglicemia grave e a morte foi de 6 meses no grupo convencional e de 17 meses no grupo intensivo.

Em resumo, no estudo VADT:

- A taxa de hipoglicemia grave foi significativamente mais frequente no grupo intensivo;
- Verificou-se um aumento significativo de hipoglicemia grave antes de um evento primário, de morte cardiovascular ou morte por qualquer causa;
- A hipoglicemia grave teve maior associação com a mortalidade cardiovascular e o enfarte do miocárdio no grupo convencional que no grupo intensivo.

BIBLIOGRAFIA

- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009; 373 (9681): 2125-35.
- The BARI 2D Study Group. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2503-15.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360: 129-39.

Análogos da Insulina e Cancro: Uma Possível Ligação que Necessita de Ser Mais Investigada*

A revista científica da “European Association for the Study of Diabetes” (EASD), “Diabetologia”, publicou recentemente uma série de quatro artigos originais que examinaram uma possível ligação entre um dos análogos da insulina e o risco de diagnóstico de neoplasia. Este texto resume a informação disponível a esse respeito.

A nível mundial, existem mais de 200 milhões de pessoas com diabetes. Cerca de 10% dessas pessoas desenvolveram diabetes numa fase inicial da vida, padecendo na sua maioria de diabetes tipo 1; as pessoas com diabetes tipo 1 dependem de forma absoluta da insulino-terapia para a manutenção continuada da sua saúde e bem-estar. A diabetes tipo 2, que afecta as restantes 90%, tipicamente desenvolve-se numa fase mais tardia da vida e poderá estar associada a excesso de peso. As pessoas com diabetes tipo 2 são capazes de fabricar a sua própria insulina, o que significa que podem ser usualmente tratadas com dieta e antidiabéticos orais nos estádios iniciais da doença. No entanto, num estadio mais avançado da doença, muitas pessoas com diabetes tipo 2 perdem a capacidade de produzir a sua própria insulina e necessitam, em consequência, de insulino-terapia.

Durante décadas, a insulina humana tem sido largamente utilizada encontrando-se a sua segurança indubitavelmente estabelecida. Mais recentemente, os fabricantes de insulina desenvolveram insulinas modificadas, conhecidas como análogos da insulina, tendo como objectivo providenciar um controlo mais preciso e suave dos níveis de glicemia. Alguns desses análogos foram modificados no sentido de proporcionarem um início de acção muito rápido e outros no sentido de proporcionarem uma libertação lenta e sustida. A nova informação diz respeito a um análogo de longa duração de acção conhecido como insulina glargina ou Lantus®. Trata-se de uma insulina muito conhecida, que tem tido utilização generalizada desde a sua introdução em 2000. Um estudo efectuado na Alemanha levantou algumas questões sobre a insulina glargina (Lantus®), em particular se poderia, em algumas circunstâncias, acelerar o desenvolvimento de neoplasias. À luz desses resultados preliminares, a EASD solicitou a outros grupos de investigação em diabetes da Suécia, Escócia e Inglaterra, que determinassem se os achados do estudo efectuado na Alemanha podiam ser reproduzidos de forma independente. Daí resultaram quatro artigos originais que foram publicados na “Diabetologia”.

*“EASD patient information sheet/Lantus/26 June 2009”. Tradução e adaptação de Carlos Pina e Brito. Revisão científica de Rui Duarte.

Qual é o problema, e o que é que se sabia até agora?

A insulina glargina, também conhecida como Lantus®, é membro de uma nova classe de análogos da insulina utilizados no tratamento da diabetes. Tem uma estrutura muito semelhante à da insulina humana e reduz a glicemia exactamente da mesma maneira. A insulina glargina (Lantus®) passou os controlos de segurança padrão requeridos a todas as insulinas antes de serem utilizadas clinicamente, mas notou-se que promovia o crescimento de alguns tipos de células, em ambiente de laboratório. Esse facto levantou a possibilidade teórica de que poderia ter o mesmo efeito sobre células neoplásicas já em desenvolvimento no organismo humano. Não se provou ser possível, anteriormente, examinar essa possibilidade em grandes populações de doentes.

O que é que os investigadores fizeram?

Em quatro estudos separados, que utilizaram grandes bases de dados de doentes da Alemanha, Escócia, Inglaterra e Suécia, foram avaliadas as taxas de risco de todos os cancros e dos cancros específicos mais frequentes, nas pessoas com diabetes tipo 2. A taxa de diagnóstico de neoplasia foi comparada nos diabéticos tipo 2 tratados com insulina glargina (Lantus®) ou com outros tipos de insulina. No seu conjunto, estes quatro estudos incluíram dados respeitantes a cerca de 300.000 doentes, mais de 10% dos quais estavam a ser tratados com insulina glargina (Lantus®). Um desses estudos também avaliou o risco de neoplasia, em doentes tratados com antidiabéticos orais.

