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

DESTAQUES:

- Redução da HbA1c e Taxa de Hipoglicemia com Insulina Glargina versus NPH em Pacientes com DMT2 Nunca Tratados, Estratificados por BMI: Análise em Grupo de 6 Ensaios Clínicos **80**
- A Insulina Degludec Permite uma Dosagem Diária Flexível para o Tratamento do DMT1, Oferecendo Controle Glicêmico Igual com Menos Hipoglicemia Noturna, se Comparada com a Insulina Glargina, ao Longo de 52 Semanas **82**
- Fatores de Risco Relacionados com o Estilo de Vida e Proporção Evitável de Diabetes Auto-Imune em Adultos: 22 Anos de Acompanhamento do Estudo HUNT **86**
- Gerenciamento do DMT2: O Posicionamento da ADA/EASD: Uma Nova Abordagem para o Tratamento Individualizado **95**
- Evidência de Infecção Viral no Páncreas de Pacientes com DMT1 ..... **96**
- "A Favor" do Uso Precoce de Insulina no Tratamento do DMT2 ..... **98**
- DM, Câncer e Resultados Relatados por Pacientes **102**

NESTA EDIÇÃO INFORMES E RESUMOS DOS EVENTOS E ENTIDADES:

www.anad.org.br

18º 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"

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

Impresso Patrocinado por: NOVARTIS – cuidar e curar

Apoios: International Diabetes Federation; Governo do Estado São Paulo – Secretaria de Saúde; Beneficência Portuguesa de São Paulo; CONASEMS; FENAD; Ministério da Saúde – Brasil Pátria Educadora; 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)
- D.M. e Problemas Cardiovasculares
- Dificuldades e Dúvidas na Interpretação dos Exames Laboratoriais no D.M.
- Tópicos Importantes das Complicações não Clássicas do D.M.
- D.M. e Doença Renal Crônica
- Avanços na Abordagem do D.M.2
- Atualização em D.M. e Gravidez
- Principais Abordagens Clínicas e Terapêuticas no Paciente Diabético Idoso
- O Uso da Tecnologia no Manejo das Pessoas com D.M.
- Os Principais Temas em D.M. de Interesse para Clinico geral (SBCM)
- O Olho Além da Retinopatia - Oftalmologia para o Não Especialista
- Work Shop sobre Neuropatia e Pé Diabético
- Tratamento do D.M.2 Baseado na Fisiopatologia
- Nutrição em D.M.
- Fronteiras em Diabetologia
- Tecnologia no Tratamento do D.M. (MEDITRONIC)
- Sexualidade em D.M.
- Recentes Conquistas da Oftalmologia
- Enfermagem em D.M.
- Mecanismos Moleculares de Resistência à Insulinas
- Obesidade e D.M.
- Simpósios Satélites (Eli Lilly e Novo Nordisk)
- Terapia Nutricional Enteral e Parateral no D.M. (GANEP, SBNPE)
- Atividade Física em D.M
- Proibido Feridas
- Farmácia em D.M. (CRF-SP)
- Legislação em D.M.
- Psicologia em D.M.
- Fisioterapia em D.M.
- insulinização no D.M.1 e D.M.2
- Encontro de Ligas de D.M.
- Tecnologia no Tratamento do D.M.
- Encontro OPAS
- Projeto FENAD / WDF- (3º FORUM)

- **Cursos Específicos:** Medicina Molecular, Contagem de Carboidratos, Atividade Física, Jornada de Podologia, Educação em Saúde no D.M., Avançado de Odontologia, D.M. na Veterinária, Curso Básico de D.M.
- **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 – SUA SAÚDE É A NOSSA META – IDF – "Centre of Education"

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. 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 68

A Insulina Degludec é Altamente Eficaz Independente da Duração do Diabetes ou do Índice de Massa Corporal: uma Avaliação Cross-Trial 68

Diferenças na Glicose, Triglicérides, Resistência Insulínica e Supressão do Apetite após Bypass Gástrico em Y de Roux e Gastrectomia em Sleeve na Obesidade Mórbida 69

Terapia de Combinada de Liraglutida e Metformina: Benefícios Clínicos Associados com O Uso Precoce de Liraglutida no Tratamento do Diabetes Tipo 2 e com a Troca de uma Sulfoniluréia por Liraglutida 70

A Associação entre Hipovitaminose D e Síndrome Metabólica Não Depende da Massa de Gordura Corporal 72

A Inter-Relação entre as Taxas de Prevalência do Diabetes e Neoplasias Malignas Avaliada com o Cruzamento de Diferentes Bancos de Dados: um Estudo Retrospectivo 72

Menor Variabilidade da Glicose e Menos Casos de Hipoglicemia, Medidos por Monitoramento Contínuo da Glicose, com a nova Insulina de Longa Ação LY2605541 versus Insulina Glargina 73

Liraglutida em Pacientes Pediátricos com Diabetes Tipo 2: Estudo Sobre Segurança, Tolerabilidade e Farmacocinética/Farmacodinâmica 74

Identificadas duas Enzimas Responsáveis por Ocasionar Sérios Danos Vasculares por Elevados Níveis de Glicose 75

Suplementação de Zinco Melhora o Status Glicêmico em Diabetes Mellitus Tipo 2 com Controle Inadequado 76

Agonista GLP-1 e Insulina em Pacientes Obesos, com Diabetes Tipo 2 Tratados com Insulina: Tratamento Combinado ou Substituição? Benefícios Metabólicos e Sobre o Peso 77

Eficácia e Segurança da Canagliflozina (CANA), um Inibidor do Co-Transportador 2 de Sódio-Glicose (SGLT2), em Indivíduos Idosos com Diabetes Mellitus Tipo 2 78

Zofenopril e Ramipril Associados ao AAS em Pacientes Pós Infarto do Miocárdio, com Disfunção Sistólica Ventricular: uma Análise Retrospectiva em Diabéticos do Estudo SMILE-4 80

Redução da HbA1c e Taxa de Hipoglicemia com Insulina Glargina versus NPH em Pacientes com Diabetes Tipo 2 Nunca Tratados, Estratificados pelo IMC: Análise em Grupo de 6 Ensaios Clínicos 80

A Grelina Atenua a Capacidade Glicose-Dependente do GLP-1 de Aumentar AMPc, Ca2+ Citosólico e Liberação de Insulina em Células Beta de Ilhotas 81

A Insulina Degludec Permite uma Dosagem Diária Flexível para o Tratamento do Diabetes Tipo 1, Oferecendo Controle Glicêmico Equivalente com Menos Hipoglicemia Noturna, se Comparada com a Insulina Glargina, ao Longo de 52 Semanas 82

Eficácia e Segurança do Tratamento com Dapagliflozina, em Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 com Comorbidade Cardiovascular e Hipertensão 83

Controle de Glicose Similar em 52 Semanas com Alogliptina versus Glipizida em Pacientes Idosos, Brandamente Hiperglicêmicos com Diabetes Tipo 2 84

Farmacocinética, Segurança e Tolerabilidade de um Peptídeo C de Longa Duração (CBX129801) em Pacientes com Diabetes Tipo 1 85

Fatores de Risco Relacionados com o Estilo de Vida e Proporção Evitável de Diabetes Auto-Imune em Adultos: 22 Anos de Acompanhamento do Estudo HUNT 86

Eficácia da Dapagliflozina Comparada com Outros Agentes Antidiabéticos Orais Quando Adicionada à Monoterapia com Metformina entre Indivíduos com Diabetes Tipo 2 88

A Ativação do Receptor Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon com Liraglutida Melhora a Potencialização do Hipocampo a Longo Prazo, Mediada pelo Mash1 em Camundongos Obesos Diabéticos (ob/ob) 90

Informes 92

A Descoberta da Presença de Microbiota no Sangue e no Tecido Adiposo Representa uma Oportunidade para o Controle Precoce de Doenças Metabólicas 92

A Plasticidade Epigenética Favorece a Reprogramação das Células Alfa Humanas em Células Beta 92

Regulação FoxO do Metabolismo da Glicose 93

Eliminação de Células Senescentes para Mitigar os Efeitos do Envelhecimento e da Obesidade 94

Gerenciamento do Diabetes Tipo 2: O Posicionamento da ADA/EASD: Uma Nova Abordagem para o Tratamento Individualizado 95

Evidência de Infecção Viral no Pâncreas de Pacientes com Diabetes Tipo 1 96

"A Favor" do Uso Precoce de Insulina no Tratamento do Diabetes Tipo 2 98

27ª Camillio Golgi Lecture: Galectina-3, apenas um Fantoche do Rage? 100

A Recém Identificada Família Inflammasome e seu Papel na Inflamação do Tecido Adiposo e Resistência à Insulina 101

Diabetes, Câncer e Outcomes Relatados por Pacientes 102

Papel do Gene FTO no Controle do Sistema Nervoso Central Sobre o Metabolismo 103

Terapia Celular para Neuropatia Diabética 104

Produtos e Novidades 112

Saúde na Imprensa 114

Pesquisa Questiona Função Protetora de Gordura "boa" 114

Cirurgia Bariátrica em Teste Controla Diabetes em Paciente com Sobrepeso 115

Cientistas Rejuvenescem Ratos Idosos 116

Acordo para Reduzir Sódio em Alimentos Terá Baixo Impacto 117

REFRIGERANTES Níveis de Açúcar Serão Reduzidos 117

Mais Potássio na Dieta Reduz Risco de Derrame 118

"Refris" são Ligados a 180 mil Mortes por Ano 119

Resumos de Trabalhos Temas Livres Aprovados no 17º Congresso 120

Prevalência da Galactosemia Não Clássica em Pacientes Portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2 120

