ISSN 1517-6428

Impresso Especial
9912298509 DR/SPM
ANAD
CORREIOS

Diabetes Clínica

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

Apoios:

ANAD ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE ASSISTÊNCIA AO DIABÉTICO
SUA SAÚDE É A NOSSA META

"IDF Centre of Education"
International Diabetes Federation
IDF Centre of Education
2009 - 2013

ALAD
ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE DIABETES

FM ABC
FACULDADE DE MEDICINA DO ABC

FENAD
UNIDOS SEREMOS FORTES
Federação das Associações e Entidades de Diabetes

COSEMS-SP
Conselho de Secretários Municipais de Saúde do Estado de São Paulo
"Dr. Sabastião de Moraes"
Fundado em março de 1988

1

DESTAQUES:

- Avaliação, na Vida Real, de Inibidores DPP4 versus Outros Antidiabéticos Orais em Pacientes Idosos com Diabetes Mellitus Tipo 2 Tratados com Metformina: Resultados do Estudo HYPOCRAS **6**
- Lixisenatide Uma Vez ao Dia Adicionada à Insulina Glargina Titulada, mais Agentes Orais, no Tratamento do Diabetes Tipo 2: O Estudo GetGoal-Duo 1 ..... **7**
- Detecção Precoce de Aterosclerose em Pacientes Assintomáticos com Diabetes Tipo 1 (Concordância entre Tomografia Computadorizada de Emissão de Fóton Único, Score de Cálcio e Ecografia de Carótida) **15**
- Gabapentina/Vitaminas B1/B12: uma Combinação Eficaz e Segura para Controlar Neuropatia Periférica Diabética Dolorosa **16**
- Influência do Ambiente, Estilo de Vida e Genes no Risco de LADA (Diabetes Auto-Imune Latente do Adulto) e Diabetes Tipo 2 - O Estudo ESTRID **17**
- Eficácia e Segurança da Lixisenatida, uma vez ao dia, para o Tratamento de Diabetes Tipo 2, Insuficientemente Controlado com Insulina Basal ± Metformina: Estudo GetGoal-L **18**
- Perda de Peso e Melhorias nos Resultados Cardio-Metabólicos com Tratamento com Fentermina/Topiramato de Liberação Estendida em Pacientes Obesos ou com Sobrepeso e Diabetes Tipo 2 ..... **20**
- O Impacto do Estilo de Vida na Biogênese Mitocondrial **30**

NESTA EDIÇÃO INFORMES E RESUMOS DOS EVENTOS E ENTIDADES:

18 CONGRESSO BRASILEIRO MULTIDISCIPLINAR EM DIABETES®

25, 26, 27 e 28 DE JULHO DE 2013

Organização: ANAD – Associação Nacional de Assistência ao Diabético – SUA SAÚDE É A NOSSA META – IDF "Centre of Education" – International Diabetes Federation

Apoio Científico: FM ABC Faculdade de Medicina do ABC; UNIP Universidade Paulista

Impresso Patrocinado por: NOVARTIS – cuidar e curar

Apoios: CONASEMS; FENAD; Ministério da Saúde – Brasil Pátria Educadora – Pátria Rica com Justiça Social; ALAD; SBD

Só para profissionais da saúde – Nível Universitário

Médicos: Endocrino, Cardio,Clínico, Nefro, Vascular, Oftalmo, Gineco e das especialidades afins.

Multiprofissionais de saúde: Dentistas, Biomédicos, Farmacêuticos, Nutricionistas, Biólogos, Enfermeiros, Assistentes Sociais, Psicólogos, Fisioterapeutas, Professores de Educação Física, Gestores e responsáveis de Saúde Pública.

O MAIS COMPLETO EVENTO DE DIABETES

"Traduzindo a atualização científica para a prática"

PROGRAMAÇÃO PRELIMINAR

- Políticas de Saúde em DM (Ministério da Saúde)
- Desafios no Tratamento do DMT1 (SBP)
- O Problema Cárdiovascular em DM Avaliação Crítica e Interpretação
- Abordagem Laboratorial do DM
- Avaliação Crítica e Interpretação
- Obesidade e DM - Novos Conhecimentos
- DM e Doenças Renal Crônica
- Atualização de Temas Importantes em DM! (SBD)
- A Mulher com DM, Puberdade, Grávidez, Menopausa
- Hipertensão Arterial e DM (SBH)
- Eventos Cardiovascular em DM (SBC e Dep. Aterosclerose)
- Os Principais Temas em DM de Interesse para Clinico geral (SBCM)
- Tratamentos de Tópicos Abrangentes e Importante no Paciente Diabético
- Work Shop sobre Neuropatia e Pé Diabético
- Medicamentos de Referência, Genéricos, Similares e Biossimilares
- Nutrição em DM
- Terapia Nutricional e Aspectos Biopsicossossiais do DM
- Tecnologia no Tratamento do DM (MEDITRONIC)
- Alterações da Sexualidade no DM
- Integração do Oftalmologista na Assistência ao Portador de DM
- Enfermagem em DM
- Simpósios Satélites (Eli Lilly e Novo Nordisk)
- Terapia Nutricional Enteral e Parateral no DM (GANEP, SBNPE)
- Atividade Física em DM
- Proibido Feridas
- Farmácia em DM (CRF-SP)
- Legislação em DM
- Visão Atual dos Transplantes e Diálise em DM
- Psicologia em DM
- Fisioterapia em DM
- insulinização no DM1 e DM2
- Encontro de Ligas de DM
- Tecnologia no Tratamento do DM
- Encontro OPAS
- Projeto FENAD / WDF- (3º FORUM)

- **Cursos Específicos:** Medicina Molecular, Contagem de Carboidratos, Atividade Física, Jornada de Podologia, Educação em Saúde no DM, Avançado de Odontologia.

- **Oficinas:**
  - Insulina
  - Educação
  - Glicosímetros
  - Bomba de Insulina
  - Nutrição Enteral

Inscrições para TEMAS LIVRES – Prêmio R$2.000,00

Informações:

ANAD – Associação Nacional de Assistência ao Diabético
Rua Eça de Queiroz, 198 - Vila Mariana
CEP: 04011-031 - São Paulo - SP - Tel.: (11) 5572-6559
Web Site: www.anad.org.br/congresso
E-mail: congresso2013@anad.org.br

Local: UNIP Universidade Paulista
Rua Vergueiro, nº 1.211
Paraíso - São Paulo - SP

Diabetes Clínica

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO Diabetes, OBESIDADE E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

ISSN 1517-6428

Diabetes Clínica é uma revista multidisciplinar sobre os aspectos médicos e multiprofissionais do Diabetes, bem como da obesidade e dos distúrbios associados. Para os especialistas, Diabetes Clínica é um veículo de informação e formação continuada sobre o conhecimento científico da doença e a atualidade da prática clínica no seu tratamento. Diabetes Clínica edita artigos selecionados por seu editor científico, por seu conselho consultivo e profissionais de reconhecidos saber na área. O objetivo da revista é favorecer a discussão interdisciplinar em todas as questões relativas à diabetologia, bem como, através de suas diferentes sessões idealizadas por seu editor científico, informar de maneira rápida, atual e sintética, os múltiplos aspectos dos estudos em Diabetes.

Editor Científico:
Professor Doutor Fadlo Fraige Filho, presidente da FENAD e ANAD, Professor Titular de Endocrinologia da Faculdade de Medicina do ABC

Diretora Comercial:
Prof.ª Lilian Fanny de Castilho

Conselho Consultivo:
Prof. Dr. Adolpho Milech
Prof. Dr. Airton Golbert
Dra. Alcina Vinhais Bittencourt
Prof. Dr. Amélio F. G. Matos
Prof. Dr. Antônio Carlos Lerário
Prof. Dr. Arual Augusto da Costa
Prof. Dr. Balduíno Tschiedel
Prof. Dr. Celso Amodeo
Prof. Dr. Edgar d'Avilla Niclewicz
Prof. Dr. Freddy Goldberg Eliaschewitz
Prof.ª Dra. Geisa Macedo
Prof. Dr. Gustavo Caldas
Prof.ª Dra. Hermelinda Pedrosa
Prof. Dr. João Roberto de Sá
Prof. Dr. José Egídio Paulo de Oliveira
Prof. Dr. Juan José Gagliardino
Prof. Dr. Laércio Joel Franco
Prof. Dr. Laerte Damasceno
Prof. Dr. Leão Zagury
Prof. Dr. Levimar Rocha Araújo
Prof. Dr. Luís Henrique Paschoal
Prof. Dr. Marcos Antônio G. de S. Pinto
Prof. Dr. Marcos Tambascia
Profª. Dra. Maria Tereza Zanella
Prof. Dr. Mário José Saad
Profª. Dra. Mauren G. Papadopol
Prof. Dr. Mauro Sancovski
Prof. Dr. Maximino Ruiz
Dr. Miguel Issa
Prof. Dr. Nairo Sumita
Prof. Dr. Nelson Rassi
Prof. Dr. Orsine Valente
Prof. Dr. Paulo Henrique Morales
Dr. Raimundo Sotero de Menezes Filho
Prof.ª Dr.ª Reine Marie Chaves
Prof. Dr. Roberto Tadeu Barcellos Betti
Prof. Dr. Ruy Lira
Prof. Dr. Saulo Cavalcanti da Silva
Prof. Dr. Sérgio Atala Dib
Prof. Dr. Simão Augusto Lottemberg
Prof. Dr. Walmir Ferreira Coutinho

Multiprofissionais
Dr. Alexandre Fraige
Dra. Ana Mirian Gebara
Prof. Dr. Walmyr Ribeiro de Melo
Profª. Dra. Enfermeira Odete Oliveira
Profª. Dra Enfermeira Sônia Aurora Grossi
Enfermeira Paula Pascali
Prof. Ed. Física Cláudio Canceliéri
Prof. Ed. Física Dr. William Komatsu
Profª. Dra Nut. Sônia Tucunduva Philippi

Apoios:
IDF – International Diabetes Federation

SACA - South And Central America
FMABC – Faculdade de Medicina do ABC
FENAD – Federação Nacional das Associações de Diabéticos
ANAD – Associação Nacional de Assistência ao Diabético
COSEMS-SP – Conselho das Secretarias Municipais de Saúde – São Paulo

FENAD e ANAD
Rua Eça de Queiroz, 198 – Vila Mariana
Cep: 04011-041 - São Paulo – SP
Tel.: (11) 5572-6559/Fax: (11) 5549-6704
Site: www.anad.org.br
E-mail: anad@anad.org.br

Revista Diabetes Clínica
Publicação Bimestral da ANAD
ISSN 1517-6428
Tiragem: 6 mil exemplares

Atendimento ao Assinante e Endereço para Correspondência:
Rua Eça de Queiroz, 198 – Vila Mariana
Cep: 04.011-041 - São Paulo – SP
Tel.: (11) 5572-6559
E-mail: mkt@anad.org.br
Segunda a Sexta das 9 às 17 hrs

Coordenadora Técnico Científica:
Dra. Vivian Fanny Delgado de França Arruda

Tradução e Revisão:
Traducttore
Tel.: +55 (41) 3373-7917
Site: www.traducttore.com.br

Assitente de Marketing:
Heberson da Silva

Projeto gráfico/Editoração:
Roni Chira Tel: (11) 3326-7412

Impressão e Acabamento:
WT Indústria Gráfica Ltda
Tel.: (11) 2653-9482

I.P. (Informação Publicitária) Todas as informações publicitárias são de total responsabilidade dos anunciantes. Copyright © ANAD - Associação Nacional de Assistência ao Diabético. Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida, arquivada ou distribuída por qualquer meio eletrônico, mecânico, digital, fotocópia ou outro, sem a permissão por escrito do proprietário do copyright, ANAD. A editora não assume qualquer responsabilidade por eventuais prejuízos a pessoas ou propriedades ligadas à confiabilidade dos produtos, métodos, instruções ou idéias expostas no material publicado. Em razão do rápido avanço das ciências médicas, a editora recomenda que uma verificação independente do diagnóstico e doses dos medicamentos seja realizada. Apesar de todo o material publicitário estar de acordo com os padrões de ética médica, sua inserção na revistas não é uma garantia ou endosso da qualidade ou do valor do produto ou das asserções de seu fabricante. Os textos assinados são de total responsabilidade de seus respectivos autores.

Diabetes Clínica

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES, OBESIDADE E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

Índice

Resumos 6
Validação dos Monitores Portáteis Breeze®2 e Contour TS® para Mensuração da glicemia em Cães 6
Avaliação, na Vida Real, de Inibidores DPP4 versus Outros Antidiabéticos Orais em Pacientes Idosos com Diabetes Mellitus Tipo 2 Tratados com Metformina: Resultados do Estudo HYPOCRAS 6
Lixisenatide Uma Vez ao Dia Adicionada à Insulina Glargina Titulada, e Agentes Orais, no Tratamento do Diabetes Tipo 2: O Estudo GetGoal-Duo 1 7
Risco de Síndrome Coronariana Aguda Difere em Pacientes com DM2 e Insuficiência Coronariana Tratados com Gliburida e Gliclazida: Um Estudo de Grupo População-Baseado 8
Ausência de Resposta da Calcitonina em Camundongos Knock-Out GLP-1R, Depois de Tratamento com Lixisenatide T. 9
Os Efeitos da Liraglutida no Esvaziamento Gástrico e no Metabolismo da Glicose Pós-Prandial em Adultos Obesos, Não Diabéticos: um Ensaio de Crossover Incompleto Placebo Controlado 10
Agonista de Receptor GLP-1 Albiglutide, uma Vez por Semana versus Lispro Prandial Adicionada à Insulina Glargina Basal no Tratamento do Diabetes Tipo 2: Controle Glicêmico Similar com Perda de Peso e Menos Hipoglicemia 11
Progressão da Nefropatia Diabética Durante Bloqueio do SRA 14
Detecção Precoce de Aterosclerose em Pacientes Assintomáticos com Diabetes Tipo 1 (Concordância entre Tomografia Computadorizada de Emissão de Fóton Único, Score de Cálcio e Ecografia de Carótida) 15
Gabapentina/Vitaminas B1/B12: uma Combinação Eficaz e Segura para Controlar Neuropatia Periférica Diabética Dolorosa 16
Influência do Ambiente, Estilo de Vida e Genes no Risco de LADA (Diabetes Auto-Imune Latente do Adulto) e Diabetes Tipo 2 - O Estudo ESTRID 17
Sitagliptina versus Saxagliptina em Pacientes DM2 Descompensados 18
Eficácia e Segurança da Lixisenatida, uma vez ao Dia, para o Tratamento de Diabetes Tipo 2, Insuficientemente Controlado com Insulina Basal ± Metformina: Estudo GetGoal-L 18
Efeitos de Polifenóis e/ou Ácidos Graxos n-3 da Dieta em Lipemia pós-prandial em Pessoas com Alto Risco Cardiovascular: Projeto Etherpaths 19
Perda de Peso e Melhorias nos Resultados Cardio-metabólicos com Tratamento com Fentermina/Topiramato de Liberação Estendida em Pacientes Obesos ou com Sobrepeso e Diabetes Tipo 2 20
Quantas Mulheres com Diabetes Mellitus Gestacional Deixariam de Ser Diagnosticadas se Estratégias de Screening Seletivo Fossem Usados? 21
Isquemia Miocárdica Silenciosa e Diabetes: Fazer ou Não Screening? 22
Reduções Sustentáveis no Peso e na HbA1c com o Uso da Dapagliflozina: Resultados de Longo Termo de Estudos Clínicos Fase III em Diabetes Mellitus Tipo 2 23
Informes 24
Híbridos Glucagon-Incretina: Um Upgrade em Relação ao Agonistas do Recptor GLP-1 24
Convertendo Células Alfa em Células Beta para Restaurar o Controle Glicêmico 25
Aplicações Terapêuticas de Células Tronco nas Complicações do Diabetes 26
Os Mecanismos Usados pelo Metagenoma Intestinal para Regular o Metabolismo Hospedeiro 27
Transformando Gordura Branca em Gordura Marrom Capaz de Queimar Energia: A Conexão Hipotalâmica 28
Vitamina K: Importante na Etiologia do Diabetes Tipo 2? 28
Como as Novas Orientações de Tratamento da ADA-EASD Funcionarão 29
O Impacto do Estilo de Vida na Biogênese Mitocondrial 30
Por Trás das Manchetes sobre Medicina Personalizada no Diabetes (MINKOWSKI LECTURE) 31
Gordura Marrom: Abrindo os Horizontes para uma Nova Classe de Substâncias para o Tratamento do Diabetes? 32
Apoptose das Células Beta no Diabetes: Um Caminho Complexo para o Desastre (6ª Albert Renold Lecture) 33
Qual seria o Medicamento Anti-hipertensivo de Escolha para Pacientes Diabéticos? Deveríamos Evitar Medicamentos que Aumentam os Níveis de Glicose? Prós e Contras 34
Screening Populacional para a Prevenção de Complicações nos Membros Inferiores em Diabetes 35
Redução de HbA1c em Menos de 1 Ponto Reduz o Risco de Morte dentro de 5 Anos em 50% 36
Mecanismos Mitocondriais de Doença no Diabetes Mellitus 37
As "Células Killer" e o Diabetes 38
Produtos e Novidades 40
Saúde na Imprensa 42
Consumo de Açúcar pode Aumentar Fome 42
Droga para Elevar Colesterol "bom" é Alvo de Recall Global 43
O Perigoso Elogio da Gordura 45
Cientistas Identificam Espécie de Bactéria Ligada à Obesidade 46
Resumos de Trabalhos Temas Livres Aprovados no 17º Congresso 48
Estudo da Enzima Síntase de Oxido Nítrico Induzida (INOS) em Placentas de Gestações Complicadas por Diabetes e por Hiperglicemia Leve 48
Correlação entre os Níveis Séricos da Proteína Carreadora do Retinol 4, Parâmetros Antropométricos, Bioquímicos e Cardiometabólicos em Mulheres Portadoras de Diabetes Tipo 2 48
Análise da Complexidade da Variabilidade da Frequência Cardíaca de Indivíduos com Diabetes Mellitus Tipo 2 sem Neuropatia Autonômica 49
S-Nitrosação de Proteínas Envolvidas nas Vias de Sinalização da Insulina e Letina em Hipotálamo de Roedores Obesos: Um Novo Mecanismo na Gênese da Obesidade 50
Relação da Espessura da Íntima Média Carotínea com Parâmetros Cardiometabólicos em Indivíduos não Diabéticos: Resultados do Estudo Brasileiro de Síndrome (BRAMS) 50
Diabetes Mellitus Durante a Gestação Resulta em Hipertensão Arterial e Disfunção Renal na Descendência - Consequências Intergeracionais 52
A Apnéia Obstrutiva do Sono Potencializa a Intolerância à Glicose e a Atividade Nervosa Simpática em Pacientes com Síndrome Metabólica 53
Fator de Crescimento do Hepatócito (HGF) Desempenha um Papel Fundamental na Relação entre a Resistência à Insulina e Mecanismos de Compensação 53
Ecos do 17º Congresso 55
Terapia Nutricional e Aspectos Motivacionais no Tratamento do Diabetes Melito 55
"Como Maximizar a Eficiência do Controles do Diabete Mellitus na Rede Pública" 56
"Terapia Nutricional Enteral e Parenteral" no DM Carboidratos de Lenta Absorção para o Controle Glicêmico de Pacientes com DM em Terapia Enteral? 58
Artigo Original 59
PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES SUBMETIDOS AO CATETERISMO CARDIACO EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO 59
Normas de Publicação 64
Calendário de eventos 2013 68

Referente à publicações Folha de São Paulo pág. E2 de 23/01/13
O Estado de São Paulo 24 jan 13, A13

Insulina da Ucrânia: Uma História Mal Contada!

Tomamos conhecimento na Folha on line de 25/11/2011 que Brasil e Ucrânia firmaram parceria para produção de Insulina.

Nesse dia, em Brasília, o Presidente da Ucrânia e a Presidente do Brasil definiram acordo para troca de tecnologia para produção nacional de Insulina. Essa parceria prevê transferência de tecnologia, de empresa farmacêutica ucraniana à Fundação Oswaldo Cruz.

Segundo declaração da Senhora Presidente Dilma Rousseff "essa produção de insulina tornará o Brasil auto suficiente e irá diminuir o custo do medicamento". A parceria está embutida num pacote que também abrange a área de fertilizantes e a construção de foguete Brasil/Ucrânia, na base área de Alcântara.

Agora voltam a circular as informações da transferência de tecnologia para Farmanguinhos - Fiocruz.

À vista do exposto, vamos analisar os fatos:

1 - No mundo científico dos congressos, publicações, e outros meios de divulgação de credibilidade, nunca se ouviu falar de insulinas fabricadas na Ucrânia e muito menos do laboratório que lá existe.

2 – Não existe a comprovação cientifica e publicações em revistas médicas de respeito e respaldo mundial que comprovem a referida tecnologia DE QUALIDADE, EFICÁCIA, SEGURANÇA, pelo contrário, recebemos comunicados da Associação de Diabetes da Ucrânia, de que tais insulinas são desprovidas de trabalhos clínicos e também que são de eficácia duvidosa. Os fatos estão registrados no google, procure insulinas da Ucrânia".

3 - Se do ponto de vista científico essa parceria é no mínimo questionável, imagine-se do ponto de vista econômico. A alegação de que a produção de Insulina no Brasil geraria economia não é verdade, pois sabemos que o governo brasileiro, através de seu pregão eletrônico, coloca as melhores insulinas do mundo, fabricadas nos USA e Dinamarca, aos menores preços praticados no mundo todo, variando de 1 dólar e meio a 2 dólares o frasco.

Jamais qualquer fábrica no Brasil conseguirá produzir com este custo. A construção de uma fábrica de insulina da Ucrânia no Brasil é economicamente inviável. Outra aventura com o nosso dinheiro!

Ninguém merece! Instalação, maquinário, mão-de-obra, manutenção e produção, reverterão num montante tal, que não permitirá que o frasco de insulina custe menos do que o valor atual pago pelo governo para insulinas de reconhecida qualidade provenientes dos USA e Dinamarca.

Então vejo que não há economia, apenas ônus e a criação desnecessária de mais uma estatal, mesmo em regime de PPP.

4 - O Ministério da Saúde, na gestão do Ministro Temporão, adquiriu **por 206 milhões de reais uma partilha de Insulina do laboratório INDAR, da Ucrânia**, pagando **100% mais caro por frasco**, já que comprava através de licitações internas por apenas R$ 6,00/frasco. Sendo que nessa transação, o valor pago pela Insulina da Ucrânia foi de R$ 12,00 por frasco. "Um negócio da China" para a Ucrânia.

O Brasil pagou 103 milhões de reais, embutidos em uma compra com a alegação de que estávamos comprando "tecnologia de fabricação". Nunca se viu nada igual! A fiscalização para as compras, que são alegadamente rigorosas, no poder público, talvez não tenha se atentado a possível ilegalidade de processo descrito.

Segundo o diretor de Farmanguinhos à época, Eduardo Souza "O custo do investimento, dessa fábrica não chegará a 100 milhões", **portanto já pagamos uma fábrica que não temos**.

As Insulinas da Ucrânia foram rejeitadas pela ANVISA, considerando a falta de comprovação científica e todos os informes enviados a época .Após pressão do Governo, liberadas e "**desapareceram**", "ninguém sabe, ninguém viu"!

Este é um assunto que deve ser debatido no Conselho Nacional de Saúde e acompanhado pelo Ministério Público, uma vez que fatos estranhos cercam essa transação, que agora em via de ser concretizada, seguramente redundará em grandes prejuízos para o Brasil e para os diabéticos da rede pública, que terão um produto de qualidade questionável, procedência duvidosa, e mais uma estatal para corroer nossos sacrificados impostos.

Prof. Dr. Fadlo Fraige Filho
Presidente

Validação dos Monitores Portáteis Breeze®2 e Contour TS® para Mensuração da glicemia em Cães

***Autores**: Claudia Verônica Calamari, Ricardo Duarte Silva, Viviani de Marco, Alessandra Martins Vargas, Priscila Viau Furtudo Laboratório de Hormônios-Provent, All Care Vet UTI Veterinária, Naya Especialidades, Endocrinovet.*

***Fonte**: Proceedings – International Congress of the Brazilian Association of Veterinary Endocrinology – Búzios, RJ, 2012*

A Mensuração da glicose sanguínea através de monitores portáteis tem sido utilizada na veterinária no diagnóstico de enfermidades, e a importância clínica de um erro em particular depende do quando à conduto terapêutica é alterada pelo resultado do monitor, quando comparada com a decisão que teria sido tomada com base no resultado laboratorial. O objetivo deste estudo foi avaliar os aparelhos Breeze®2 e Contour TS® e compará-los com os resultados da bioquímica seca. Amostras de sangue (n=181) foram obtidas de cães através da punção da veia jugular ou cefálica e testadas nos 2 monitores e no aparelho Vitros 250 (bioquímica seca). As amostras foram classificadas em 3 categorias glicêmicas: normoglicêmicos (n=127), hiperglicêmicos (n=31) e hipoglicêmicos (n=23). A precisão clínica foi analisada pelo método de grade de erros que permite categorizar erros nas mensurações com base em suas possíveis conseqüências clínicas. Através da análise 96% dos resultados do aparelho Breeze®2 e 86% dos resultados do aparelho e Contour TS® permaneceram na zona A (indica precisão analítica) e apenas 4% e 14% respectivamente foram dispostos na zona B (sugere erro de >20%, sem repercussão negativa ao tratamento) revelando que os aparelhos não induzem ao erro e ao tratamento desnecessário. De acordo com os resultados apresentados os aparelhos Breeze®2 e Contour TS® são capazes de mensurar a glicemia em cães com precisão analítica nas diferentes categorias glicêmicas avaliadas, com valores muito semelhantes aos resultados obtidos pela bioquímica seca.

Palavra-chave: glicose, monitor, canino, sangue, hiperglicemia.
Apoio: Bayer

Avaliação, na Vida Real, de Inibidores DPP4 versus Outros Antidiabéticos Orais em Pacientes Idosos com Diabetes Mellitus Tipo 2 Tratados com Metformina: Resultados do Estudo HYPOCRAS

***Autores:** A. Penfornis1, I. Bourdel-Marchasson2, S. Quéré3, S. Dejager3;1University of Franche-Comté, CHU of Besançon, 2University Bordeaux, CHU of Bordeaux, 3Biostatistics & Clinical Research departments, Novartis Pharma SAS, Rueil Malmaison, France.*

***Fonte:** Congresso EASD Berlin 2012.*

Histórico e Objetivos: O risco de hipoglicemia é, muito provavelmente, o principal fator complicante de um tratamento antidiabético em pacientes idosos .O gerenciamento do diabetes é mais desafiador nesses casos, embora o assunto receba muito pouca atenção, o que explica os poucos dados sobre o uso de agentes farmacológicos nesse grupo etário. Nesse estudo observacional prospectivo, avaliamos o uso, na vida real, de DPP4-i versus outros medicamentos antidiabéticos orais (OADO) em idosos com DM2, não bem controlados em uso isolado de metformina.

Materiais e Métodos: Entre setembro de 2009 e Março de 2011, 1.317 pacientes com idades ≥ 65 e HbA1c ≥ de 6,5%, tratados com metformina, foram recrutados por 663 médicos clínicos gerais (GP) na França. Dois grupos foram constituídos, como decidido pelo médicos, na primeira visita: para adição de DPP4-i ou um OADO e os critérios de inclusão foram coletados. Todos os pacientes foram acompanhados em 3 meses (M3) e 6 meses (M6) para avaliação do controle glicêmico e a taxa de episódios hipoglicêmicos relatados (HEs). 1.188 indivíduos completaram os 6 meses de acompanhamento.

Resultados: 78% dos pacientes receberam um DPP4-i (n = 931) versus 22% receberam um OADO (n = 257); dentre os pacientes do grupo OADO, 63,5% receberam uma SU/glinida, 30% uma TZD e 6,6% um inibidor α-glicosidase. As características demográficas foram comparáveis no baseline (BL) entre os 2 grupos, com 61% sendo homens, média de idade de 71 anos, 7 anos em média de duração

da doença, 5,5 anos de tratamento com metformina e média HbA1c de 7,9% . 39% dos pacientes eram obesos, 13% eram fumantes, 58% sofriam de hipertensão, 58% apresentavam dislipidemia e cerca de 44% dos pacientes já apresentavam pelo menos uma complicação micro ou macrovascular. A despeito da falta de diferenças nas populações incluídas nos 2 grupos, os GP encontraram diferenças significativas nos critérios de seleção para o segundo ADO, sugerindo que essa escolha baseou-se, essencialmente, nas crenças e experiência do GP e não nas reais características dos pacientes.

A proporção de pacientes que relatou ≥ 1 HE nos 6 meses foi significativamente maior no grupo OADO: 20,1% versus 6,4% dos pacientes do grupo DPP4i (P < 0,001). Apesar de que HEs severos foram raros nos dois grupos, foram observados mais frequentemente no grupo OADO (2,4%) versus grupo DPP4-i (0,1%;) (P = 0,001). Ainda, entre os pacientes que experimentaram ≥ 1 HE, os pacientes no grupo OADO apresentaram uma tendência maior de relatar eventos múltiplos com 16% relatando ≥ 4 HEs versus 5.5% nos pacientes DPP4-i. O controle glicêmico melhorou de maneira semelhante nos dois grupos, com diminuição da HbA1c de uma média BL de 7,9% para 7,1% em M3 (nos dois grupos) e para 7,0% (OADO) e 6,9% (DPP4i) em M6 (P = 0,03). Porém, o "Sucesso da Bi-Terapia" foi pré-definido como obtenção da meta de 7% sem qualquer HE em M6 e foi significativamente maior no grupo DPP4i (59,7%), se comparado com o grupo OADO (45,5%; P < 0,001). Ao longo dos 6 meses, mais pacientes abandonaram o tratamento com OADO (6,6%) versus DPP4i (1,6%) (P < 0,001).

Conclusão: A população incluída, nesse grande grupo de estudo, apresentava características similares, se comparada com a amostragem representativa da população idosa francesa, descrita no estudo ENTRED. Enquanto a adição de DPP4i ou OADO no tratamento de pacientes com DM2, deficientemente controlados com metformina resulta em diminuição similar de HbA1c em M6, a percentagem de pacientes que alcançou a meta de 7%, sem HE é, significativamente, maior com DPP4i. No estudo ENTRED, 5% dos pacientes recebendo SU ou glinidas relataram ≥ 1 de HE severo ao longo de 1 ano, o que é bem consistente com a taxa de 2,4% vista no estudo HYPOCRAS, ao longo de 6 meses. ■

Lixisenatide Uma Vez ao Dia Adicionada à Insulina Glargina Titulada, e Agentes Orais, no Tratamento do Diabetes Tipo 2: O Estudo GetGoal-Duo 1

Autores: *J. Rosenstock1, T. Forst2, R. Aronson3, L. Sauque Reyna4, E. Souhami5, S. Ping6, M. Riddle7;1Dallas Diabetes and Endocrine Center at Medical City, Dallas, USA, 2Institute for Clinical Research and Development, Mainz, Germany, 3LMC Endocrinology Centres, Toronto, Canada, 4Unidad Metabólica y Cardiovascular SC de Cuernavaca, Mexico, 5Sanofi, Paris, France, 6Sanofi, Bridgewater, USA, 7Oregon Health and Science University, Portland, USA.*

Fonte: *Congresso EASD Berlin 2012.*

Histórico e Objetivos: A lixisenatide é um agonista receptor de GLP-1, de administração diária, com efeitos pós-prandiais robustos que poderiam complementar a terapia com insulina basal, Esse estudo aleatório, duplo cego, multicêntrico, em pacientes com Diabetes mellitus (DM2) inadequadamente controlado com metformina ± sulfoniluréias ± tiazolidinedionas (TZDs) avaliou a eficácia e segurança da lixisenatide quando adicionada à insulina glargina titulada + metformina ± TZDs

Materiais e Métodos: A insulina glargina foi iniciada e titulada em um período 'run-in' de 12 semanas para atingir glicose plasmática em jejum de 80-100mg/dL. Os indivíduos com HbA1c ≥7.0% e ≤9.0% e os com média de glicose plasmática em jejum, auto monitorada, de ≤140mg/dL foram distribuídos aleatoriamente para receberem injeções,

pela manhã, uma vez ao dia, de lixisenatide 20 μg (n=223) ou placebo (n=223), por 24 semanas, enquanto a titulação de glargina continuou. Na randomização, as sulfoniluréias foram interrompidas; todos os participantes receberam metformina e 12% também receberam a TZD.

Resultados: A demografia dos pacientes foi similar nos dois grupos (idade média de 56,2 anos, duração do DM2 de 9,2 anos, IMC 31,8 kg/m2). O endpoint primário era mudança na HbA1c a partir da randomização. A HbA1c inicialmente diminuiu durante o período 'run-in' de 8,6 para 7,6% e a lixisenatide ainda reduziu mais a HbA1c, em 0,71 versus 0,40% com placebo, com consistente titulação de glargina na Semana 24 (diferença média mínimos quadrados [LS]: -0,32%; p<0,0001). Significativamente mais pacientes recebendo lixisenatide alcançaram HbA1c <7,0% (56 versus 39% com placebo; p=0.0001). A lixisenatide, significativamente, melhorou a glicose pós-prandial de 2 horas (PPG), depois de um café-da-manhã padronizado e ocorreu um efeito benéfico no peso corporal versus placebo, a despeito da titulação das doses de glargina (diferença média LS: -0,89 kg; p=0,0012). Eventos adversos (AEs) ocorreram com 80% dos participantes tomando lixisenatide versus 68% recebendo placebo; náuseas/vômitos foram comuns com lixisenatide (27,4/9,4% versus 4,9/1,3%), assim como a descontinuação do tratamento em razão de AEs (8,5 versus 3,6%). Náuseas e vômitos foram os AEs mais comuns, que resultaram na descontinuação no grupo lixisenatide (total de 4,0 versus 0,0% no grupo placebo). Foi relatada hipoglicemia documentada (glicose sanguínea <60mg/dL) em 20,2% nos pacientes tratados com lixisenatide versus 11,7% nos que receberam placebo, com apenas 0,80 versus 0,44 eventos/paciente/ano, respectivamente. Ocorreu um único episódio de hipoglicemia severa no grupo recebendo lixisenatide (0,4%) e nenhum no grupo recebendo placebo.