Quem é que foi estudado?

Os grupos estudados incluíram 127.031 doentes tratados com insulina, pertencentes a uma base de dados dos seguros alemães, 114.841 doentes tratados com insulina do “Swedish Diabetes and Cancer Registers” (registos suecos de diabetes e de cancro), 49.197 doentes do “Scottish National Diabetes and Cancer registers” (registos escoceses de diabetes e de cancro) e 10.067 doentes de uma base de dados de clínica geral da Inglaterra. O total de doentes tratados com insulina era de 301.136, dos quais 34.392 tratados em monoterapia com insulina glargina (Lantus®).

Como foram efectuados os estudos?

O estudo alemão comparou a taxa de todos os tumores sólidos em diabéticos tratados em monoterapia com insulina glargina (Lantus®), com a mesma taxa em diabéticos tratados com outras insulinas. O diagnóstico de neoplasia e a dose de insulina prescrita a cada doente foram verificados na mesma base de dados. Não foram examinados os tipos individuais de cancro.

O estudo sueco centrou-se na taxa de desenvolvimento de cancro em doentes diabéticos tratados em monoterapia com insulina glargina (Lantus®), versus diabéticos tratados com outras insulinas ou com Lantus® em combinação com outra insulina.

Foi avaliado o risco global de cancro e também o risco de neoplasia da mama, da próstata ou do tracto gastrointestinal.

O estudo escocês teve um desenho semelhante ao do estudo sueco. Os diabéticos foram divididos nas mesmas três categorias (Lantus® em monoterapia; outra insulina; Lantus® em combinação com outra insulina). Foi avaliado o risco global de cancro e também o risco de neoplasia da mama, do cólon e do pâncreas.

O estudo efectuado em Inglaterra baseou-se num registo de clínica geral, utilizando uma base de dados pré-existente que tinha sido usada para avaliar o risco cardiovascular em doentes que estavam a efectuar diferentes tipos de terapêutica da sua diabetes. Este estudo incluiu diabéticos tratados com insulina, bem como com antidiabéticos orais. Os diabéticos tratados com insulina glargina (Lantus®), em monoterapia, foram comparados com diabéticos tratados com insulina humana NPH, em monoterapia, e com diabéticos tratados com pré-misturas de insulina humana ou outros análogos da insulina. Este estudo comparou as taxas totais de cancro e de neoplasia da mama, cólon, pâncreas e próstata.

Em todos os estudos foram efectuados ajustamentos estatísticos relativamente aos factores que poderiam influenciar o risco de cancro, tais como a idade e o sexo.

O que é que os investigadores descobriram?

O estudo alemão não encontrou nenhuma diferença a nível do risco global de neoplasia entre os diabéticos tratados com insulina glargina (Lantus®) e os diabéticos tratados com insulina humana. No entanto, após ajustamento estatístico relativo à dose de insulina, a análise mostrou que os diabéticos tratados com Lantus® tinham maior probabilidade de lhes ser diagnosticada “de novo” uma neoplasia do que os tratados com uma dose equivalente de insulina humana. Grosso modo, era diagnosticada uma neoplasia a mais por cada 100 doentes tratados com insulina glargina (Lantus®) durante um ano.

O estudo sueco não encontrou nenhum aumento do risco de cancro, nos diabéticos tratados com insulina glargina (Lantus®) em combinação com outros tipos de insulina de acção rápida, versus diabéticos tratados com insulina humana. No entanto, nos doentes tratados apenas com insulina glargina (Lantus®) a probabilidade de lhes ser diagnosticado um cancro da mama quase duplicava - cerca de um novo caso de cancro da mama por cada 1000 mulheres tratadas durante um ano. Não se registaram outras diferenças a nível do risco de neoplasia entre os grupos estudados.

O estudo escocês encontrou uma redução ligeira do risco de neoplasia no grupo de diabéticos tratado com insulina glargina (Lantus®) em combinação com outras insulinas, versus grupo tratado com insulina humana. No entanto, este último grupo era constituído por indivíduos mais jovens e com maior probabilidade de terem diabetes tipo 1 e não diabetes tipo 2. Em contraste, no grupo tratado com insulina glargina (Lantus®) em monoterapia, que era constituído por indivíduos muito mais idosos do que os outros dois grupos já referidos, havia maior probabilidade de ocorrência de qualquer forma de cancro, incluindo cancro da mama, versus grupo

tratado com outras insulinas, embora a diferença relativa ao cancro da mama não tenha atingido significância estatística. O estudo inglês não encontrou nenhuma diferença a nível do risco de neoplasia, incluindo cancro da mama, entre os quatro regimes de insulina estudados. Os diabéticos tratados com metformina (cps.) tinham menor probabilidade de lhes ser diagnosticada uma neoplasia do que os doentes alvo de outras formas de tratamento antidiabético, facto que se verificava também quando a metformina era utilizada em combinação com outros antidiabéticos orais ou insulina.