Efeito Hipoglicemiante na Associação de Diabetes Mellitus Galactosemia 120

Ácidos Graxos Ômega-3 Reduz a Carcinogênese de Cólon Induzida por Inflamação e Aumenta a Sinalização Insulínica em Camundongos Obesos 121

Efeito de Sucos Clarificados de Frutas Nativas Brasileiras na Glicemia pós Prandial 121

Conhecer para Prevenir: Atividade Educativa e Avaliação de Risco de Diabetes entre Usuários de Unidades Básicas de Saúde em Ceilândia – DF 122

Promoção da Saúde Através de Campanhas de Detecção de Casos Novos de Diabetes. Bauru/SP 122

Perfil Lipídico de Ratas Prenhes com Diabetes Tipo 1 Tratadas com Quercetina 123

Fluxo Salivar, PH e Concentração de Cálcio e Magnésio na Saliva de Crianças e Adolescentes com Diabetes Melito Tipo 1 124

Construção de um Roteiro para Atendimento do Usuário Diabético e/ou Hipertenso do Programa de Aprimoramento Multiprofissional em Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus da Secretária Municipal da Saúde de Ribeirão Preto-SP 124

Aconselhamento Genético Realizado em 3220 Famílias Portadoras do Diabetes Mellitus Tipo 2, Atendidas na Associação Nacional de Assistência ao Diabético (ANAD) 125

***Artigo Original**: Prevalência da Galactosemia Não Clássica em Pacientes Portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2* 126

Calendário de eventos 2013 132

O Brasil Precisa de Médicos Estrangeiros?

O governo brasileiro resolveu abrir para médicos estrangeiros o exercício da medicina em nosso país. A alegação é de que faltam médicos nos longinquos rincões e nas regiões mais pobres deste imenso país continental.

Seria a falta de visão dos senhores governantes, e seu desconhecimento do exercício da medicina em seu mais amplo espectro, que os está levando a este erro diagnóstico de abrir espaço a médicos estrangeiros, ou existe algo por trás? Ou, será esta alegação uma cortina de fumaça para esconder a real motivação?

É impossível que eles não saibam do gigantesco número de Faculdades de Medicina no país, (por volta de 190) e a quantidade gigantesca de profissionais colocada no mercado de trabalho a cada ano. O que ocorre é que realmente o médico não quer ir para esses rincões longinquos. Então, o que o governo precisaria fazer, é criar reais condições de trabalho e assistência nesses locais para que o médico brasileiro tenha as mínimas condições de exercer sua profissão, uma vez que apenas com caneta e receituário, não é possível que isso ocorra.

Este é uma situação de "deja-vu", de 1970, quando o Cel. Jarbas Passarinho então Ministro da Educação, durante a ditadura militar, disse que resolveria o problema da assistência médica à população, aumentando o número de Faculdades. Outro erro de diagnóstico!

Que médicos virão exercer a profissão no Brasil? Obviamente nenhum dos países de primeiro mundo ou hemisfério norte. O que teremos como concorrentes serão os médicos latino americanos que não tiveram, absolutamente o preparo de nossos médicos, iniciado nos cursos médios e com altíssimo grau de seleção de conhecimentos nos vestibulares. **Isto é um imenso desrespeito aos acadêmicos de medicina e médicos brasileiros.**

Cabe mencionar que milhares de brasileiros que não conseguiram passar nos vestibulares aqui, estão cursando em diversos países latinos, **sendo só na Bolívia 20 mil em cursos extremamente precários, que farão revalidação de seus diplomas no Brasil.**

Outra possibilidade é termos uma grande presença de médicos cubanos e venezuelanos aqui. Cabe lembrar de como foi iniciada a revolução comunista-socialista, exportada de Cuba para Venezuela, que recebeu a alcunha de "bolivariana", como disfarce ao seu real propósito. Os "médicos" de Cuba, iniciaram esse movimento na Venezuela, através do intercâmbio, em que Cuba exportava para a Venezuela, esses "médicos" e em troca recebia o suporte econômico e petróleo da Venezuela. Esses "médicos" foram fazer a catequese e divulgação do movimento comunista, justamente nesses rincões pobres, distantes e abandonados pelo próprio governo, (e não pelos médicos), que lá não encontram nenhum tipo de condição para exercer sua profissão.

É preciso lembrar que a população mais carente e sem cultura é a mais susceptível de ser arregimentada. **Estaremos implantando as células metastáticas do câncer bolivariano no Brasil.**

Espero que este seja um alerta, que sirva de motivação para que os médicos e acadêmicos, de uma forma democrática possam defender seus interesses, seu direito ao exercício do trabalho e a sua profissão.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Fadlo Fraige Filho
Presidente

A Insulina Degludec é Altamente Eficaz Independente da Duração do Diabetes ou do Índice de Massa Corporal: uma Avaliação Cross-Trial

Autores: *L. Blonde1, L. Endahl2, N. Lassota2; 1Ochsner Diabetes Research Unit, New Orleans, USA, 2Novo Nordisk A/S, Søborg, Denmark.*

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

Histórico e objetivos: As metas de tratamento amplamente aceitas na terapia anti-hiperglicêmica incluem a redução dos níveis HbA1c para <6,5% ou <7%. Nem todos os pacientes conseguem atingir essas metas, por diferentes razões. Foi realizada uma avaliação cross-trial para determinar se certas características da linha de base influenciam se um paciente consegue ou não atingir as metas de tratamento com a insulina basal de ultra longa duração, a insulina degludec (IDeg).

Materiais e métodos: Três ensaios de fase 3a, que incluíram pacientes com Diabetes tipo 2 (DM2) que nunca haviam usado insulina antes como também pacientes com Diabetes tipo 1 (DM1) ou 2 (DM2), em tratamento basal-bolus, foram usados para avaliar certas características de linha de base (HbA1c, duração conhecida do Diabetes e IMC) diferenciando dentre toda a população de ensaio tratada com IDeg, e aqueles pacientes tratados com IDeg que atingiram HbA1c ≤6,5% ou <7%. No ensaio A (ensaio 3668), um total de 228 pacientes com DM2, que ainda não tinham sido tratados com insulina ou usavam insulina basal, receberam insulina IDeg uma vez ao dia (OD) por 26 Semanas. No ensaio B (ensaio 3582) e ensaio C (ensaio 3583), 744 e 472 pacientes previamente tratados com insulina, com DM2 ou DM1, respectivamente, receberam IDeg OD por 52 Semanas, associada à insulina Aspart, no horário das refeições.

Resultados: A proporção de pacientes tratados com IDeg que atingiu HbA1c ≤6,5% ou <7% foi de 23% e 41%, respectivamente (ensaio A), 31% e 49%, respectivamente (ensaio B) e 24% e 40%, respectivamente (ensaio C). Os valores médios de linha de base (HbA1c, duração do Diabetes e BMI) variaram em todos os ensaios, refletindo as diferentes populações de pacientes sendo estudadas. Em todos os três ensaios, os pacientes que atingiram HbA1c ≤6,5% ou <7% apresentaram HbA1c menor na linha de base, se comparados com toda a população tratada com IDeg (Tabela 1). Nem a duração conhecida do Diabetes, nem o IMC foram sistematicamente diferentes para os pacientes que obtiveram HbA1c de ≤6,5% ou <7%, se comparados com toda a população.

Conclusão: Essa avaliação dos pacientes com DM1 e DM2 sugere que nem o IMC, nem a duração do Diabetes são fatores que influenciam a habilidade dos pacientes de atingir HbA1c de ≤6,5% ou <7,0% ao iniciar o tratamento com IDeg, uma vez ao dia ou na troca para o IDeg, vindos de outra insulina basal. Como esperado, os indivíduos que atingiram HbA1c de ≤6,5% ou <7% tinham uma HbA1c linha de base menor. Com base nos estudos acima, a probabilidade de um paciente atingir metas HbA1c com uma dose diária de IDeg não é influenciada pela duração do Diabetes ou pelo IMC da linha de base, mas sim pela HbA1c de linha de base. ■

Tabela 1: ***a HbA1c de linha de base, não a duração do Diabetes ou IMC foi associada com os indivíduos que alcançaram as metas de HbA1c em todos os três ensaios aleatórios.***

Grupo de Resposta
HbA1c ≤6,5%HbA1c <7% Todos os Indivíduos

HbA1c (%)			
Ensaio A	7,8	7,9	8,4
Ensaio B	8,0	8,0	8,3
Ensaio C	6,8	7,0	7,7
Duração do Diabetes (anos)			
Ensaio A	9,0	9,9	10,3
Ensaio B	14,0	13,9	13,6
Ensaio C	19,1	19,9	19,1
IMC (kg/m2)			
Ensaio A	28,4	29,0	29,4
Ensaio B	32,9	32,8	32,3
Ensaio C	26,7	26,5	26,3