Conclusão: A lixisenatide adicionada à insulina glargina, consistentemente titulada, mais agentes orais foi capaz de melhorar significativamente a HbA1c, reduzir a PPG e apresentou um efeito benéfico em termos de peso do paciente, com um perfil esperado de AE GLP-1 que diminuiu com o tempo. ■

Risco de Síndrome Coronariana Aguda Difere em Pacientes com DM2 e Insuficiência Coronariana Tratados com Gliburida e Gliclazida: Um Estudo de Grupo População-Baseado

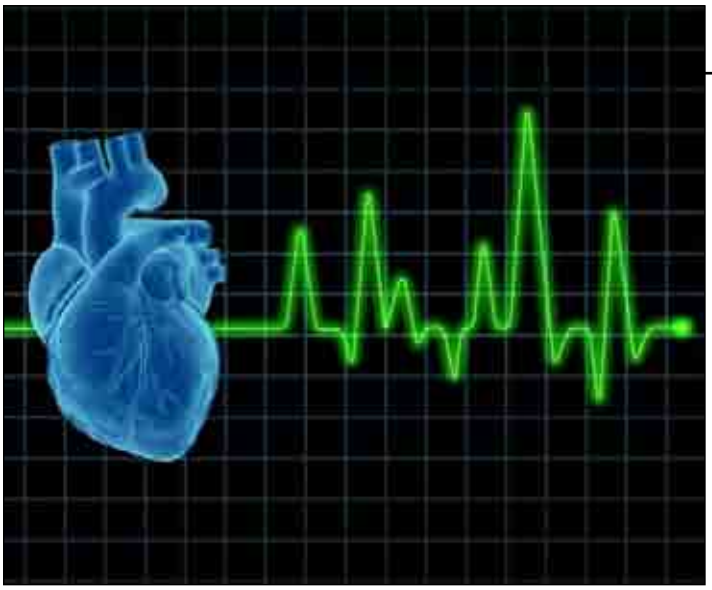
Autores: *Abdelmoneim1, D.T. Eurich2, J.-M. Gamble3, J.A. Johnson2, J. Seubert1,4, W. Qiu2, S.H. Simpson1; 1Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Alberta, Edmonton, 2School of Public Health, University of Alberta, Edmonton, 3School of Pharmacy, Memorial University of Newfoundland, St. John's, 4Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Canada.*

Fonte: *Congresso EASD Berlin 2012.*

Histórico e Objetivos: As sulfoniluréias podem inibir os canais KATP cardíacos e bloquear o pré-condicionamento isquêmico, um mecanismo de proteção endógena no coração provocado por eventos isquêmicos anteriores. Em doses terapêuticas comuns, a gliburida (glibenclamida) parece ter maior inibiçãos dos canais KATP cardíacos, se comparada com a gliclazida. Como os pacientes com histórico insuficiência coronariana (ICO) são mais propensos a experimentar pré-condicionamento isquêmico, a nossa hipótese é que esses pacientes são mais suscetíveis aos efeitos cardiovasculares adversos, quando usam gliburida, ao invés de gliclazida.

Materiais e Métodos: Usando registros médicos de Alberta, Canadá, fizemos um estudo retrospectivo de grupo população-baseado com pacientes com um histórico de ICO, usando gliburida ou gliclazida como sulfoniluréia única entre 1998 e 2008. Os pacientes foram acompanhados até alcançarem resultado primário de evento de síndrome coronariana aguda (SCA) (composto por uma hospitalização SCA-relacionada ou mortalidade SCA-relacionada), mudarem-se da região ou até 31 de dezembro de 2008. Foram usadas análises de regressão Poisson para estimar a razão de taxa de incidente (IRR) de um evento SCA, contabilizando exposição tempo-variante à glíblurida ou gliclazida e presumindo uma taxa de adesão de 80%.

Resultados: Nós identificamos 7166 pacientes usando gliburida e 6367 pacientes usando gliclazida, dos quais 2400 (17,7%) experimentaram um evento SCA.



Os usuários de gliburida e gliclazida tinham média de idade (71,6 versus 71,2 anos) e sexo semelhantes (58,5% versus 58,2% homens), mas os usuários de gliburida tinham uma média de tempo de acompanhamento maior (4,3 versus 3,6 anos). Se comparado com o uso de gliclazida, o uso da gliburida foi associado com uma taxa de incidência maior de eventos SCA (12,7 versus 10.5 eventos/1000 pessoa-anos; IRR: 1,20, 95% intervalo de confiança (CI) 1,08 – 1,33). Depois de controle para terapias de medicamento concomitante e co-morbidades, o uso da gliburida permaneceu associado com um risco significativamente maior de evento SCA, se comparado com o uso de gliclazida (IRR ajustado: 1,18, 95% CI 1,07 – 1,31).

Conclusão: Os pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 e histórico de ICO tem uma probabilidade maior de experimentar eventos adversos cardiovasculares, se estiverem usando gliburida (ao invés de gliclazida). Essas observações dão suporte para a premissa de que os efeitos adversos cardiovasculares das sulfoniluréias são mediados por obstrução de pré-condicionamento isquêmico. Ainda, a seletividade das sulfoniluréias para canais KATP cardíacos podem explicar essa diferença em risco cardiovascular. ■

Ausência de Resposta da Calcitonina em Camundongos Knock-Out GLP-1R, Depois de Tratamento com Lixisenatide T.

***Autores**: Kissner1, L. Essermeant2, J.-F. Gallas2, G. Hadour2; 1Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Germany, 2Sanofi, Montpellier, France.*

***Fonte:** Congresso EASD Berlin 2012.*

Histórico e Objetivos: Achados de proliferação de Células C da tireóide de roedores tem sido relatados em estudos pré-clínicos de longo prazo, com agonistas do receptor do GLP-1 (GLP-1R). A associação entre o nível calcitonina e proliferação de Células C da tireóide tem sido debatida. A calcitonina plasmática está aumentada em associação com a proliferação de células C em roedores recebendo altas doses e também em estudos de duração bem menor, sem proliferação de células C. Usando camundongos Knock-Out (KO) GLP-1R, investigamos a hipótese de que, com altas doses de lixisenatide, a liberação de calcitonina é mediada via ativação GLP-1R.

Materiais e Métodos: Camundongos, fêmeas e machos, CD-1 ("selvagem") e camundongos GLP-1R (-/-) KO, com base em histórico genético CD-1, receberam altas doses subcutâneas (SC) de lixisenatide 1000 μg/kg, duas vezes ao dia ou veículo de controle, por 14 dias (n=8/grupo). A concentração de calcitonina plasmática foi medida por ensaio imune-radiométrico, de 2 horas, depois da última administração, no Dia 14. Como 50% dos valores de calcitonina foram menores que o limite de quantificação (10 pg/mL), foi usado um teste Wilcoxon de emparelhamento exato para analisar as diferenças entre os grupos.

Resultados: Em camundongos CD-1, o tratamento com lixisenatide resultou em média de concentrações plasmáticas de calcitonina significativamente mais alta versus controle (Tabela; p<0,001 para fêmeas/machos agrupados). Não foi notada liberação de calcitonina induzida por lixisenatide em camundongos KO GLP-1R (-/-) (p=não-significativo). Nesse grupo, a concentração de calcitonina plasmática permaneceu baixa e similar aos valores observados em camundongos CD-1 e camundongos KO controle GLP-1R (-/-). Ainda, nesse nível de dosagem, nenhuma proliferação

das células C foi vista em avaliações em até 3 meses, nos camundongos CD-1.

Conclusão: A ausência de liberação de calcitonina induzida por lixisenatide, em camundongos KO GLP-1R (-/-), em contraste com camundongos do tipo "selvagem" sugere que o GLP-1R está envolvido na via, para a ativação de células C tireoidianas e causa a liberação de calcitonina. Ainda, nesse estudo, o aumento da calcitonina, não foi associado à proliferação de células C da tireóide.

Média do nível de calcitonina plasmática em camundongos CD-1 (tipo "selvagem") e camundongos KO GLP-1R (-/-) KO, no Dia 14.

Cepa Animal tratamento	Sexo	Concentração calcitonina (pg/mL) no Dia 14 (Média ± SD)
CD-1 ("selvagem"), Veículo Controle	Fêmea (n=6) Macho (n=2)	<16,6 ± NA <15 ± NA
CD-1 ("selvagem"), Lixisenatide 1000 μg/kg 2x dia	Fêmea (n=5) Macho (n=3)	99,8 ± 50,9 86,6 ± 29,8
GLP-1R (-/-) KO, Veículo Controle	Fêmea (n=6) Macho (n=2)	10,7 ± NA <18,8 ± NA
GLP-1R (-/-) KO, Lixisenatide 1000 μg/kg 2x dia	Fêmea (n=5) Macho (n=3)	<10,1 ± NA <16,5 ± 8,7

Para valores abaixo do limite de quantificação (LLOQ), o LLOQ foi usado para calcular o salto máximo para a média; NA=não aplicável, todos os valores ou mais de 50% dos valores abaixo do LLOQ; GLP 1R=glucagon-like peptide-1 receptor; KO=knockout; SD=desvio padrão. ■

Os Efeitos da Liraglutida no Esvaziamento Gástrico e no Metabolismo da Glicose Pós-Prandial em Adultos Obesos, Não Diabéticos: um Ensaio de Crossover Incompleto Placebo Controlado

Autores: E. Blaak1, J. van Can1, B. Sloth2, C.B. Jensen2, T.D. Le Thi2, A. Flint2, W.H.M. Saris1; 1Maastricht University, Netherlands, 2Novo Nordisk A/S, Søborg, Denmark.

Fonte: *Congresso EASD Berlin 2012.*

Histórico e Objetivos: Esse estudo investigou os efeitos da administração de liraglutida, um análogo GLP-1 humano, via S.C., uma vez ao dia, sobre o esvaziamento gástrico (GE) e metabolismo da glicose pós-prandial (PP) , em adultos obesos, sem diabetes tipo 2 (DM2). A liraglutida 1,8 mg já foi aprovada para o tratamento de DM2 enquanto a liraglutida 3.0 mg está sendo desenvolvida para ser usada na administração do peso.

Materiais e Métodos: Indivíduos (N=49, idade entre 18-75 anos, IMC 30-40 kg/m2) foram distribuídos aleatoriamente para receber 3,0 mg e 1,8 mg de liraglutida ou placebo em um estudo cruzado, duplo cego, incompleto. O GE (método de absorção paracetamol) e parâmetros glicêmicos foram avaliados durante um teste refeição 4-horas, depois de 5 semanas de tratamento.

Resultados: Equivalência em GE (AUC0-300min; endpoint primário) foi observada com liraglutida 3,0 mg versus 1,8 mg (90% CI conteúdo [0,80;1,25]) e liraglutida versus placebo. Porém, GE de 1-hora (AUC0-60min) diminuiu em 23% com liraglutida 3,0 mg (razão 0,77, 95%CI [0,6;0,9], p=0,007) e 13% com 1,8 mg (razão 0,87, 95%CI [0,7;1,1], p=0,14) versus placebo. A liraglutida 3,0 mg e 1,8 mg reduziu a glicose plasmática em jejum em 0,5 mmol/L versus placebo (p<0,0001); não foram vistos efeitos no glucagon de jejum, insulina ou peptídeo C. AUC incremental (iAUC0-300min) para glicose diminuiu com liraglutida 3,0 mg (p=0,02), mas não com 1,8 mg (p=0,99) versus placebo. PP glucagon (iAUC0-300min) diminuiu em cerca de 30% tanto com liraglutida 3,0 mg (p=0.051) como com liraglutida 1,8 mg (p=0,04). A liraglutida 3,0 mg e 1,8 mg significativamente diminuiu a insulina PP de 1-hora (iAUC0-60min) em 22-26% e peptídeo C em 18-21% versus placebo.

Conclusão: A liraglutida 3,0 mg e 1,8 mg foram equivalentes com respeito ao GE 5-horas e não diferentes do placebo. É improvável que o retardo GE com liraglutida 3,0 mg em 1 hora tenha afetado a absorção de medicamentos orais administrados concomitantemente. A relevância clínica do retardo GE 1-hora e melhora dos parâmetros glicêmicos, com liraglutida 3,0 mg serão determinados na fase 3 do programa, ainda em andamento, com adultos obesos com e sem DM2.

Efeitos da Liraglutida (Médias Estimadas)

	Liraglutida 3,0mg/	Liraglutida 1,8mg/	Placebo
Paracetamol (AUC0-300 min) [min×μg/mL]	2252	2193	2424
Paracetamol (AUC0-60 min) [min×μg/mL]	265*	299	343
FPG (mmol/L)	4,9*	4,9*	5.4
Glicose (iAUC0-300 min) [min×mmol/L]	143**	192	192
Glucagon (iAUC0-300 min) [min×pg/mL]	4866	4781*	6957
Insulina (iAUC0-60 min) [min×mU/L]	3532*	3735*	4778
Peptídeo C (iAUC0-60 min) [min×ng/mL]	208*	217*	263

AUC = área sob a curva, i = incremental, FPG= glicose plasmática em jejum

* p<0,05 versus placebo. **p<0,05 versus placebo e versus Liraglutida 1,8mg.

Número de Registro do Ensaio Clínico: NCT00978393

Com o apoio da: Novo Nordisk ■

Agonista de Receptor GLP-1 Albiglutide, uma Vez por Semana versus Lispro Prandial Adicionada à Insulina Glargina Basal no Tratamento do Diabetes Tipo 2: Controle Glicêmico Similar com Perda de Peso e Menos Hipoglicemia

Autores: V.L. Fonseca1, B. Ahren2, F. Chow3, J. Gross4, R. Ratner5, S. Johnson6, M. Stewart7, F. Yang7, L. Leiter8, J. Rosenstock9; 1Tulane University, New Orleans, USA, 2Lund University, Lund, weden, 3Prince of Wales Hospital, Hong Kong, China, 4Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, 5MedStar Health Research Institute, Hyattsville, USA, 6GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, USA, 7GlaxoSmithKline, King of Prussia, USA, 8St. Michael's Hospital, oronto, Canada, 9Dallas Diabetes and Endocrine Center at Medical City, Dallas, USA.

Histórico e Objetivos: Agonistas receptor de GLP-1 (RA) e insulina prandial são 2 opções para associação no tratamento de pacientes com DM2 avançado, mal controlado, em uso insulina glargina (GL) + agentes orais. O Harmony 6 foi um estudo aleatório, aberto, ativo-controlado com endpoint primário na Semana (wk) 26 e que continuou o tratamento até a wk 52, que avaliou o albiglutide (ALBI) de uso 1 vez por semana (QW), versus insulina lispro (LIS) prandial, três vezes ao dia, combinados com GL titulada.

Materiais e Métodos: Pacientes tratados com insulina basal (média A1C 8,45%, peso 92 kg) com A1C 7-10% ± agentes orais (excluídas sulfoniluréias) em um período GL run-in estandardização, seguido por randomização para ALBI 30 mg QW (n = 282) ou LIS (n = 281) mantendo-se com metformina e/ou TZD. A GL foi titulada para a meta GJ 80-130mg/dL. A LIS foi ajustada por algoritmo pré-especificado baseado em monitoramento de glicemia capilar. A ALBI poderia ser sobre-titulada (uptitrated) para 50 mg QW baseado em metas A1C progressivamente menores (> 8% para ≥ wk 8 e < wk 12; ≥ 7,5% para ≥ wk 12 e ≤ wk 26; e ≥ 7,0% para > wk 26 e ≤ wk 48). Foi permitido o resgate de hiperglicemia nos dois braços de tratamento, com base em limiares A1C progressivamente mais baixos.

Resultados: A A1C foi reduzida, desde a linha de base, em −0,82% e −0,66% com ALBI e LIS,

	Semana 26 (LOCF)[a]				Semana 52 (pacientes q terminaram)[b]			
	ALBI (n = 279)[c]	LIS (n = 278)[c]	Diferença Tratamento (95% CI)	Valor *P*	ALBI (n = 121)[c]	LIS (n = 141)[c]	Diferença Tratamento (95% CI)	P Valor
A1C, MA de BL, % ± SE	−0,82 ± 0,06	−0,66 ± 0,06	−0,16 d (−0,32, 0,00)	< .0001 met Não-inferioridade	−1,01 ± 0,07	−0,84 ± 0,06	−0,17[d] (−0,35, 0,02)	.0861
A1C < 7.0%, n (%)	83 (29,7)	70 (25,2)	1.21[e] (0,78, 1,88)	.3977	54 (44,6%)	42 (29,8%)	1.487[e] (0,80, 2,78)	.2301
FPG, MA de BL, mmol/L ± SE	−0,99 ± 0,164	−0,71 ± 0,164	−0,28[d] (−0,73, 0,18)	.2366	−1,48 ± 0,202	−0,86 ± 0,188	−0,62[d] (−1.17, −0,07)	.0281
Peso, MA de BL, kg ± SE	−0,73 ± 0,19	+0,81 ± 0,20	−1,54[d] (−2,09,−1,00)	< .0001	−0,96 ± 0,36	+1,66 ± 0,34	−2,61[d] (−3,61, −1,62)	< .0001
Dose GL, U (de BL)	52 (+5)	50 (+7)			54 (+7)	52 (+8)		
Dose LIS, U (de BL)		30 (+14)				35 (+19)		
Resgate hiperglicemia n (%)	61 (21,6)	66 (23,5)			123 (43,6)[a]	109 (38,8)[a]		.3260

respectivamente, satisfação de endpoint primário de não-inferioridade na wk 26 com maiores diminuições de A1C na semana 52 entre os indivíduos que completaram o estudo. As mudanças de peso foram sustentadas até a wk 52: ALBI, −0,96 kg; LIS, +1,66 kg (Tabela). Média dose GL aumentada nos dois grupos. Eventos adversos de interesse até a wk 52 com paciente usando ALBI/LIS foram: náusea (13,0%/2,1%); vômito (7,0%/1,4%), reações no local da injeção (9,5%/5,3%) e hipoglicemia (32,6%/49,8%). ■

A1C, hemoglobina glicosilada; ALBI, albiglutide; BL, linha de base; CI, intervalo de confiança; FPG, glicose plasmática em jejum; LIS, insulina lispro; LOCF, última observação feita; MA, modelo-ajustado; SD, desvio padrão.

a - população intenção-de-tratar com última observação feita.

b - população com casos observados, com exceção de resgate de hiperglicemia.

c - n listado de A1C; n varia ligeiramente para diferentes parâmetros.

d - ALBI menos LIS.e razão de probabilidade para ALBI versus LIS.

f - teste log-rank para resgate geral de hiperglicemia por 1 ano.

Conclusão: QW ALBI pode vir a ser uma opção terapêutica efetiva para o tratamento de pacientes DM2 inadequadamente controlados com insulina basal, melhorando o controle glicêmico com um risco menor de hipoglicemia e significativa e persistente perda de peso versus LIS três vezes ao dia.

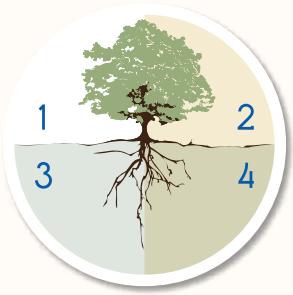
Número de Registro do Ensaio Clínico: NCT00976391

Com o apoio da: GlaxoSmithKline

Thioctacid® HR

ácido tióctico

- Age na fisiopatologia.[1]
- Age nos sintomas.[2]



APRESENTAÇÃO:
caixa com 30 comprimidos revestidos de 600mg.

POSOLOGIA:
1 comprimido ao dia.

INDICAÇÃO:
tratamento dos sintomas da polineuropatia diabética periférica.

Contraindicação: hipersensibilidade conhecida ao ácido tióctico ou a qualquer componente da fórmula. **Interação medicamentosa:** o efeito da cisplatina pode ser reduzido pela administração concomitante de Thioctacid® HR.

Referências: 1. Relijanovic M, *et al.* Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free Radic Res. 1999 Sep;31(3):171-9. **2.** Ziegler D, *et al.* Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. Diabet Med. 2004 Feb;21(2):114-21.

Thioctacid HR® ácido tióctico 600mg - Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos. **USO ORAL – ADULTO.** Registro M.S. 1.0089.0330. **Indicações:** tratamento dos sintomas da polineuropatia diabética periférica. **Contraindicações:** hipersensibilidade conhecida ao ácido tióctico ou a qualquer dos componentes da fórmula. **Cuidados e advertências:** o consumo regular de álcool representa um fator de risco significativo para a ocorrência e progressão de quadros clínicos neuropáticos, podendo prejudicar o sucesso do tratamento com Thioctacid® 600 HR. Assim, recomenda-se que pacientes com polineuropatia diabética abstenham-se de bebidas alcoólicas o máximo possível, mesmo durante os intervalos de tratamento. Gravidez e lactação: testes toxicológicos não indicaram influência sobre a fertilidade ou no desenvolvimento embrionário. Não foram evidenciados efeitos embriotóxicos. Não se sabe se o ácido tióctico passa para o leite materno. O tratamento com Thioctacid® 600 HR em pacientes grávidas ou amamentando deve ocorrer apenas após cuidadosa avaliação do critério risco/benefício. Gestantes e lactantes só devem fazer uso do produto se expressamente indicado pelo médico. Na ausência de dados clínicos disponíveis, não utilizar o produto em crianças e adolescentes. **Interações medicamentosas:** o efeito da cisplatina pode ser reduzido pela administração concomitante de Thioctacid® 600 HR. Como o ácido tióctico é um quelante de metais, não utilizar simultaneamente com compostos metálicos, como produtos à base de ferro ou magnésio e derivados do leite, em função do seu conteúdo de cálcio. Se a administração de Thioctacid® 600 HR ocorrer 30 minutos antes do café da manhã, produtos contendo ferro e magnésio podem ser utilizados no horário do almoço ou ao anoitecer. Como o efeito hipoglicemiante da insulina e de antidiabéticos orais pode ser intensificado, recomenda-se acompanhamento regular da glicemia, particularmente durante o início do tratamento. Em casos isolados, pode ser necessário reduzir a dose de insulina ou do antidiabético oral, de forma a evitar sintomas de hipoglicemia. **Reações adversas:** muito raras (< 0,01%): sintomas gastrintestinais: náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal. **Reações alérgicas:** erupção cutânea ("rash"), urticária, prurido. Alterações do paladar. Diminuição da glicemia decorrente de um aumento da utilização da glicose, com ocorrência de sintomas semelhantes aos de hipoglicemia (vertigem, sudorese excessiva, cefaleia e alterações visuais). **Posologia:** em geral, um comprimido (600 mg) uma vez ao dia, em dose única, aproximadamente meia hora antes da primeira refeição. O uso crônico por via oral do produto foi estudado pelo período de 2 anos. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Maiores informações: Serviço de Atendimento ao Consumidor pelo tel.: 0800-7277293 ou na Internet: www.merck.com.br.

Material destinado exclusivamente à classe médica. Fevereiro/2012.

A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

SAC 0800 727-7293
www.merck.com.br

Merck Serono

Merck Serono é uma divisão da Merck

MERCK

Progressão da Nefropatia Diabética Durante Bloqueio do SRA

Autores: *G. Andrésdóttir, M. Linnemann Jensen, P. Rossing;*
Steno Diabetes Center A/S, Gentofte, Denmark.

Fonte: *Congresso EASD Berlin 2012.*

Histórico e Objetivos: Estudos anteriores mostraram que o tratamento anti-hipertensivo oferece um efeito benéfico sobre a progressão da nefropatia diabética. Pensa-se que o bloqueio do Sistema Renina-Angiotensina (SRA) é benéfico para a função renal, independente da regulação da pressão sanguínea e tem sido recomendado para o tratamento de nefropatia diabética desde 2001. Porém, os efeitos de longo prazo do bloqueio do SRA têm sido questionados, com base em estudos. Nosso objetivo foi o de avaliar o declínio de longo termo da função renal em nefropatia diabética, durante a última década, em comparação com os dados históricos, antes de 2000, em pacientes diabéticos do tipo 1 e tipo 2.

Materiais e Métodos: Esse foi um estudo de coorte observacional. Todos os pacientes com nefropatia diabética, em nosso ambulatório de diabetes, foram acompanhados com avaliações anuais de GFR (liberação plasmática 51Cr- EDTA). O estudo incluiu todos os pacientes com um mínimo de 3 avaliações entre os anos 2000-2010 e acompanhados por pelo menos por 3 anos. Desde 2001, os agentes de bloqueio do SRA têm sido recomendados para todos os nossos pacientes com nefropatia diabética. Mais de 95% pacientes do nosso grupo foram tratados com agentes de bloqueio do SRA por mais da metade do período de estudo. Com o mesmo método, publicamos anteriormente dados sobre o declínio em GFR, de 1983 a 2000 para diabetes tipo 1 (onde 59% dos pacientes foram tratados com inibidores da ECA durante mais da metade do período do estudo) e entre 1983-2003 para DM 2 (onde 24% receberam bloqueador do SRA desde a linha de base).

Resultados: 315 pacientes com diabetes tipo 1 satisfizeram os critérios de inclusão. A média (SD) GFR, na linha de base, foi de 78 ml/min/1,73m2, HbA1c 9,2 %, pressão sanguínea 14 / 79 mmHg, colesterol no soro 5,3 mmol/l e taxa de excreção de albumina (AER) mediana [variação interquartil] de 420 [156-945] mg/24h. Os pacientes foram acompanhados por 8,6 [5.6-9.9] anos, com 7 [5-9] avaliações de GFR. A taxa de declínio de GFR foi de 3,3 ml/min/1.73m2/anos, uma redução de 19% (95%CI 5-34%, p=0,009), comparada ao nível histórico de 4,0 ml/min/1,73m2/ano, n=301. 286 pacientes com diabetes tipo 2 foram incluídos. A média GFR, na linha de base, foi de 80 ml/min/1.73m2, HbA1c 8,5, pressão sanguínea 149 / 82 mmHg, colesterol no soro 4,8 mmol/l e AER 436 [252-890] mg/24h. Os pacientes foram acompanhados por uma média de 6,0 [4,3-8,4] anos com 5 [4-7] avaliações de GFR. O declínio médio anual em GFR foi de 4,4 ml/min/1.73m2/ano, reduzido em 14% (95% CI 4-28%, p=0,04) comparado com o nível histórico de 5,2 ml/min/1.73m2/ano, n=227. Os dados de linha de base, no nível histórico e nos grupos atuais, foram similares embora o AER tenha sido um pouco menor no grupo atual e a pressão sanguínea tenha sido mais baixa nos pacientes com diabetes tipo 2. Ainda, a duração do diabetes era maior no grupo atual de pacientes com diabetes tipo 1.

Conclusão: o tratamento moderno da nefropatia diabética, incluindo o bloqueio do RAS de longo termo, preserva melhor a função renal do que o tratamento que era usado nas décadas passadas onde a inibição RAS não era padrão. ■

Detecção Precoce de Aterosclerose em Pacientes Assintomáticos com Diabetes Tipo 1 (Concordância entre Tomografia Computadorizada de Emissão de Fóton Único, Score de Cálcio e Ecografia de Carótida)

Autores: *E. Aguilera1, M. Milà2, S. Serrano3, E. Bernal3, E. Pizarro4, I. Olaizola1, E. Serra1, E. Guanyabens1, M. Puig-Domingo1;1Endocrinology and Diabetes Unit, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, 2Nuclear Medicine Unit, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, 3Cardiology Unit, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, 4Endocrinology and Diabetes Unit, Hospital de Mataró, Spain.*

Fonte: *Congresso EASD Berlin 2012.*

O Diabetes mellitus Tipo 1 (DM1) está associado com o aumento dos casos de doença vascular, embora existam poucos dados relacionados com prevenção e screening desses pacientes. Estudos diferentes já demonstraram alterações vasculares, funcionais e estruturais que aparecem já nos primeiros estágios da evolução do DM1. A espessura íntima-média da artéria carótida (cIMT) é um marcador para aterosclerose correlacionada com doença coronariana. Uma tomografia computadorizada multiple slice (CT) permite imagens anatômicas das artérias coronárias, obtidas de maneira não invasiva, com a quantificação da calcificação (score de cálcio). A imagem de perfusão miocárdica, junto com tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT) é comumente usada para identificar pacientes com doença coronariana.

Objetivo: Avaliar a presença precoce de aterosclerose em pacientes DM1 assintomáticos com uma evolução de mais de 10 anos e sem histórico de doença cardíaca isquêmica ou macrovascular, comparados com controles não diabéticos pareados para idade e sexo.

Materiais e Métodos: foram estudados 109 pacientes DM1 consecutivamente recrutados de um grupo de pacientes ambulatoriais (61 homens; idade: 38,2±8,2 anos, 21,2±8,3 anos de evolução DM1; IMC: 25,1±3,6 kg/m2, HbA1c:7,9±1,1%; colesterol total 182,8±23,9 mg/dl; HDL 60,4±15,2 mg/dl, LDL 105,9±21,6mg/dl; 52% não fumantes; 28% com retinopatia; 11% com microalbuminúria) e 44 controles não diabéticos com idade e sexo combinantes. A ecografia de carótida foi feita para determinar a média cIMT (carótida comum, bifurcação e interna esquerda e direita) e a presença de placas ateromatosas. Um multi-detector CT de alta resolução com ECG fez a análise e quantificação do cálcio. Nos sujeitos DM1 foi foi realizado também SPECT miocárdico.

Resultados: Em pacientes com DM1, a média cIMT foi significativamente maior, se comparados com os controles (0,56±0,14 versus 0,48±0,14mm p=0,004). Os pacientes com placas ateromatosas (13/109) apresentaram HbA1c significativamente maior (8,7±0,9% versus 7,8±1,1% p=0,003) e uma média cIMT maior, se comparados com pacientes sem placas (0,53±0,11mm. versus 0,75±0,14mm p=0,001). Os pacientes com score de cálcio > 0 (22/109) apresentaram idade e HbA1c significativamente maiores (44,5±5,1 versus 36,7±8,1 anos p=0,001 e 8,5±1,1 versus 7,8±1,0% p=0,003), com uma evolução mais longa da doença (25,4±9,2 versus 19,3±7,4 anos p=0,005) e uma média cIMT maior (0,53±0,11mm. versus 0,67±0,18mm. p=0,001), comparados com pacientes com contagem igual a 0. No grupo controle, a porcentagem de indivíduos com placas (3/44: 6,8%) e contagem >0 (5/44:11,3%) foi menor, se comparados com os pacientes DM1. 13/109 pacientes DM1 apresentaram SPECT anormal (6 pacientes apresentaram isquemia e 7 um declínio patológico na fração de ejeção cardíaca depois de exercícios). Porém, ocorreu baixa concordância entre o score de cálcio, ecografia de carótida e SPECT (apenas 2 pacientes apresentaram placas e uma contagem >0).

Conclusão: Uma porcentagem considerável de nossos pacientes DM1, com mais de 10 anos de evolução da doença, apresentaram dados sugestivos de aterosclerose. Assim, a inclusão de métodos de screning não invasivos para a detecção de aterosclerose precoce deve ser considerada na prática clínica de rotina. ■

Gabapentina/Vitaminas B1/B12: uma Combinação Eficaz e Segura para Controlar Neuropatia Periférica Diabética Dolorosa

Autores: *M. Alpizar1, A.J. Mimenza2, R.A. Olivares3, G. Villalpando4, S.G. Aguilar2, A. Aguilar5, A.G. Garcia5, A. Torres5; 1CEDOPEC, 2INNSZ, 3ARKE, 4CRI, 5Merck, Mexico City, Mexico.*

Fonte: *Congresso EASD Berlin 2012.*

Histórico e Objetivos: As vitaminas B ajudam no tratamento da neuropatia diabética (ND) porque exercem seu efeito sobre múltiplas vias, secundárias à hiperglicemia, como estresse oxidativo (proteína quinase-C, diacilglicerol e vias hexosamina); similarmente, há ação sobre o óxido nítrico, o que explica seus efeitos anti-hiperalgésicos, anti-alodínia e anti-nociceptivos. A combinação de tiamida e cianocobalamina com gabapentina oferece um efeito sinérgico que permite uma melhor tolerabilidade da gabapentina e um efeito analgésico melhor. O principal objetivo desse ensaio foi o de comparar a eficácia para o alívio da dor e o perfil de segurança de dois medicamentos orais, gabapentina/vitaminas B1/B12, como combinação fixa (GVB) versus pregabalina (pregaba), em ND de branda a moderada, durante três meses.

Materiais e Métodos: Um ensaio clínico multicêntrico, aberto, aleatório e comparativo, com grupos paralelos. Os pacientes foram acompanhados durante 12 semanas. As avaliações de eficácia foram realizadas usando uma escala numérica para intensidade da dor, escala análoga visual (VAS) e pela escala Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS). A avaliação de segurança foi executada através dos eventos adversos (EA).