O que é que os investigadores concluíram?

Os investigadores envolvidos nos quatro estudos atrás descritos concordam em que os seus achados não são conclusivos. A necessidade de uma interpretação cautelosa deve-se principalmente ao facto de se tratar de estudos observacionais e não de ensaios clínicos. Um estudo clínico assegura que os doentes submetidos a tratamentos diferentes são exactamente semelhantes em todos os aspectos, com excepção do tratamento que estão a efectuar. Um estudo observacional examina grupos de indivíduos que poderão diferir de várias maneiras, tais como idade ou tipo de diabetes, e depois procede a ajustamentos estatísticos relativos a essas diferenças. Mesmo análises cuidadosamente efectuadas, como as dos quatro estudos referidos, não podem excluir a possibilidade de que as diferenças detectadas a nível do risco de neoplasia possam ser devidas a diferenças entre os grupos de indivíduos diabéticos incluídos na análise e não a diferenças entre os tratamentos que estão a efectuar. Isto significa que são necessários mais estudos para alcançar uma conclusão final. A EASD já iniciou conversações com a sanofi-aventis, fabricante da insulina glargina (Lantus®), sob a

forma como esses novos estudos poderão ser conduzidos. A insulina, em si mesma, constitui uma forma muito segura de tratamento e os investigadores enfatizam que não existe qualquer evidência que sugira que o tratamento com o referido análogo da insulina cause realmente neoplasias: no pior cenário possível, poderá promover o crescimento de neoplasias que já se encontrem presentes mas que não tenham sido ainda diagnosticadas.

Quais são as implicações dos resultados para os doentes que estão a ser tratados correntemente com análogos de insulina?

A insulina glargina (Lantus®) é uma insulina muito divulgada, que é utilizada de forma generalizada. Muitos médicos e pessoas com diabetes consideram-na útil, numa base individual, mas a evidência sistemática dos estudos clínicos não mostrou que providencie um melhor controlo global da glicemia do que a insulina humana, embora alguns diabéticos com hipoglicemias complicadas possam achá-la útil.

A EASD não recomenda que se pare de tomar insulina glargina (Lantus®) com base nas evidências apresentadas nos quatro estudos referidos, em particular se o diabético a considera útil no tratamento da sua diabetes. No entanto, as pessoas com diabetes têm a opção de utilizarem uma insulina humana de acção longa ou uma mistura de insulinas humanas de acção longa e curta em vez de um análogo de insulina, Ixdia. O médico e o doente poderão considerar essa opção se o diabético já tiver uma neoplasia ou, no caso das mulheres diabéticas, se existir uma história familiar de cancro da mama. As pessoas com diabetes não deverão alterar a sua insulino-terapia sem consultarem o seu médico assistente e não deverão de modo nenhum, interromper a mesma (insulinoterapia).

Declaração (“Statement”) da “American Diabetes Association” (ADA) Relativa aos Estudos que Sugerem uma Possível Ligação entre Insulina Glargina e Cancro (02/07/09)

“Diabetologia”, a revista científica da “European Association for the Study of Diabetes” (EASD), publicou uma série de artigos originais reportando estudos que examinaram uma possível ligação entre insulina glargina (Lantus®) e cancro. Os achados publicados nesses artigos são conflictivos e inconclusivos e, em consequência, a “American Diabetes Association” (ADA) adverte no sentido de se evitarem reacções excessivas enquanto não se encontrar disponível mais informação. Foram reportados na “Diabetologia” os resultados de quatro estudos populacionais, mas os dados de cada um desses estudos, bem como os dados comparativos entre eles, são conflituosos e confusos.

Enquanto não estiver disponível mais informação a “American Diabetes Association” (ADA) aconselha os diabéticos a

não interromperem a sua insulino-terapia. Relativamente às pessoas diabéticas que estão a ser tratadas com insulina glargina (Lantus®) e que consideram a hipótese de mudarem para outro tipo de insulina, devem ter em conta que os resultados dos estudos referidos não esclarecem se algum tipo particular de insulina aumenta o risco de cancro mais do que outros tipos (de insulina).

As pessoas com diabetes que estejam preocupadas com os estudos referidos ou com o seu regime de insulino-terapia deverão consultar o seu médico assistente e não interromper a sua insulino-terapia. (...).

A insulina glargina (Lantus®), que tem sido largamente utilizada desde 2000, é um análogo da insulina, de administração Ixdia.