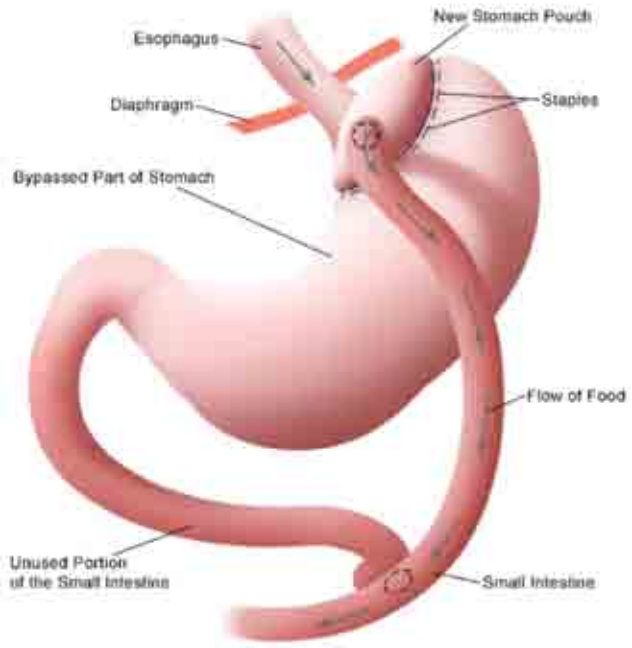
Diferenças na Glicose, Triglicérides, Resistência Insulínica e Supressão do Apetite após Bypass Gástrico em Y de Roux e Gastrectomia em Sleeve na Obesidade Mórbida

Autores: *A. Kokkinos1, K. Alexiadou1, C. Liaskos1, I. Balla1, G. Argyrakopoulou1, T. Angelopoulos1, M. Fasoulaki1, D. Perrea2, A. Alexandrou3, N. Katsilambros1, T. Diamantis3, N. Tentolouris1; 1First Department of Propaedeutic Medicine, 2Laboratory of Experimental Surgery and Surgical Research "NS Christeas", 3First Department of Surgery, Athens University Medical School, Greece.*

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

Histórico e objetivos: A cirurgia bariátrica é, atualmente, o método mais efetivo para a perda de peso na obesidade mórbida, com efeitos, porém, variáveis em termos de metabolismo de lipídeos e glicose. O propósito desse estudo foi o de comparar o impacto dos dois procedimentos bariátricos para os níveis plasmáticos de glicose, triglicérides e insulina, como também resistência insulínica e a percepção subjetiva da fome e da saciedade.

Materiais e métodos: Foram recrutados vinte e três pacientes obesos. Onze deles se submeteram ao Bypass Gástrico em Y de Roux (RYGB, IMC: 48,1±6,0 kg/m2, idade: 38,1±8,0 anos) e 12 se submeteram à gastrectomia em sleeve (SG, IMC: 50,1±7,4 kg/m2, idade: 39.8±7.5 anos, p *versus* RYGB=NS). Os pacientes visitaram nosso departamento no período pré-operatório como também em 3 e 6 meses do pós-operatório. As amostras de sangue foram coletadas depois de um jejum durante toda a noite e a cada 30 minutos depois do consumo de uma refeição teste de 450 kcal (200 ml de sorvete) até 180 minutos pós-prandial. Eles também completaram um questionário escala análoga visual para a classificação subjetiva da fome e saciedade, a cada 30 minutos. Diferenças nos níveis de glicose, triglicérides, insulina, fome e saciedade foram examinadas em termos de área sob a curva dividida pelo tempo (AUC) usando uma regra trapezóide. A resistência insulínica foi estimada com



o índice HOMA-IR (Avaliação Modelo Homeostático-Resistência Insulínica).

Resultados: Pacientes nos dois grupos não apresentaram diferenças pré-cirurgia para quaisquer variáveis e experimentaram significativa (p<0,001) e comparável perda de peso, em 3 e 6 meses de pós-operatório (IMC para RYGB em 6 meses: 35,2±4,9 *versus* SG: 37,2±6,2 kg/m2, p=NS). Foi observada uma redução significativa na resistência Insulínica em 3 (RYGB: p=0,026, SG: p=0,027) e 6 meses (RYGB: p=0,01, SG: p=0,001), glicose em 6 meses (RYGB: p=0,007, SG: p=0,022) e insulina em 3 e 6 meses (p<0,01) nos dois grupos. Ainda, o grupo RYGB demonstrou uma redução significativa nos níveis de triglicérides em 6 meses (p=0,033) e uma redução na percepção da fome em 3 (p=0,016) e 6 meses (p=0,044). Os pacientes nos dois grupos não apresentaram diferenças significativas na percepção de saciedade. Ao comparar os dois procedimentos, foi encontrada uma diferença significativa nas concentrações de triglicérides em 3 (AUC RYGB: 107±26 *versus* SG: 139±26 mg/dl, p=0,013) e 6 meses (AUC RYGB: 86±26 versus SG: 135±33 mg/dl, p=0,002) depois da cirurgia.

Conclusão: Tanto o RYGB como a SG resultam em perda de peso significativa e comparável, como também diminuem os níveis de glicose, insulina e resistência Insulínica. O bypass gástrico favorece uma

resposta triglicérides pós-prandial melhor e uma sensação de fome moderada. ■

Terapia de Combinada de Liraglutida e Metformina: Benefícios Clínicos Associados com O Uso Precoce de Liraglutida no Tratamento do Diabetes Tipo 2 e com a Troca de uma Sulfoniluréia por Liraglutida

Autores: *S.C. Bain1, J. Seufert2, A.B. Thomsen3, S. Furber3, D. D'Alessio4; of Medicine, Abertawe Bro Morgannwg University NHS Trust, Swansea, UK, 2University Hospital of Freiburg, Germany, 3Novo Nordisk A/S, Søborg, Denmark, 4University of Cincinnati, USA.*

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

Histórico e objetivos: Quando o tratamento de primeira linha com metformina (met) torna-se insuficiente para o tratamento do Diabetes tipo 2, não existe consenso em como progredir o tratamento. O objetivo dessa análise *post-hoc* foi o de comparar os benefícios clínicos associados com a adição de liraglutida 1,8 mg no tratamento de pacientes que, anteriormente eram tratados com monoterapia met (grupo met-add-on) *versus* substituição de uma sulfoniluréia (SU) por liraglutida 1,8 mg em pacientes previamente tratados com terapia de combinação met + SU (grupo SU-switch).

Materiais e métodos: Os dados foram obtidos de um grande ensaio clínico (n=988) onde os pacientes receberam monoterapia com met ou met + SU (dose SU de ≤ metade da dose máxima aprovada) e tiveram suas terapias trocadas para met + liraglutida 1,8 mg. A liraglutida foi iniciada com 0,6 mg/dia e incrementada em 0,6 mg/dia semanalmente, até a dose final de 1,8 mg/dia.

Resultados: A duração do Diabetes era significativamente maior nos pacientes do grupo SU-switch, se comparados com o grupo met-add-on (Tabela). Entre os pacientes que completaram 12 Semanas de tratamento com met + liraglutida 1,8 mg, o grupo SU-switch perdeu mais peso, se comparado com o grupo met-add-on. Os pacientes que completaram o estudo, no grupo met-add-on, experimentaram uma redução maior em HbA1c, se comparados com os pacientes no grupo SU-switch.

Conclusão: Ocorreu uma redução maior, em relação ao peso, no grupo SU-switch *versus* grupo met-add-on, provavelmente em razão da interrupção do tratamento com SU. As reduções em HbA1c podem ter sido positivamente influenciadas por uma HbA1c linha de base ligeiramente maior no grupo met-add-on e negativamente influenciada pelo término do tratamento com SU no grupo de troca, embora o último seja um reflexo da prática clínica. Enquanto a liraglutida melhorou o controle glicêmico nos dois subgrupos, esses dados sugerem que o efeito da liraglutida pode depender da duração do Diabetes e dos tratamentos anteriores. Esses fatores devem ser considerados ao se tomar decisões de tratamento e conceber ensaios com liraglutida.

	Grupo Met-add-on (n=532)		Grupo SU-switch (n=285)	
	L. de Base	Mudança da L.B	L. de Base	Mudança da L.B
Idade (anos)	56 (9,8)		58 (9,3)	
Duração do Diabetes (anos)	6,5 (5,4)**		9,0 (6,2)	
HbA1c (%)	8,0 (0,86)		7,7 (0,48)	
Pacientes com HbA1c <7,0% na Semana 12(%)		69,7		44,6
Peso Corporal (kg)	99,4 (21,44)	-3,7 (0,18)*	98,4 (20,03)	-4,4 (0,21)
Glicose plasmática em jejum (mmol/L)	9,8 (2,24)		9,3 (1,84)	-2,2 (0,09)
Pressão Sanguínea Sistólica (mmHg)	134,2 (16,09)	-4.2 (0,79) NS	135,1 (15,65)	-3,7 (0,91)

Os dados são de pacientes que completaram o tratamento de 12 Semanas. Dados de linha de base: mé-

Thioctacid® HR

ácido tióctico

"ESTUDOS CLÍNICOS CONFIRMAM QUE O TRATAMENTO VOLTADO PARA A BASE FISIOPATOLÓGICA É, NA VERDADE, BENÉFICO PARA A PREVENÇÃO E PARA CONTER A PROGRESSÃO DESTA DESORDEM" [1]

1 SINAIS E SINTOMAS

Reduz os **sintomas neuropáticos**[2]

2 DÉFICIT NEUROPÁTICO

Melhora os **déficits neuropáticos**[3]

3 FUNÇÃO DO NERVO

Melhora a **função dos nervos**[3]

4 PATOGÊNESE

Age na **patogênese** da Neuropatia Diabética[4]

Age na **fisiopatologia**[4]
Age nos **sintomas**[2]

Apresentação:
caixa com 30 comprimidos

Posologia:
1 comprimido ao dia

Indicação:
tratamento dos sintomas da polineuropatia diabética periférica

Thioctacid® HR - 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. Yagihashi S. *et al*. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: Correlation with clinical signs and symptoms. Diabetes Research and Clinical Practice 77S (2007) S184–S189. **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. **3.** Ziegler D, Reljanovic M, Mehnert H, Gries FA. a-Lipoic Acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: Current Evicence from Clinical Trials. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999;107:421-430. **4.** Reljanovic 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.