Resultados: 323 indivíduos assinaram um consentimento por escrito para participar do estudo. 291 pacientes fizeram parte da população Intent-To-Treat (ITT) e 239 pacientes de população Per-Protocol (PP). 52% dos pacientes receberam GVB e 48% receberam pregaba. A escala numérica de intensidade de dor foi usada em cada visita. Análise multivariada e repetida das medidas foi realizada e cada valor médio durante o acompanhamento diferiu dos valores de linha de base, nos dois tratamentos ($p < 0,001$), sem diferença entre os tratamentos ($p = 0,562$). O perfil de diminuição de dor foi similar nos dois tratamentos. Sobre a escala LANSS, mais uma vez, cada valor médio foi diferente da medida da linha de base para os dois tratamentos ($p < 0,001$), sem diferença entre os grupos ($p = 0,730$). O esquema de dosagem foi sobre titulado até atingir a dose máxima ou a maior dose tolerada. Para GVB, o alívio da dor começou com a dose mínima (900 mg/dia), sem, praticamente, qualquer mudança, se comparada com a dose máxima (3,600 mg/dia). Para a pregaba, não foram vistas diferenças estatísticas entre as doses, que foram similares de 150 a 600 mg/dia. A segurança foi mensurada através da avaliação dos AE. 291 pacientes relataram pelo menos um evento adverso durante o estudo. Para o grupo GVB, 65/146 pacientes (44,52%) apresentaram, pelo menos, um evento adverso. Para o grupo pregaba, os números foram 76/145 e 52,41%, respectivamente.

Conclusão: Em razão da dificuldade para administrar a dor, a pesquisa clínica sobre o controle da dor neuropática é ampla, incluindo múltiplas alternativas terapêuticas. Os resultados clínicos aferidos pela escala de intensidade de dor demonstraram que o GVB é tão bom quanto a pregaba, que constitui a primeira escolha padrão para a administração da dor neuropática vários guidelines. As diferentes escalas de mensuração foram usadas para avaliar a evolução da dor e os dados apontam para uma significativa diminuição da dor, desde a linha de base, de um score de 6,5 mm para 2,5 mm ($p < 0,001$), no final do período de tratamento, para os dois tratamentos ($p = 0,562$). Nosso estudo clínico demonstrou que o GVB e a pregaba apresentam perfil de segurança e eficácia semelhantes; embora não tenha sido vista diferença estatística significativa, foi observada uma tendência maior para a ocorrência de eventos adversos no grupo tratado com pregaba. ■

Número de Registro do Ensaio Clínico: NCT01364298
Com o Apoio da: Merck.

Influência do Ambiente, Estilo de Vida e Genes no Risco de LADA (Diabetes Auto-Imune Latente do Adulto) e Diabetes Tipo 2 - O Estudo ESTRID

Autores: *J. Åberg Löfvenborg1, M. Dorkhan2, L. Groop2, B. Rasouli1, S. Carlsson1;1Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, 2Department of Clinical Sciences, Lund University, Malmö, Sweden.*

Histórico e Objetivos: A prevalência do diabetes auto-imune está, de maneira semelhante ao Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), aumentando em todo o mundo. O diabetes auto-imune latente do adulto (LADA) pode ser a forma mais comum de diabetes auto-imune e, mesmo assim, os fatores de risco são em grande parte ainda desconhecidos. Com o objetivo de esclarecer os fatores de risco mais comuns, foi iniciado o estudo ESTRID em 2010. Ao recolher dados sobre a saúde e estilo de vida dos participantes, assim como informações clínicas e genéticas, pretendemos identificar os fatores ambientais e de estilo de vida modificáveis que poderiam ajudar na prevenção do diabetes auto-imune.

Materiais e Métodos: O estudo ESTRID tem um design de caso-controle, com informações coletadas através de questionários e amostras de sangue (DNA, anti-GAD, peptídeo C). Os sujeitos foram recrutados através dos cadastros ANDIS e ANDIU (começando em 2012), onde todos os casos de diabetes em duas províncias suecas foram registrados (~1 500 000 habitantes). Os casos LADA foram diferenciados dos casos DM2 através da dosagem de anti-GAD. O ESTRID recrutou todos os casos incidentes de LADA e, para cada caso, quatro casos DM2 e seis controles foram selecionados aleatoriamente na população. A intenção é a de reunir informações de 800 casos de LADA e 3.000 casos de DM2, junto com 3.400 controles, até o final de 2014. O ESTRID será o maior estudo população-baseado sobre LADA até aqui e terá força suficiente para detectar até mesmo riscos moderadamente aumentados. Com esses dados, pretendemos estudar o risco de LADA/DM2 com relação à dieta, álcool, tabaco, atividade física, sono, infecções e fatores psicossociais e socioeconômicos. Para todos os casos, os dados dos questionários são coletados o mais próximo possível do diagnóstico já que a informação deve refletir os fatores de estilo de vida que possam ter afetado o início do diabetes. As informações genéticas de > 130 variantes de genes são provenientes do ANDIS e do ANDIU. Os controles para as análises genéticas serão obtidos dos estudos epidemiológicos em andamento EIRA (artrite reumatóide) e EIMS (esclerose múltipla). Com os casos do ESTRID e controles do EIRA/EIMS, vamos estudar a interação gene/meio ambiente em relação ao LADA e DM2.

Resultados: Desde seu início, em 2010, foram recrutados 672 casos de diabetes (159 LADA e 513 DM2) junto com 768 controles saudáveis, com taxa de resposta alta nos dois casos (80,1%) e controles (69,9%). A média IMC (kg/m2) não diferiu entre os casos de LADA e os controles (27,7 versus 26,1), mas foi mais alta em DM2 (30,6), $p<0,0001$. Nós, também, descobrimos que o LADA e o DM2 foram mais comuns em homens (57,7% e 59,9 % dos casos eram homens, se comparado com 47,9% dos controles). Assim, o risco é notadamente menor para as mulheres (OR para LADA=0,58, 95% CI=0,35-0,96). Com relação aos fatores de risco, os achados preliminares baseados em um número bastante limitado de casos e uma avaliação, mais crua, da dieta indicaram que o consumo de pão integral pode reduzir o risco de LADA (OR=0,77, 95% CI=0,40-1,50) como também de DM2 (OR=0,57, 95% CI=0,3-1.09). Achados similares foram vistos para LADA com relação ao consumo diário de muesli (cereal matinal) (OR=0,60, 95% CI=0,23-1,56).

Conclusão: Sendo um estudo grande, o ESTRID oferece oportunidades únicas de estudo da etiologia do LADA. Nosso objetivo é identificar fatores ambientais e de estilo de vida que afetam o aparecimento da doença, como também, contribuir para o atual e limitado conhecimento sobre a interação gene-ambiente em relação ao LADA e ao DM2, com a meta geral de encontrar caminhos para prevenir o diabetes auto-imune. ■

Com o Apoio do: Swedish Research Council, AFA Insurance, Swedish Diabetes Association

Sitagliptina versus Saxagliptina em Pacientes DM2 Descompensados

Autores: *A. Asti, A. D'Alessandro, G. D'Alessandro, G. Fertuso, G. Perrore, S. Nardi, G. Maresca, P. Bellis; Loreto Mare Hospital, Naples, Italy.*

Histórico e Objetivos: A sitagliptina e a saxagliptina são agentes hipoglicêmicos orais, inibidores do DPP-4, indicados para o tratamento do DM2, em combinação com metformina, tiazolidinedionas, sulfoniluréias e insulina, em pacientes que não alcançaram um controle glicêmico adequado.

Materiais e Métodos: Foram inscritos em nosso estudo 128 pacientes (67 mulheres e 61 homens), média de idade 64,3 anos (SD +/- 8,4), com uma média de duração do diabetes de 6,5 anos (SD +/- 4,5), já tomando metformina na dosagem máxima, que se apresentaram para nossa observação com hemoglobina glicada > 7,5% e glicose sanguínea em jejum > 140 mg / dl. No tempo 0' ainda fizemos a avaliação de peso, IMC, colesterol total, HDL e LDL, triglicérides, transaminases e amilase pancreática; os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber sitagliptina 100 mg/dia (64 pacientes = 33 mulheres e 31 homens) ou saxagliptina 5 mg/dia (64 pacientes, 34 mulheres e 30 homens; o followup foi realizado após 4 meses com a reavaliação das mesmas variáveis e eventos adversos.

Resultados: no grupo recebendo sitagliptina observamos uma redução na glicose de jejum de 187 mg/dl para 138 mg/dL, hemoglobina glicada de 8,2% para 7,1%, peso de 88 kg para 85,4 kg, IMC de 32,2 para 31, triglicérides de 192 mg/dl para 156 mg/dl; essas reduções foram estatisticamente significativas, enquanto a redução do colesterol total e colesterol LDL e um pequeno aumento do colesterol HDL não apresentaram significado estatístico, não foram vistas mudanças na amilase pancreática. No grupo recebendo saxagliptina, observamos uma redução na glicose em jejum de 191 mg/dl para 160 mg/dL, hemoglobina glicada de 8,1% para 7,5%, peso corporal de 86,5 kg para 84,4 kg, IMC de 28 para 27,5, triglicérides de 178 mg/dl para 154 mg/dl, com significado estatístico; também, nesse mesmo grupo, a redução de colesterol total e colesterol LDL não obtiveram significado estatístico, o colesterol HDL apresentou-se virtualmente inalterado, como também a amilase pancreática. Não ocorreu suspensão da terapia, os eventos adversos foram de pouca relevância e temporários: no grupo tratado com sitagliptina foram relatados três casos de náusea e um caso de nasofaringite, que foi resolvido depois de dez dias; no grupo tratado com saxagliptina ocorreram dois casos de náusea e um caso de cefaléia que foi resolvido rapidamente.

Conclusão: Em conclusão, nossas observações destacam a eficácia quase idêntica da sitagliptina e da saxagliptina, para a redução da glicose sanguínea e da hemoglobina glicada, com um impacto favorável sobre o peso e os lipídeos plasmáticos, na presença de efeitos colaterais insignificantes; esses dados reforçam ainda mais a idéia de que deveríamos pensar sobre essa classe de medicamentos como o próximo passo para o tratamento de pacientes que já não respondem bem ao tratamento com metformina. ■

Eficácia e Segurança da Lixisenatida, uma vez ao Dia, para o Tratamento de Diabetes Tipo 2, Insuficientemente Controlado com Insulina Basal ± Metformina: Estudo GetGoal-L

Autores: *R. Aronson1, M. Riddle2, P. Home3, M. Marre4, E. Niemoeller5, L. Ping6, J. Rosenstock7; 1LMC Endocrinology Centres, Toronto, Canada, 2Oregon Health and Science University, Portland, USA, 3Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK, 4Université Paris 7, INSERM U695, France, 5Sanofi- Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt, Germany, 6Sanofi, Bridgewater, USA, 7Dallas Diabetes and Endocrine Center at Medical City, Dallas, USA.*

Histórico e Objetivos: Estudo aleatório, placebo-controlado, duplo-cego, multicêntrico, de 24 semanas, para avaliar o benefício da adição de lixisenatida, uma vez ao dia, a uma terapia de insulina basal já estabelecida e estável ± metformina, em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e com controle inadequado da glicemia.

Materiais e Métodos: A população Intention-to-Treat (mITT) modificada incluiu 493 participantes, aleatoriamente distribuídos, 2:1, para receber lixisenatida 20 μg ou placebo, todas as manhãs. A dose de insulina foi mantida constante durante todo o estudo, com variação de até 20% da dose diária em relação à dose no screening. Se a HbA1c era de ≤7,5% na entrada, a insulina poderia ser temporariamente reduzida para 20%. O endpoint primário era a redução da HbA1c com a administração da lixisenatida versus placebo na Semana 24 ou última observação feita.

Resultados: Demografia de linha de base: média de duração do DM2 de 12,5 anos, IMC 32,1 kg/m2, HbA1c 8,4% e equilibrada entre os dois grupos. A terapia com insulina anterior (média 55 U/dia) incluía glargina (50%), NPH (40%), detemir (9%), pré-mix (2%). Se comparado com placebo, a lixisenatida reduziu a HbA1c (-0,36%; p<0,001), glicemia pós-prandial de 2-h depois de café-da-manhã padronizado (-3,81 mmol/L; p<0,0001) e peso (- 1,28 kg; p<0,0001). Mais pacientes tratados com lixisenatida versus placebo alcançaram HbA1c <7,0% (28 versus 12%; p<0,0001). A dose de insulina no endpoint diminuiu mais com lixisenatida versus placebo (-5,6 versus – 1,9 U/dia; p=0.012). As incidências de eventos adversos e de eventos adversos sérios foram de 73,5 e 3,7% com lixisenatida versus 68,3 e 4,2% com placebo. A descontinuação em razão de eventos adversos (principalmente gastrintestinais) foi de 7,6% com lixisenatida e 4,8% com placebo. As proporções comparáveis de participantes recebendo lixisenatida versus placebo apresentaram evento hipoglicêmico documentado (27,7 versus 21,6%); quatro (1,2%) experimentaram hipoglicemia grave com lixisenatida e nenhum com placebo.

Conclusão: Em pacientes com DM2 não controlada, usando insulina basal ± metformina, a adição da terapia com lixisenatida, uma vez ao dia, melhorou o controle glicêmico (mesmo com a redução na dose de insulina de ~10%) e reduziu o peso corporal. Os eventos adversos foram, principalmente, gastrintestinais e tenderam a diminuir com o tempo. ■

Efeitos de Polifenóis e/ou Ácidos Graxos n-3 da Dieta em Lipemia pós-prandial em Pessoas com Alto Risco Cardiovascular: Projeto Etherpaths

Autores: *G. Annuzzi1, L. Bozzetto1, G. Costabile1, G. Della Corte1, G. Anniballi1, M. Vitale1, S. Cocozza1, R. Giacco2, C. Vetrani1, A. Rivieccio1, L. Patti1, G. Della Pepa1, G. Riccardi1, A.A. Rivellese1; 1Department of Clinical and Experimental Medicine, Federico II University, 2National Council Research, Naples, Italy.*

Fonte: *Congresso EASD Berlin 2012.*

Históricos e Objetivos: A lipemia pós-prandial é um fator de risco independente para doença cardiovascular. Entre os elementos de dieta potencialmente capazes de reduzir o risco cardiovascular, existe muito interesse atualmente nos polifenóis e nos ácidos graxos n-3. Seus efeitos no metabolismo lipídico pós-prandial, especialmente quando combinados, são desconhecidos. Portanto, os objetivos desse estudo foram de avaliar os efeitos das dietas ricas em polifenóis e/ou ácidos graxos n-3 e as possíveis interações nos níveis de lipoproteína ricas em triglicérides, depois de uma refeição-teste rica em gordura, em pessoas com alto risco cardiovascular.

Materiais e Métodos: Setenta e quatro indivíduos, idade 35-70 anos, com IMC alto (27-35 kg/m2) e circunferência abdominal (homens >102 cm, mulheres >88 cm) e mais um componente da síndrome metabólica, aleatoriamente distribuídos para uma das seguintes dietas, por um período de 8 semanas: (A) dieta pobre em ácidos graxos n-3 e polifenóis, (B) rica em ácidos graxos n-3, (C) rica em polifenóis, (D) rica em ácidos graxos n-3 e polifenóis. As dietas foram isocalóricas e similares em termos de conteúdo de MUFA, gorduras saturadas, colesterol, carboidratos, fibras, proteínas e vitaminas. Antes e depois da intervenção na Semana 8, foram determinadas as concentrações de lipídios, no plasma e subfrações de lipoproteína separadas por ultra-centrifugação gradiente de densidade, ambos em jejum e mais de 6 horas depois de uma refeição com alto teor de gordura, com composição semelhante à dieta designada.

Resultados: Os resultados referem-se aos 63 pacientes que já completaram o estudo, 19 com a dieta A, 14 com a dieta B, 15 com a dieta C e 15 com a dieta D. A adesão à dieta foi excelente em todos os grupos. As áreas incre-

mentais pós-prandial, sob a curva (iAUC) de colesterol e triglicérides em quilomicrons foram reduzidas com as dietas B, C e D, com relação à dieta de controle A e significativamente para colesterol entre a dieta A e a dieta B ($p<0,05$, ANOVA análises post-hoc). A iAUC de triglicérides em VLDL1 foi significativamente reduzida com a dieta D, se comparado com a dieta de controle ($p<0,05$).

Conclusão: Esses resultados preliminares indicam que as dietas ricas em ácidos graxos n-3 e/ou polifenóis positivamente influenciam a resposta pós-prandial das lipoproteínas ricas em triglicérides e, portanto, podem oferecer efeitos favoráveis para o risco cardiovascular. ■

Número de registro do Ensaio Clínico: 01154478
Com o apoio da: European Community's Seventh Framework

Perda de Peso e Melhorias nos Resultados Cardio-metabólicos com Tratamento com Fentermina/ Topiramato de Liberação Estendida em Pacientes Obesos ou com Sobrepeso e Diabetes Tipo 2

Autores: *A.V. Astrup1, J.-M. Oppert2, C.A. Peterson3; 1Department of Human Nutrition, LIFE, University of Copenhagen, Frederiksberg, Denmark, 2Department of Nutrition, University Pierre-et-Marie Curie, Paris, France, 3Vivus, Inc., Mountain View, USA.*

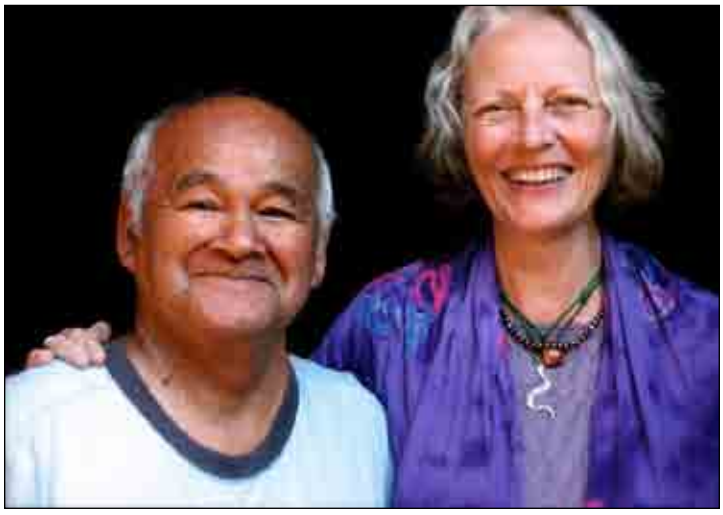
Fonte: *Congresso EASD Berlin 2012.*

Histórico e Objetivos: as metas de tratamento para pacientes obesos e com sobrepeso, com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) incluem perda de peso, redução da hemoglobina glicosilada (HbA1c) para <6.5% e redução da pressão arterial sistólica (PAS) para <130 mg/dL. Previamente, o estudo CONQUER, um estudo aleatório de 56 semanas, sobre indivíduos obesos ou com sobrepeso, distribuídos aleatoriamente, com >2 co-morbidades relacionadas com o peso, demonstrou significativa perda de peso com o uso de fentermina mais topiramato de liberação estendida (PHEN/TPM ER), se comparado com placebo. Essa análise post-hoc avaliou as mudanças no peso, HbA1c e PAS e a porcentagem de indivíduos que atingiu o objetivo composto de perda de peso >10%, HbA1c <6,5% e PAS <130 mm Hg em indivíduos com DM2 linha de base.

Materiais e Métodos: Os indivíduos receberam intervenções em seus estilos de vida mais placebo, PHEN 7,5 mg/TPM ER 46 mg (7,5/46) ou PHEN 15 mg/TPM ER 92 mg (15/92) e receberam cuidados padrões para DM2. Porcentagem média mínimos quadrados (LS) para perda de peso e mudanças em HbA1c e PAS foram avaliados na Semana 56. As proporções de indivíduos que atingiram a meta composta, na Semana 56, também foram avaliadas.

Resultados: Do total de 388 indivíduos com DM2 na linha de base, foram distribuídos da seguinte forma: intervenção no estilo de vida associado à placebo (n=157), ou à PHEN/TPM ER 7.5/46 (n=67), ou à PHEN/TPM ER 15/92 (n=164).A porcentagem de perda de peso e reduções em HbA1c foram significativas versus placebo para todas as comparações; as mudanças em PAS foram significativa versus placebo. No total, 62 indivíduos (6 [3,8%], 9 [13,4%] e 47 [28,7%] nos grupos placebo, 7,5/46 e 15/92, respectivamente) alcançaram a meta composta. Entre indivíduos com DM2 na linha de base, foram relatados 6 casos de hipoglicemia: 4 no grupo placebo (1 grave; 3 brandos) e 1 em cada grupo, 7.5/46 e 15/92 (ambos brandos). A descontinuação do tratamento em razão de eventos adversos foi de 8%, 9%, e 19% para placebo, 7,5/46 e 15/92, respectivamente, com os eventos adversos mais comuns sendo constipação, infecção do trato respiratório superior e parestesia.

Conclusão: Esses achados mostram que em indivíduos obesos, com DM2, a perda de peso induzida por PHEN/TPM ER foi associada com melhorias em HbA1c e PAS. Isso indica que o tratamento com PHEN/TPM ER



facilita a obtenção do objetivos compostos de tratamento, recomendado para a administração do DM2.

Tabela Mudança média LS nos endpoints na Semana 56, em pacientes com DM2, na linha de base (ITT-LOCF)			
	Placebo	7,5/46	15,92
Perda de peso, %	1,9	6,8*	8,8*
HbA1c, %	-0,1	-0,4†	-0,4†
SBP, mm Hg	-2,1	-2,9	-4,2
*P<.0001 versus placebo; †P<.05 versus placebo.			

Número de Registro do Ensaio Clínico: NCT00553787
Com o apoio da: Vivus, Inc. ■

Quantas Mulheres com Diabetes Mellitus Gestacional Deixariam de Ser Diagnosticadas se Estratégias de Screening Seletivo Fossem Usados?

Autores: *G.E. Avalos, L. Owens, F. Dunne; School of Medicine, National University of Ireland Galway, Ireland.*

Fonte: *Congresso EASD Berlin 2012.*

Histórico e Objetivos: o número de mulheres com Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) vem aumentando, em paralelo com o aumento da prevalência da obesidade em todo o mundo. Existe controvérsia sobre quais estratégias devemos usar: universais ou seletivas. O objetivo desse estudo retrospectivo foi o de estabelecer o número de mulheres com DMG comprovado, em um programa de screening universal, que não seriam diagnosticadas se o método usado fosse o método seletivo baseado em 'fator de risco' e aplicado de acordo com as orientações irlandesas, americanas (ADA) ou européias (NICE).

Materiais e Métodos: o programa ATLANTIC Diabetes in Pregnancy (DIP) oferece screening universal de DMG, para mulheres grávidas na Irlanda, cujo último período menstrual foi entre setembro de 2006 e março de 2009. 5.500 mulheres consentiram e se submeteram a um Teste de Tolerância a Glicose Oral 75g, entre a 24ª e 28ª semana de gestação. O diagnóstico de DMG foi definido de acordo com os critérios da OMS. Subsequentemente, os dados foram novamente analisados de acordo com os critérios do International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group [IADPSG]. Esses dados foram usados pelo presente estudo e foi aplicada screening seletivo baseado em fatores de risco, de acordo com as orientações irlandesas, da American Diabetes Association (ADA) e do National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). O número de fatores de risco foi computado para cada participante, usando as três orientações diferentes: as orientações da ADA: histórico familiar de diabetes, IMC≥25, PA≥140/90 e origem étnica de alto risco; as orientações NICE: histórico familiar de diabetes, IMC>30 e origem étnica de alto risco; e as orientações irlandesas: histórico familiar de diabetes, IMC≥30, Idade≥40 e origem étnica de alto risco. As três orientações oferecem uma lista de fatores de risco; porém, nem todos os fatores de risco foram incluídos nesse estudo em razão da falta de informações.

Resultados: das 5.500 mulheres consideradas no estudo de screening universal Atlantic DIP, 681 (12%) foram diagnosticadas com DMG, de acordo com os critérios IADPSG. 101 (16%) mulheres foram diagnosticadas com DMG pelo screening universal tendo zero fatores de risco. Se tivesse sido usada a estratégia de screening seletiva, de acordo com as orientações irlandesas, essas 101 mulheres teriam passado despercebidas. Se um screening seletivo, de acordo com as orientações NICE tivesse sido realizado, 120 (20%) das mulheres teriam passado despercebidas. Apenas 33 (5%) mulheres teriam passado despercebidas com as orientações da ADA.

Conclusões: O screening seletivo baseado em fatores de risco deixa passar despercebidos casos de DMG. O screening seletivo usando os critérios ADA de 2012 deixa passar despercebidos poucos casos de mulheres (5%) com DMG.

Nossos resultados concordam com as recomendações de prática clínica para a ADA, publicadas em 2012, de que "todas as mulheres que ainda não foram investigadas para o diabetes devem fazer o teste 75g OGTT entre a 24ª e a 28ª semana de gestação". Se o screening universal não for economicamente viável, as mulheres devem ser selecionadas de acordo com os critérios da ADA publicados em 2012, que incluem mulheres com IMC>=25. ■

Isquemia Miocárdica Silenciosa e Diabetes: Fazer ou Não Screening?

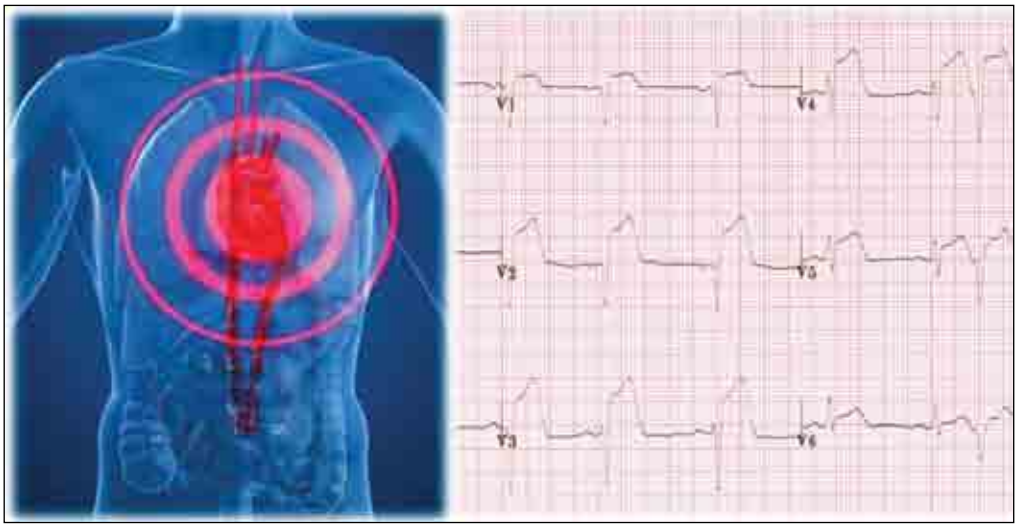
Autores: *A. Avignon1, J. Daures2, A. Sultan1; 1Nutrition-Diabetology, CHU Lapeyronie, 2Biostatistic, IURC, Montpellier, France.*

Fonte: *Congresso EASD Berlin 2012.*

Histórico e Objetivos: Em razão do risco elevado de eventos cardiovasculares e da maior prevalência de isquemia miocárdica silenciosa (SMI) no diabético versus não diabético, o screening envolvendo pacientes diabéticos assintomáticos, em busca de sinais de DCV é um conceito atrativo. Realmente, um argumento comum para a identificação de SMI em pacientes assintomáticos, em geral, é o de intensificar o tratamento dos fatores de risco e propor uma coronariografia para eventual revascularização. Porém, ainda faltam dados publicados que demonstrem que um programa de screening, prospectivamente aplicado, realmente melhoraria o prognóstico em pacientes diabéticos assintomáticos. Nosso objetivo foi o de determinar se os pacientes com SMI+ e coronariografia têm uma melhor sobrevida, se comparados com pacientes com SMI que não se submeteram à coronariografia. A sobrevida foi comparada com pacientes sem SMI.

Materiais e Métodos: em nosso departamento, realizamos screening para isquemia miocárdica silenciosa em pacientes diabéticos de alto risco, seguindo as recomendações internacionais. No caso de diagnostico de SMI, indicávamos uma angiografia das coronárias. Todos os pacientes se beneficiaram com o tratamento de seus fatores de risco, de acordo com orientações internacionais.

Resultados: Desde 2000, 913 pacientes diabéticos de alto risco (706 pacientes DM2 e 207 pacientes DM1) com eletrocardiograma (ECG) normal na linha de base foram avaliados para identificação de SMI, usando imagem de perfusão miocárdica. 171 pacientes apresentaram SMI (prevalência 18%). Coronariografias foram realizadas em 94 pacientes SMI+. Não foram vistas diferenças relacionadas com fatores de risco, complicações do diabetes ou de tratamento entre o grupo que se submeteu à coronariografia e os que não se submeteram. Os pacientes foram acompanhados por um período médio de 6,5 anos. A análise de sobrevida foi realizada por análise uni-variável, usando métodos Kaplan Meyer. Foram introduzidas co-variáveis com valor p < 0,15, em teste, em análise multi-variável COX. Foram selecionadas variáveis significativas para a seleção do modelo final, usando os métodos STEPWISE, BACKWARD e FORWARD. 79 pacientes morreram (8,6%), principalmente de doenças cardiovasculares (84%). Na análise uni-variável, a presença de SMI não foi associada com a mortalidade total (p=0,2263) ou com a mortalidade por causa cardiovascular (p=0,57). Ainda, no grupo de pacien-



tes SMI+, a coronariografia não foi associada com uma melhor sobrevida na análise multi-variável.

Conclusão: Em conclusão, esse estudo observacional deveria defender o papel do tratamento intensivo dos fatores de risco cardiovascular no diabetes, quanto à redução da mortalidade, mas não foi encontrado qualquer benefício associado ao screening em busca de SMI. ■

Reduções Sustentáveis no Peso e na HbA1c com o Uso da Dapagliflozina: Resultados de Longo Termo de Estudos Clínicos Fase III em Diabetes Mellitus Tipo 2

Autores: *C.J. Bailey1, J. Wilding2, M.A. Nauck3, E. Ferrannini4, A.A. Ptaszynska5, A.M. Apanovitch5, J. Sugg6, S.J. Parikh6; 1Aston University, School of Life and Health Sciences, Birmingham, UK, 2University Hospital Aintree, Liverpool, UK, 3Diabeteszentrum Bad Lauterberg, Germany, 4University of Pisa School of Medicine, Italy, 5Bristol-Myers Squibb, Princeton, USA, 6AstraZeneca, Wilmington, USA.*

Fonte: *University Besmengham*

Histórico e Objetivos: a dapagliflozina (DAPA), um inibidor seletivo do co-transportador 2 sódio glicose 2 (SGLT2) reduz a glicose plasmática independente da secreção ou ação de insulina, aumentando a excreção urinária de glicose. Em ensaios clínicos de até 2 anos, onde a DAPA foi associada com uma redução no peso corporal total (TBW), uma meta importante para o gerenciamento do diabetes tipo 2 (DM2). Essa análise relata dados de TBW e HbA1c, em 4 ensaios clínicos de fase III com DAPA, envolvendo pacientes DM2 predominantemente obesos ou com sobrepeso, com diferentes históricos de tratamento e em diferentes estágios da doença.

Materiais e Métodos: o efeito da DAPA (10 mg/d) em termos de TBW e HbA1c foi avaliado em quatro ensaios aleatórios, duplos- cego, placebo (PBO) controlados ou comparador-controlados: monoterapia DAPA versus PBO (102 semanas); DAPA adicionada à metformina (MET) [DAPA+MET] versus PBO+MET (102 semanas); DAPA+MET versus glipizida (GLIP)+MET (104 semanas); DAPA+insulina (INS) [DAPA+INS] versus PBO+INS (104 semanas).

Resultados: Em todos os grupos DAPA, foram observadas reduções em TBW e HbA1c, em estudo de curta duração, no final da semana 24, sustentadas por até 2 anos . Nas semanas 102/104, a DAPA foi associada com reduções clínicas importantes em TBW, desde a linha de base (BL) em cada estudo (variação: - 1,74 para -4,05 kg). Em contraste, durante o mesmo período, foi observado ganho de peso, desde a BL, nos grupos de tratamento PBO+MET (+1,36 kg), GLIP+MET (+1,36 kg) e PBO+INS (+0,91 kg). Reduções de média ajustada PBO- ou comparador-corrigido em TBW ficaram na variação -2.41 e -5.06 kg. Ainda, a DAPA ofereceu reduções clínicas significativas em HbA1c, desde a BL (variação: -0,32 a – 0,78%), com reduções de média ajustada PBO- ou comparador-corrigido em HbA1c na variação de -0,18 a – 0,80%. Nos grupos DAPA, a pressão sanguínea sistólica foi reduzida ou mantida em todos os estudos (média mudança da BL; variação: -0.3 para -5.9 mmHg). A razão glicose/creatinina urinária foi elevada e mantida em todos os estudos, com o apoio da eficácia de longo termo da DAPA como um inibidor SGLT2. Os eventos adversos foram, geralmente, equilibrados em todos os grupos. A DAPA (10 mg/d) não foi associada com risco aumentado de hipoglicemia. Eventos sugestivos de infecção genital ou do trato urinário foram maiores com a DAPA. As infecções ocorreram mais frequentemente nas primeiras 24 semanas e foram, na maioria, de brandas a moderadamente severas, tratadas por intervenções padrão e sem consequências clínicas sérias.