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

2795/2012 Janeiro/2013

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

dia (SD); dados mudança: média (SE) sem imputação para valores faltantes. NS, *p=0,019 e **p<0,0001 versus Met-SU-switch, com base em ANCOVA. ■

A Associação entre Hipovitaminose D e Síndrome Metabólica Não Depende da Massa de Gordura Corporal

Autores: I. Barchetta1, D. Capoccia2, M.G. Baroni3, *M. De Bernardinis1, C. Costantino1, F. Leonetti2, M.G. Cavallo1; 1Dept. Internal Medicine and Medical Specialties, Sapienza University of Rome, 2Dept. of Medical Pathophysiology, Sapienza University of Rome, 3Endocrinology and Metabolism, Department of Medical Sciences, University of Cagliari, Italy.*

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

Histórico e objetivos: A síndrome metabólica (SM) e a hipovitaminose D representam duas das condições mais difundidas em todo o mundo, chegando a proporções pandêmicas nos países industrializados, estando ambas fortemente associadas com a obesidade. O propósito desse estudo foi o de determinar se existe uma associação independente entre baixos níveis de vitamina D3 25(OH) e SM em pacientes obesos.

Materiais e métodos: Para esse propósito, foram recrutados 107 indivíduos obesos, 61 com SM (idade (média±SD): 45,3±13,3, IMC: 43,1±8,3 kg/m2 e 46 sem SM (idade: 41,8±11,5, p=n.s., IMC: 41,6±6,5 kg/m2, p=n.s.) comparáveis em termos de sexo, IMC, circunferência abdominal e massa de gordura corporal, avaliados por bioimpedanciometria. Todos os participantes foram submetidos à uma avaliação completa, incluindo exame físico, dosagens dos níveis de vitamina D3 25(OH). A resistência insulínica foi estimada pelos índices HOMA-IR, ISI e QUICKI.

Resultados: Os níveis em soro de vitamina D3 25(OH) se mostraram significativamente reduzidos em pacientes obesos com SM, se comparados com indivíduos obesos sem SM (14,9±6,2 ng/ml *versus* 18,9±8,2 ng/ml, p<0,007). A análise de regressão multivariada confirmou os baixos níveis de vitamina D3 25(OH) no soro, que foram associados com o diagnóstico de SM em pacientes obesos, independente de sexo, idade, PTH em soro e massa de gordura corporal. Depois de estratificar a população do estudo, de acordo com os níveis de vitamina D3 25(OH), os pacientes com quartil vitamina D mais baixo mostraram um aumento significativo na prevalência de SM, com ou sem um OR de 4,1 (CI 1,2- 13,7, P=0,02), comparados com os pacientes com o quartil mais alto.

Conclusão: Existe uma associação poderosa entre a hipovitaminose D e a SM, em pacientes obesos, independente da massa de gordura corporal e seus correlatos clínicos. Isso indica que a associação entre os baixos níveis no soro de vitamina D3 25(OH) e a SM não é meramente induzida pela deposição de vitamina D no tecido adiposo e reforça a hipótese de que a hipovitaminose D representa um determinante independente crucial de SM. ■

A Inter-Relação entre as Taxas de Prevalência do Diabetes e Neoplasias Malignas Avaliada com o Cruzamento de Diferentes Bancos de Dados: um Estudo Retrospectivo

Autores: *F. Bardelli1, F. Tesi2, R. Anichini2, G. Seghieri2; 1Pharmaceutical Service Dpt., 2Dpt. of Internal Medicine, Pistoia, Italy.*

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

Histórico e objetivos: A relação entre câncer e Diabetes já é conhecida há certo tempo, assim como a tendência crescente da prevalência/incidência das taxas de Diabetes e neoplasias malignas (NM). Com o propósito de obter informações diretas sobre a relação entre as taxas de NM e de Diabetes, em nossa população, utilizamos dados de registros farmacêuticos (PRD) da área de saúde local que cobrem uma população de cerca de 280.000 habitantes.

Materiais e métodos: O PRD contém registros de todos os pacientes aos quais medicamentos antidiabéticos foram receitados (agentes orais e insulina), que são totalmente reembolsados pelo Sistema de Saúde Regional, como também os registros de pacientes que não precisam pagar por assistência mé-

dica porque são afetados por doenças neoplásicas. Consequentemente, o PRD oferece uma boa imagem dos últimos 6 anos, de 2006 a 2011, da inter-relação entre a prevalência do Diabetes e NM.

Resultados: A população cresceu de 279.061 habitantes (134.340 homens e 144.721 mulheres) em 2006 para 293.061 (140.626 homens e 152.435 mulheres) em 2011 e durante esse período observamos um aumento, em paralelo, da taxa de pacientes que foram tratados com medicamentos antidiabéticos, expressa em % da população total, de 4,06% para 4,47% (de 4,23% para 4,48% entre os homens e de 3,90% para 4,18% entre as mulheres). Similarmente, também observamos um incremento progressivo no número de indivíduos isentados do pagamento de assistência médica por sofrerem de doenças neoplásicas, de 2,23% em 2006 para 3,38% em 2011. Dentro do grupo de diabéticos tratados, percebemos um aumento progressivo na prevalência de pacientes com neoplasias, de 508 (4,93%,) em janeiro de 2006 para 868 (6,63%) em dezembro de 2011 e um aumento espetacular na tendência de prevalência de pacientes diabéticos no grupo de pacientes com neoplasias (7,9% em 2006, 8,5% em 2007, 8,8% em 2008, 9,2% em 2009, 9,4% em 2010 e 9,6% em 2011; p=0,0001 para o teste de tendência). Porém, o risco relativo (95%CI) da co-presença de Diabetes e NM permaneceu similar em 2006 e em 2011 - 2,23 (1,13-2,89) em 2006 e 2,06 (1,14-2,92)] em 2011. Durante todo o período a razão M/F foi de >1, entre os diabéticos, enquanto permaneceu persistentemente em <1 entre os pacientes com neoplasias, diabéticos ou não.

Conclusão: De acordo com esse estudo preliminar, que cruzou dados de diferentes bancos de dados PRD, podemos sugerir que: a) tanto a prevalência da doença neoplásicas em pacientes diabéticos como a prevalência do Diabetes em pacientes com neoplasias crescem progressivamente com o tempo, b) a despeito do aumento das taxas de pacientes com Diabetes tratados e de pacientes que não precisam pagar por assistência médica porque sofrem de NM, os riscos relativos de co-presença das duas patologias permanece constante com o tempo, com os pacientes diabéticos apresentando um risco relativo para NM duas vezes maior e c) as mulheres predominam entre os pacientes com neoplasias, fossem afetados ou não por Diabetes. ■

Menor Variabilidade da Glicose e Menos Casos de Hipoglicemia, Medidos por Monitoramento Contínuo da Glicose, com a nova Insulina de Longa Ação LY2605541 versus Insulina Glargina

Autores: E.J. Bastyr1, R.M. Bergenstal2, J. Rosenstock3, *M.J. Prince1, Y. Qu1, S.J. Jacober1;1Eli Lilly and Company, Indianapolis, 2International Diabetes Center at Park Nicollet, Minneapolis, 3Dallas Diabetes and Endocrine Center at Medical City, Dallas, USA.*

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

Histórico e objetivos: O análogo de insulina basal LY2605541 (LY) é uma insulina lispro PEGilada concebida para possuir um grande tamanho hidrodinâmico com o objetivo de retardar a absorção da insulina e reduzir seu clereance, resultando em um tempo de ação prolongado. A variabilidade da glicemia e os casos de hipoglicemia foram avaliados com monitoramento contínuo de glicose (CGM), da glicose intersticial (IG) em um subconjunto de pacientes com Diabetes tipo 2, em um estudo Fase 2, aleatório, aberto, paralelo entre a insulina LY (n=51) e a insulina glargina (GL, n=25).

Materiais e métodos: O CGM foi conduzido em três dias consecutivos (72-84 horas) durante a semana anterior às visitas do estudo, (nas Semanas 0, 6 e 12). IG intra-pacientes e desvios padrão intra e inter dia (SD) durante períodos noturno (24h-06h) e dia (06h-24h) foram calculados para avaliar a variabilidade da glicose. Um episódio de hipoglicemia foi definido como IG 70mg/dL e que se manteve abaixo desse valor por pelo menos 15 minutos (ou 3 pontos de tempo). Todas as comparações estatísticas foram testadas em 2-sided alpha = 0,1.