Conclusão: Em populações com pacientes obesos ou com sobrepeso, com DM2, tratados em todos os momentos do curso comum da doença, a DAPA administrada como monoterapia ou em combinação com MET ou INS foi associada com reduções sustentadas em TBW e HbA1c, por mais de 2 anos. ■

Híbridos Glucagon-Incretina: Um Upgrade em Relação ao Agonistas do Recptor GLP-1

Fonte: *Congresso EASD Berlin 2012.*

Os Híbridos Glucagon-Incretina foram discutidos na apresentação do Dr. Richard D. DiMarchi, do Departamento de Química, Universidade de Indiana, EUA, no Congresso da EASD em Berlim

Avanços fundamentais na química sintética e na tecnologia de DNA recombinante permitiram a descoberta e o desenvolvimento comercial de novos medicamentos que melhoram a qualidade de vida. Mais recentemente, a emergência de uma nova tecnologia para a biossíntese de proteínas ampliou o espaço estrutural que pode ser usado pelos químicos que desenvolvem proteínas medicinais. As contribuições desse laboratório refletem três décadas de trabalho acadêmico, mudanças biotecnológicas e mudanças na indústria farmacêutica, em direção ao futuro, em termos de descoberta e desenvolvimento de medicamentos específicos, tais como: Humulin®, Humatrope®, rGlucagon®, Humalog®, Xigris®, Evista® e Forteo®. A integração dos peptídeos, proteínas e pequenas moléculas convencionais para obter uma farmacologia transformacional constituem o foco primário da atual pesquisa.

O Glucagon, o Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon (GLP-1) e Peptídeo Insulinotrópico Dependente de Glicose (GIP) são hormônios reguladores responsáveis pela manutenção do controle do metabolismo, mais notadamente a homeostase da glicose. Cada hormônio possui farmacologia única em razão de uma interação de alta afinidade com seu receptor específico. No curso dos estudos de estrutura-atividade, feitos pela equipe do Dr. DiMarchi, foi desenvolvida uma série de novos peptídeos que oferecem um alto potencial e atividade equilibrada para esses três receptores. Os agonistas-duplos demonstraram ser superiores, com eficácia sustentada para a redução do peso corporal e da glicose em modelos animais. Esses resultados estabeleceram a base para diversos estudos clínicos em andamento envolvendo o co-agonista do GLP-1/glucagon e, separadamente, o GLP-1/GIP.

O truncamento sistemático da porção N-terminal da sequencia natural de glucagon produz antagonismo potente e seletivo para o receptor de glucagon. A estabilização da conformação da espinha dorsal secundária, nesses peptídeos antagonistas encurtados introduz o agonismo total GLP-1. Um refinamento estrutural maior produziu peptídeos únicos com antagonismo ao glucagon nanomolar baixo e equilibrado e agonismo GLP-1. Esses peptídeos, quando administrados em camundongos, exibem as duas atividades para uma ação aditiva na diminuição da glicose. A base molecular para a ação mista observada em dois receptores homólogos é um enigma. A análise homológica e a mutagênese do receptor estão sendo feitas e sugerem que as três alças extracelulares dos receptores podem ser a fonte de tal atividade diferencial.

A identificação da leptina, como um mediador-chave para a regulação do peso corporal, apresentou um significativo entusiasmo inicial para seu potencial uso no tratamento da obesidade. Infelizmente, a leptina já se demonstrou insuficiente quando usada sozinha para reverter a obesidade em camundongos e em humanos. Usando a biossíntese ortogonal, a equipe do Dr. DiMarchi apontou e caracterizou uma série de análogos melhorados da leptina, sítio-especificos de alta potência e com ação sustentada. Usando terapia combinada com exendina-4 ou FGF21, a equipe observou um retorno acelerado ao peso corporal normal em camundongos obesos. Subsequentemente, a terapia isolada com leptina foi suficiente para manter o peso normal. Em contraste à farmacoterapia, quando a perda de peso é induzida por restrição calórica, a leptina, como monoterapia, provou-se ineficiente para a manutenção do peso. A equipe do Dr. DiMarchi concluiu que a re-sensibilização da leptina demanda farmacoterapia, mas não parece estar restrita a uma única via de sinalização.

A busca por eficácia combinada, ao longo da fronteira medicinal tradicional de molécula pequena/grande tem sido realizada com hormônios híbridos estrogênio-incretina. Os estudos clínicos em camundongos e humanos já estabeleceram que o estrogênio possui ação antidiabética e de redução de peso. Porém, a aplicação clínica é comprometida pelos potenciais efeitos adversos ginecológico e oncogênico. A equipe do Dr. DiMarchi estudou tecidos-alvo do estrogênio através do uso de conjugados peptídeos incretina-baseados, que minimizam a ação em

endometrio. Foi preparado um conjunto de conjugados peptídeo-estrogênio com total agonismo GLP-1 e ligantes químicos que permitem uma liberação de estrogênio diferenciada. Em camundongos não diabéticos, metabolicamente alterados, foi usado um agonista GLP-1 totalmente ativo com um estrogênio com ligação estável que se provou, consistentemente, mais eficaz na redução do peso corporal, quando comparados com os controles em uso individual de GLP-1 e estrogênio. Ainda, conjugados GLP-estrogênio ultra-potentes mostraram não ter indução sobre a hipertrofia uterina. Os mecanismos moleculares, pelos quais esses efeitos benéficos são obtidos, permanecem no centro dos estudos em andamento.

Finalmente, enquanto estratégias pró-droga são um conceito bem estabelecido na química medicinal, sua aplicação tem sido historicamente restrita à obtenção de extensão do tempo de ação e à melhora da biodisponibilidade oral de medicamentos de molécula pequena. A equipe do Dr. DiMarchi concentrou-se no desenvolvimento de químicas pró-droga adequadas para os peptídeos e proteínas. A equipe desenvolveu químicas baseadas em inativação reversível, local-específica de hormônios peptídicos no terminal amino ativo e sua aplicação. A síntese de pró-drogas é compatível com os métodos químicos fase-sólida convencionais. Os estudos cinéticos de peptídeos modelo, sob condições fisiológicas, revelaram que a taxa de clivagem era uma função da ciclização química intra-molecular e era consistente com o design estrutural. Os resultados observados com peptídeos modelos foram estendidos para peptídeos bioativos para estudo em ambientes biologicamente relevantes, tais como plasma ex vivo e camundongos in vivo. ■

Convertendo Células Alfa em Células Beta para Restaurar o Controle Glicêmico

Fonte: *Congresso EASD Berlin 2012*

Uma apresentação da Dra. Simona Chera (Universidade de Geneva) no Congresso da EASD, se concentrou na excitante possibilidade de converter células alfa pancreáticas em células beta para restaurar a produção de insulina e, assim, tratar o diabetes.

As células beta produzem insulina enquanto as células alfa produzem glucagon. A perda da função e massa de célula beta, ou de ambos, resulta em declínio da produção de insulina e controle inadequado da glicose no sangue em pacientes com diabetes.

Em 2010, uma equipe (incluindo a Dra. Chera) liderada pelo Dr. Pedro Herrera demonstrou que depois da ablação concentrada e específica de todas as células beta,produtoras de insulina no pâncreas de camundongos adultos, aproximadamente, 1-2% das células alfa, produtoras de glucagon se converteram espontaneamente em produtoras de insulina. “Isso é suficiente para a sobrevivência e, em alguns casos, até para restaurar a normoglicemia, depois de alguns meses de regeneração,” explica a Dra. Chera.

O grupo do Dr. Herrera também relatou que quando 98% das células alfa são destruídas, em camundongos adultos, os 2% restantes são suficientes para manter os níveis de glucagon plasmático perto do normal e para manter o metabolismo de glicose inalterado, pelo menos, em condições basais. Essa observação nos leva a questões de segurança, relacionadas com a perspectiva de desenvolvimento de uma terapia para o tratamento do diabetes baseada na conversão da maioria das células alfa em células que produzam insulina.

A apresentação da Dra. Cher discutiu a influência do envelhecimento no potencial regenerativo do pâncreas, Ela se concentra em: classificar a eficiência da regeneração das células beta, depois de afetadas, de acordo com a idade (1), avaliação do envolvimento da trans-diferenciação (i.e. reprogramação ou conversão) em camundongos jovens e já mais velhos (2) e caracterizar qualquer mecanismo de regeneração novo, relacionado à idade (3). As diferenças celulares e moleculares entre os animais

jovens e velhos são cuidadosamente caracterizadas pelo uso de técnicas de rastreamento de linhagem. “Os principais achados desses experimentos revelam que a plasticidade da célula é preservada em indivíduos mais velhos e indicam a existência de mecanismos regeneradores alternativos e mais eficientes nos filhotes,” explica a Dra. Chera.

“Juntas, essas observações ampliam nossa visão sobre a regulação do potencial inato de regeneração do pâncreas, em camundongos, e oferece novas possibilidades para estratégias terapêuticas para o diabetes,” conclui ela.

O Dr. Herrera, a Dra. Chera e seus colegas também investigam hoje a plasticidade de outros tipos de células pancreáticas, além das células alfa, embora ainda não possam estimar quando os ensaios clínicos começarão. ■

Aplicações Terapêuticas de Células Tronco nas Complicações do Diabetes

Fonte: *Congresso EASD Berlin 2012*

As aplicações terapêuticas das células tronco nas complicações do diabetes foram discutidas em uma sessão apresentada no Congresso da EASD pelo Dr. Hans-Joachim Anders, da Universidade de Munique, Alemanha.

“A pesquisa com células tronco tem gerado muito entusiasmo em todos os campos da medicina clinica e experimental,” explica o Dr. Anders. “Os problemas éticos com as células tronco embrionárias fazem com que exista uma tendência para o uso de células tronco adultas, como fonte potencial para reparo e regeneração de tecido em desordens agudas e crônicas; mas muitas questões permanecem sem resposta com relação à escolha das células certas, as desordens certas e o estado certo da doença para que se possa alcançar o resultado mais favorável possível.”A nefropatia diabética é uma desordem heterogênea com vários graus de alterações metabólicas e hemodinâmicas que ocorre em diferentes formas do diabetes. A Nefropatia Diabética é, clinicamente e frequentemente, definida sem que se sejam avaliadas as contribuições relativas para um determinado paciente.

Fisopatologicamente falando, tanto as alterações metabólicas como as alterações hemodinâmicas ativam e prejudicam as células glomerulares.

Enquanto as células mesangiais e as células endoteliais se regeneram facilmente, isso não se aplica aos podócitos, que são essenciais para a manutenção da barreira de filtratração glomerular. Portanto, danos aos podócitos levam à proteinúria, marcador diagnóstico clinicamente importante para dano glomerular. A essência do problema é que os podócitos adultos não podem se regenerar facilmente, embora isso possa acontecer, por exemplo, 15 anos depois da cura do diabetes através de um transplante de pâncreas bem sucedido. Isso significa que a questão da terapia com células tronco, em nefropatia diabética, passa a ser uma questão de escolha entre a célula tronco certa ou reparo dos podócitos. Atualmente, três opções são adotadas:

1. Propagação de células tronco mesenquimais em cultura e, então, a injeção nos pacientes
2. Injeção de microvesículas coletadas de células tronco em cultura
3. Melhoramento farmacológico de progenitores podócito intra-renal endógeno

O conceito inicial que as células tronco derivadas da medula (mesenquimais) poderiam substituir as células epiteliais in vivo precisou ser rejeitado. Embora tais células possam, facilmente, ser diferenciadas em células epiteliais em cultura, isso não acontece com frequência in vivo, provavelmente porque as células tronco não conseguem ultrapassar a membrana basal que separa os compartimentos epiteliais. Mas células tronco mesenquimais injetadas localmente em rins doentes dão apoio à recuperação epitelial secretando mediadores antiinflamatórios e fatores de crescimento que melhoram os mecanismos de reparo endógeno. Isso é muito bem documentado para o compartimento tubulointersticial do rim, mas em razão da alta pressão e alto-cisalhamento por stress da vasculatura dentro dos glomérulos, existem dúvidas se isso poderia também evitar a patologia glomerular. Porém, esforços de pesquisa clínica e experimental sofisticados estão sendo atualmente feitos para tratar dessa questão, no contexto de Nefropatia Diabética.

A segunda abordagem baseia-se na surpreendente observação de que é suficiente injetar as microvesículas, derivadas de células tronco mesenquimais, para induzir todos os seus efeitos benéficos, assim evitando os diversos riscos; por exemplo, a transformação oncogênica ou má diferenciação das células injetadas. As microvesículas são produzidas da maioria das células e contém proteínas ou mesmo ácidos nucleicos que modificam o ambiente ao redor.

A terceira opção baseia-se na recente descoberta de progenitores intra-renais que produzem podócitos durante o desenvolvimento dos rins até a adolescência. A capacidade dos progenitores de regenerar podócitos perdidos, em adultos, era pouco clara até agora.

Porém, vários estudos sugerem que as intervenções farmacológicas podem aumentar a capacidade do progenitor para compensar a perda de podócitos, reduzir fibrose glomerular e melhorar a proteinúria.

"Na próxima década será revelado o real potencial das células tronco para o tratamento do diabetes, mas pode ser que, no final das contas, o tratamento com células tronco não envolverá transplante ou injeções com células tronco," conclui Anders. ■

Os Mecanismos Usados pelo Metagenoma Intestinal para Regular o Metabolismo Hospedeiro

Fonte: *Congresso EASD Berlin 2012*

O papel da microbiota intestinal no metabolismo foi o ponto principal da apresentação do Dr. Fredrik Bäckhed, da Universidade de Gothenburg na Suécia, em sua apresentação no Congresso da EASD.

O corpo humano é o lar de ecossistemas microbianos (microbiotas) cuja estrutura e função diferem entre diferentes locais do corpo. Esses microorganismos são em muito maior número que as células eucarióticas no corpo humano por, pelo menos, uma ordem de magnitude. "A microbiota intestinal dos mamíferos co-evoluiu com seu hospedeiro e desenvolveu traços metabólicos que complementam o metabolismo hospedeiro e pode, assim, ser considerada como um órgão metabolicamente ativo localizado dentro do trato gastrintestinal dos mamíferos," explica o Dr. Bäckhed. "As evidências hoje se acumulam para indicar que perturbações na composição e função da microbiota intestinal exercem um papel importante no desenvolvimento de doenças associadas com metabolismo alterado."

Ele aponta para dados recentes que demonstram que a microbiota intestinal, em pacientes obesos, está associada com uma diversidade microbiana reduzida e capacidade aumentada de retirar energia dos alimentos. "Durante essa apresentação, discuti especificamente sobre a microbiota intestinal e como ela está associada ao metagenoma (genoma coletivo) alterado em pacientes com diabetes tipo 2 e também como a microbiota intestinal pode ser usada como um marcador preditor de desenvolvimento de doença no futuro," conta o Dr. Bäckhed. "Também discutimos sobre como a microbiota afeta o metabolismo hospedeiro."

A adiposidade aumentada é, também, associada com resistência insulínica, que precede o diabetes tipo 2 e as doenças cardiovasculares. Uma vez que a resistência insulínica está associada com um estado inflamatório elevado, a microbiota intestinal poderia afetar a sensibilidade à insulina, pela promoção de inflamação de grau mais baixo. Comparando camundongos livre de germes (sem microbiota intestinal) com camundongos convencionalmente criados, a equipe do Dr. Bäckhed demonstrou que os camundongos livres de germes apresentam redução da inflamação no tecido adiposo e melhora no metabolismo da glicose . Porém, a microbiota intestinal também é importante para o metabolismo dos ácidos biliares. Os ácidos biliares são sintetizados a partir do colesterol, no fígado, e posteriormente são metabolizados pela microbiota em ácidos biliares secundários na porção distal do intestino. É importante dizer que os ácidos biliares são ligantes potentes para TGR5 e FXR, dois receptores com profundo impacto para o metabolismo hospedeiro. "Assim, a microbiota intestinal pode regular o metabolismo hospedeiro fazendo a regulação da sinalização através desses receptores," conclui o Dr. Bäckhed.

"Considerada como um todo, a microbiota intestinal pode afetar o metabolismo hospedeiro através de vias de sinalização complementares e, ao mesmo tempo, distintas." ■

Transformando Gordura Branca em Gordura Marrom Capaz de Queimar Energia: A Conexão Hipotalâmica

Fonte: *Congresso EASD Berlin 2012*

Em sua palestra no Congresso da EASD, o Dr. Sheng Bi, da Escola de Medicina e Universidade Johns Hopkins, Baltimore, discorreu sobre a modulação hipotalâmica de adipócitos marrons e funções relacionadas.

São dois os tipos de gordura, o tecido adiposo branco (WAT) e o tecido adiposo marrom (BAT), nos mamíferos, incluindo os seres humanos. O WAT é a gordura típica que age como reservatório de energia para armazenar as calorias em excesso e fornecer lípides armazenados quando o corpo necessitar ou durante períodos de escassez de energia. O acúmulo excessivo do WAT causa o sobrepeso e a obesidade; o BAT dissipa energia química para produzir calor, como uma defesa contra o frio e tem o potencial para combater a obesidade.

"Se pudéssemos fazer com que o corpo humano transformasse o WAT ou 'gordura ruim' em BAT ou 'gordura boa', que queima calorias ao invés de armazená-las, poderíamos adicionar uma nova e importante arma no combate da epidemia de obesidade," conta o Dr. Bi.

Em um de seus estudos, o Dr. Bi e seus colegas conceberam experimentos usando modelo camundongo tendo especificamente como alvo o neuropeptídeo peptídeo Y (NPY), estimulador do apetite, em uma área específica do cérebro chamada de hipotálamo dorsomedial (DMH) e descobriram que o knockdown do NPY, no DMH promove o desenvolvimento de adipócitos marrons em depósitos de gordura branca (transformação do WAT em BAT) e eleva a atividade BAT.

Animais com knockdown de NPY no DMH experimentaram significativa diminuição dos acúmulos de gordura, aumento do gasto de energia e termogênese frio-induzida aumentada. Enquanto a temperatura central do corpo não diferiu entre os camundongos com knockdown de NPY e os controles, em temperatura ambiente, a temperatura local, tanto na gordura marrom como em BAT típico elevou-se significativamente em camundongos com knockdown NPY, indicando termogênese aumentada (dados não publicados). O teste oral de tolerância à glucose revelou aumento da sensibilidade à insulina, em camundongos com knockdown NPY. Já que o BAT foi considerado como um depósito para a disposição de glicose, a atividade BAT elevada, muito provavelmente, contribui para esse efeito glicêmico (dados não publicados).

Mimetizando obesidade humana e diabetes tipo 2, uma dieta com alto teor de gorduras, induziu à hiperfagia, obesidade, hiperglicemia, hiperinsulinemia e tolerância à glicose diminuída em camundongos. E o knockdown NPY, no DMH melhorou todas essas alterações.

O NPY também é expresso em DMH de primatas não humanos (dados não publicados). Assim, embora os mecanismos moleculares adjacentes aos efeitos DMH NPY no BAT e homeostase da glicose permaneçam um mistério a ser desvendado, os achados atuais oferecem meta(s) em potencial para o combate da obesidade e do diabetes. ■

Vitamina K: Importante na Etiologia do Diabetes Tipo 2?

Fonte: *Congresso EASD Berlin 2012*

Uma apresentação da Professora Assistente Joline Beulens, (Julius Center, UMC Utrecht, Holanda) no Congresso da EASD em Berlin, discorreu sobre o potencial envolvimento da vitamina K na etiologia do diabetes tipo 2.

A vitamina K é uma vitamina lipossolúvel que ocorre em duas formas biologicamente ativas. A vitamina K1 (filoquinona) que é encontrada em vegetais verdes e a vitamina K2 (menaquinona) encontrada em produtos animais (carne, queijo). Ela tem a propriedade de ativar diversas proteínas dependentes de vitamina K, agindo como um co-fator para gama-glutamil carboxilase para resíduos carboxilato ácido glutâmico (Gla) em proteínas. Essas proteínas dependentes de vitamina K incluem fatores de coagulação hepática como a protrombina. A vitamina K também é conhecida por sua função na coagulação sanguínea. Porém, a vitamina K também ativa as proteínas Gla extra-hepáticas tais como a osteocalcina nos ossos e

a proteína Gla matriz (MGP) nas paredes dos vasos. A vitamina K, assim, carboxilata a osteocalcina para sua função no metabolismo ósseo e também a MGP, que é um importante inibidor de calcificações coronárias. A vitamina K pode, portanto, reduzir o risco de calcificações coronárias e doença cardiovascular ao carboxilar a MGP.

Um recente estudo demonstrou que a osteocalcina pode, também, afetar a sensibilidade à insulina e o diabetes tipo 2 com a regulação da expressão de genes de insulina e marcadores de proliferação de células β. Em camundongos, a osteocalcina demonstrou-se capaz de aumentar a secreção de insulina e a sensibilidade à insulina e de diminuir a severidade da obesidade e do diabetes tipo 2. Esse estudo em animais sugere um papel específico para a forma descarboxilada da osteocalcina. Em estudos seccionais cruzados de pequena escala, em humanos, estes resultados foram confirmados mostrando relações inversas entre as concentrações de osteocalcina total e a osteocalcina descarboxilada e resistência à insulina e outros marcadores metabólicos. Como um todo, esses resultados sugerem que a osteocalcina total e a osteocalcina descarboxilada estão associadas com a melhora da sensibilidade à insulina e, assim, com um risco menor de diabetes tipo 2. Isso poderia também sugerir que um consumo maior de vitamina K poderia aumentar o risco de diabetes tipo 2.

Surpreendentemente, dois estudos em humanos, recentemente publicados, investigaram a relação entre o consumo nutricional de vitamina K e a sensibilidade à insulina e os resultados foram o oposto do esperado, com base em estudos com animais e humanos em relação à osteocalcina e sensibilidade à insulina. Um estudo observacional com 2719 indivíduos demonstrou que um consumo maior de vitamina K1 estaria associado com melhora da sensibilidade à insulina e controle glicêmico. Um ensaio aleatório, controlado, mostrou melhora da sensibilidade à insulina entre homens, depois de 3 anos de suplementação com 500 μg/dia de vitamina K1.

Subsequentemente, o grupo da Dra. Beulens estudou a associação entre o consumo de vitamina K e o risco de diabetes tipo 2, em um grupo prospectivo com mais de 40.000 homens e mulheres holandeses, que foram acompanhados por mais de 10 anos. Essas análises demonstraram que tanto o consumo de vitamina K1 como o de vitamina K2 foram associados com risco reduzido de diabetes tipo 2. Esses resultados, portanto, contradizem estudos anteriores sobre osteocalcina descarboxilada e sensibilidade à insulina e sugerem um papel oposto da vitamina K e da osteocalcina descarboxilada na etiologia da sensibilidade à insulina e diabetes tipo 2.

Em sua apresentação da Dra. Beulens discutiu esses estudos e o papel, em potencial, da osteocalcina e da vitamina K na etiologia do diabetes tipo 2. Sua futura pesquisa (custeada pela European Foundation for the Study of Diabetes (EFSD) e Janssen Research Fellowship), investigará mais profundamente a relação entre as diferentes formas de osteocalcina, o metabolismo da vitamina K e o diabetes tipo 2, em um grupo prospectivo com mais de 40.000 homens e mulheres holandeses. ■

Como as Novas Orientações de Tratamento da ADA-EASD Funcionarão

Fonte: *Congresso EASD Berlin 2012*

Alguns detalhes sobre como as novas orientações de tratamento da ADA-EASD podem funcionar foram o foco da apresentação do Dr. Silvio Inzucchi, Professor de Medicina (Endocrinologia) na Yale University School of Medicine, EUA, no Congresso da EASD em Berlin

O Dr. Inzucchi co-presidiu o Grupo de Elaboração da recente Position Statement da ADA-EASD para o Gerenciamento da Hiperglicemia em Diabetes Tipo 2, junto com o Professor David Matthews de Oxford. Em sua apresentação, o Dr. Inzucchi descreveu o processo usado para desenvolver tal declaração, enfatizando o espirito colaborativo entre as duas organizações e o rigoroso processo de veto usado para assegurar que o documento refletisse um consenso geral dentre todos os seus membros. Ele também discutiu os princípios primários que o grupo de elaboração usou para a construção do documento, focando em uma abordagem de tratamento paciente-concentrada, um aspecto essencial para qualquer estratégia bem sucedida de gerenciamento de uma enfermidade. "A Position Statement sublinha as preferências do paciente, suas necessidades e valores, que precisam

ser levados em consideração em qualquer ponto de decisão-chave terapêutica," conta o Dr. Inzucchi.

Enquanto as recomendações gerais relacionadas com a intensidade da terapia glicêmica concentram-se em uma meta de HbA1c de <7%, o Dr. Inzucchi enfatizará o ponto de vista pragmático da Position Statement, que aponta para metas de tratamento individualizadas. A meta glicêmica precisa deverá levar em consideração diferentes fatores – incluindo a atitude de paciente e os esforços de tratamento esperados; os riscos potencialmente associados com a hipoglicemia e outros efeitos adversos; duração da doença; expectativa de vida; outras co-morbidades; complicações vasculares estabelecidas; e recursos do paciente e sistemas de apoio. "A meta geral deve ser a redução das concentrações de glicose sanguínea, com segurança, para níveis que vão substancialmente minimizar as complicações a longo prazo, sempre mantendo em mente as adversidades em potencial, associadas com o 'fardo do tratamento', particularmente em indivíduos mais velhos, que estão frequentemente expostos à polifarmacia," explica o Dr. Inzucchi.

Ele revisou as diferentes intervenções farmacológicas hoje disponíveis para tratar a hiperglicemia no diabetes tipo 2. Nas últimas duas décadas houve um extraordinário aumento no número e nos tipos de agentes redutores de glicose, orais e injetáveis. Enquanto existe um grande banco de dados que compara esses medicamentos e seus efeitos na glicose a curto prazo, existe, comparativamente, pouca informação que nos ajude a diferencia-los com relação a desfechos clínicos maiores de longo prazo, tais como complicações crônicas e mortalidade. Felizmente, para nossos pacientes, as sequelas de longo prazo do diabetes se revelam ao longo das décadas. Como resultado, porém, os efeitos das intervenções, nesses casos, não são facilmente distinguíveis. Assim, os investigadores clínicos foram forçados a usar substitutos bioquímicos (e.g., HbA1c) para avaliar a efetividade de vários medicamentos. "Como isso pode se traduzir em reais efeitos na quantidade e qualidade de vida de nossos pacientes ainda é, em grande parte, uma incógnita," pondera o Dr. Inzucchi.

Alguns clínicos podem argumentar contra a metformina como o melhor agente de primeira linha para ser usado imediatamente ou logo após o diagnóstico de diabetes tipo 2, associado à intervenção no estilo de vida, incluindo uma dieta saudável, redução de peso e aumento da atividade física. Além da metformina, nos indivíduos que necessitarem terapias adicionais, existes 5 classes de medicamentos que são efetivas para reduzir ainda mais os níveis de glicose – as sulfoniluréias, as tiazolidinedionas, os inibidores DPP-4, agonistas do receptor GLP-1 e insulinas. Qualquer um desses medicamentos pode ser usado, mas assim como na escolha da meta glicêmica, a individualização é essencial para um gerenciamento bem sucedido. Em uma escala maior, o perfil de efeitos colaterais desses agentes pode direcionar a terapia. Os pacientes podem progredir da monoterapia com metformina para uma terapia combinando dois agentes e, posteriormente, para uma terapia de combinação tripla. Hoje são possíveis numerosas permutas de agentes, o que pode oferecer o melhor equilíbrio possível para maximizar a eficácia glicêmica e, ao mesmo tempo, minimizar os efeitos adversos. Em última instância, muitos pacientes vão necessitar de insulina, isolada ou em combinação com agentes não-insulina.

O Dr. Inzucchi, então, discutiu também as diversas condições e co-morbidades que podem influenciar a seleção do medicamento – tais como idade, peso corporal, etnia/raça e uma variedade de co-morbidades prevalentes (doença coronária, insuficiência cardíaca, doença renal, disfunção hepática e propensão à hipoglicemia). ■

O Impacto do Estilo de Vida na Biogênese Mitocondrial

***Fonte**: Congresso EASD Berlin 2012*

O impacto de desordens metabólicas relacionadas com o estilo de vida e atividade física, na biogênese e função mitocondrial, no músculo esquelético humano, foi discutido em uma palestra do Dr Kurt Højlund, Diabetes Research Centre, Universidade do Sul da Dinamarca, Odense, Dinamarca.

O estilo de vida ocidental caracterizado por um consumo excessivo de calorias e inatividade física diminui a sensibilidade à insulina e aumenta o risco de desordens metabólicas comuns, tais como obesidade, síndrome de ovário policístico (PCOS) e diabetes tipo 2 (DM2). O Dr. Højlund reviu os estudos que oferecem evidências de uma ligação entre a resistência insulínica e a chamada disfunção mitocondrial no

músculo esquelético, em indivíduos com essas desordens metabólicas relacionadas com estilo de vida.

A disfunção mitocondrial pode ser definida como uma menor capacidade oxidativa na célula muscular, em razão de um conteúdo mitocondrial reduzido e/ou capacidade funcional da mitocôndria diminuída. Em indivíduos saudáveis, os exercícios melhoram a sensibilidade à insulina e estimulam a biogênese mitocondrial e assim o conteúdo de mitocôndrias no músculo esquelético. Os estudos do Dr. Højlund, e também de outros grupos de pesquisa, demonstraram que os exercícios também melhoram a sensibilidade à insulina e as medições de volume de conteúdo e função mitocondrial em pacientes com DM2 e indivíduos não diabéticos obesos. Porém, se existe ou não uma relação entre o aumento da capacidade oxidativa mitocondrial e a sensibilidade à insulina é uma questão que ainda precisa ser esclarecida.

"É interessante ver que os relatórios recentes documentaram que indivíduos com resistência à insulina geneticamente determinada também apresentaram biogênese mitocondrial diminuída e uma capacidade oxidativa menor no músculo esquelético," conta o Dr. Højlund. "Isso sugere que a resistência à insulínica é a causa e não uma consequência da disfunção mitocondrial. Porém, não exclui a disfunção mitocondrial no músculo esquelético e possivelmente outros tecidos tais como fígado, coração e células beta contribuam para o risco aumentado de doença cardiovascular e outras complicações da obesidade, PCOS e DM2".

Níveis abaixo do normal de testosterona foram relatados como associados com resistência à insulina e biogênese mitocondrial diminuída, em um grupo misto de homens diabéticos e não diabéticos. Porém, a terapia com testosterona, por seis meses, em homens mais velhos e obesos, não foi capaz de melhorar a biogênese mitocondrial ou sensibilidade à insulina, mesmo com o aumento da massa muscular e uma mudança na seleção de nutrientes visando uma oxidação lipídica aumentada (dados não publicados).

"Há muito para se aprender sobre a disfunção mitocondrial e sua relação com a resistência insulínica e fatores relacionados com o estilo de vida em desordens metabólicas, tais como: obesidade, PCOS e diabetes tipo 2," conclui o Dr. Højlund. "A avaliação das estratégicas terapêuticas que têm como meta a biogênese e função mitocondrial diminuída, no músculo esquelético e em outros tecidos, pode ajudar a entender o potencial das consequências nocivas da disfunção mitocondrial em condições de resistência à insulina." ■

Por Trás das Manchetes sobre Medicina Personalizada no Diabetes (MINKOWSKI LECTURE)

Fonte: *Congresso EASD Berlin 2012*

A Minkowski Lecture do último Congresso da EASD, em Berlin, visitou os bastidores da medicina genômica e personalizada para o tratamento do diabetes e foi apresentada por Timothy Frayling, Professor de Genética Humana, na Peninsula College of Medicine and Dentistry, Universidade de Exeter, Reino Unido.

Nos últimos 5 anos, estudos sobre a genética humana serviram como uma rica fonte para descobertas de alto nível. Esses estudos fundamentaram grandes avanços tecnológicos que, por sua vez, permitiram que os pesquisadores examinassem melhor todo o genoma em um experimento, o "genome wide association studies" – ou "GWAS". A tecnologia agora está no centro de outro grande salto, permitindo a leitura da sequência completa de DNA de muitos milhares de diabéticos, seus parentes e indivíduos controle.

O Dr. Frayling discutiu as questões por trás de conceitos como "medicina personalizada", "genes de gordura" e "próxima geração de sequenciamento" e argumentou que tais estudos sobre a genética humana são, e serão, uma ferramenta essencial para as nossas tentativas de melhorar o entendimento de uma doença tão complexa quanto o diabetes tipo 2, apresentando novos caminhos biológicos envolvidos no processo da doença. Ele delineou alguns dos progressos feitos e o quanto já foi descoberto nos últimos 5 anos. Apresentou exemplos do que já foi aprendido em relação à biologia do diabetes. "Qualquer achado genético pode levar à uma cascata de novas descobertas sobre

a fisiopatologia do diabetes". O Dr. Frayling apresentou exemplos baseados em:

i. Experimentos de randomização mendeliana que oferecem evidências de que níveis circulantes reduzidos de globulina ligadora de hormônios sexuais predispõe ao diabetes tipo 2. Ele descreveu como a abordagem de randomização mendeliana pode ajudar a entender as vias causais entre os outros biomarcadores do diabetes e o processo da doença. Muitos biomarcadores de diabetes (e.g. hormônios, lipídios, metabólitos circulando no sangue) não causam a doença – mas, simplesmente, são secundários ao processo da doença.

ii. A conexão genética entre o peso alterado no nascimento e o diabetes tipo 2. Esse campo joga uma nova luz em uma associação bem estabelecida, mas pouco entendida, entre o baixo peso no nascimento, programação materna e risco de diabetes tipo 2, em 50-60 anos. Duas variantes genéticas são associadas com peso no nascimento e diabetes tipo 2, com a versão de risco de diabetes para cada gene associado com peso baixo no nascimento.

iii. As diferenças entre predisposição genética para o diabetes tipo 2 e influências genéticas na variação normal dos níveis de glicose em jejum. Os resultados dos grandes estudos com genoma mostraram que variantes genéticas mais fortemente associadas com o diabetes tipo 2, muitas vezes, têm um efeito fraco ou negligenciável na variação normal dos níveis de glicose em indivíduos não diabéticos. Esse achado é importante porque sugere, fundamentalmente, que diferentes processos biológicos trabalham para controlar os níveis normais de glicose e se comparam ao que causam aumentos fisiopatológicos nos níveis de glicose.