Resultados: Na Semana 12, os pacientes tratados com LY ficaram por menos tempo com IG abaixo de 70mg/dL, se comparados com os pacientes tratados com GL, durante o período noturno (11 ± 5 versus 38 ± 13 min, p=.024) e durante o período de 24 horas (25 ± 6 versus 83 ± 16 min, p<.001). Um número significativamente menor de pacientes tratados com LY, se comparados com pacientes tratados com GL,

experimentou qualquer tipo de hipoglicemia (50,0% versus 78,3%, p=.036), incluindo hipoglicemia noturna (20,5% *versus* 47,8%, p=.027), com base em CGM. Na Semana 12, os dois tratamentos resultaram em média de valores de glicose semelhantes, como indicado pela área sob a curva IG, durante o período de 24 horas (LY: 11601 mmol/L•min; GL: 11286mmol/L•min). Os pacientes tratados com LY apresentaram glicose SD intra-dia mais baixa, na Semana 12, se comparados com os pacientes tratados com GL, para períodos noturnos (18 ± 1,26 *versus* 24.3 ± 2,88 mg/dL, p=.061) e diurnos (36,5 ± 1,8 *versus* 45,0 ± 3,24 mg/dL, p=.039).

Conclusão: Em conclusão, de acordo com o estudo, o tratamento com LY, se comparado com o tratamento com GL, resulta em: o paciente permanece menos tempo em hipoglicemia, menor número de pacientes que experimentaram hipoglicemia e menor variabilidade dos níveis de glicose intra-dia. ■

Liraglutida em Pacientes Pediátricos com Diabetes Tipo 2: Estudo Sobre Segurança, Tolerabilidade e Farmacocinética/Farmacodinâmica

Autores: *T. Battelino1, D. Klein2, D.J. Chatterjee3, P. Hale3, C.T. Chang3, S. Arslanian4; 1University Medical Center, Ljubljana, Slovenia, 2Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, 3Novo Nordisk Inc, Princeton, 4University of Pittsburgh School of Medicine, USA.*

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

Histórico e objetivos: A prevalência de DM2 está aumentando em adolescentes e a necessidade de outras opções de tratamento é crescente. Nós investigamos a segurança, tolerabilidade, farmacocinética (PK) e farmacodinâmica da liraglutida em adolescentes (10-17 anos de idade) com DM2, em um ensaio aleatório, duplo-cego, placebo controlado.

Materiais e métodos: os pacientes tratados com dieta, exercícios ou metformina foram aleatoriamente distribuídos 2:1 para receber injeções de liraglutida (14) ou placebo (7). Começando com doses de 0,3mg, que subiram semanalmente para 0,6, 0,9, 1,2 e 1,8 mg/dia (ou o equivalente em placebo) por 5 Semanas.

Resultados: Dezenove indivíduos completaram o ensaio. Os grupos foram pareados, na linha de base, com média (SD) de idade de 14,8 (2,2) anos, peso 113,2 (35,6) kg, duração do Diabetes 1,7 (1,4) anos e HbA1c 8,1% (1,2%). Nenhum evento adverso (SAEs), incluindo hipoglicemia grave foi observado; os AEs foram brandos com os pacientes tratados com liraglutida e de brandos a moderados no grupo de pacientes tratados com placebo. Foram mais comuns AEs gastrointestinais transitórios, independentes de dose ou peso corporal, com doses menores de liraglutida (Tabela). Não foram vistas mudanças significativas em outros parâmetros de segurança e tolerabilidade. Não foram relatados casos de pancreatite e os níveis de calcitonina se mantiveram dentro da variação normal em todos os indivíduos e não aumentaram significativamente com liraglutida. Depois da administração de 1,8 mg de liraglutida, *t1/2* médio foi 12 h e CL/F 1.7 L/h, similar às observadas em adultos (*t1/2* = 13 h, CL/F = 1.2 L/h). Depois de 5 Semanas, o declínio em HbA1c foi maior com liraglutida *versus* placebo (-0,86 *versus* 0,04%, *p=0,0007*), enquanto a média de peso corporal permaneceu estável (-0,50 *versus* – 0,54 kg, *p=0,9703).*

Conclusão: A Liraglutida foi bem tolerada no grupo de pacientes pediátricos com DM2, com parâmetros de segurança, tolerabilidade e PK similares aos dos adultos.

Tabela: Resumo de AEs gastrintestinais, episódios hipoglicêmicos com dose de liraglutida e por grupo aleatório e níveis de calcitonina.

Indivíduos	
Distúrbios gastrintestinais (diarréia, náusea e vômitos)	
Eventos hipoglicêmictos (severos, sintomáticos, assintomáticos)	
Níveis calcitonina (pmol/L)	
Homens – linha de base – pós-tratamento	
Mulheres – linha de base – pós-tratamento	

	Lira 0.3mg N(%)E	Lira 0.6mg N(%)E	Lira 0.9mg N(%)E	Lira 1.2mg N(%)E	Lira 1.8mg N(%)E	Total Bra N(%)E	Total Placebo N(%)E
Subjects (in)	14	12	9	9	9	14 (100)	7 (100)
GastroIntestinal	5 (35.7) 9	1 (25.0) 4	1 (11.1) 1	1 (11.1) 1	2 (22.2) 2	8 (57.1) 17	2 (28.6) 7
Disorders*	3 (21.4) 3	1 (25.0) 3	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (11.1) 1	6 (42.9) 7	1 (14.3) 1
Diahears Nausea	3 (21.4) 3	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (11.1) 1	3 (21.4) 4	1 (14.3) 1
Vomiting	1 (0.0) 0	1 (8.3) 3	1 (11.1) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	2 (14.3) 7	2 (28.6) 3
Hypoglycamic Events							
Severe	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
Simpytomatic	1 (7.1) 1	1 (8.3) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (7.1) 2	0 (0.0) 0
Asymptomatic	1 (7.1) 1	3 (25.0) 8	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	3 (21.4) 9	1 (14.3) 1
Calcitonin Levels (pmol/L)**						Mean (SD)	Mean (SD)
Males:							
Baseline						0.60 (0-50)	0.33 (0-12)
Post-treatment						0.55 (0-50)	0.18 (0-11)
Females:							
Baseline						0.13 (0-10)	0.10 (0-0)
Post-treatment						0.17 (0-14)	0.10 (0-0)

N=número de indivíduos, % proporção de indivíduos, E=número de eventos, Lira=liraglutida, SD=padrão
*Números totais incluem 7 classes de eventos; 3 classes com os mais altos números de eventos são apresentadas
** Níveis de calcitonina foram medidos antes do tratamento e depois do final do tratamento para os braços liraglutida total e placebo.
A variação normal de calcitonina (pmol/L): homens (3-18 anos) ≤ 3,51; mulheres (3-18 anos) ≤ 1,46.
Os parâmetros de segurança não foram estatisticamente analisados.

Identificadas duas Enzimas Responsáveis por Ocasionar Sérios Danos Vasculares por Elevados Níveis de Glicose

Pesquisadores da Universidade da Georgia, identificaram duas enzimas que aumentam, quando os níveis de glicose estão elevados e provocam danos vasculares.

Esta descoberta permitirá a busca por novos tratamentos que evitem o aparecimento e desenvolvimento desses problemas e oferecer novos biomarcadores que ajude a identificar com mais certeza pessoas com maior risco de desenvolver pré diabetes ou diabetes.

Fonte: *The University of Georgia http://www.uga.edu/*

A Restituição da Disposição de Glicose com Lixisenatida em Pacientes com Diabetes Tipo 2

Autores: *R.H. Becker1, C. Kapitza2, J. Stechl1, P. Ruus1, J. Msihid3; 1Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Germany, 2Profil Institut fur Stoffwechselforschung GmbH, Neuss, Germany, 3Sanofi, Paris, France.*

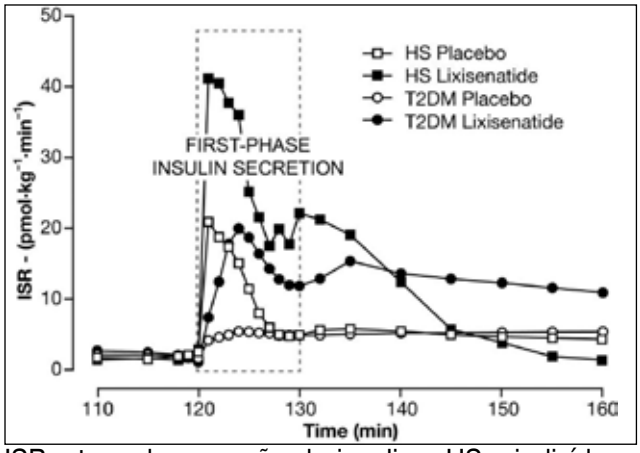
Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

Histórico e objetivos: A restituição da disposição de glicose é um objetivo terapêutico no Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Nós comparamos a secreção de insulina (IS) e a disposição de glicose com lixisenatida (LIXI) no estágio inicial em indivíduos com DM2 e indivíduos sem DM2

Materiais e métodos: Em dois estudos cruzados, de centro único, dois períodos, dois tratamentos, duas sequências, dose única com pacientes saudáveis (14 homens / 6 mulheres, média de idade 36 anos, IMC 25 kg/m2) e pacientes com DM2 (13 homens / 9 mulheres, média de idade 55 anos, IMC 30 kg/m2) que receberam LIXI 20 μg subcutânea ou placebo (PBO), 2 horas antes de dose intravenosa de glicose (IVG; 0,3 g/kg por 30 segundos). A Integração de taxa IS (ISR) por deconvolução de peptídeo C foi usada para determinar secreção de insulina fase 1 (ISR-AUC0--10min) e fase 2 (ISR-AUC10-120min). As curvas de tempo-concentração de insulina, peptídeo C e glucagon e taxa de disposição de glicose (Kglu) foram determinados para 2 horas.