O Dr. Frayling também voltou seu olhar em direção ao futuro e discutiu o estudo em andamento "recruit be genotype" onde estão sendo feitas tentativas para entender os efeitos causais de um raro DNA variante no gene da adiponectina. "Esses tipos de estudos, baseados em humanos, se norteiam por informações genéticas quase completas e podem oferecer uma nova onda de avanços no entendimento do diabetes," explica o Dr. Frayling. "Na minha apresentação, tento convencer os pesquisadores que estudam o diabetes, que a genética humana poderá oferecer informações para todas as áreas de pesquisa do diabetes." ■

Gordura Marrom: Abrindo os Horizontes para uma Nova Classe de Substâncias para o Tratamento do Diabetes?

Fonte: *Congresso EASD Berlin 2012*

Até recentemente, pensava-se que o tecido adiposo marrom (BAT), presente em crianças, simplesmente sumia quando o indivíduo alcançava sua fase adulta. Porém, uma pesquisa recente mostrou que ele permanece em diferentes partes do corpo e isso abre novos caminhos potenciais para o tratamento da obesidade e do diabetes. Esses importantes desenvolvimentos foram o ponto central da apresentação do Professor Sven Enerbäck, Universidade de Gothenburg, Suécia.

Embora saibamos o que, em última análise, causa a obesidade – ela ocorre quando o consumo de energia excede o gasto de energia – hoje, a única terapia comprovada é a cirurgia bariátrica. Ela reduz, significativamente, o consumo de energia, mas em razão dos custos e de sua disponibilidade limitada, ela será muito provavelmente reservada apenas para uma pequena fração das pessoas que realmente se beneficiariam muito com um tratamento efetivo anti-obesidade. Claramente são necessários caminhos alternativos para tratar a obesidade. Outra maneira de combater o acúmulo excessivo de tecido adiposo branco (WAT) seria o aumento do gasto de energia.

Os roedores, animais que hibernam e as crianças apresentam esse tecido especializado (BAT) que tem a capacidade única de regular o gasto de energia através de um processo chamado de termogênese adaptativa. Esse processo depende da expressão da proteína 1 desacopladora (UCP1), que é um marcador único para BAT. O UCP1 é uma proteína da membrana interna mitocondrial que promove curtos-circuitos no gradiente próton mitocondrial, de maneira que o consumo de oxigênio não é mais acoplado à síntese ATP. Como consequência, é gerado calor.

O BAT já foi considerado como sem relevância fisiológica em humanos adultos. Recentemente, esse ponto de vista se alterou radicalmente com trabalhos que sugerem que o BAT ativo pode ser parte normal da fisiologia humana. Esses resultados, junto a outros trabalhos sobre o mesmo tópico, fazem da dis-

sipação de excesso de energia mediada pelo BAT, em humanos, uma possibilidade real. “Esse novo conhecimento é parte de uma explosão de informações relacionadas com a função BAT que se acumulou durante os últimos anos e catapultou a gordura marrom de uma posição de relativa obscuridade - como um tecido encontrado apenas em animais – para o centro das atenções no campo da fisiologia humana,” conclui o Dr. Enerbäck. “É quase como se um novo órgão humano fosse descoberto”. Juntos, esses avanços estão estimulando uma reavaliação radical do papel do tecido adiposo marrom na fisiopatologia humana. Ainda, esses novos dados também abrem um leque de novas oportunidades para o desenvolvimento de classes inteiramente novas de terapias para doenças metabólicas como a obesidade e o diabetes tipo 2. ■

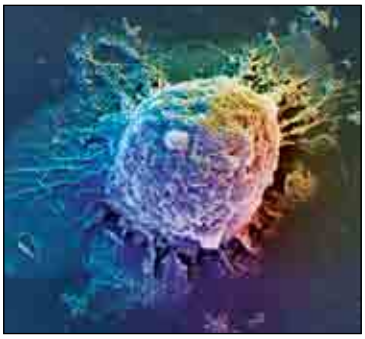
Apoptose das Células Beta no Diabetes: Um Caminho Complexo para o Desastre (6ª Albert Renold Lecture)

Fonte: *Congresso EASD Berlin 2012*

O papel da apoptose das células beta (ou ‘suicídio’ de célula) no diabetes foi o ponto central da Albert Renold Lecture anual, apresentada pelo Professor Decio L. Eizirik, Laboratório de Medicina Experimental, Université Libre de Bruxelles (ULB), Bélgica.

O diabetes tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune onde o sistema imunológico ataca e progressivamente mata as células beta pancreáticas, no contexto de uma inflamação local conhecida como insulite. A redução da massa de células beta é, então, fundamental para o desenvolvimento de DM1. Ocorreram avanços importantes nos últimos anos com relação ao entendimento dos mecanismos que provocam a disfunção e morte das células beta. O Dr. Eizirik e sua equipe caracterizaram o papel da sinalização mitocondrial e o crosstalk com o stress do retículo endoplasmático (ER) levando à morte das células beta, expostas ao stress das citocinas, interleucina-1β pró-inflamatórias, fator de necrose de tumor e interferons (IFNs) α, β e γ, mediadores em potencial da morte das células beta no DM1. As citocinas, incluindo IFNs, são proteínas produzidas por células imunológicas e outras células que mediam a comunicação entre as células imunológicas e seus alvos e podem disparar a apoptose. Esse conhecimento acumulado permite um entendimento detalhado dos mecanismos pelos quais os diferentes subcomponentes da família Bcl-2 (uma família “guardião” de proteínas que regula o disparo da apoptose via sinais mitocondriais) modulam a apoptose das células beta.

O(s) mecanismo(s) usado(s) pelas citocinas e stress ER para transmitir os “sinais de morte” para a mitocôndria das células beta é/são único(s) e, diferentes citocinas pró-inflamatórias e outros sinais de stress ativam diferentes proteínas Bcl-2 pró-apoptóticas nas células beta, indicando sua ativação contexto-dependente. Por exemplo, a proteína pró-apoptótica Bim é um mediador chave para citocina - mas não em apoptose de célula beta induzida por palmitato (um ácido graxo livre saturado que contribui para a morte da célula beta no diabetes tipo 2); indicando um diferente uso de caminhos para a morte de células beta em modelos com diabetes do tipo 1 e tipo 2 e a necessidade de individualizar as terapias para prevenir as diferentes formas de diabetes.



Com os estudos recentes, de associação ampla de genoma, foi possível identificar as diversas associações robustas entre loci cromossômico específico e o DM1. Os mecanismos fisiopatológicos pelos quais a maioria dos genes candidatos predispõe o indivíduo ao desenvolvimento do DM1 ainda não são claros, mas é, geralmente aceito, que eles regulam o sistema imunológico.

O PTPN2, localizado no cromossomo 18p11, é um gene candidato para DM1, expresso em células imunológicas e em células beta pancreáticas. O Dr. Eizirik e seu grupo observaram apoptose de célula beta induzida por modulatos PTPN2 IFN- e (ds) RNA fita dupla (um subproduto de infecção virótica). Depois disso, eles avaliaram os mecanismos que fazem o PTPN2 regular a apoptose das células beta pancreáticas, depois da exposição à IFNs. A inibição PTPN2 induz a translocação de BAX para a mitocondria, o citocromo c libera para o citosol e ativação caspases 9 e 3 (esses caspases são proteases que funcionam como “proteínas executoras” da apoptose) depois da

exposição à IFNs, indicando a ativação de via mitocondrial intrínseca da apoptose (similar à via descrita acima, seguindo a exposição das células beta à citocinas pró-inflamatórias). O knockdown PTPN2 amplia a fosforilação Bim em Serina 65, aumentando a atividade pró-apoptótica da proteína.

É importante dizer que o knockdown Bim reverteu o efeito pró-apoptótico da inativação PTPN2 nas células beta. Essas observações demonstram que a produção IFN local pode interagir com um fator genético (PTPN2) para induzir atividade pró-apoptótica anômala da BH3-only protein Bim, resultando em apoptose aumentada das células beta através da via mitocondrial.

O Dr. Eizirik e seus colegas recentemente observaram um fenômeno similar, isto é, o desencadeamento da morte das células beta via Bim, com outro gene candidato para DM1. Essas são as primeiras indicações de uma interação direta entre genes candidatos para DM1 e a ativação de vias pró-apoptóticas específicas de células beta. "Junto com nossos recentes achados de que mais de 60% dos genes candidatos para DM1 são expressos nas ilhotas pancreáticas humanas, esses dados dão suporte para à nossa hipótese de que os genes candidatos para DM1 exercem um fator importante no nível das células beta e contribuem para um diálogo entre as células beta pancreáticas e o sistema imunológico que leva à perda progressiva das células beta e ao diabetes," conclui o Dr. Eizirik. "O desafio futuro é a identificação das palavras chave desse diálogo e de como mudar esse texto para evitar o diabetes. Realmente, a identificação dos mecanismos que regulam a morte das células beta, no diabetes, vai abrir os caminhos para a concepção de moléculas especiais que possam preservar as células beta, já nas fases iniciais da doença. A administração dessas moléculas, nas células beta, vai precisar aliar-se à 'reeducação' do sistema imunológico para torna-lo tolerante às células beta. O DM1 é uma doença complexa e multifatorial e seu entendimento, nesse nível real de complexidade, é um primeiro passo para a descoberta de novas e efetivas terapias". ■

Qual seria o Medicamento Anti-hipertensivo de Escolha para Pacientes Diabéticos? Deveríamos Evitar Medicamentos que Aumentam os Níveis de Glicose? Prós e Contras

Fonte: *Diabetes Metabolism Research and Reviews, dezembro 2012*

Faz tempo que se sabe que os medicamentos anti-hipertensivos podem afetar os níveis de glicose no sangue de diferentes maneiras - em particular, nos casos de diabetes recém-diagnosticado, onde ocorre aumento significativo associado com o uso de tiazidas ou beta-bloqueadores, respectivamente, se comparados com placebo, enquanto o tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) é associado com uma frequência menor do que a esperada, como mostrado em diversas meta-análises. Em linha com essas noções, o Ensaio NAVIGATOR foi o primeiro a relatar um efeito de prevenção significativo de um BRA no aparecimento do diabetes, avaliado como um desfecho primário de um estudo prospectivo aleatório. Por isso, e tendo em vista a redução comparável da pressão sanguínea com qualquer uma das cinco mais importantes classes de medicamentos anti-hipertensivos, incluindo bloqueadores do canal de cálcio, dado aos benefícios comparáveis de redução de complicações cardiovasculares, a menos que existam indicações ou contra-indicações específicas para uma determinada substância, deve-se usar, portanto, com precaução, beta-bloqueadores ou tiazidas como medicamentos de primeira linha para a redução da pressão sanguínea, em indivíduos sob alto risco de desenvolvimento do diabetes, especialmente em pacientes com a chamada síndrome metabólica. O potencial de piora glicêmica em pacientes com diabetes manifesta usando tiazidas ou beta-bloqueadores tem sido bem menos estudado sistematicamente, ainda, paradigmaticamente em avaliação UKPDS, uma comparação aleatória de um beta-bloqueador com um IECA. Não só a HbA1c piorou com o beta-bloqueador, mas também foi necessária terapia adicional para a redução da glicose sanguínea e também ocorreu maior ganho de peso, que ainda era detectável depois de 20 anos de acompanhamento. Por outro lado, os resultados cardiovasculares gerais foram comparáveis

nos dois grupos de tratamento sem importar se a terapia baseava-se no beta-bloqueador (atenolol) ou no IECA (captopril). A conscientização desses fatos e uma terapia altamente individualizada parecem a melhor maneira de se seguir adiante. ■

Screening Populacional para a Prevenção de Complicações nos Membros Inferiores em Diabetes

Autores: *B. A. Ozdemir, J. Brownrigg, N. Patel, K. G. Jones, M. M. Thompson, R. J. Hinchliffe*

Fonte: *Glycosmedia, Janeiro de 2013*

Histórico

As doenças que afetam os pés, relacionadas ao diabetes, são um problema de saúde importante que resultam em significativa morbidade e custos. Se as populações de alto risco puderem ser identificadas e tratadas antes de desenvolverem as complicações, poderia ocorrer uma redução significativa do fardo que estas doenças acarretam e, também, no número de amputações. Nós examinamos as evidências que dão suporte para os programas de screening populacional.

Métodos

Os bancos de dados MEDLINE e EMBASE foram pesquisados, de janeiro de 1970 a fevereiro de 2012, para identificar estudos que tenham avaliado o impacto do screening de complicações em membros inferiores, relacionadas com o diabetes. Essa avaliação dos pés foi definida como uma estratificação combinada de risco e intervenção para evitar as complicações nos pés dos indivíduos com Diabetes Mellitus. Os artigos relatando singularmente a estratificação de fatores de risco para prever as complicações subsequentes foram usados, mas foram excluídos os não relatando efeitos em amputação menor, maior e/ou amputação maior e menor (total) combinada.

Resultados

Foram identificados dois ensaios controle aleatórios. Eles demonstraram os benefícios para o paciente

Tenha uma Páscoa Saudável sem Perder o Sabor

Ovinhos de Chocolate ao Leite Diet 300g

Adoçado com Maltitol, Sucralose e Acessulfame

Ovo e Ovinhos de Chocolate ao Leite Diet 150g

Adoçado com Maltitol, Sucralose e Acessulfame

Bombons de Chocolate ao Leite Diet 105g

Adoçado com Maltitol, Sucralose e Acessulfame

com screening realizado em uma clínica para cuidados secundários gerais em diabéticos e uma unidade de diálise renal. Quatro estudos, antes e depois, sugeriram benefícios a partir dos cuidados primários ou screening regional. Um estudo tentou tratar de confundidores de melhorias gerais na previsão de cuidados com o pé diabético, separadamente do screening. Todos os estudos observacionais tenderam a ser confundidores.

Conclusões

A base de evidências para um screening do pé diabético, com base nos cuidados primários nacionais formais, de todos os pacientes com diabetes, foi fraca. Uma pesquisa concentrada é necessária para confirmar que se o screening da população em geral, na comunidade, é efetiva e custo-efetiva. Evidências limitadas sugerem que o screening em populações de pacientes de alto risco pode se justificar. ■

Redução de HbA1c em Menos de 1 Ponto Reduz o Risco de Morte dentro de 5 Anos em 50%

Pacientes com controle glicêmico subótimo e que reduziram valor HbA1c em menos de 1% apresentaram um risco 50% menor de morte dentro de 5 anos, se comparados com pacientes cujo HbA1c não melhorou.

Fonte: *Diabetes in Control, dezembro de 2012*

Em 5 anos, a mortalidade por todas as causas foi de 15% entre os indivíduos do grupo que não apresentou melhora na HbA1c e de 10% no grupo com HbA1c melhorada, em um estudo de observação que reuniu 12.359 pacientes com DM2 com controle deficiente na linha de base. Os pacientes foram selecionados do Swedish National Diabetes Registry e seus resultados foram verificados pelo Swedish Cause of Death and Hospital Registries. Nenhum dos pacientes apresentava doença cardiovascular ou coronariana na linha de base.

Depois do ajuste para fatores de risco na linha de base e mudanças no tratamento durante o período de estudo, os pacientes cuja HbA1c diminuiu apresentaram uma redução de 50% no risco de desenvolver doença cardiovascular ou coronariana, se comparados com os pacientes cujos níveis de hemoglobina glicosilada aumentaram. Eles também apresentaram um risco 33% menor de experimentar doença cardiovascular fatal e um risco 41% menor de morrer em razão de uma dessas doenças, se comparados com o grupo cujo controle foi deficiente. Todas essas diferenças foram estatisticamente significativas.

O Dr. Eeg-Olofsson da Universidade de Gothenburg, Suécia afirmou que "os pacientes com controle de glicose sanguínea deficiente claramente se beneficiariam de um controle glicêmico melhor. Nós precisamos fazer um esforço para identificar mais cedo os pacientes que não estão respondendo bem aos medicamentos antidiabéticos."

Para o estudo, o Dr. Eeg-Olofssson separou os pacientes em dois grupos: os que conseguiram diminuir a HbA1c em, pelo menos, 0,1%, ao longo de 5 anos (6.841) e os pacientes que mantiveram o mesmo nível de HbA1c ou até aumentaram esse nível em, pelo menos, 0.1% .

Na linha de base, os pacientes tinham, em média, 62 anos de idade, com média de duração da doença de 9 anos. A HbA1c média, na linha de base, foi de 7,8% e média do índice de massa corporal foi de 30 kg/m2. A pressão sanguínea, em média, foi de 140/78 mmHg; 62% tomavam anti-hipertensivos e 46% tomavam medicamento para redução dos níveis de lipídeos.

Depois de 5 anos, a média HbA1c foi de 7% no grupo com controle melhorado (-0,8%) e de 8,4% no grupo com controle deficiente (+0,7%).

Nesse momento, 12% dos pacientes no grupo bem controlado e 20% dos pacientes no grupo deficientemente controlado já tinham desenvolvido doença coronariana. A doença cardiovascular estava presente em 17% dos pacientes do grupo bem controlado e em 30% dos pacientes com controle deficiente. Esses achados foram estatisticamente significativos.

Apresentado durante a reunião anual da European Association for the Study of Diabetes, em setembro de 2012 (EASD). ■

Mecanismos Mitocondriais de Doença no Diabetes Mellitus

Autor: *By Mark Abrahams, MD*

Revisado por Loren Wissner Greene, MD, MA (Bioethics), Clinical Associate Professor of Medicine, NYU School of Medicine, New York, NY

Fonte: *MedPageToday, Junho de 2012*

As mitocôndrias são encontradas em todas as células do corpo humano.1 Conhecidas como "a usina de força da célula," as mitocôndrias são fundamentais para a conversão dos ácidos graxos e glicose em energia utilizável na forma de ATP (trifosfato de adenosina).1, 2 Um número crescente de evidências hoje demonstram uma ligação entre várias perturbações no funcionamento mitocondrial e o diabetes tipo 2.1

Em pacientes com diabetes tipo 2, o tamanho, número e eficiência das mitocôndrias são reduzidos.3 Isso pode ter efeitos patogênicos nos tecidos essenciais para o metabolismo da glicose – o pâncreas, fígado e músculo esquelético.

Nas células beta pancreáticas, as mitocôndrias são muito importantes para a secreção de insulina. Como a quantidade de glicose em circulação aumenta, também aumenta a produção mitocondrial de ATP dentro da célula. Quando isso ocorre, os canais ATP sensíveis estão abertos, resultando em despolarização da membrana e secreção de insulina.[1]

Muitos dados dão suporte para o conceito de que a função mitocondrial é necessária para uma secreção de insulina glicose-induzida apropriada.[4] Os estudos com linhas de células beta demonstraram que quando a função mitocondrial é, experimentalmente, diminuída, a secreção de insulina sofre redução semelhante.[4] Estudos de apoio, em humanos, demonstraram que indivíduos com mutações debilitantes no DNA mitocondrial (i.e., a mutação A32433G) apresentam secreção de insulina pancreática diminuída, em resposta ao teste de tolerância à glicose.

A disfunção mitocondrial, no músculo esquelético e no fígado, pode também contribuir para o desenvolvimento do diabetes. Como parte da função respiratória celular, a mitocôndria utiliza (e degrada) ácidos graxos. Quando a função mitocondrial é reduzida, as gorduras intracelulares podem se acumular.[2]

Uma hipótese é que o acúmulo excessivo de gordura intracelular pode exercer um papel central na resistência à insulina. Essa hipótese conta com o apoio da observação de que lipídios em excesso podem resultar em redução em números e função dos receptores de insulina.[2]

O elo entre obesidade, inatividade e diabetes tipo 2 é bem estabelecido – e a perda de peso permanece um aspecto muito importante no gerenciamento do diabetes.[3] O papel das mitocôndrias como "usinas de força" celulares é um caso convincente de uma relação causal entre a disfunção mitocondrial e a doença clínica.[3]

A capacidade mitocondrial reduzida já foi demonstrada em pacientes com diabetes tipo 2.[3] Em um estudo, os pacientes que perderam peso já apresentaram um aumento na densidade mitocondrial e sensibilidade à insulina. Os pacientes que atingiram uma perda de peso de, em média, 7,1% experimentaram uma diminuição na média de HbA1c, de 7,9 para 6,5, como também melhoras significativas na glicose sanguínea de jejum e pós-prandial.[3]

Estratégias que se concentram no aumento da função mitocondrial podem representar importantes novas abordagens no tratamento do diabetes.

Pontos de Ação

- Muitos dados dão suporte ao conceito de que uma função mitocondrial apropriada é necessária para uma secreção de insulina glicose-induzida adequada.
- As estratégias de tratamento que se concentram no aumento da função mitocondrial podem representar importantes novas abordagens para o tratamento do diabetes.

Um agente sob investigação é a co-enzima Q10 (CoQ10). Em estudos com animais, a CoQ10 significativamente reduz os níveis de glicose de jejum e pós-prandial de 2 horas. Em humanos, primeiramente, os estudos não controlados em pacientes diabéticos que receberam CoQ10 demonstraram melhoras na glicose sanguínea e síntese e secreção de insulina. Ainda, o benefício clinico da CoQ10 foi evidente em um número de ensaios terapêuticos com pacientes que herdaram de suas mães defeitos mitocondriais, como as MELAS (encefalomiopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios tipo AVC).1 A vantagem terapêutica da suplementação de CoQ10 pode ser especialmente útil em pacientes tomando estatinas, já que esses

pacientes demonstraram ter produção reduzida da CoQ10 endógena.5

A função mitocondrial diminuída em tecidos importantes para o metabolismo da glicose (pâncreas, músculo, fígado) pode ser, parcialmente, responsável pela patogênese do diabetes.2 A falha em administrar apropriadamente as necessidades energéticas das células pode resultar em secreção de insulina diminuída e/ou resistência insulínica.2 A concentração em disfunção mitocondrial pode representar um caminho promissor em direção ao desenvolvimento de novos tratamentos do diabetes. ■

Publicado em: 13/03/2012

Referências

Lamson DW, et al. Mitochondrial Factors in the Pathogenesis of Diabetes: A Hypothesis for Treatment. Altern Med Rev. 2002;7:94-111.

Patti ME, et al. The Role of Mitochondria in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. Endocr Rev. 2010;31:364-395.

Toledo FG, et al. Effects of Physical Activity and Weight Loss on Skeletal Muscle Mitochondria and Relationship With Glucose Control in Type 2 Diabetes. Diabetes. 2007;56:2142-2147.

Maassen JA, et al. Mitochondrial Diabetes: Molecular Mechanisms and Clinical Presentation. Diabetes. 2004;53(suppl 1):S103-S109.

Ghirlanda G, et al. Evidence of Plasma CoQ10-Lowering Effect by HMG-CoA Reductase Inhibitors: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. J Clin Pharmacol. 1993;33:226-229.

As "Células Killer" e o Diabetes

Fonte: *New a Centre "Killer Cells" and Diabetes*

Uma nova pesquisa universitária descobriu que as Células T killer, no corpo humano, que ajudam a nos proteger de doenças podem, inadvertidamente, destruir as células que produzem insulina.

O estudo oferece as primeiras evidências desse mecanismo de ação e pode oferecer um novo entendimento da causa do Diabetes Tipo 1.

O Professor Andy Sewell, um especialista em células T humanas, da Escola de Medicina, trabalhando junto com especialistas em diabetes do King's College London, estão se esforçando para obter um melhor entendimento do papel das células T no desenvolvimento do Diabetes Tipo 1.

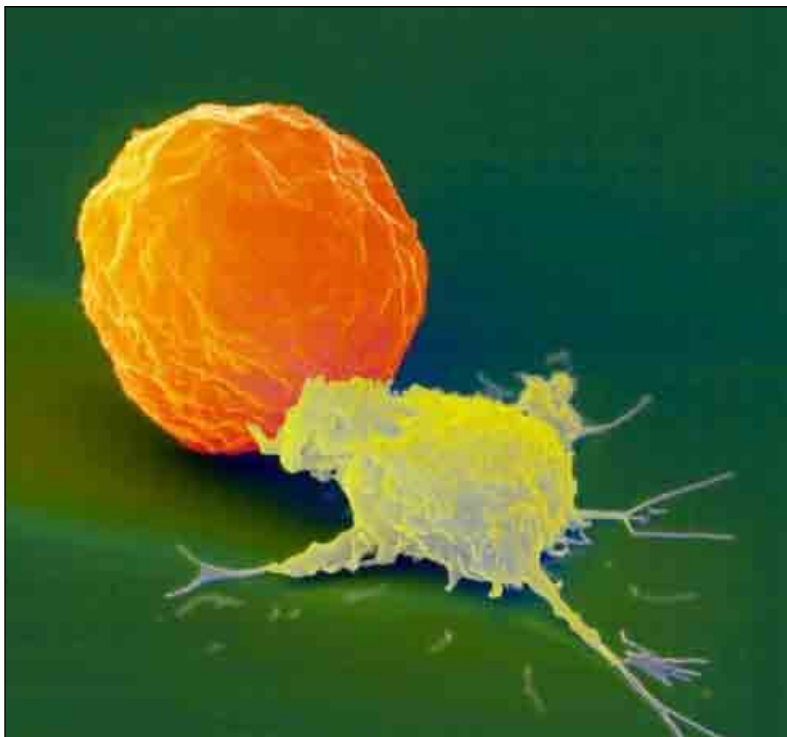
A equipe isolou uma célula T, de um paciente com Diabetes Tipo 1, para observar a interação molecular única que ocorre quando essa célula mata células produtoras de insulina no pâncreas.

"O diabetes tipo 1 é resultado do sistema imunológico do próprio corpo que ataca e destrói as células no pâncreas, que produzem o hormônio insulina. A insulina controla os níveis de açúcar no sangue e a falta de insulina é fatal, se não tratada," explica o Professor Sewell.

"O mecanismo pelo qual o corpo ataca suas próprias células produtoras de insulina no pâncreas, ainda não é totalmente entendido. Nossos achados mostram como as células T killer podem exercer um papel importante nas doenças auto-imunes como o diabetes e nós asseguramos uma primeira olhada no mecanismo usado pelas células T para atacar as células de seu próprio corpo e causar a doença," adiciona ele.

O estudo, patrocinado pelo UK Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC) e pela Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF), usando instalações oferecidas pela Diamond Light Source e publicado no inNature Immunology, mostra que o receptor das células T killer utiliza um modo incomum de ligação para reconhecer as células que produzem insulina.

O co-autor do estudo, o Professor Mark Peakman do National Institute for Health Research (NIHR) Biomedical Research Centre, do King's College London and Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust comentou: "É um primeiro indício bastante esclarecedor de como as células T killer fazem contato com as células que produzem insulina - e isso amplia o nosso entendimento de como o Diabetes Tipo 1 pode surgir.



"Esse conhecimento será usado no futuro para nos ajudar a predizer quem poderá ter a doença e também a desenvolver novas abordagens para preveni-la. Nosso objetivo é o de detectar a doença muito antes de ocorrerem perdas significativas de células produtoras de insulina."

A ligação incomum parece permitir que as células T sobrevivam ao processo de abate concebido para livrar o corpo de células T auto-reativas.

A estrutura do receptor da célula T killer ligada ao peptídeo de insulina mostra que a interação é altamente concentrada em apenas uma pequena parte da molécula.

Em um estudo que foi mais além, publicado no Journal of Biological Chemistry , a mesma equipe de Cardiff e do King's demonstrou que esse modelo de ligação concentrada permite que o receptor da célula T responda a mais de 1,3 milhões de outros peptídeos, de diferentes formatos moleculares.

A habilidade de ligar peptídeos com uma ampla gama de diferentes formatos pode oferecer uma pista de como as doenças autoimunes começam. É possível que essa célula T tenha sido formada para combater uma infecção via um dos outros 1,3 milhões de peptídeos que ela pode reconhecer; mas, inadvertidamente, ela também pode reconhecer a insulina, se ela for colocada na lista de 'alerta vermelho' por essa infecção.

O diabetes é uma doença onde a pessoa tem altos níveis de açúcar no sangue. O tratamento do diabetes e de suas complicações representa um fardo de saúde importante e é responsável por mais de 10% do orçamento anual do National Health Service.

A equipe agora espera obter um melhor entendimento desse processo, o que os colocaria em uma posição mais privilegiada para conceber novas maneiras de prevenir e de até eliminar a doença.

"Os resultados do trabalho do Professor Sewel oferecem novas maneiras de se olhar a patogênese do DM1" conta Teodora Staeva, Diretora do Programa de Terapias Imunológicas da JDRF. A JDRF está satisfeita e apoia esse tipo de pesquisa – que acelerará o desenvolvimento de novos biomarcadores e de terapias de prevenção para o diabetes tipo 1." ■

Links Relacionados

Para maiores informações sobre a pesquisa do Professor Sewell sobre as células T, visite: www.tcells.org, School of Medicine, Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC), Diamond Light Source, National Institute for Health Research (NIHR), Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF).

Você Sabia?

Cientistas da Universidade Autonoma de Barcelona (UAB) na Espanha conseguiram cura completa e definitiva o DMT1 em animais de grande porte, com uma só seção de terapia de uma combinação de gens que já havia sido experimentada com êxito em ratos, demonstrando assim sua segurança e eficiência, o que abre as portas para que num futuro próximo se possa utilizar esta mesma terapia genética em seres humanos.

Para ler o artigo completo acesse o site: http://www.diabetesaldia.com/index.php/noticias/noticias/274--consiguen-la-cura-definitiva-de-la-diabetes-tipo-1--en-perros-y-la-terapia-pronto-podria-ser-utilizada--en-humanos

Fonte: *http://www.diabetesaldia.com*

HYPERMARCAS
Adoçante Finn Cristal

- **Apresentação:** Adoçante Líquido Cristal;
- **Edulcorante:** Ciclamato de Sódio e Sacarina Sódica;
- **Embalagem:** Frasco com 100ml;
- Com selo de qualidade e confiança ANAD.

NESTLÉ
Chocolate Branco Diet para Cobertura

- **Apresentação:** Barra de Chocolate para cobertura
- **Edulcorantes:** Maltitol;
- **Embalagem:** 500g;
- **Sem adição de açúcar**
- Com selo de qualidade e confiança ANAD.

TIVVA
Massa Alimentícia de Milho

- **Apresentação:** Massa Alimentícia de Milho
- **Embalagem:** Pacote com 500g
- **Sabor:** Linhança Dourada
- **Não contém Glúten**
- **Sem adição de açúcar**
- Com selo de qualidade e confiança ANAD.

SÃO LOURENÇO
Brigadeiro de Colher Diet

- **Apresentação:** Doce em pasta;
- **Sabor:** Doce de Leite com Cacau
- **Nova Embalagem:** Lata contendo 345g;
- **Educorantes:** Sorbitol e sucralose;
- Com selo de qualidade e confiança ANAD.

NESTLÉ
Ovo de Páscoa Classic - Diet

- Sem adição de açúcares
- Adoçado com Edulcorante Maltitol
- Apresentação 240g.
- Recheado com um chocolate Classic diet (tablet) de 30g.
- Com selo Qualidade e Confiança Anad

GAROTO
Ovo de Páscoa Talento - Diet

- Sem adição de açúcar
- Adoçado com Maltitol
- Apresentação 240g.
- Recheado com um talento diet (tablet) de 25g.
- Com selo Qualidade e Confiança Anad

Consumo de Açúcar pode Aumentar Fome

Estudo diz que a frutose, tipo de açúcar muito usado na indústria, estimula pouco as áreas do cérebro ligadas à saciedade

Uso indiscriminado da frutose, sobretudo nos EUA já é apontado como um dos responsáveis por epidemia de obesidade

Um tipo de açúcar muito usado pela indústria de alimentos parece estimular ligeiramente as áreas do cérebro ligadas à vontade de comer, em vez de sinalizar que já é hora de diminuir a ingestão de calorias, indica uma nova pesquisa.

Se o resultado estiver correto, fica mais forte a idéia de que parte importante da culpa pela atual epidemia de obesidade mundial seria do uso indiscriminado de frutose, molécula que está presente nos sucos de fruta, no xarope de milho e em muitos outros produtos da indústria alimentícia, principalmente da americana.