Resultados: LIXI melhorou a secreção de insulina na fase 1 do DM2, comparada ao PBO, em pacientes saudáveis, enquanto a secreção de insulina fase 2 foi maior e mais elevada para >2 horas em indivíduos com DM2, tanto no grupo PBO, como no grupo LIXI (Figura). A insulina e peptídeo C foram correspondentemente mais elevados. O Kglu foi acelerado em duas vezes com a LIXI, mas não se recuperou totalmente para os valores encontrados em indivíduos saudáveis. Quando os níveis de insulina se alteraram, os níveis de glucagon seguiram o caminho inverso e a glicose voltou aos níveis normais.

Conclusão: Uma única dose de LIXI 20 μg restaurou quantitativamente a liberação de insulina primeira fase para IVG em pacientes com DM2, aumentou a secreção de insulina segunda fase e elevou a disposição de glicose em direção a níveis normais, sem prejudicar a contra-regulação por glucagon.



ISR= taxa de secreção de insulina; HS= indivíduos saudáveis; DM2= Diabetes Mellitus Tipo 2. ■

Suplementação de Zinco Melhora o Status Glicêmico em Diabetes Mellitus Tipo 2 com Controle Inadequado

Autores: *H.A. Begum, T. Parveen, T. Ara, M.O. Faruque, Q. Nahar; BIRDEM, Dhaka, Bangladesh.*

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

Histórico e objetivos: O Diabetes Mellitus Tipo 2 é uma doença progressiva, crônica, que causa morbidade considerável e mortalidade prematura. O Zinco (Zn) é um mineral essencial, necessário para diversas funções celulares. Seu metabolismo anormal está relacionado com certas desordens tais como as complicações do Diabetes. Em Bangladesh foram feitos alguns poucos estudos, com resultados contraditórios sobre os efeitos do zinco no Diabetes. O objetivo desse estudo é o de avaliar o efeito do zinco no controle glicêmico de indivíduos com Diabetes Mellitus Tipo 2.

Materiais e métodos: Nesse ensaio clínico, 89 pacientes diabéticos (tipo 2) foram divididos em dois grupos, aleatoriamente. Um deles recebeu um table-

te de zinco 20mg/dia e o outro não recebeu suplemento de zinco. Foram verificados, antes e depois das quatro Semanas: o índice de massa corporal (IMC), pressão arterial (PA), glicemia em jejum (GJ), glicemia pós-prandial de 2 horas (GPP) , triglicérides sérico (TG), colesterol sérico (CT), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL)no soro.

Resultados: Durante as quatro Semanas de acompanhamento, a Média ± Valor SD de idade (anos), circunferência da cintura (polegada), circunferência do quadril (polegada), IMC (kg/m2), PAS (mmHg) e PAD (mmHg) foram de 52±7,5, 35,6±5,9, 40±5,6, 26,6±5,3, 129±15, 84±10,5 no grupo que recebeu suplemento de zinco e os valores do grupo que não recebeu suplemento foram 50±7,6, 35,4±5,6, 39,6±4,7, 24,6±3,6,131±16,5,85±10,3 respectivamente. Média ± Valor SD de idade, circunferência da cintura (polegada), circunferência do quadril (polegada), IMC, PAS e PAD não foram diferentes entre os grupos recebendo e não recebendo suplemento de zinco. A Média ± Valor SD de HbA1C (%), LDL sérico (mg/dl), HDL sérico (mg/dl) e creatinina sérica (mg/dl) foi de 9,4±1,95,128±39, 42±10,5, 1,14±0,4 no grupo que recebeu o suplemento de zinco e os valores do grupo que não tomou zinco foram de 8,22±1,3,130±32,1, 47,4±9,9,1,04±0,5, respectivamente. O perfil de lípides no soro foi similar entre o grupo que recebeu o suplemento de zinco e o grupo que não recebeu o suplemento. Tanto a glicemia em jejum (dia 0, 12,7±3,2 *versus* dia 30, 10±2,8) como a glicemia após café da manhã (dia 0, 16±4,2 *versus* Dia 30, 10,2±6) em indivíduos com níveis de triglicérides (TG) sérico normais (<150 mg/ dl) diminuíram significativamente (P<0.01) no grupo que recebeu o suplemento de zinco, depois de 4 Semanas, enquanto apenas a glicemia depois do café da manhã diminuiu significativamente nos indivíduos com valores TG anormais (> 150 mg/dl). Não foi vista tendência de diminuição nos indivíduos que não receberam suplementação de zinco. Tanto os níveis de glicemia em jejum como depois do café da manhã, em indivíduos do grupo com níveis normais (Colesterol sérico <200 mg/dl, Jejum 13.2±3 *versus* 10,4±2,7; GPP 17±4 *versus* 9,4±6,4) e do grupo hiper-colesterol (Colesterol sérico >200 mg/dl Jejum 11,8±3 *versus* 9,4±2,5; GPP 16±4,3 *versus* 10±5,4) experimentaram diminuição significativa, no grupo suplementado com zinco, depois de quatro Semanas, se comparado com nenhuma tendência de diminuição vista em indivíduos que não receberam suplementação de zinco. Tanto os níveis séricos de glicose em jejum como depois do café da manhã em indivíduos com níveis de circunferência de cintura normal (Jejum 13,4±3 *versus* 10,4±2,4; GPP 17,7±4,4 versus 12,5±3) e maior, foram significativamente diminuídos no grupo recebendo zinco (Jejum 12,5 ±3 *versus* 10,0 ±3,0; GPP 16,2±4,0 *versus* 8,3±4,0) depois de quatro Semanas de suplementação enquanto não foi encontrada qualquer tendência de diminuição em indivíduos sem suplementação de zinco.

Conclusão: Nossos resultados indicam que a suplementação com zinco é significativa para melhorar o controle glicêmico em jejum e pós-prandial, em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 com níveis TG sérico normal. ■

Agonista GLP-1 e Insulina em Pacientes Obesos, com Diabetes Tipo 2 Tratados com Insulina: Tratamento Combinado ou Substituição? Benefícios Metabólicos e Sobre o Peso

Autores: F. Bertoin, A. Paoli, D. Ancelle, B. Decoudier, M. Francois, C. Lukas-Croisier, E. Bertin, M. Crouzet, P. Moysset, A.-C. Hécart, D. Malgrange, B. Delemer; Reims University Hospital, France.

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

Histórico: Os agonistas GLP-1 têm efeitos pleiotrópicos. Eles, particularmente, aumentam a saciedade e diminuem a secreção de glucagon, o que pode ser interessante para pacientes com Diabetes tipo 2, tratados com insulina e, muito mais, quando tais pacientes são obesos.

Objetivos: Avaliação e comparação do peso e benefícios metabólicos foram obtidos com duas estratégias terapêuticas diferentes: Insulina em combinação com agonista GLP-1 ou mudança de insulina para agonista GLP-1 (para respeitar a licença do produto na França).

Materiais e métodos: Um estudo monocêntrico francês, entre 2008 e 2010, com um grupo de 148 pacientes diabéticos (DM2) tratados com insulina.

Resultados: 101 pacientes receberam a associação (grupo 1); 47 pacientes fizeram a troca (grupo 2). As características de linha de base foram similares para os dois grupos, exceto a dose diária de insulina, que era significativamente menor no grupo 2 (0,97 *versus* 0,66 unidades/dia). Média de idade: 59,3 *versus* 57,8 anos; média IMC: 38,9 *versus* 39,3 kg/m2; duração do Diabetes: 19,2 *versus* 16,3 anos; a insulina foi iniciada depois de uma evolução de 10 anos; média HbA1c: 8,6%. A adição de agonistas GLP-1 à insulina permitiu uma diminuição da HbA1c de cerca de -0,84 % em 6 meses e de cerca de - 0,34% depois de um ano, perda de peso de 5 Kg, uma redução de 9% da dose de insulina basal e a retirada da dose de insulina rápida em 30% dos casos. A substituição de insulina pelo agonista do GLP-1 ofereceu um benefício maior em termos de peso (p=0,007), mas sem qualquer vantagem glicêmica, que piorou em 45% (21/47) dos pacientes. Nenhum resultado, depois de 6 meses de tratamento, previu a ausência de respostas subsequentes, que levaria à descontinuação do tratamento com agonista GLP-1.

Conclusão: A adição de análogos GLP-1 e a manutenção da insulina parece ser a estratégia mais segura. A associação resulta em satisfatória perda de peso e uma leve melhora nos níveis de HbA1c e uma redução da dose de insulina diária global. ■

Eficácia e Segurança da Canagliflozina (CANA), um Inibidor do Co-Transportador 2 de Sódio-Glicose (SGLT2), em Indivíduos Idosos com Diabetes Mellitus Tipo 2

Autores: *B. Bode1, K. Stenlöf2, D. Sullivan3, A. Fung3, K. Usiskin3, G. Meininger3; 1Atlanta Diabetes Associates, Atlanta, USA, 2Clinical Trial Center, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden, 3Janssen Research & Development, L.L.C., Raritan, USA.*

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

Histórico e objetivos: A eficácia e segurança da CANA, um inibidor do SGLT2, foram avaliadas num estudo Fase 3, aleatório, duplo cego, (PBO)-controlado, em pacientes idosos com DM2, inadequadamente controlados com agentes anti-hiperglicêmicos (AHAs).