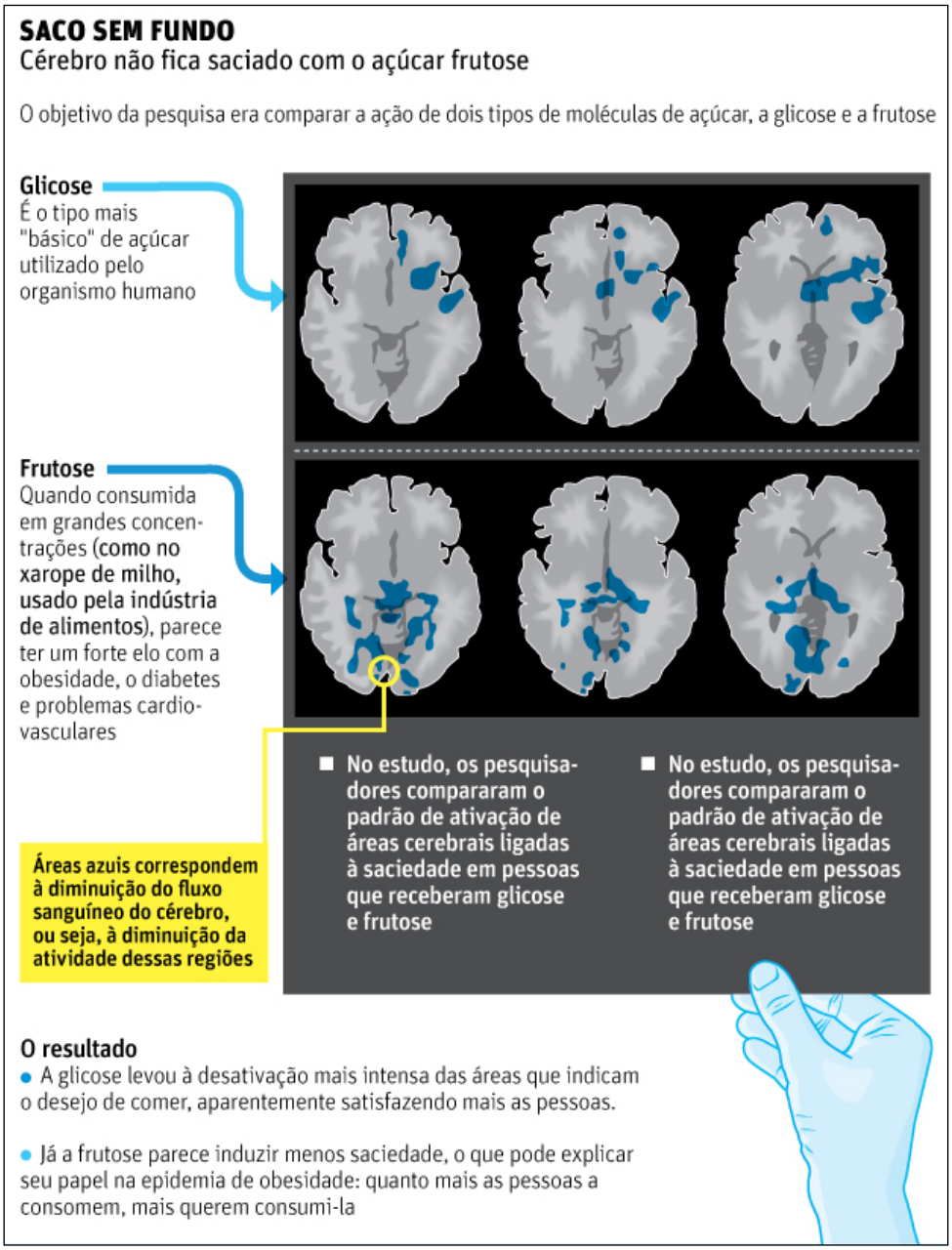
A nova pesquisa, publicada no "Jama", periódico da Associação Médica Americana, foi coordenada por Robert Sherwin, da Universidade de Yale (EUA), e tem como coautora a médica brasileira Renata Belfort-DeAguiar.

Num experimento bastante simples, a equipe submeteu um grupo de 20 adultos sadios (metade homens e metade mulheres), com idade média de 31 anos, a duas sessões de ressonância magnética funcional.

Primeiro, a atividade cerebral dos voluntários era medida sem intervenção nenhuma, para ter uma idéia de seu estado "normal" durante o jejum (as pessoas chegavam ao laboratório às 8h, ainda sem tomar café da manhã).

Depois, cada participante recebia 300 ml de uma bebida adocicada. A diferença é que, em metade dos casos, a bebida continha 75 gramas (ou 300 calorias) do açúcar glicose, enquanto nos outros casos o "adoçante" usado tinha sido a frutose, na mesma proporção.

Já há várias pistas de que a frutose atua de forma diferenciada sobre o organismo. Bem mais doce do



que a glicose, a molécula estimula apenas ligeiramente a produção de insulina, hormônio que, além de coordenar o metabolismo de açúcar, também ajuda o organismo a entender quando já comeu o suficiente. O mesmo parece valer para outros hormônios e moléculas sinalizadoras ligadas à sensação de saciedade.

Ao analisar o cérebro dos voluntários durante a nova pesquisa, os cientistas de Yale prestaram atenção especial ao hipotálamo, região cerebral especialmente ligada ao controle do apetite. E o que eles viram parece dar peso ao suposto papel de vilão da frutose no aumento de peso.

DIFERENÇAS

Cerca de 15 minutos após a ingestão das bebidas doces, por exemplo, quem bebeu glicose teve uma redução significativa da atividade do hipotálamo (medida pelo fluxo sanguíneo nessa região do cérebro)- era como se o sinal de "estou com fome" tivesse diminuído.

Já a ingestão de frutose nem fez cócegas no hipotálamo, ao menos nesse primeiro momento. Aliás, o que os pesquisadores observaram foi um aumento pequeno e passageiro da atividade dessa área cerebral.

A reação das regiões do órgão que estão mais conectadas ao hipotálamo em seu papel de regulador do apetite também variou consideravelmente na comparação entre bebedores de glicose e bebedores de frutose.

O resultado parece ser favorável à idéia de que é preciso reduzir o teor de frutose nos alimentos industrializados- esse açúcar é muito usado para melhorar o sabor da comida, em especial em países como os EUA.

Os pesquisadores alertam, no entanto, que mais estudos são necessários para determinar com precisão as implicações clínicas dos achados. ■

Fonte: *Folha de S.Paulo, caderno saúde+ciência, janeiro de 2013.*

Droga para Elevar Colesterol "bom" é Alvo de Recall Global

À venda no Brasil desde 2009, remédio também é usado para reduzir colesterol 'ruim' e triglicérides

Estudo com 25 mil pessoas mostrou que combinação de substância não reduz risco cardíaco

O remédio Cordaptive, que associa duas substâncias para aumentar o colesterol "bom" (HDL) e reduzir o "ruim" (LDL) e os triglicérides, vai ser recolhido nos cerca de 40 países onde era vendido, inclusive no Brasil.

De acordo com a MSD, fabricante da droga, a decisão foi tomada após a análise de dados preliminares de um estudo internacional sobre o remédio.

A pesquisa, com mais de 25 mil pessoas, mostrou que o Cordaptive não reduz o risco cardíaco e ainda aumenta a chance de efeitos colaterais não fatais, ainda não detalhados pela empresa.

No Brasil, segundo o laboratório, 1.500 pessoas usam o medicamento. Recomenda-se que elas procurem seus médicos para receberem novas prescrições.

O resultado ruim vem depois da interrupção de dois testes clínicos sobre outros medicamentos que também tentavam reduzir o risco cardíaco aumentando o colesterol "bom", o que levanta dúvidas sobre o futuro dessa estratégia para evitar infartos.

O Cordaptive é composto por niacina (vitamina B3) e uma substância chamada laropipranto. A niacina ou ácido nicotínico reduz a produção de triglicérides (gorduras) e aumenta a fabricação do colesterol "bom", que ajuda a "limpar" as artérias, recolhendo as gorduras que formam placas nos vasos.

VERMELHO

O problema é que essa substância é vasodilatadora e causa vermelhidão intensa e sensação de calor no rosto, como explica o cardiologista Raul Santos, diretor da unidade clínica de lípides do Incor (Instituto do Coração da Hospital das Clínicas de SP).

Para aumentar a tolerância dos pacientes à niacina, foi adicionada ao remédio a substância laropipranto, que combate esse efeito colateral. É essa combina-

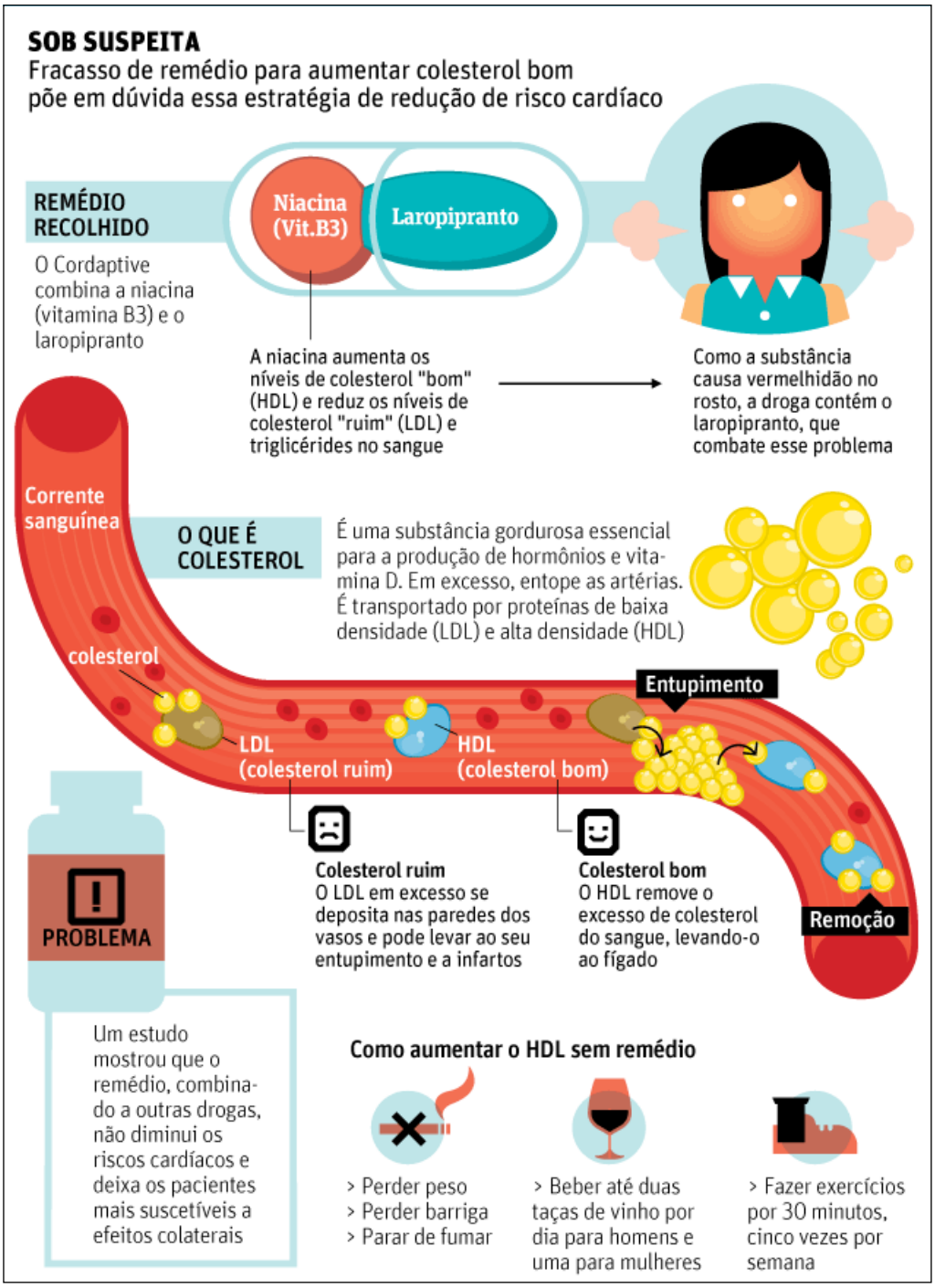
ção que vai sair do mercado. A niacina sozinha continua à venda.

De acordo com Santos, o remédio é recomendado a pessoas que não conseguem tomar as estatinas, drogas mais usadas no controle do colesterol, por sofrerem com alergias ou dores musculares.

Pacientes que já haviam infartado e tinham colesterol "bom" muito baixo e os que têm triglicérides e colesterol "ruim" muito altos também poderiam usar o medicamento associado às estatinas.

Em 2011, um artigo publicado no "New England Journal of Medicine" questionava se já não era hora de aposentar a niacina. Em sua forma isolada, ela está no mercado há 50 anos, mas, em estudos recentes, a droga tem mostrado resultados fracos.

Segundo o cardiologista, editor da diretriz brasileira para o tratamento do colesterol elevado familiar, apesar do resultado "decepcionante" do Cordaptive, a niacina sozinha ainda pode beneficiar alguns pacientes. No entanto, sua indicação fica cada vez mais restrita.



"Sabemos que o HDL baixo é um sinal de risco. Mas esse é mais um estudo mostrando que usar um remédio para aumentar o HDL não protege o paciente."

Para Santos, por enquanto, o foco continua na redução do colesterol "ruim". ■

Fonte: *Folha de S.Paulo, caderno saúde+ciência, janeiro de 2013.*

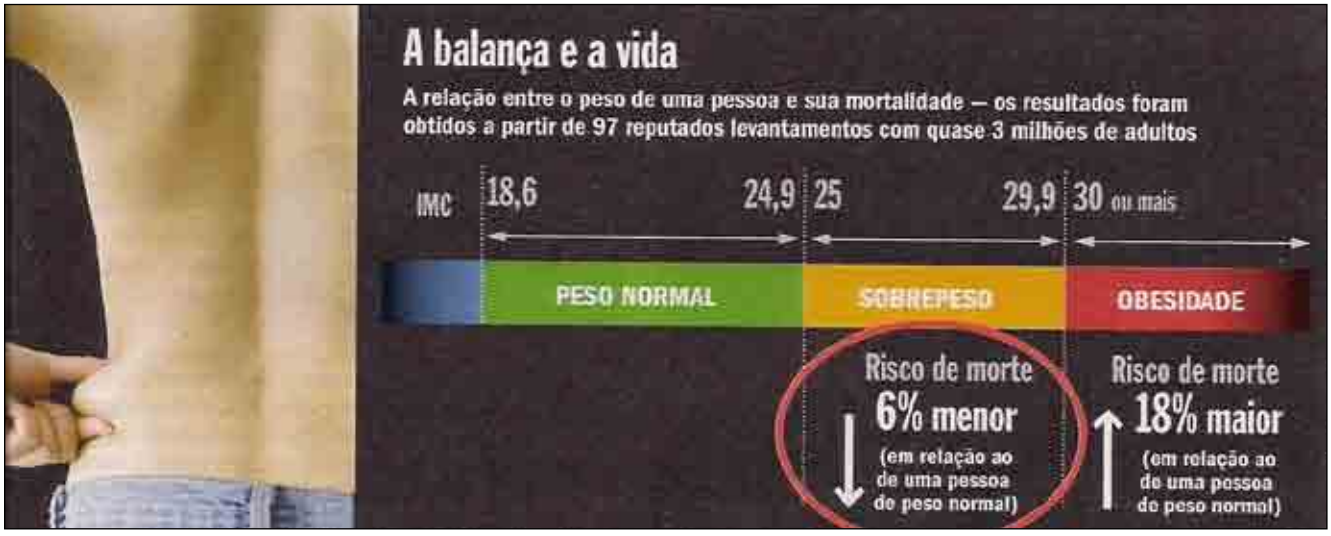
O Perigoso Elogio da Gordura

Estudo revela que as pessoas com sobrepeso têm menos risco de morrer. A fraqueza dessa conclusão: não há notícia de nenhum centenário com quilos em excesso

Houve um tempo, muito antes do atual império da magreza, no qual ostentar dobrinhas em profusão era indício de fertilidade – e, portanto, de saúde e beleza. As telas de Rubens e Rembrandt, no século XVII, e as Renoir, no século XIX, são retratos históricos desse período que associava os quilos sobressalentes ao ânimo dos seres humanos. Rubens, em especial, adorava ter como modelos mulheres rechonchudas, uma delas sua própria companheira, figuras inspiradoras de telas como *Vênus em Frente ao Espelho*, de 1614 ou 1615, marco de um gosto no avesso do atual padrão. Não havia, contudo, ciência que confirmasse o aspecto saudável de corpos roliços. Hoje há, ainda que caiba ressaltar a colossal diferença de hábitos alimentares a separar os séculos.

Um minucioso levantamento publicado na semana passada pela revista *The Journal of the American Medical Association (Jama)* revelou que os gordinhos – as pessoas com sobrepeso, na definição mais precisa – têm um risco de morte 6% menor em relação àqueles com peso normal. Ou seja, os quilos extras seriam responsáveis por um discreto benefício em comparação com os que têm anatomia esbelta. Coordenado pela pesquisadora Katherine Flegal, do Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC), o estudo foi resultado da compilação e análise de 97 trabalhos científicos amplamente difundidos. Analisaram-se o índice de massa corporal (IMC) e sua relação com a taxa de mortalidade de quase 3 milhões de pessoas. A pesquisa reforçou ainda o recorrente alerta para os obesos: eles têm risco 18% maior de morrer.

Em um editorial publicado também no Jama, Steven Heymsfield e Willian Cefalu, do Centro de Pesquisas Biomédicas de Pennington, em Louisiana, afirmaram que "pequenos excessos de tecido adiposo poderiam fornecer reservas de energia para certas doenças". No caso de uma pneumonia, por exemplo, que pressupõe a perda de peso, ter quilos a mais como lastro poderia ser útil. Os benefícios apontados, fartamente ancorados na estatística, não convenceram a comunidade científica – e deu-se uma avalanche de críticas. Disse John Wass, vice-presidente da Royal College of Physicians, que reúne a elite dos médicos



ingleses: “Alguém já viu uma pessoa com 100 anos de idade e sobrepeso?” Qual seria, então, a explicação adequada para justificar as vantagens do sobrepeso? A resposta é comezinha.

O IMC é obtido pela divisão do peso pela altura ao quadrado. Não se trata, por si só, de uma medidor de saúde preciso, por não diferenciar gordura e massa muscular. Um atleta, por exemplo, pode ter um IMC maior que 30 e mesmo assim ser saudável. É fundamental considerar outras variáveis, como pressão arterial, nível de açúcar no sangue, colesterol, triglicérides e circunferência da cintura. O peso, enfim, não é tudo.

A BELEZA QUE CONTAVA, A tela de Rubens Vênus em Frente ao espelho, de 1916 ou 1915: a celebração estética de um tempo em que mulheres rechonchudas eram símbolos de fertilidade e erotismo.

Pelos atuais padrões, da Organização Mundial de Saúde, rigorosíssimos, 49% da população brasileira tem sobrepeso, e estaria apta a se encaixar nos vantajosos 6% a menos de riscos anotados pelo *Jama*. É um arco exageradamente amplo, que abraça tanto as pessoas que de fato namoram o risco do peso em excesso quanto aquelas evidentemente alheias ao perigo da morte em decorrência da composição corporal – e que não deveriam ser incluídas na pesquisa, por terem boa saúde e contaminarem o resultado. ■

Fonte: *Revista Veja, edição 2303, caderno saúde, janeiro de 2013.*

Cientistas Identificam Espécie de Bactéria Ligada à Obesidade

Voluntários portador do micróbio perdeu 51 kg após dieta de baixa caloria que eliminou a bactéria

Roedores infectados com cepa tirada do paciente engordaram mais que os outros, confirmando o achado.

Um estudo chinês apresentou a confirmação de que uma espécie de bactéria está ligada à obesidade.

O trabalho, que envolveu humanos e camundongos, conseguiu levar um obeso de 26 anos a perder 51,4 kg em 23 semanas. O indivíduo, com 1,72 m de altura, começou o tratamento com 174,8 kg.

Ele se alimentava quatro vezes ao dia, com direito a 1.344 calorias diárias. Mas, além da restrição calórica, a alimentação foi planejada para cortar a multiplicação de bactérias enterobacter no intestino do sujeito.

Exames mostraram que ela representava 35% das bactérias no intestino dele antes do estudo. Após nove semanas com o mingau especialmente preparado para o experimento, essa proporção caiu para 1,8% (com perda de peso de 30,1 kg). Em 23 semanas, a bactéria passou a níveis indetectáveis.

Até aí, no entanto, havia apenas uma correlação entre a bactéria e a perda de peso. Para tirar a prova, os cientistas usaram camundongos. Em alguns, eles introduziram a enterobacter do paciente, em outros, não.

Então, passaram a alimentar os animais com uma dieta de alta caloria. Os que tinham a bactéria logo desenvolveram obesidade e resistência à insulina. Os que estavam livres do micro-organismo, não.

O resultado vem a corroborar estudos recentes, conduzidos inclusive no Brasil, que já indicavam que a composição da flora intestinal é determinante no desenvolvimento da obesidade.

E agora há um tipo específico de bactéria a culpar: a cepa Enterobacter cloacae B29, isolada pelos cientistas.

“Nossa pesquisa não para aqui”, disse à Folha Liping Zhao, da Universidade Jiao Tong de Xangai, um dos autores do estudo. “A B29 não é a única com esse efeito na obesidade.

Nosso trabalho estabeleceu um protocolo para descobrir mais delas.”

Espera-se que o conhecimento das bactérias maléficas à digestão ajude a moldar as dietas. Além disso, o resultado pode explicar por que há pessoas que comem bastante mas engordam muito menos que outras.

Zhao admite que o trabalho também pode levar a novas drogas antiobesidade, mas sugere que a melhor solução é eliminar as bactérias ruins por meio da alimentação. “A dieta é a ferramenta mais poderosa para moldar a saúde, parcialmente pela forma como muda a composição da microbiota intestinal.”

O trabalho foi publicado no periódico da Sociedade Internacional para Ecologia Microbiana, o “Isme Journal”. ■

Fonte: *Folha de S.Paulo, caderno ciência+saúde, -janeiro de 2013.*

Accu-Chek® Combo

O sistema que se adapta a todas as idades e fases da vida.

O sistema **Accu-Chek® Combo** oferece o suporte necessário para pais e filhos e contribui para que a terapia com SICI (Sistema de Infusão Continua de Insulina) se torne mais flexível em todas as fases de desenvolvimento.

Nos primeiros anos de vida: segurança

0 a 6 anos de idade

- Conexão entre Smart Control (monitor de glicemia e controle remoto) e SICI através da tecnologia Bluetooth®
- Mínimas doses de insulina para reduzir o risco de hipoglicemias
- Bloqueio de segurança de todos os botões para evitar que crianças não autorizadas acessem o sistema

Na infância: flexibilidade e suporte

6 a 12 anos de idade

- Diário eletrônico automaticamente registrado no Smart Control
- Alertas para lembrar sobre os testes, as trocas de canulas ou ações corretivas
- Cálculo de bolus integrado para um controle de glicemia pós-prandial mais confiável [1]

Na adolescência e na idade adulta: independência

12 a 18 anos e adultos

- Smart Control para aplicação de bolus de forma discreta [2] *
- Cálculo de bolus para recomendações de bolus de refeição e de correção mais precisas [2]
- Visualisação de dados para o melhor gerenciamento do diabetes no dia-a-dia

* 66% dos adolescentes não aplicam 1-3 bolus por semana por vergonha da aplicação em lugares públicos [2]

1. McDaniel A, Onuche D, Jarzab K, and Wagner R (2009) Differences in management of post-prandial hyperglycemia by automated bolus calculators is due to distinct insulin on board algorigthms. 2nd International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, A2374.

2. Segal (2008) When seeds of wisdom fall on infertile ground. ISPAD. Durban (South Africa) Friday, August 15th.

ACCU-CHEK e COMBO são marcas registradas Roche.
Reg. ANVISA: 10287410883, 10287410884, 10287410420, 10287410551, 10287410617, 10287410242

0800 77 20 126
www.accu-chek.com.br
brasil.accuchekresponde@roche.com

ACCU-CHEK®

Estudo da Enzima Síntase de Oxido Nítrico Induzida (INOS) em Placentas de Gestações Complicadas por Diabetes e por Hiperglicemia Leve

Autores: *ALINE PÃIXÃO ALENCAR, SIMONE CORRÊA DA SILVA, JUSCIELE BROGIN MORELI, DAMASCENO DC, DE ROSA L, RUDGE MVC, ESTELA BEVILACQUA, IRACEMA DE MATTOS PARANHOS CALDERON.*

INTRODUÇÃO: A placenta estabelece a interface materno fetal, permitindo trocas moleculares , sintetizando e secretando hormônios e peptídeos, além de atuar como barreira imunológica entre a mãe e o feto. A hiperglicemia ocorre em condições variáveis, como diabetes, diabetes gestacional e hiperglicemia leve ou moderada, definidas com base no teste de tolerância à glicose e perfil glicêmico. Dentre as possíveis moléculas envolvidas no processo inflamatório, destacam-se a enzima Sintase de Óxido Nítrico Induzível (iNOS), envolvida com atividades microbicidas e alterações vasculares associadas aos tecidos **OBJETIVOS:** Realizar a Imunolocalização de iNOS na interface materno-placentárial de mães com distúrbios hiperglicêmicos. **METODOLOGIA**: Foram realizados testes imunohistoquímicos para a localização da enzima iNOS em fragmentos de placenta normal, de placenta de mães com hiperglicemia leve e de placenta de mães com diabetes gestacional. **RESULTADOS:** O grupo normoglicêmico mostrou discreta presença de iNOS, quando comparado com os grupos de gestantes com diabetes gestacional e hiperglicemia leve. Nos grupos com distúrbios hiperglicêmicos a marcação tecidual além de específica, também foi muito intensa, sendo mais marcante em placentas de mulheres com diabetes gestacional. A imunolocalização foi observada especialmente nos troncos vilosos e no seu estroma, possivelmente em células de Hofbauer e no citoplasma do sinciciotrofoblasto. **CONCLUSÕES:** A presença aumentada de iNOS pode ser um indício de que processos inflamatórios podem estar se associando com os distúrbios angiogênicos observados em placentas de mães em tais condições. Observamos que placentas de gestantes com hiperglicemia leve têm alterações morfológicas semelhantes a das portadoras de diabetes; porém, para garantir maior superfície de troca materno-fetal, possuem maior número de vasos vilositários e vilosidades. Porém, não há estudos nesta população que relacione o papel da inflamação e seus mediadores com as diferenças no processo angiogênico observado. ■

Correlação entre os Níveis Séricos da Proteína Carreadora do Retinol 4, Parâmetros Antropométricos, Bioquímicos e Cardiometabólicos em Mulheres Portadoras de Diabetes Tipo 2

Autores: *ELEONORA BELTRAME COMUCCI1, ANA CAROLINA JUNQUEIRA VASQUES, CLELIANI DE CASSIA DA SILVA, ANTONIO RAMOS CALIXTO, DANIELLA REGIANI, JOSÉ CARLOS PAREJA, BRUNO GELONEZE, MARCOS ANTONIO TAMBASCIA*

INTRODUÇÃO: A proteína carreadora do retinol 4 (RBP4) é uma adipoquina que pode ser responsável pelo up-regulation das moléculas de adesão endotelial levando ao desenvolvimento de complicações vasculares no diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Em humanos, os níveis séricos elevados de RBP4 estão associados com a severidade da resistência à insulina (RI) e Síndrome Metabólica (SM). A expressão das moléculas de adesão ao endotélio causa disfunção vascular, e moléculas de adesão aumentadas foram relacionadas à progressão de complicações vasculares nos diabéticos. **OBJETIVO:** avaliar a correlação entre os níveis séricos da RBP4 com parâmetros bioquímicos, antropométricos e cardiometabólicos em mulheres portadoras de DMT2. **METODOLOGIA:** estudo transversal, com 60 mulheres na pré-menopausa divididas em dois grupos (Grupo controle, G1 n = 40; Grupo DMT2, G2 n = 20), com idades entre 22 e 49 anos. Foram avaliados: pressão arterial, espessura da camada íntima média carotídea (EIMC) por meio de ultrassom, peso, altura, percentual de gordura corporal por bioimpedância (%GC), diâmetro abdominal sagital (DAS), circunferências do quadril, pescoço e coxa. **FORAM CALCULADOS:** índice de massa corporal (IMC), índice

sagital (IS), relações cintura-quadril (RCQ), cintura-estatura (RCE) e cintura-coxa (RCCoxa). Dosagens bioquímicas: colesterol total, HDL, LDL, triglicérides, glicemia de jejum, insulinemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA1c), alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama glutamil transferase (GGT), proteína C reativa (PCR) e RBP4. A resistência à insulina foi avaliada pelo índice HOMA-IR. Os dados foram analisados no software SPSS Statistics 20.0. Utilizou-se o teste de correlação de Spearman. Considerou-se $p < 0,05$. Resultados: as médias de idade entre os grupos G1 e G2 foram de 35,3 ± 7,8 e 43,6 ± 8,1 anos, respectivamente. A média de IMC do G1 foi de 32 ± 7,3 e G2 36 ± 3,6 kg/m². No G1 os níveis RBP4 apresentaram correlação com os níveis de colesterol total ($r = 0,32$; $p < 0,05$). Não houve correlação significante entre os níveis de RBP4 e as demais variáveis estudadas. No G2 foi encontrada correlação significante entre os níveis de RBP4 com glicemia de jejum ($r = 0,57$), HOMA-IR ($r = 0,56$), $p < 0,01$ e ALT ($r = 0,53$; $p < 0,05$). Para as demais variáveis estudadas não observamos correlações significantes. **CONCLUSÕES:** os resultados indicam que os níveis de RBP4 correlacionam-se mais com parâmetros bioquímicos do que cardiometabólicos e antropométricos. Estes resultados corroboram parcialmente a literatura já existente. ■

Análise da Complexidade da Variabilidade da Frequência Cardíaca de Indivíduos com Diabetes Mellitus Tipo 2 sem Neuropatia Autonômica

Autores: *SÍLVIA CRISTINA GARCIA DE MOURA, CRISTINA OLIVEIRA FRANCISCO, ANIELLE CRISTHINE DE MEDEIROS TAKAHASHI, SÉRGIO LUIS, BRASILEIRO LOPES, ADRIANO MARCHETTI DEL VALE, AUDREY BORGHI E SILVA, ÂNGELA MERICE OLIVEIRA LEAL, APARECIDA MARIA CATAI*

INTRODUÇÃO: Diabetes Mellitus tipo 2 é considerada um fator de risco cardiovascular, que pode desencadear disfunção autonômica cardiovascular, que ocorre quando há lesões das fibras autonômicas simpática e parassimpática. A disfunção autonômica cardíaca pode ser avaliada pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC) por métodos lineares e não lineares. A entropia de Shannon e condicional são métodos não lineares que avaliam a complexidade da VFC. **OBJETIVO:** Avaliar a VFC em supino e em resposta a manobra postural ativa por meio de análise não linear, entropia de Shannon e condicional, de indivíduos com diabetes Mellitus tipo2 sem neuropatia autonômica cardíaca. **METODOLOGIA:** Foram avaliados 32 indivíduos sedentários, de 40 a 65 anos, do gênero masculino, divididos em 2 grupos, sendo 16 com diabetes Mellitus tipo 2 e 16 aparentemente saudáveis. Os intervalos R-R foram captados por um Polar RS800CX durante 10 minutos na posição supina e posteriormente os voluntários realizaram mudança postural ativa, sendo captado mais 10 minutos na posição ortostática. Os dados foram processados em software específico. A análise estatística incluiu o teste de normalidade Shapiro-Wilk, posteriormente foi utilizado ANOVA de duas vias para analisar as variáveis considerando o efeito grupo, o efeito da posição e interação entre eles por meio do pós hoc Holm-Sidak. Foi considerado o nível de significância de 5%**. RESULTADOS:** Houve diferença estatisticamente significante entre os grupos apenas para entropia de Shannon, sendo que os diabéticos apresentaram menores valores do que o grupo controle. A mudança postural ativa levou a redução dos valores tanto da entropia de Shannon quanto da Condicional ($p<0,05$), ou seja, a mudança postural reduz a complexidade da variabilidade da frequência cardíaca em ambos os grupos. **CONCLUSÃO:** Medidas de complexidade da VFC, como a entropia de Shannon, em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 sem neuropatia autonômica cardíaca pode prover informações diagnósticas adicionais relativas à disfunção autonômica subclínica, auxiliando assim na prevenção e tratamento das complicações geradas pela neuropatia. ■

S-Nitrosação de Proteínas Envolvidas nas Vias de Sinalização da Insulina e Letina em Hipotálamo de Roedores Obesos: Um Novo Mecanismo na Gênese da Obesidade

Autores: *KATASHIMA CK, Pimentel GD, Rocha GZ, Souza GFP, Marin RM, Araújo TG, Prada PO, Saad MJA, Ropelle ER, Carvalheira JBC.*

INTRODUÇÃO: O hipotálamo é uma região do sistema nervoso central que angaria informações do status nutricional e governa a liberação de múltiplos sinais metabólicos, tais como insulina e leptina para manutenção da homeostase energética. Entretanto, a obesidade está associada com resistência à insulina e leptina no hipotálamo. Acredita-se que o aumento da atividade inflamatória esteja relacionada a S-Nitrosação de proteínas na via de sinalização da insulina e leptina: receptor de insulina (IRβ), substrato 1 do receptor de insulina (IRS-1), Akt e do fator de transcrição 3 (STAT3). No entanto, o papel da S-Nitrosação nas vias da insulina e leptina no hipotálamo é completamente desconhecido. **OBJETIVO:** caracterizar a S-Nitrosação das proteínas IRβ, IRS-1, Akt e STAT3 no hipotálamo de roedores obesos e relacionar esse fenômeno com a resistência à insulina e leptina e o controle da ingestão alimentar. **MÉTODOS:** western blot, microscopia confocal, método de biotinilação, qPCR, bomba osmótica ALZET® para infusão intracerebroventricular (ICV) do S-Nitrosoglutationa (GSNO) e o exercício físico, foram combinados para avaliar os efeitos da Nitrosação e sinais anorexígenos no tecido hipotalâmico de camundongos iNOS Knockout, e ratos obesos induzidos por dieta hiperlipídica. **RESULTADOS:** A dieta hiperlipídica induziu hiperfagia, obesidade e reduziu a sensibilidade à insulina e leptina no hipotálamo, atenuando a fosforilação em tirosina do receptor de insulina (IRβ) do substrato do receptor da insulina (IRS-1), serina da Akt e do fator de transcrição (STAT3). Observamos aumento da expressão da iNOS e S-Nitrosação do IRβ, IRS-1, Akt e da STAT3. Estudos de dissecção do hipotálamo e microscopia confocal revelaram elevada expressão da iNOS no núcleo arqueado e co-localização da iNOS e do IRβ em neurônios POMC e NPY. A infusão crônica ICV de GSNO, em roedores magros, aumentou a S-Nitrosação do IRβ, IRS-1, Akt e STAT3, além da redução da sensibilidade à insulina e leptina, aumentando a ingestão alimentar e o peso corporal. Por outro lado, o exercício físico reduziu a expressão da iNOS, a S-Nitrosação do IRβ/IRS-1/Akt/STAT3 e aumentou a sensibilidade à insulina e leptina em hipotálamo de animais obesos, reduzindo a ingestão alimentar. **CONCLUSÃO:** Nossos achados apontam que a S-Nitrosação é um fenômeno na indução da resistência à insulina e leptina. Evidenciamos que o exercício físico reverteu a expressão da iNOS e S-Nitrosação do IRβ/IRS-1/Akt/STAT3, aumentando a sensibilidade à insulina, leptina e sinais de saciedade em roedores obesos. ■

Relação da Espessura da Íntima Média Carotínea com Parâmetros Cardiometabólicos em Indivíduos não Diabéticos: Resultados do Estudo Brasileiro de Síndrome (BRAMS)

Autores: *ELEONORA BELTRAME COMUCCI, LIANE MURARI ROCHA, ANA CAROLINA JUNQUEIRA VASQUES, NATHÁLIA WLLIANE, DANIELLA REGIANI, JOSÉ CARLOS PAREJA, MARCOS ANTONIO TAMBASCIA, BRUNO GELONEZE*

INTRODUÇÃO: A aterosclerose é uma doença generalizada da parede arterial que pode progredir ou regredir na dependência de uma série de fatores. A medida da espessura da camada íntima-média da artéria carótida (EIMC) por ultrassom representa um método substitutivo válido de avaliação da evolução da doença aterosclerótica. Poucos estudos relacionam, no entanto, os marcadores já conhecidos de RCV com a EIMC em indivíduos não diabéticos. **OBJETIVO:** examinar a relação entre a EIMC com parâmetros cardiometabólicos em indivíduos não diabéticos. **METODOLOGIA:** *foram avaliados 208 indivíduos (148 mulheres) não diabéticos, com idades entre 19 e 78 anos. A avaliação*

foi composta pela medida da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), IMC, perfil lipídico, glicemia de jejum, insulina de jejum, hemoglobina glicada (HbA1c). A resistência à insulina foi avaliada pelo índice HOMA1-IR. A EIMC foi avaliada em triplicata pelo mesmo avaliador por meio de ultrassom. Os dados foram analisados no *software* IBM SPSS Statistics 20.0. A EIMC foi dividida em quartis e utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis seguido do teste *post-hoc* de Tukey com p <0,05. **RESULTADOS:** *o IMC na amostra estudada foi de 29,4 ± 7,3 kg/m² para mulheres e 26,8 ± 3,4 kg/m² para homens. Comparando as médias do primeiro versus o quarto quartil de medidas de EIMC notamos que as diferenças foram estatisticamente significantes, com p<0,05, nas variáveis de: idade (32 ± 9 vs 52 ± 11 anos), IMC (27,3 ± 8,6 vs 29,5 ± 5,9 kg/m²), PAS (111,0 ± 18,0 vs 119,0 ± 24 mmHg), PAD (76,0 ± 11,0 vs 85,0 ± 17,0 mmHg), LDL colesterol (111,0 ± 31,0 vs 147,0 ± 45,0 mg/dl), triglicérides (109,0 ± 75,0 vs 138,0 ± 80 mg/dl), glicemia de jejum (73,0 ± 11,0 vs 80,0 ± 11,0 mg/dl), HbA1c (5,7 ± 0,5 vs 6,0 ± 0,6%) e HOMA-IR (1,73 ± 1,65 vs 2,26 ± 1,72).* **CONCLUSÕES:** *neste estudo foi possível demonstrar que os mesmos marcadores de RCV usados para indivíduos diabéticos podem indicar em indivíduos não diabéticos estados precoces de doenças cardiovasculares e resistência à insulina.* ■

Diabetes Mellitus Durante a Gestação Resulta em Hipertensão Arterial e Disfunção Renal na Descendência - Consequências Intergeracionais

Autores: *ALINE FERNANDA DE ALMEIDA CHAVES RODRIGUES, JULIANA OLIVEIRA MARTINS, GUIOMAR NASCIMENTO GOMES*

INTRODUÇÃO: Estudos clínicos e experimentais demonstram que a hipertensão arterial e doenças cardiovasculares podem ser programadas por fatores ambientais que atuam no ambiente intrauterino. Uma nova linha de evidência demonstra que os efeitos de programação fetal não é limitado à descendência da primeira geração. **OBJETIVO:** Avaliar o efeito do diabetes materno sobre a pressão arterial e função renal da primeira e segunda descendência. **MÉTODOS:** Para obtenção da primeira descendência (F1) ratas Wistar foram induzidas ao Diabetes Mellitus pela administração de streptozotocina (60mg/kg,ip) uma semana antes de serem colocadas para cruzar. Quando os filhotes atingiram 3 meses de idade, foram realizados os cruzamentos dos animais F1 de proles não consanguíneas a fim de gerar a segunda descendência (F2). A pressão arterial sistólica (PAS) foi avaliada por pletsmografia nas proles do sexo masculino aos 3 meses de idade. Após a avaliação da PAS os animais foram preparados para a realização dos experimentos de clearance. Os parâmetros de função renal estudados foram: fluxo urinário, fluxo plasmático renal (FPR - clearance de para amino hipurato), ritmo de filtração glomerular (RFG – clearance de inulina), fração de filtração (FF%) e fração de excreção de Na^+ ($Fe\%Na^+$) e de K^+ ($Fe\%K^+$). Valores expressos como médias ± ep; teste estatístico: ANOVA e Bonferroni, $p<0,05$. **RESULTADOS:** Observamos que os animais do grupo F1 e F2 diabéticos apresentam a PAS aumentada em comparação aos grupo controle. Os resultados da avaliação da função renal demonstraram que o grupo F1 e F2 diabético apresenta redução do RFG em relação ao grupo controle. Entretanto apenas o grupo F1 diabético apresentou redução do V e da FeNa+ [RFG: F1 diabético: 5,6±0,1; F2 diabético: 5,3 ± 0,2 ; Controle: 6,6 ± 0,2 ml/min/kg] ; [V: F1 diabético: 0,096 ± 0,01; F2 diabético: 0,12±0,01; Controle: 0,12±0,01 ml/min/kg] [FeNa+: F1 diabético: 0,7±0,04; F2 diabético: 1,5 ± 0,2 ; Controle: 1,1±0,06 %]. **CONCLUSÕES:** Considerando-se que a hipertensão arterial e a disfunção renal decorrentes do diabetes durante a gestação ainda estão presentes na segunda geração concluímos que os efeitos deletérios deste distúrbio metabólico não são limitados à primeira descendência, possivelmente por causar alterações fenotípicas específicas passadas transgeracionalmente. Consideramos que a manutenção da glicemia nos valores adequados durante a gestação poderá ser o método mais eficaz para a prevenção do surgimento destas alterações nos filhos de mães diabéticas. ■

A Apnéia Obstrutiva do Sono Potencializa a Intolerância à Glicose e a Atividade Nervosa Simpática em Pacientes com Síndrome Metabólica

Autores: *FELIPE XEREZ CEPEDA FONSECA, EDGAR TOSCHI-DIAS, CRISTIANE MAKI-NUNES PHD, SARA RODRIGUES, MARIA URBANA PINTO BRANDOM RONDON PHD, LUCIANO FERREIRA DRAGER MD, PHD, MARIA-JANIEIRE NAZARÉ NUNES ALVES MD, PHD, IVANI CREDIDIO TROMBETTA*

INTRODUÇÃO: A apnéia obstrutiva do sono (AOS) é uma condição frequentemente encontrada em pacientes com síndrome metabólica (SMet). Estudos prévios demonstraram que a AOS potencializa o aumento da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) presente nesses pacientes. Não são conhecidas quais variáveis metabólicas são preditoras da hiperativação simpática em pacientes com SMet+AOS.

OBJETIVO: Testar as hipóteses que: 1) em pacientes com SMet, a AOS exacerba a resposta à sobrecarga oral de glicose; 2) a intolerância à glicose está associada à hiperativação simpática. **METODOLOGIA:** Avaliamos 46 indivíduos recém diagnosticados com SMet (segundo ATPIII) de ambos os sexos e sedentários, divididos em SMet+AOS (n=30, 48±8 anos) e SMet-AOS (n=30, 44±8 anos). Um grupo controle de indivíduos sedentários e saudáveis, pareados por sexo e idade, foi arrolado no estudo (C, n=16, 47±5 anos). A AOS foi determinada

pelo índice de apnéia/hipopnéia (IAH) ≥15eventos/h (polissonografia). A ANSM foi medida diretamente pela técnica da microneurografia. A intolerância à glicose foi avaliada pelo valor da área sob curva da glicose plasmática ($ASC_{glicose}$), medida no jejum e nos momentos 30, 60, 90 e 120 min após a ingestão de 75g de glicose diluída, pelo teste de tolerância oral à glicose (GTT). **RESULTADOS:** SMet+AOS apresentou maior IAH e glicose plasmática de jejum (P<0,001) comparado com SMet-AOS e C. Similarmente, SMet+AOS apresentou maior $ASC_{glicose}$ (4684±204 vs. 4065±152 e 3301.4±227mg/dL, respectivamente, P=0,0004) e maiores níveis de ANSM (33±2, 27±2 e 20±2 impulsos/min, respectivamente, P<0,001) comparado com SMet-AOS e C. Além disso, SM-AOS apresentou ANSM aumentada (P=0,008), e $ASC_{glicose}$ semelhante (P=0,19) ao grupo C. Adicionalmente, a ANSM apresentou correlação significante com: $ASC_{glicose}$ (r=0,40, P=0,002); IMC (r=0,38, P=0,003); glicose (r=0,40, P=0,01); PAD (r=0,30, P=0,01); circunferência abdominal (r=0,32, P=0,01); IAH (r=0,65, P=0,001); micro despertares (r=0,45, P=0,001) e $Sat.minO_2$ durante a polissonografia (r=-0,62, P<0,001). A análise linear multivariada demonstrou que as variáveis preditoras da ANSM basal foram IMC (P=0,02), IAH (P=0,002) e $ASC_{glicose}$ (P=0,05). **CONCLUSÃO:** A AOS exacerba a resposta à sobrecarga oral de glicose em pacientes com SMet. Além disso, em pacientes com SMet, a ANSM se associou ao IAH, ao IMC e a $ASC_{glicose}$. Esses resultados sugerem que a AOS é uma importante comorbidade que prejudica o controle autonômico e metabólico em pacientes com SMet. ■

Fator de Crescimento do Hepatócito (HGF) Desempenha um Papel Fundamental na Relação entre a Resistência à Insulina e Mecanismos de Compensação

Autores: *TIAGO G. ARAÚJO, ALEXANDRE G. OLIVEIRA, BRUNO M. CARVALHO, DIOZE GUADAGNINI, ANDRÉ O. P. PROTZEK, JOSE B. C. CARVALHEIRA, ANTONIO C. BOSCHERO AND MARIO J.A. SAAD*

INTRODUÇÃO: A resistência à insulina está presente na obesidade e na diabetes tipo 2, e está associada à hiperplasia das ilhotas pancreáticas e hiperinsulinemia como resposta compensatória, entretanto, as forças motrizes por trás desse mecanismo compensatório não são totalmente compreendidos. Dados anteriores sugeriram o envolvimento de um fator circulante desconhecido que na resistência à insulina atua como um fator de crescimento das células β. Neste contexto, procurando por candidatos a serem este fator circulante, percebemos que o fator de crescimento de hepatócitos (HGF) é um forte candidato a ser este elo entre a resistência à insulina e o aumento da massa de ilhotas / hiperinsulinemia. **OBJETIVOS:** Nossa abordagem teve como objetivo mostrar uma possível relação de causa-efeito entre o aumento dos níveis circulantes de HGF e a hiperplasia da ilhota / hiperinsulinemia compensatória, assim mostrando a força da associação. Ainda, se esta associação, apresenta ou não uma resposta dose-dependente, temporalidade, consistência, plausibilidade e reversibilidade. **RESULTADOS:** Nesse sentido, os nossos dados mostraram: a) uma correlação forte e consistente entre o HGF e o mecanismo de compensação em três modelos animais de resistência à insulina, b) o HGF aumenta a massa de célula β de uma forma dose-dependente, c) o bloqueio do HGF interrompe os mecanismos de compensação; d) o aumento nos níveis de HGF precede a resposta compensatória associada com a resistência à insulina, indicando que estes eventos ocorrem em um modo sequencial. Além disso, o bloqueio dos receptores de HGF (Met) piorou a já prejudicada sinalização da insulina no fígado de ratos obesos induzidos por dieta. **CONCLUSÕES:** Em geral, os nossos dados indicam que o HGF é um fator de crescimento que desempenha um papel fundamental no aumento da massa de ilhotas e hiperinsulinemia em ratos obesos induzidos por dieta, e sugerem um efeito protetor da interação HGF-Met na sinalização de insulina no fígado. ■

Curso de Pós Graduação Latu Senso Formação De Educadores em Diabetes

O curso de pós graduação Lato Sensu Formação de Educadores em Diabetes é realizado através de parceria entre a ANBED (Associação Nacional Brasileira de Educadores em Diabetes) e UNIP (Universidade Paulista).

O curso é ministrado na modalidade EAD (Educação à distância - Internet), onde o aluno tem acesso a vídeos-aula, questionários e atividades tele-aula, fóruns de discussão e plantão de tutoria. Ao término de cada módulo (disciplina), o aluno deverá realizar uma prova presencial em seu pólo de matrícula.

Como em qualquer curso de pós graduação, o aluno deverá apresentar trabalho monográfico e após sua aprovação, deverá defendê-lo perante banca examinadora.

Objetivos do Curso:

- Apresentar ao aluno todas as nuances do Diabetes desde sua conceituação até as complicações decorrentes do mau controle;
- Possibilitar ao aluno, o conhecimento da atuação do especialista em cada área, para que ele, como educador, possa vir a ser um auxílio para este profissional;
- Capacitar o aluno, de tal forma que ele se sinta apto a transmitir ao paciente os conhecimentos específicos que o levarão a conhecer sua patologia e assim atuar sobre ela, de forma eficaz;
- Capacitar o aluno a ser elemento importante de conhecimento para a mudança de hábito do paciente, na aceitação, na auto-gestão do diabetes mellitus e na aderência ao tratamento para o controle glicêmico.

Elenco de Disciplinas:

- Bases e Fundamentos do Diabetes
- Metodologia Científica
- Pedagogia
- DM1 E DM2
- Atuação Multiprofissional no Diabetes
- Atuações Necessárias para um Atendimento Global

Carga Horária: 360 horas

Corpo docente:

- João Ammirabile Neto
- João Eduardo Nunes Salles
- Márcio Krakawer
- Marcia Camargo de Oliveira
- Meico Hashimoto
- Nairo Massakazu Sumita
- Orsine Valente

Público Alvo: Profissionais da Área de Saúde Graduados em Curso Superior, reconhecido pelo Conselho Nacional de Educação.

Observação: Para ingressar neste curso, a formação do candidato deverá contemplar pelo menos um dos seguintes cursos: Biologia, Biomedicina, Educação Física, Enfermagem, Farmácia, Fisioterapia, Medicina. Medicina Veterinária, Nutrição, Odontologia, Pedagogia, Psicologia, Serviço Social.

Inscrições: http://www.unipinterativa.edu.br/ (período de inscrições para o próximo semestre ainda não definido - verificar regularmente o site) Após inscrição, o aluno deverá passar pelo processo seletivo:

Processo Seletivo: O candidato deverá realizar uma entrevista e uma redação, na data e horário previstos, no polo de apoio presencial escolhido.

Datas e horários da prova: As entrevistas serão realizadas de uma em uma hora, conforme disponibilidade dos polos de apoio presencial.

Local: Deverá ser realizado no pólo de apoio presencial escolhido pelo candidato, com agendamento prévio. O candidato deverá comparecer ao local indicado com, pelo menos, meia hora de antecedência e entregar uma cópia simples dos seguintes documentos:

- Diploma da Graduação;
- Histórico da Graduação;
- *Curriculum Vitae* atualizado e resumido.

Duração: Mínima de meia hora e máxima de uma hora.

Resultado: Será divulgado em no site 48 horas após a realização da prova.

Taxa de Inscrição: R$30,00

Valor da Mensalidade: Entrar em contato com a secretaria da UNIP Interativa. Tel: 0800 010 9000.

Matrícula: Prazo e local: As matrículas dos candidatos classificados serão feitas pelo site www.unip.br/ead

O candidato que não efetuar sua matrícula no prazo estipulado só poderá matricular-se posteriormente, a critério da UNIP, desde que haja vagas. A critério dos Conselhos Superiores da Universidade, a renovação da matrícula do aluno poderá ser determinada para um polo diferente daquele frequentado no semestre anterior.

Documentação necessária: No ato da matrícula, o candidato classificado deverá entregar na secretaria do pólo:

- Requerimento de Matrícula e Contrato de Prestação de Serviços Educacionais, devidamente assinados;
- 1 (uma) foto 3 x 4 recente;
- **1 (uma) cópia autenticada dos seguintes documentos:**
- Diploma da graduação, devidamente registrado;
- Histórico escolar (completo) do curso de graduação;
- Cédula de identidade;
- Cadastro de pessoa física (CPF) do aluno;
- *Curriculum Vitae* atualizado;
- Comprovante de residência.

Para consultar o polo mais próximo a você, acesse: http://www.unipinterativa.edu.br/universidade/localidades.aspx Caso necessite de maiores informações, mande e-mail para: kelly.tutoria@unip.br

Terapia Nutricional e Aspectos Motivacionais no Tratamento do Diabetes Melito

Autora: *Nutric. Priscila Koritar Mestranda em Nutrição em Saúde Pública pela FSP-USP, Nutricionista do PROTAD-AMBULIM-IPq-HC e Membro do GENTA.*

Coordenadora: *Profa. Dra. Nutr. Sonia Tucunduva Philippi*

Transtornos alimentares e Diabetes Mellitus Tipo 1

Transtornos alimentares (TA) quadros psiquiátricos, dentre os quais podemos destacar a anorexia nervosa (AN), a bulimia nervosa (BN) e o transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP). Os TA atingem principalmente adolescentes e adultos jovens do sexo feminino, trazem grandes prejuízos biológicos e psicológicos, além de levar o aumento da morbidade e mortalidade de seus portadores (Cordás et al., 2004) . São quadros cometiologia multifatorial, entretanto, o principal fator de risco para o desenvolvimento de TA é a prática de dietas.

Indivíduos diabéticos têm mais chances de desenvolver transtornos alimentares, pelas características do tratamento ao qual estão sujeitos, que requer aumento no foco no alimento que será consumido e a quantificação do CHO a cada refeição, além da checagem da glicemia antes das refeições para auxiliar na decisão da quantidade de insulina necessária para evitar hipo- e hiperglicemia (Colton et al, 2009).

Adolescentes e jovens com DM1 têm 2 a 4 x mais comportamentos de TA que não diabéticos, apresentam prevalência de quadros completos e síndromes parciais de TA que variam de 0 a 11% e 7 a 35%, respectivamente. A omissão de Insulina foi referida por 10 a 31% desta população. Adultos com DM1 e DM2 apresentam prevalência de TA que varia de 6,5 a 14%, sendo que 14 a 37% referem omissão de insulina e 20% relatam omissão de insulina de maneira regular (Fairburn et al, 1991; Herpertz et al, 1998).

A coexistência do TA com DM foi denominado diabulimia, que indica omissão ou utilização de menos insulina que a necessária para o gerenciamento do DM com objetivo de perda de peso, entretanto este nome foi criticado por alguns autores por não apontar a gravidade da coexistência destas duas doenças, sendo proposto TA-DM1, quando a coexistência do TA se dá em portadores de diabetes do tipo 1 e TA-DM2 quando a coexistência se dá em portadores de diabetes do tipo 2 (Colton et al, 2009; Pereira et al, 2010).

Entre os mecanismos propostos para o desenvolvimento do TA-DM está o foco restritivo na dieta imposto pelo plano alimentar para controle do DM1, a preocupação com a dieta e separação de alimentos entre "permitidos e proibidos", a condição médica crônica que pode levar ao prejuízo no desenvolvimento da imagem corporal e da auto-estima e, o excesso de peso associado ao uso de insulina (Colton et al, 2009).

A coexistência de um TA-DM pode levar a danos mais rapidamente, como consequência de sério descontrole metabólico, decorrente da perda de peso excessiva, da prática de jejum, da restrição ou compulsão alimentar e da utilização de métodos compensatórios inadequados, aumentando o risco de complicações microvasculares, insuficiência renal, neuropatias das extremidades, complicações macrovasculares e de mortalidade (Rydall et al., 1997; Takii et al., 2008).

Diabéticos que fazem uso de insulina apresentam um método de compensar calorias adicional quando comparados a outros indivíduos, que é a omissão e/ou diminuição da insulina para eliminar calorias indesejadas (Colton et al, 2009), pois a omissão de insulina leva a hiperglicemia crônica e cria um estado de glicosúria com subsequente perda de peso (Kelly et al., 2005).

O diagnóstico precoce e tratamento adequado do TA-DM leva a um melhor prognóstico da evolução do DM e do tratamento do TA.

Indivíduos com TA frequentemente não reconhecem ou admitem que estão doentes, por isso, profissionais que tratam pacientes com DM devem estar atentos para a presença de um TA (Pereira et al., 2011; Davison, 2003).

O tratamento nutricional deve ser feito utilizando uma abordagem nutricional diferenciada, com foco em um padrão alimentar saudável, no qual todos os alimentos são permitidos, se consumidos de forma moderada, equilibrada e com porções adequadas (ADA, 2007).

Deve ser feito o tratamento conjunto do TA-DM, realizando controle da glicemia, recomendações nutricionais específicas para ótimo gerenciamento do DM e prevenção de complicações, enfatizando a importância do consumo de alimentos de todos os grupos, sem classificar alimentos em bons ou maus, permitidos ou proibidos e respeitando as preferências alimentares (ADA, 2007). ■

"Como Maximizar a Eficiência do Controles do Diabete Mellitus na Rede Pública"

Autor: *Ailton Cezário Alves Júnior*

Médico Consultor em Condições Crônicas da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG)

A SES/MG estima que o Diabetes Mellitus (DM) afete 10% da população acima de 20 anos em Minas Gerais (mais de 1,3 milhões de pessoas). No Estado, o DM é a 6ª principal causa específica da Carga Global de Doenças entre as mulheres (medida em DALY - anos de vida perdidos por incapacidade) e ocupa a 10ª posição entre os homens (2005). Essa endocrinopatia é ainda responsável por 3% da carga de mortalidade mineira e constitui-se na 3ª causa de anos de vida perdidos por morte prematura (YLL) no sexo feminino e 9ª causa no masculino[1].

O impacto do DM foi fundamental para que em 2005, 76,3% da Carga Global de Doenças em MG fosse determinada pelo Grupo das Doenças Crônicas (Grupo II)[1].

É sabido que para restabelecer a coerência entre a situação de saúde, caracterizada atualmente pela predominância das condições crônicas de saúde, e um sistema integrado de saúde, voltado equilibradamente, para a atenção às condições agudas e crônicas, exige-se a implantação das Redes de Atenção à Saúde (RAS)[2].

Com a missão de ampliar a longevidade e melhorar a qualidade de vida da população mineira por meio de intervenções capazes de diminuir a morbimortalidade por hipertensão arterial (HAS), DM, doença cardiovascular e doença renal crônica (DRC), em janeiro de 2009, a Rede Hiperdia Minas tornou-se uma RAS prioritária no Estado. Assim, suas ações são pactuadas com a sociedade e acompanhadas pelo Acordo de Resultados do Governo de Minas.

Inicialmente, constituiu-se um grupo de trabalho multiprofissional e interinstitucional, o qual modelou a Rede Hiperdia Minas, no que se refere especialmente à Atenção Primária à Saúde (APS) e à Atenção Secundária à Saúde (ASS). Todo esse processo foi legitimado pela CIB-SUS/MG.

Em nível de APS, elaboraram-se novas diretrizes clínicas baseadas na abordagem populacional da HAS, do DM e da DRC. Essas condições foram estratificadas e, a partir dessas classificações de risco, determinou-se toda a organização da assistência, ou seja, as competências da APS, as atribuições dos seus profissionais e a atenção programada a esses usuários.

Em nível de ASS, o Governo de Minas optou por modelar, implantar e financiar integralmente centros de referência secundária para os hipertensos e diabéticos, denominados Centros Hiperdia Minas. Esses centros, além de prestar assistência especializada aos usuários com HAS, DM e DRC mais complexos, entre outros objetivos, supervisionam a atenção prestada pela APS a esses usuários e promovem educação permanente aos profissionais da APS.

Alguns dos pilares do cuidado propostos para a Rede são especialmente a atenção programada e multiprofissional (com tecnologias como o atendimento contínuo, em grupo e por leigos); a elaboração de plano de cuidado individualizado, interdisciplinar e compartilhado com a APS e a responsabilização do usuário pelo seu cuidado.

Como resultado da organização dessa rede, apresentam-se os dados de Lagoa da Prata, município com 46 mil habitantes localizado na microrregião de Divinópolis/Santo Antônio do Monte e com cobertura de ESF de 81%.

Em Lagoa da Prata, instrumentos como o Mapa Inteligente (para localização dos hipertensos e diabéticos de cada micro área), os cadernos para o acompanhamento e o cartão de identificação e de programação da assistência para os usuários na Rede Hiperdia Minas foram implantados, de acordo com o princípio de estratificação de risco.

A partir do *Modelo de Atenção às Condições Crônicas para o SUS*[3], (MACC para o SUS) elaborado por MENDES e adotado pela SES/MG, os hipertensos de baixo e moderado grau de risco cardiovascular (segundo estratificação de risco de Framinghan modificada), os diabéticos com bom e regular controle metabólico e os usuários com DRC até o estágio 3A foram manejados integralmente de forma programada pela APS de Lagoa da Prata. Os usuários com HAS e DM de maior risco foram encaminhados ao centro de referência secundária de sua microrregião de saúde, localizado em Santo Antônio do Monte (CHDMSAMONTE), para o compartilhamento do seu cuidado entre a APS e a atenção especializada, por meio de interconsultas programadas.

Um estudo realizado pela Secretaria Municipal de Saúde de Lagoa da Prata e pelo CHDMSAMONTE, referente ao período de abril/10 a junho/11, demonstrou que em um grupo de 201 diabéticos de Lagoa da Prata acompanhados com controle metabólico ruim (hemoglobina glicada > 9% ou glicemia de jejum > 200 mg/ dl) não ocorreu **nenhuma hospitalização e nenhum óbito por essa endocrinopatia**[4]. Estima-se que a economia direta com internações e amputações pelo Diabetes no município alcançou valores próximos de 200 mil reais (2,5 vezes maior que o valor do Piso de Atenção Básica fixo do município, repassado mensalmente pelo Governo Federal).

No mesmo período, o CHDMSAMONTE e um Centro de Especialidades Médicas Tradicional do Estado, inaugurado anteriormente ao processo de modelagem da Rede Hiperdia Minas, foram comparativamente avaliados.

Um acompanhamento de 609 hipertensos e 136 diabéticos assistidos no CHDMSAMONTE de forma compartilhada com a APS demonstrou que **o percentual dos usuários hipertensos que alcançaram redução da pressão arterial para níveis ótimos e o percentual de diabéticos que apresentaram redução da hemoglobina glicada para os níveis ideais, após 3 interconsultas no centro, foi de respectivamente 87 e 71%**[5]. De forma antagônica, no *Centro de Especialidades Médicas Tradicional* para hipertensos e diabéticos avaliado, sem a participação da APS, sistematicamente, não estavam disponíveis informações sobre a resolutividade desse serviço.

Em julho de 2012, os 13 Centros Hiperdia Minas implantados cobriam 16 microrregiões do Estado e beneficiavam cerca de 3 milhões de mineiros.

Indubitavelmente, Minas Gerais aponta para um caminho aonde a incoerência estrutural do modelo de atenção organizado para o cuidado dos usuários agudos pode ser gradativamente vencida. ■

"Terapia Nutricional Enteral e Parenteral" no DM Carboidratos de Lenta Absorção para o Controle Glicêmico de Pacientes com DM em Terapia Enteral?

Autora: *Nutric. Michele Rasmussen Martins*

Nutricionista da Divisão de Nutrição e Dietética do Ambulatório de Clínica Médica do Instituto Central do Hospital das Clínicas - FMUSP.

O objetivo primordial durante a aplicação da terapia nutricional oral, enteral ou parenteral, em pacientes com DM, é manter a glicemia dentro dos níveis de normalidade e manter o estado nutricional adequado. A incapacidade do organismo de utilizar a glicose como fonte de energia, por ausência de insulina, leva a catabolismo, com quebra de proteínas e gorduras para utilização como fonte energética. Esta alteração metabólica cursa frequentemente com perda de peso e comprometimento do estado nutricional e, pode culminar com quadro de hiperglicemia grave, cetose e coma. O controle glicêmico em pacientes gravemente enfermos que cursam com hiperglicemia reduz a morbi-mortalidade. Manifestações clínicas da neuropatia autonômica no diabetes incluem a gastroparesia que ocasiona menor tolerância à nutrição enteral, nestes casos deve-se evitar excesso de lipídeos e fibras, controlar volume e velocidade de infusão, preferir fórmulas poliméricas e isotônicas. Dietas enterais especializadas para DM são isentas de sacarose, ricas em fibras e com alto teor lipídico, apresentando baixo índice glicêmico. Os carboidratos utilizados na formulação destas dietas são: Maltodextrina e amido de tapioca; as fibras utilizadas: Goma guar, fibra de soja, fibra da ervilha e Inulina; os lipídeos utilizados: Óleo de canola, óleo de girassol e óleo de soja. Dieta pobre em carboidrato não é recomendada para pacientes com DM. Os carboidratos devem compor 45 a 65% do valor calórico total, a recomendação é de no mínimo 130g/dia. Na prática clínica a maioria dos pacientes alcançam o controle glicêmico com formulações do tipo padrão. Conclusões: Não há evidências suficientes para indicação de nutrição enteral especializada para DM de rotina. Ao analisar os estudos é importante considerar a qualidade das pesquisas e tamanho das amostras, em metanálises se foram utilizados diferentes produtos e doses, amostra heterogênea; a nutrição enteral especializada deve ser utilizada quando houver dificuldade de controle glicêmico com a dieta padrão e evitar a hiperalimentação é provavelmente mais importante do que o uso de fórmulas específicas. ■

PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES SUBMETIDOS AO CATETERISMO CARDIACO EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO.

PREVALENCE OF METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS UNDERGOING CARDIAC CATHETERIZATION IN A UNIVERSITY HOSPITAL

PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A CATETERISMO CARDIACO EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO

Beatriz Dal Santo Francisco
Especialização de Clínica Médica na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
Graduação: Universidade de Marília

Fernanda Teruel
Graduação Universidade de Marília

Leonardo Parr dos Santos Fernandes
Residência de Clínica Médica e Endocrinologia Unesp
Graduação Universidade de Marília

Ricardo José Toffano
Especialização em Cardiologia e Hemodinâmica pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.
Graduação FAMEMA (Faculdade de Medicina de Marília
Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Universidade de Marília

Correspondência: Beatriz Dal Santo Francisco
Rua Maranhão, nº 43, apto 123, Higienópolis, São Paulo.

Título abreviado: ***Prevalência de Síndrome Metabólica em pacientes submetidos ao cateterismo***
Fontes de Contribuição: Serviço de Hemodinâmica do Hospital Universitário da Universidade de Marília

PALAVRA CHAVE: SÍNDROME METABÓLICAL, CATETERISMO CARDIACO

AGRADECIMENTOS: Universidade de Marília

BACKGROUND: Metabolic syndrome (MS) is diagnosed by the association of risk factors for type 2 diabetes (T2DM) and cardiovascular disease. The importance of quantifying the prevalence of patients with MS who are subjected to cateteterismo and analyze risk factors characterized by high morbidity and mortality from macrovascular and microvascular complications

METHOD: To assess the metabolic profile of 80 patients undergoing cardiac catheterization in the hemodynamic University Hospital, University of Marilia and prevalence of MS defined according to criteria of the Adult Treatment Panel III (ATP III):> 3 of the following abnormalities or obesity visceral and 2 of following: abdominal circumference (AC)> 90 cm for men and> 80cm women. Body mass index> or = 30kg/m2, triglycerides (TGC)> 150mg/dl, High density lipoprotein cholesterol (HDL) <40mg/dl men (H) and <50mg/dl women (M), blood pressure> 130 / 85 mmHg or antihypertensive, fasting plasma glucose> or = 110mg/dl or DM2.