Materiais e métodos: Indivíduos, com idades entre 55 e 80 anos, com DM2 (N = 714) inadequadamente controlados por um regime AHA estável, receberam CANA 100 ou 300 mg ou PBO, diariamente. Os endpoints de eficácia foram avaliados na Semana 26 e a segurança foi avaliada por relatos de eventos adversos (AE). As mudanças nos biomarcadores ósseos e densidade óssea foram avaliadas (avaliada por DXA em 4 lugares: região lombar da coluna, quadril total, colo femoral e antebraço distal).

Resultados: as características médias da linha de base foram similares em todos os grupos (idade, 63,6 anos; HbA1c, 7,7%; peso corporal, 89,5 kg). O histórico AHAs incluiu metformina (85,3%), sulfoniluréias (48,7%) e insulina (32,7%), com 76% dos pacientes em ≥2 classes de AHAs na linha de base. Como mostrado na Tabela, a CANA 100 e 300 mg apresentou reduções significativas em termos de HbA1c e melhorias na glicose plasmática em jejum, na Semana 26, comparada com PBO (P <0,001 para todos). As duas doses de CANA reduziram significativamente o peso corporal e melhoraram a pressão sanguínea sistólica (BP) e colesterol lipoproteína de alta densidade (HDL-C) (P <0,001 para todos), com pequenos aumentos observados em colesterol lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), comparado com PBO. A

incidência geral de AEs foi similar com CANA 100 e 300 mg e PBO (71,8% e 78,0% versus 73,4%). Taxas de AEs sérios (4,1% e 3,4% *versus* 5,1%) e suspensão de tratamento associada com AE (2,1% e 7,2% *versus* 4,2%) foram baixas em todos os grupos. Se comparados com PBO, CANA 100 e 300 mg apresentaram taxas mais altas de infecções genitais superficiais por fungos (mulheres, 18,8% e 17,8% *versus* 4,3%; homens, 3,2% e 6,2% *versus* 0%), infecções do trato urinário (5,8% e 8,1% *versus* 5,1%), e AEs relacionados com diurese osmótica (<6% por AE específico). As taxas de hipoglicemia (≤3,9 mmol/L) foram modestamente mais altas com CANA 100 e 300 mg, do que com PBO, em indivíduos tratados com AHA que se associam com hipoglicemia (43,1% e 47,4% *versus* 37,7%), como também os tratados com AHAs não associados com hipoglicemia (6,7% e 4,8% *versus* 3,2%). A CANA 100 e 300 mg apresentaram pequenas elevações (16,2% e 23,9% [PBO-subtraído]) em telo-peptídeo beta-carboxi tipo 1 colágeno sérico (beta-CTx), um marcador de reabsorção óssea e pequenas reduções (-5,5% e -6,8% [PBO- subtraído]) em pró-peptídeo de colágeno tipo 1 (P1NP), um marcador de formação óssea. Não ocorreu mudança discernível na densidade óssea da coluna, quadril ou antebraço distal.

Conclusão: CANA 100 e 300 mg melhoraram o controle glicêmico, reduziram o peso corporal e a BP sistólica e foram bem toleradas por indivíduos idosos com DM2, inadequadamente controlados com uma variedade de AHAs, sem nenhuma mudança discernível em termos de densidade óssea cortical ou trabecular.

Tabela: Resumo dos Endpoints de Eficácia na Semana 26 (LOCF)

Parameter, mean (SE)[a.b]	CANA 100mg (N = 241)	CANA 300mg (N = 236)	PBO (N = 237)
HbA1c change, %	- 0.60 (0.06)	-0.73 (0.06)	0.03 (0.06)
Difference vs PBO	- 0.57 (0.07)	-0.70 (0.07)[c]	
FPG, charge, mmol/L	- 1.0 (0.2)	-1.1 (0.2)	0.4 (0.2)
Difference vs PBO	- 1.4 (0.2)[c]	-1.5 (0.2)[c]	
Body weight % charge	- 2.4 (0.3)	- 3.1 (0.3)	-0.1 (0.3)
Difference vs PBO	- 2.3 (0.3)[c]	- 3.0 (0.3)	
Systolic BP charge, mmHg	- 3.5 (1.0)	- 6.8 (1.1)	1.1 (1.0)
Difference vs PBO	- 4.6 (1.1)[c]	- 7.9 (1.1)[c]	
Diastolic BP charge, mmHg	- 1.6 (0.6)	-3.2 (0.6)	0.1 (0.6)
Difference vs PBO	- 1.6 (0.6)	-3.2 (0.7)	
Triglycerides % charge	2.8 (3.3)	8.4 (3.4)	7.6 (3.4)
Difference vs PBO	- 4.8 (3.7)	0.7 (3.7	
LDL-C % charge	14.2 (3.2)	14.5 (3.3)	6.7 (3.3)
Difference vs PBO	7.5 (3.6)	7.8 (3.6)	
HDL/HDL-C %charge	6.8 (1.2)	6.2 (1.2)	1.5 (1.2)
Difference vs PBO	5.3 (1.4)[c]	4.7 (1.4)[c]	
LDL-C/HDL-C % charge	8.7 (3.4)	11.5 (3.4)	5.6 (3.5)
Difference vs PBO	3.1 (3.8)	5.9 (3.8)	

LOCF, última observação feita; SE, erro padrão; ANCOVA, análise da co-variância; NS, não significativo. Mudança média mínimos quadrados (SE), da linha de base, usando ANCOVA; Valores P são relatados apenas para comparações pré-especificadas. ■

Zofenopril e Ramipril Associados ao AAS em Pacientes Pós Infarto do Miocárdio, com Disfunção Sistólica Ventricular: uma Análise Retrospectiva em Diabéticos do Estudo SMILE-4

Autores: *C. Borghi, E. Ambrosioni; Internal Medicine, Policlinico S. Orsola, Bologna, Italy.*

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

Histórico e objetivos: A combinação de inibidor da enzima conversora de angiotensina-(IECA) e ácido acetilsalicílico (AAS) é uma opção comum em pacientes com insuficiência cardíaca e doença cardíaca isquêmica. Porém, a interação farmacológica bem conhecida entre o IECA e o AAS pode ser responsável pela redução de um efeito positivo do IECA em prognóstico cardiovascular. No Estudo SMILE- 4 demonstramos um impacto mais favorável do zofenopril + AAS, se comparado com ramipril + AAS, em um ano depois da ocorrência de eventos cardiovasculares importantes, em pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio (IAM) complicado por disfunção ventricular esquerda (DVE). O objetivo do estudo foi o de comparar a eficácia do zofenopril e do ramipril, em combinação com AAS, em um subgrupo de pacientes do estudo SMILE-4, com ou sem histórico de Diabetes Mellitus, no momento da inscrição no estudo.

Materiais e métodos: O Estudo SMILE-4 foi um estudo de Fase IIIb, aleatório, duplo cego, multicêntrico, europeu que comparou a segurança e eficácia do zofenopril 60 mg/dia e o ramipril 10 mg/dia associados ao AAS 100 mg/dia, em pacientes com DVE (sinais clínicos de insuficiência cardíaca ou fração ejeção ventricular esquerda ou FEVE <45%) depois de um IAM. O endpoint primário do estudo foi a ocorrência combinada de morte ou hospitalização por causas cardiovasculares em 1 ano. Informações sobre o Diabetes, na linha de base, estavam disponíveis em 693 dos 716 indivíduos da população intention-to-treat.

Resultados: Na população do estudo principal, o endpoint primário foi significativamente reduzido pelo zofenopril *versus* ramipril (razão disparidades, OR e 95% intervalo de confiança, CI: 0,70, 0,51-0,96; p=0,028). No geral, 131 (18,9%) pacientes apresentavam Diabetes Mellitus com e 562 (81,0%) não. A taxa de eventos cardiovasculares maiores foi ligeiramente, mas não significativamente, mais baixa com o zofenopril, se comparado com o ramipril, em diabéticos (30,9% *versus* 41,3%; OR: 0,64, 0,31-1,30; p=0,216). No grupo de pacientes sem Diabetes, a redução do risco foi quase significativamente a favor de zofenopril (27,9% *versus* 34,9% ramipril; OR: 0,72, 0,50-1,03; p=0,072). A redução no risco de eventos cardiovasculares maiores foi similar em pacientes com e sem Diabetes (p=0,925).

Conclusão: Essa análise retrospectiva do Estudo SMILE-4 confirmou a boa eficácia do zofenopril associado ao AAS na prevenção de resultados cardiovasculares de longo termo, também no subgrupo dos pacientes com Diabetes Mellitus. ■

Redução da HbA1c e Taxa de Hipoglicemia com Insulina Glargina versus NPH em Pacientes com Diabetes Tipo 2 Nunca Tratados, Estratificados pelo IMC: Análise em Grupo de 6 Ensaios Clínicos

Autores: *G.B. Bolli1, F. Porcellati1, J. Lin2, A. Cali3, E. Wang4, M.-P. Dain3, P. Lucidi1, C.G. Fanelli1; 1University of Perugia, Italy, 2Novosys Health, Flemington, USA, 3Sanofi, Paris, France, 4Sanofi, Bridgewater, USA.*

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

Histórico e objetivos: A insulina glargina é tão eficaz quanto a insulina NPH, mas está associada com incidência mais baixa de hipoglicemia. Os objetivos dessa análise conjunta eram de comparar a eficácia e segurança das insulinas glargina e NPH, em pacientes com Diabetes tipo 2 (DM2), nunca tratados. A análise adicional foi conduzida para determinar a redução em HbA1c e incidência de hipoglicemia grave e hipoglicemia noturna grave, baseada na estratificação pelo IMC (< 30 kg/m2 e ≥ 30 kg/m2) para pacientes usando insulina glargina ou NPH.