RESULTS: 39 41 M and H. SM 42, 22 and 20 M H. Medium in M age 59, HDL 50 mg / dl, 55% <50mg/dl, TGC 208 mg / dl, 77%> 150mg/dl, CA 95 cm, 88%> 80cm. 33% hypertension, and 44% DM. Averages for H age 57, HDL 47mg/dl, TGC 149mg/dl, 45%> 150mg/dl, CA 92 cm, 72%> 90cm. 27% DM, 81% hypertension. Isolated factors: mean HDL 48 mg / dl, TGC 176 mg / dl, 40% DM or glucose> 110, or SH 100% BP> 130/85, mean CA 93 cm, 80%> threshold. 100% BMI> 25, CA> limit. 95%> 40 years.

CONCLUSION: Prevalence of patients with higher CA over the limit, SAH or above 130/85mmHg PA, age above 45 years, altered lipid profile, half with DM. This study finds that the high prevalence of MS in patients

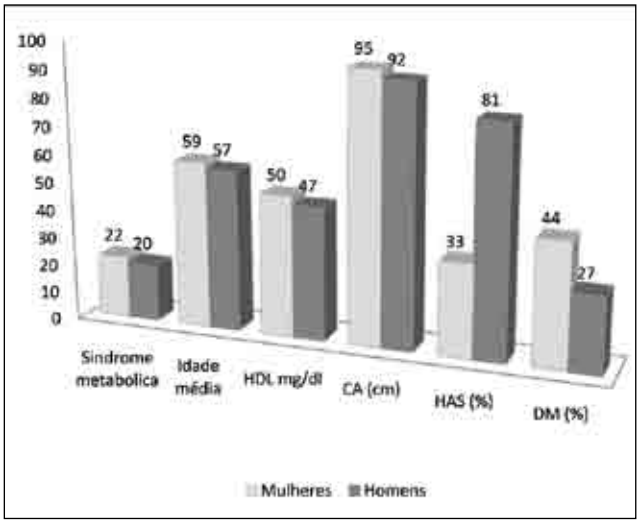
suggests a greater predisposition to cardiovascular manifestations.

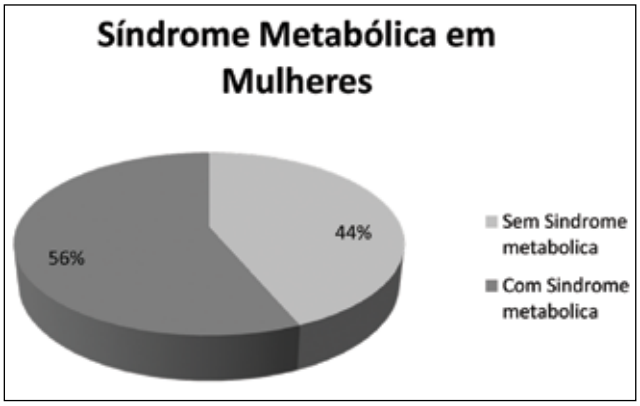
INTRODUTION: El síndrome metabólico (SM) se diagnostica por la asociación de factores de riesgo para la diabetes tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular. La importancia de cuantificar la prevalencia de pacientes con EM que son objeto de cateteterismo y analizar los factores de riesgo que se caracterizan por una alta morbilidad y mortalidad por complicaciones macrovasculares y microvasculares

MÉTODO: Para evaluar el perfil metabólico de 80 pacientes sometidos a cateterismo cardiaco en el Hospital Universitario de hemodinámica, de la Universidad de Marilia y la prevalencia de la EM definida según los criterios del Adult Treatment Panel III (ATP III):> 3 de las siguientes anomalías u obesidad visceral y 2 de siguientes: circunferencia abdominal (CA)> 90 cm en hombres y> 80 cm las mujeres. Índice de masa corporal> o = 30kg/m2, triglicéridos (TGC)> 150mg/dl de colesterol, lipoproteínas de alta densidad (HDL) <40mg/dl hombres (H) y <50mg/dl mujeres (M), presión arterial> 130 / 85 mmHg o antihipertensivos, la glucosa plasmática en ayunas> o = 110mg/dl o DM2.

RESULTADOS: 39 41 M y H. SM 42, 22 y 20 H. M Medio M en edad 59, HDL 50 mg / dl, 55% <50mg/dl, TGC 208 mg / dl, 77%> 150mg/dl, CA 95 cm, 88%> 80 cm. 33% hipertensión, y 44% de MS. Promedios de 57 años H, HDL 47mg/dl, 149mg/dl TGC, 45%> 150mg/dl, CA 92 cm, 72%> 90 cm. 27% de MS, la hipertensión del 81%. Factores aislados: significa HDL 48 mg / dl, TGC 176 mg / dl, 40% de MS o de glucosa> 110, o SH 100% BP> 130/85, la media de CA 93 cm, 80%> umbral. 100% IMC> 25, CA> límite. 95%> 40 años.

CONCLUSIÓN: La prevalencia de pacientes con mayor CA sobre el límite, o por encima de SAH 130/85mmHg PA, edad superior a 45 años, perfil lipídico alterado, la mitad con DM. Este estudio concluye que la alta prevalencia de la EM en pacientes sugiere una mayor predisposición a las manifestaciones cardiovasculares.





REFERÊNCIAS

1- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ: The metabolic syndrome. Lancet. 2005; 365: 1415-28.

2- Pereira MA, Jacobs DRJ, Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the Cardia Study. JAMA. 2002; 287 (16): 2081-9.

3- Athyros VG, Ganotakis ES, Elisaf MS, Liberopoulos EN, Goudevenos IA, Karagiannis A. Prevalence of vascular disease in metabolic syndrome using three proposed definitions. Int J Cardiol. 2007; 117: 204-10.

4- Grimaldi A, Heurtier A. Epidemiology of cardio-vascular complications of diabetes. Diabetes Metab 1999; 25(Suppl 3): 12-20.

5- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001; 285: 2486-97.

6- Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CDA, Bouter LM, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn study. Circulation. 2005; 112: 666-73.

7- Meigs JB, Singer DE, Sullivan LM et al. Metabolic control and prevalent cardiovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM): The NIDDM Patient Outcome Research Team. Am J Med 1997; 102: 38-47.

8- Scognamiglio R, NEGUT c, Ramondo A, et al. Detection of cororany artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 2006; 47:65.

9- Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S, et al. Effect of diabetes mellitus on formation os coronary collateral vessels, Circulation 1999; 99:2239.

10- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289:2560–72.

11- Hsueh WA, Christopher JL, Quiñones MJ. Insulin resistance and the endothelium. Am J Med 2004;117:109-17.

12- Caballero AE, Arora S, Saouaf R, Lim SC, Smakowski P, Park JY, et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. Diabetes 1999;48:1856-62.

13- Behrendt D, Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. Am J Cardiol 2002;90(10C):40L-8.

14- Fagan TC, Deedwania PC. The cardiovascular dysmetabolic syndrome. Am J Med 1998;105(suppl):77S-82S.
15- Haffner SM. Insulin resistance, inflammation and the prediabetic state. Am J Cardiol 2003;92:18J-26J.
16- Topol EJ, et al. Trombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) trial. J Am Coll Cardiol 1987 Nov; 10 (5 Suppe B): 65B-74B.

PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES SUBMETIDOS AO CATETERISMO EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO.

RESUMO: A Síndrome Metabólica é diagnosticada pela associação de fatores de risco metabólicos para o diabetes do tipo 2 e doença cardiovascular, como obesidade, dislipidemia e hipertensão. Esse estudo utiliza os critérios da Adult Treatment Panel III (ATP III) para estabelecer a prevalência dessa síndrome nos pacientes que realizaram o cateterismo. A análise será analítica e descritiva de 100 pacientes que foram submetidos ao cateterismo no servi'co de hemodinamica da Irmandade Santa Casa de Misericordia de Sao Paulo, município de soa Paulo, SP. A importância de quantificar a prevalência e analisar os fatores de risco desses pacientes caracteriza-se pela elevada morbi-mortalidade principalmente cardiovascular. [1,2,3,4,5.]

INTRODUÇÃO: A Síndrome Metabólica (SM) é diagnosticada pela associação de fatores de risco metabólicos para o diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular, como obesidade, dislipidemia e hipertensão. Segundo os critérios do Adult Treatment Panel III (ATP III), o diagnóstico de SM é verificado quando ocorre mais que três das seguintes anormalidades: circunferência abdominal > 90cm em homens e > 80cm em mulheres, triglicérides > 150mg/dl, high density lipoprotein cholesterol (HDL) < 40mg/dl em homens e < 50mg/dl em mulheres, pressão arterial > 130/85mmHg, glicemia de jejum> 110mg/dl ou diabetes mellitus previamente diagnosticado. Em 1988, a SM foi descrita primeiramente por Reaven como síndrome X, o qual sugeriu que dos pacientes com sensibilidade a insulina, 25% apresentavam aumento da adiposidade, 25% eram sedentários, e a genética correspondia aos 50% restantes.

A prevalência mundial da SM está entre 20% e 25%[1,2], e é elevada em indivíduos com doenças cardiovasculares (DCVs)[3]. Nos Estados Unidos está presente em 25% da população e apresenta um risco mais elevado de morbidade a longo prazo em pacientes com doença coronária preexistente. Segundo dados publicados por Anil Nigam e cols, (2006)[4], 25% da população dos Estados Unidos apresentam SM, e assim, um risco aumentado de morbidade a longo prazo em pacientes com doença coronariana preexistente. A SM é considerada um fator de risco tão importante quanto o tabagismo para o desenvolvimento de doenças vasculares oclusivas e ateroscleróticas[2,5,6,].

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morbimortalidade em pacientes diabéticos, apresentando risco de duas a quatro vezes maior em relação aos não-diabéticos[7]. Os diabéticos também apresentam maiores complicações após infarto agudo do miocárdio (IAM), como angina e disfunção ventricular esquerda, possivelmente por apresentarem lesões coronarianas difusas, severas e menor incidência de circulação colateral[8,9].

Apesar do controle glicêmico no diabetes mellitus estar claramente relacionado à complicações microvasculares, sua contribuição na aterosclerose macrovascular ainda é controverso[10]. Evidências crescentes sugerem que a progressão da resistência insulínica (RI) para o diabetes mellitus tipo 2 é paralela à progressão da disfunção endotelial para a aterosclerose[11]. Estudos da função endotelial em indivíduos com SM não diabéticos, intolerantes à glicose ou diabéticos demonstram a presença de disfunção endotelial que se agrava à medida que piora a tolerância à glicose[12].

Do ponto de vista prático, a disfunção endotelial é definida como uma alteração do relaxamento vascular dependente do endotélio. Estas respostas vasomotoras anormais ocorrem na presença de fatores de risco tradicionais para o aparecimento de doenças cardiovasculares[13].

Diversos mecanismos inter-relacionados contribuem para a disfunção endotelial relacionada à RI. Alguns componentes da SM, tais como baixos níveis de HDL-colesterol, aumento nos níveis de LDL-pequena e densa, a hipertensão arterial e o aumento da oferta de ácidos graxos livres são fatores de risco independentes para aterosclerose e estão associados com função anormal do endotélio[14].

O início e a progressão do processo aterosclerótico são regulados por mecanismos inflamatórios, e a resistência insulínica interfere na cascata inflamatória. A SM está relacionada ao aumento sérico de marcadores inflamatórios, caracterizando um estado de inflamação crônica subclínica acompanhado de elevados

níveis plasmáticos de proteína C-reativa[15]. Portanto, as células endoteliais são os primeiros componentes do sistema vascular expostos aos fatores de risco que podem levar à injúria vascular e à doença. A presença de disfunção endotelial parece ser o primeiro passo na progressão da aterosclerose. A maioria dos estudos relatam que a extensão da doença arterial coronariana é maior em diabéticos[8,9]. O estudo TAMI (Trombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction trial)[16] evidenciou que os diabéticos apresentaram doença multi-arterial em 66% dos casos, versus 46% dos pacientes não diabéticos, mostrando mais uma vez a importância do diabetes mellitus na DCV.

A síndrome metabólica apresenta grande impacto na doença arterial coronariana, sendo, portanto, de suma importância o desenvolvimento de estudos que relatem não só a prevalência da doença aterosclerótica em pacientes portadores de SM, assim como sua severidade e extensão.[17]

OBJETIVO: Analisar a prevalência de síndrome metabólica em pacientes submetidos ao cateterismo, com intuito de realizar métodos preventivos para complicações cardiovasculares mais eficazes.

MATERIAL E MÉTODO: Trata-se de um estudo analítico, descritivo, com dados obtidos da avaliação de 80 pacientes submetidos ao cateterismo na associação Beneficente do Hospital Universitário da Universidade de Marília, situado na Av. Hygino muzzi filho, n 1001.

Os dados foram coletados por uma aluna do sexto ano do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina e Enfermagem da Universidade de Marília.

Para garantir a qualidade da coleta dos dados, todos os dados concernentes com os objetivos da pesquisa foram lançados em uma planilha (Apêndice I) elaborada pela pesquisadora e previamente testada.

A prevalência foi definida de acordo com os critérios do Adult Treatment Panel III (ATP III) com > 3 das seguintes anormalidades:

1. circunferência abdominal >90cm em homens e > 80cm em mulheres. O índice de obesidade usado foi: índice de massa corpórea > 30kg/m^2
2. Triglicérides > 150mg/dl.
3. High density lipoprotein cholesterol (HDL) < 40mg/dl em homens e < 50mg/dl em mulheres.
4. Pressão arterial > 130/85mmHg.
5. Glicemia de jejum> 110mg/dl. (Ou com o diagnóstico de DM2).

Cada critério foi calculado também separadamente. Foram considerados hipertensos indivíduos com níveis acima de 130/85mmHg e/ou em uso de medicação anti hipertensiva. IMC normal < 25Kg/m^2, sobrepeso entre 25-29,9kg/m, obesidade entre 30-34Kg/m, e obesidade mórbida> 35Kg/m .

Os dados foram armazenados e analisados pelo *software Epi Info* versão 3. 3. 2. Foram consideradas significativas as diferenças estatísticas com p < 0,05.

RESULTADOS: A prevalência em relação a sexo foi de 39 mulheres e 41 homens. Sendo que 42 pacientes possuíram critérios para síndrome Metabólica, com 22 mulheres e 20 homens. A média de idade para mulheres foi de 59 anos , com média de HDL 50 mg/dl, sendo 55% < 50mg/dl, a média de triglicérides de 208 mg/dl, sendo que 77% maior que 150mg/dl, a média de circunferência abdominal foi de 95 cm, sendo que 88% maior que 80cm. Hipertensão arterial foi presente em 33% dos pacientes, e 44% apresentaram diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. A média de idade para homens foi de 57 anos, com média de HDL 47mg/dl, média de triglicéries de 149mg/dl, sendo que 45% apresentaram valores maiores que 150mg/dl, a média de circunferência abdominal de 92 cm, sendo que 72% foram maiores que 90cm. O diagnóstico de diabetes mellitus estava presente em 27% dos pacientes, e em 81% com hipertensão Arterial. Fatores isolados: a média de HDL foi 48 mg/dl, triglicérides de 176 mg/dl, com prevalência de 40% de diabetéticos ou glicemia > 110, e 100% Hipertensos ou PA>130/85, média de circunferência abdominal de 93 cm, sendo que 80% estava acima do limite. IMC acima de 25 prevalente em 100% dos pacientes e circunferência abdominal acima do limite. 95% apresentaram idade acima de 40 anos.

CONCLUSÃO: A prevalência de Síndrome Metabólica em pacientes submetidos ao cateterismo cardíaco foi de 52%, sendo que a maioria apresentava diagnóstico de hipertensão arterial e diabetes mellitus tipo 2. Esse estudo observou que os critérios para Síndrome Metabólica estiveram presentes em sua maioria, ca-

racterizando o aumento do risco de doença arterial coronariana. A circunferência abdominal esteve em sua totalidade acima do limite, a maioria com Hipertensão Arterial ou PA acima de 130/85mmHg, idade acima de 45 anos, perfil lipídico alterado, e metade dos pacientes com Diabetes Mellitus. Portanto, esse estudo constata que a alta prevalência de Síndrome Metabólica em pacientes sugere maior predisposição para manifestações cardiovasculares.

REFERÊNCIA:

1- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ: The metabolic syndrome. Lancet. 2005; 365: 1415-28.
2- Pereira MA, Jacobs DRJ, Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the Cardia Study. JAMA. 2002; 287 (16): 2081-9.
3- Athyros VG, Ganotakis ES, Elisaf MS, Liberopoulos EN, Goudevenos IA, Karagiannis A. Prevalence of vascular disease in metabolic syndrome using three proposed definitions. Int J Cardiol. 2007; 117: 204-10.
4- Grimaldi A, Heurtier A. Epidemiology of cardio-vascular complications of diabetes. Diabetes Metab 1999; 25(Suppl 3): 12-20.
5- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001; 285: 2486-97.
6- Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CDA, Bouter LM, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn study. Circulation. 2005; 112: 666-73.
7- Meigs JB, Singer DE, Sullivan LM et al. Metabolic control and prevalent cardiovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM): The NIDDM Patient Outcome Research Team. Am J Med 1997; 102: 38-47.
8- Scognamiglio R, NEGUT c, Ramondo A, et al. Detection of cororany artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 2006; 47:65.
9- Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S, et al. Effect of diabetes mellitus on formation os coronary collateral vessels, Circulation 1999; 99:2239.
10- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289:2560–72.
11- Hsueh WA, Christopher JL, Quiñones MJ. Insulin resistance and the endothelium. Am J Med 2004;117:109-17.
12- Caballero AE, Arora S, Saouaf R, Lim SC, Smakowski P, Park JY, et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. Diabetes 1999;48:1856-62.
13- Behrendt D, Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. Am J Cardiol 2002;90(10C):40L-8.
14- Fagan TC, Deedwania PC. The cardiovascular dysmetabolic syndrome. Am J Med 1998;105(suppl):77S-82S.
15- Haffner SM. Insulin resistance, inflammation and the prediabetic state. Am J Cardiol 2003;92:18J-26J.
16- Topol EJ, et al. Trombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) trial. J Am Coll Cardiol 1987 Nov; 10 (5 Suppe B): 65B-74B.

Normas de publicação

A revista Diabetes Clínica é uma publicação com periodicidade bimestral e está aberta para a publicação e divulgação de artigos científicos das áreas relacionadas ao Diabetes e patologias associadas.

Os artigos publicados em Diabetes Clínica poderão também ser publicados na versão eletrônica da revista (Internet) assim como em outros meios eletrônicos (CD-ROM) ou outros que surjam no futuro, sendo que pela publicação na revista os autores já aceitem estas condições.

A revista Diabetes Clínica assume o "estilo Vancouver" (Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals, N Engl J Med. 1997; 336(4): 309-315), preconizado pelo Comitê Internacional de Diretores de Revistas Médicas, com as especificações que são detalhadas a seguir.

Ver o texto completo em inglês desses Requisitos Uniformes no site do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), www.icmje.org, na versão atualizada de outubro de 2001.

Os autores que desejarem colaborar em alguma das seções da revista podem enviar sua contribuição (em arquivo eletrônico/e-mail) para nossa redação, sendo que fica entendido que isto não implica a aceitação do mesmo, que será notificado ao autor.

O Comitê Editorial poderá devolver, sugerir trocas ou retorno de acordo com a circunstância, realizar modificações nos textos recebidos; neste último caso não se alterará o conteúdo científico, limitando-se unicamente ao estilo literário.

1. Editorial

Trabalhos escritos por sugestão do Comitê Científico, ou por um de seus membros.

Extensão: Não devem ultrapassar 3 páginas formato A4 em corpo (tamanho) 12 com a fonte English Times (Times Roman) com todas as formatações de texto, tais como negrito, itálico, sobrescrito, etc.; a bibliografia não deve conter mais que 10 referências.

2. Artigos originais

São trabalhos resultantes de pesquisa científica apresentando dados originais de descobertas com relação a aspectos experimentais ou observacionais, e inclui análise descritiva e/ou inferências de dados próprios. Sua estrutura é a convencional que traz os seguintes itens: Introdução, Material e métodos, Resultados, Discussão e Conclusão.

Texto: Recomendamos que não seja superior a 12 páginas, formato A4, fonte English Times (Times Roman) tamanho 12, com todas as formatações de texto, tais como negrito, itálico, sobrescrito, etc.

Tabelas: Considerar no máximo 6 tabelas, no formato Excel/Word.

Figuras: Considerar no máximo 8 figuras, digitalizadas (formato. tif ou .jpg – em alta resolução) ou que possam ser editados em PowerPoint, Excel, etc.

Bibliografia: É aconselhável no máximo 50 referências bibliográficas.

Os critérios que valorizarão a aceitação dos trabalhos serão o de rigor metodológico científico, novidade, originalidade, concisão da exposição, assim como a qualidade literária do texto.

3. Revisão

Serão os trabalhos que versem sobre alguma das áreas relacionadas ao Diabetes, que têm por objeto resumir, analisar, avaliar ou sintetizar trabalhos de investigação já publicados em revistas científicas. Quanto aos limites do trabalho, aconselha-se o mesmo dos artigos originais.

4. Atualização ou divulgação

São trabalhos que relatam informações geralmente atuais sobre tema de interesse dos profissionais de Diabetes (novas técnicas, legislação, etc.) e que têm características distintas de um artigo de revisão.

5. Relato ou estudo de caso

São artigos de dados descritivos de um ou mais casos explorando um método ou problema através de exemplo. Apresenta as características do indivíduo estudado, com indicação de sexo, idade e pode ser realizado em humano ou animal.

6. Comunicação breve

Esta seção permitirá a publicação de artigos curtos, com maior rapidez. Isto facilita que os autores apresentem observações, resultados iniciais de estudos em curso, e inclusive realizar comentários a trabalhos já editados na revista, com condições de argumentação mais extensa que na seção de cartas do leitor.

Texto: Recomendamos que não seja superior a 3 páginas, formato A4, fonte English Times (Times Roman) tamanho 12, com todas as formatações de texto, tais como negrito, itálico, sobre-escrito, etc.

Tabelas e figuras: No máximo quatro tabelas em Excel e figuras digitalizadas (formato.tif ou .jpg – em alta resolução) ou que possam ser editados em PowerPoint, Excel, etc

Bibliografia: São aconselháveis no máximo 15 referências bibliográficas.

7. Resumos

Nesta seção serão publicados resumos de trabalhos e artigos inéditos ou já publicados em outras revistas, a cargo do Comitê Científico, inclusive traduções de trabalhos de outros idiomas.

8. Correspondência

Esta seção publicará correspondência recebida, sem que necessariamente haja relação com artigos publicados, porém relacionados à linha editorial da revista.

Caso estejam relacionados a artigos anteriormente publicados, será enviada ao autor do artigo ou trabalho antes de se publicar a carta.

Texto: Com no máximo 2 páginas A4, com as especificações anteriores, bibliografia incluída, sem tabelas ou figuras.

Preparação do original

1. Normas gerais

1.1 Os artigos enviados deverão estar digitados em processador de texto (Word), em página de formato A4, formatado da seguinte maneira: fonte Times Roman (English Times) tamanho 12, com todas as formatações de texto, tais como negrito, itálico, sobrescrito, etc.

1.2 Numere as tabelas em romano, com as legendas para cada tabela junto à mesma.

1.3 Numere as figuras em arábico e envie de acordo com as especificações anteriores.

As imagens devem estar em tons de cinza, jamais coloridas, e com resolução de qualidade gráfica (300 dpi). Fotos e desenhos devem estar digitalizados e nos formatos.tif ou.gif.

1.4 As seções dos artigos originais são estas: resumo, introdução, material e métodos, resultados, discussão, conclusão e bibliografia. O autor deve ser o responsável pela tradução do resumo para o inglês e também das palavras-chave (key-words).

O envio deve ser efetuado em arquivo, por meio de disquete, CD-ROM ou e-mail. Para os artigos enviados por correio em mídia magnética (disquetes, etc.) anexar uma cópia impressa e identificar com etiqueta no disquete ou CD-ROM o nome do artigo, data e autor.

2. Página de apresentação

A primeira página do artigo apresentará as seguintes informações:

- Título em português, inglês e espanhol.
- Nome completo dos autores, com a qualificação curricular e títulos acadêmicos.
- Local de trabalho dos autores.
- Autor que se responsabiliza pela correspondência, com o respectivo endereço, telefone e e-mail.
- Título abreviado do artigo, com não mais de 40 toques, para paginação.
- As fontes de contribuição ao artigo, tais como equipe, aparelhos, etc.

3. Autoria

Todas as pessoas consignadas como autores devem ter participado do trabalho o suficiente para assumir a responsabilidade pública do seu conteúdo.

O crédito como autor se baseará unicamente nas contribuições essenciais que são: a) a concepção e desenvolvimento, a análise e interpretação dos dados; b) a redação do artigo ou a revisão crítica de uma parte importante de seu conteúdo intelectual; c) a aprovação definitiva da versão que será publicada. Deverão ser cumpridas simultaneamente as condições a), b) e c).

A participação exclusivamente na obtenção de recursos ou na coleta de dados não justifica a participação como autor. A supervisão geral do grupo de pesquisa também não é suficiente.

Os Editores podem solicitar justificativa para a inclusão de autores durante o processo de revisão do manuscrito, especialmente se o total de autores exceder seis.

4. Resumo e palavras-chave (Abstract, Key-words)

Na segunda página deverá conter um resumo (com no máximo 150 palavras para resumos não estruturados e 200 palavras para os estruturados), seguido da versão em inglês e espanhol.

O conteúdo do resumo deve conter as seguintes informações:

- Objetivos do estudo.
- Procedimentos básicos empregados (amostragem, metodologia, análise).
- Descobertas principais do estudo (dados concretos e estatísticos).
- Conclusão do estudo, destacando os aspectos de maior novidade.

Em seguida os autores deverão indicar quatro palavras-chave para facilitar a indexação do artigo. Para tanto deverão utilizar os termos utilizados na lista dos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) da Biblioteca Virtual da Saúde, que se encontra no endereço Internet seguinte: http://decs.bvs.br.

Na medida do possível, é melhor usar os descritores existentes.

5. Agradecimentos

Os agradecimentos de pessoas, colaboradores, auxílio financeiro e material, incluindo auxílio governamental e/ou de laboratórios farmacêuticos devem ser inseridos no final do artigo, antes das referências, em uma seção especial.

6. Referências

As referências bibliográficas devem seguir o estilo Vancouver definido nos Requisitos Uniformes.

As referências bibliográficas devem ser numeradas por numerais arábicos entre parênteses e relacionadas em ordem na qual aparecem no texto, seguindo as seguintes normas:

Livros - Número de ordem, sobrenome do autor, letras iniciais de seu nome, ponto, título do capítulo, ponto, In: autor do livro (se diferente do capítulo), ponto, título do livro (em grifo - itálico), ponto, local da edição, dois pontos, editora, ponto e vírgula, ano da impressão, ponto, páginas inicial e final, ponto.

Exemplo: 1. Phillips SJ, Hypertension and Stroke. In: Laragh JH, editor. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New-York: Raven press; 1995. p.465-78.

Artigos – Número de ordem, sobrenome do(s) autor(es), letras iniciais de seus nomes (sem pontos nem espaço), ponto. Título do trabalho, ponto. Título da revista ano de publicação seguido de ponto e vírgula, número do volume seguido de dois pontos, páginas inicial e final, ponto. Não utilizar maiúsculas ou itálicos.

Os títulos das revistas são abreviados de acordo com o Index Medicus, na publicação List of Journals Indexed in Index Medicus ou com a lista das revistas nacionais, disponível no site da Biblioteca Virtual de Saúde (www.bireme.br).

Devem ser citados todos os autores até 6 autores. Quando mais de 6, colocar a abreviação latina et al.

Exemplo: Yamamoto M, Sawaya R, Mohanam S. Expression and localization of urokinase-type plasminogen activator receptor in human gliomas. Cancer Res 1994;54:5016-20.

Calendário de eventos 2013

2013

Fevereiro

EID – Excellence in Diabetes

Local: Istambul, Turquia
Data: 06 a 09 de Fevereiro
Fone: +44 20 83265710
Informações: http://www.excellence-in-diabetes.eu **E-mail:** eid@eic.com

Abril

5th International Congress on PreDiabetes and the Metabolic Syndrome

Local: Viena, Austria
Data: 18 a 20 de Abril
Informações: http://www.kenes.com/preDiabetes

Maio

XV Congresso Brasileiro de Obesidade e Síndrome Metabólica

Local: Curitiba, PR
Data: 30 de Maio a 1 de Junho
Informações: http://www.cbosm2013.com.br
E-mail: congressos@ccmeventos.com.br

Junho

73nd Scientific Sessions - ADA American Diabetes Association

Data: 21 a 25 de Junho
Local: Chicago - Illinois
Informações: www.diabetes.org
* Inscrições abertas a partir de Dezembro de 2012

Julho

18º Congresso Brasileiro Multidisciplinar em Diabetes

Data: 25 a 28 de Julho
Local: São Paulo
Informações: anad@anad.org.br
Tel.: 11 5572-6559

Setembro

EASD - European Association for the Study of Diabetes, 49th Annual Meeting

Local: Barcelona, Espanha
Data: 23 a 27 de Setembro

VII Congresso Brasileiro de Engenharia de Tecidos e Estudos das Células-Tronco - ABRATRON

Local: Hosp. Sta. Catarina - São Paulo - SP
Data: 28 a 29 de Setembro
Informações: paula@fernandapresteseventos.com.br

Outubro

XIX Congresso da Sociedade Brasileira de Diabetes

Local: Florianópolis / SC
Data: 09 a 11 de Outubro
Informações: http://www.diabetes2013.com.br
E-mail: faleconosco@diabetes2013.com.br

Dezembro

World Diabetes Congress

Local: Melbourne, Austrália
Data: 02 a 06 de Dezembro
Informações: www.worlddiabetescongress.org
E-mail: wdc@idf.org

Tecnologia para mudar a vida de quem tem diabetes.

Blend

Paradigm® REAL-Time

O primeiro sistema que integra infusão de insulina e monitorização contínua da glicose em TEMPO REAL.

Paradigm® REAL-Time é a nova tecnologia que proporciona muito mais liberdade para quem tem diabetes:

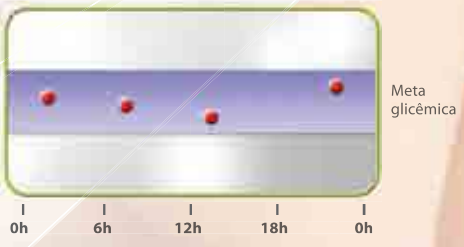
- Ajuda a prevenir a hipo e/ou a hiperglicemia;
- Combina o controle da glicose em TEMPO REAL, com a moderna tecnologia inteligente de infusão contínua de insulina;
- Permite o acompanhamento dos hábitos diários de quem tem diabetes com melhor controle glicêmico.

O controle remoto permite que o paciente controle a bomba quando precisar de insulina ou quando não precisar, sem olhar ou tocar na bomba. Discreto e fácil de usar com total comodidade.

Reg. ANVISA 10339190306

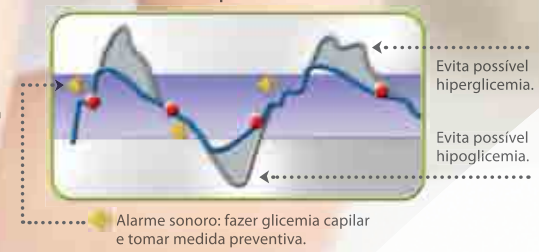
Gráficos de tendência das oscilações glicêmicas com um exame a cada 5 minutos no visor.

Fig. 1 - Glicemias capilares exames pontuais, isolados.



4 glicemias capilares por dia dentro da meta glicêmica.

Fig. 2 - Paradigm® REAL-Time revela cenário completo dia e noite.



Referências bibliográficas: Bode, B.W.; Gross, T.M.; Thornton, K.R.; Mastrototaro, J.J. Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: a pilot study. **Diabetes Res Clin Pract**, v.46, n.3, p.183-190, 1999. Kaufman, F.R.; Gibson, L.C.; Halvorson, M.; Carpenter, S.; Fisher, L.K.; Pitukcheewanont, P. A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. **Diabetes Care**, v.24, n.12, p.2030-2034, 2001. Ludvigsson, J.; Hanas, R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. **Pediatrics**, v.111, n.5, pt 1, p.933-938, 2003. Doyle, E.A.; Weinzimer, S.A.; Steffen, A.T.; Ahern, J.A.; Vincent, M.; Tamborlane, W.V. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. **Diabetes Care**, v.27, n.7, p.1554-1558, 2004. Bode, B.; Gross, K.; Rikalo, N. et al. Alarms based on real-time sensor glucose values alert patients to hypo- and hyperglycemia: the guardian continuous monitoring system. **Diabetes Technol Ther**, v.6, n.2, p.105-113, 2004.

Ligue 0800 773 9200 ou escreva para:
atendimento.diabetes@medtronic.com

Medtronic

SANOFI DIABETES

JUNTOS SUPERANDO FRONTEIRAS

EVIDÊNCIA EXPERIÊNCIA REFERÊNCIA[1,2]

POR QUE ADICIONAR LANTUS®?

- Melhora na qualidade de vida.[3]
- Diminuição de hipoglicemias graves e noturnas.[1]
- Melhora da glicemia de jejum.[1]
- Ação de 24 horas sobre a glicemia basal.[4]
- Uma vez ao dia.[4]

HAVASLIFE

LANTUS® BRASIL 10 ANOS À FRENTE

LANTUS® insulina glargina