Body Mass Index						
	<30 kg/m²	≥30 kg/m²	Overall			
	Glargine	NPH	Glargine	NPH	Glargine	NPH
ΔHbA$_{1c}$ Mean (SD) %	-1.3 (1.2)[a]	-1.1 (1.2)	-1.4 (1.2)[d]	1.5 (1.1)	-1.3 (1.2)[e]	-1.3 (1.2)
Severe hypoglycaemia %	2.2[b]	3.9	-1.4[d]	-1.9	2.0[b]	3.2
Severe nocturnal hypoglycaemia %	1.0	2.4	0.2[e]	1.7	0.7[f]	2.1

[a]*P* = 0.008: [b]*P* = 0.04: [c]*P* = 0.03: [d]*P* = NS: [e]*P* = 0.02: [f]*P* = 0.002 v_5 NPH

Materiais e métodos: As populações intent-to-treat foram reunidas a partir de 6 ensaios clínicos aleatórios, com indivíduos com DM2, iniciando o tratamento com insulina, por 24 até 36 Semanas. A HbA1c e IMC foram medidos na linha de base e no endpoint. Os episódios de hipoglicemia grave e hipoglicemia noturna grave foram registrados.

Resultados: Um total de 2.600 indivíduos receberam insulina glargina (n = 1.385) ou insulina NPH (n = 1.215). Não foram vistas diferenças nas características de linha de base entre os grupos, 35% *versus* 34% tinham IMC ≥ 30 kg/m2 nos grupos glargina e NPH, respectivamente. No endpoint, na análise geral, os níveis de HbA1c caíram em média (SD) de 9,0 (1,0) % em ambos para 7,6 (1,2) % no grupo glargina e 7,7 (1,2) % no grupo NPH. A mudança da linha de base foi similar para os dois grupos (-1,3 [1,2] %). Em pacientes com IMC < 30 kg/m2, o uso da insulina glargina foi associado com uma redução significativa de HbA1c, se comparada com a insulina NPH (-1,29 *versus* – 1,14%, P = 0,008). A redução em HbA1c foi similar para os dois tratamentos em pacientes com IMC ≥ 30 kg/m2. Poucos indivíduos no grupo glargina, se comparado com o grupo NPH, experimentaram hipoglicemia grave, no geral e no subgrupo IMC < 30 kg/m2 (Geral: 2,0% *versus* 3,2%; P = 0,04; IMC < 30 kg/m2: 2,2% *versus* 3,9%, P = 0,04, respectivamente). O tratamento com glargina foi associado com uma incidência menor de hipoglicemia noturna grave, se comparado com o tratamento com NPH, no geral, e em 2 subgrupos IMC (Geral: 0,7% *versus* 2,1%; P = 0,002; IMC < 30 kg/m2: 1,0% *versus* 2,4%, P =0,02; IMC ≥ 30 kg/m2: 0,2% *versus* 1,7%, P = 0,01, respectivamente).

Conclusão: Essa análise combinada mostra que em pacientes com IMC < 30 kg/m2, a glargina é mais eficaz e apresenta menos hipoglicemia grave, se comparada com a NPH. A incidência de hipoglicemia noturna grave foi menor no grupo glargina, se comparado com o grupo NPH, independente da IMC. ■

A Grelina Atenua a Capacidade Glicose-Dependente do GLP-1 de Aumentar AMPc, Ca2+ Citosólico e Liberação de Insulina em Células Beta de Ilhotas

Autores: *B. Damdindorj1, K. Dezaki1, T. Kurashina1, R. Rita1, M. Kakei2, T. Yada1; 1Division of Integrative Physiology, Department of Physiology, Jichi Medical University, Tochigi, 2First Department of Medicine, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan.*

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

Histórico e objetivos: A grelina é um hormônio gástrico e seu receptor, o receptor secretagogo de hormônio de crescimento (GHS-R), como também a O-acyltransferasa grelina (GOAT), uma enzima que acilata o terceiro resíduo serina da grelina, são todos expressos nas ilhotas pancreáticas. A administração de antagonistas GHS-R e inibidores GOAT melhora as respostas da insulina plasmática e diminui as concentrações de glicose durante os testes de tolerância à glicose, indicando que a grelina é um hormônio fisiológico insulino-estático. Nós já relatamos que a grelina estimula a pertussis toxina-sensível Gαi2, um subtipo inibitório das proteínas GTP-ligantes e atenua a sinalização AMPc e, portanto, inibe as elevações glicose-induzidas da concentração citosólica de Ca2+ ([Ca2+]i) e liberação de insulina das células β das ilhotas. Esse estudo tem como objetivo esclarecer se a grelina exógena contrabalança e bloqueia a grelina endógena intensificando os efeitos do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), um hormônio incretina fisiológico, na sinalização da liberação da insulina, AMPc e [Ca2+]i em células β de ilhotas de camundongos.

Materiais e métodos: As Ilhotas de Langerhans foram isoladas por digestão por colagenase de ca-

mundongos Wistar machos. Foram dosadas a liberação de insulina e a produção AMPc em ilhotas isoladas, sob incubação estática, e células β únicas por microfluorometria fura-2.

Resultados: Em ilhotas isoladas de camundongos, sob incubação estática, a liberação de insulina glicose-induzida (8,3 mM) foi potencializada em 10nM por GLP-1 e essa potencialização foi suprimida pela grelina em 10 nM. A produção AMPc glicose-induzida (8.3mM), nas ilhotas, foi melhorada com o GLP-1 e essa melhora foi bloqueada pela grelina. Na presença de 8,3 mM de glicose, o GLP-1 e o ativador adenilato ciclase forskolin evocaram um aumento de [Ca2+]i em células β únicas e foram significativamente atenuados pela grelina. O bloqueio da ação da grelina ilhota-derivada por [D-lys3]-GHRP-6, um antagonista GHS-R, melhorou a liberação de insulina glicose-induzida, produção AMPc e elevações de [Ca2+]i em ilhotas isoladas, indicando a ação endógena insulinostática da grelina ilhota-derivada. Ainda, [D-lys3]-GHRP-6 marcadamente elevou a liberação de insulina GLP-1 induzida, produção AMPc e elevação de [Ca2+]i em ilhotas isoladas.

Conclusão: Os resultados indicam que tanto a grelina exógena como a endógena potencialmente atenuam as ações insulinotrópicas glicose-dependentes do GLP-1, pela supressão de sinalização [Ca2+]i AMPc-mediada nas células β das ilhotas enquanto o antagonista receptor potencializa a liberação de insulina GLP-1-induzida, elevando a geração AMPc e elevação de [Ca2+]i. Esses achados indicam que a interação entre a grelina e o GLP-1 exerce um papel importante na regulação fisiológica da liberação de insulina glicose-induzida, nas células β das ilhotas e sugerem que o antagonismo da grelina oferece uma nova estratégia para o tratamento do Diabetes tipo 2 com alterações da liberação de insulina. ■

A Insulina Degludec Permite uma Dosagem Diária Flexível para o Tratamento do Diabetes Tipo 1, Oferecendo Controle Glicêmico Equivalente com Menos Hipoglicemia Noturna, se Comparada com a Insulina Glargina, ao Longo de 52 Semanas

Autores: *J.G. Cooper1, C. Mathieu2, P. Hollander3, B. Miranda-Palma4, E. Franek5, S. Bain6, J. Larsen7, S.C. Tamer7, D.L. Russell-Jones8; 1Department of Medicine, Stavanger University Hospital, Stavanger, Norway, 2UZ Gasthuisberg, KU Leuven, Belgium, 3Baylor University Medical Center, Dallas, USA, 4University of Miami, Miller School of Medicine, Miami, USA, 5Central Clinical Hospital MSWiA, Warsaw, Poland, 6Abertawe Bro Morgannwg University NHS Trust, Singleton Hospital, Swansea, UK, 7Novo Nordisk, Søborg, Denmark, 8Royal Surrey County Hospital & University of Surrey, Guildford, UK.*

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

Histórico e objetivos: As atuais preparações de insulina basal devem ser injetadas sempre no mesmo horário, todos os dias, para assegurar um controle glicêmico estável, particularmente em pacientes com Diabetes tipo 1. A insulina degludec (IDeg) é uma insulina basal de ação ultra longa que forma multi-hexâmeros solúveis, injetados s.c., resultando em um efeito glicose-redutor estável e contínuo. Esse perfil permite intervalos mais flexíveis entre as doses diárias. O objetivo desse estudo foi o de investigar se a dosagem flexível de IDeg oferece eficácia e segurança comparável à insulina glargina (IGlar) aplicada na mesma hora, todos os dias.

Materiais e métodos: Esse ensaio 26 + 26 Semanas (período principal + período de extensão), aberto, treat-to-target, em pacientes com Diabetes tipo 1 (n=493), que comparou IDeg uma vez ao dia (OD) (com a refeição noturna) ou IGlar (no mesmo horário, todos os dias) com um regime IDeg flexível (IDeg Flex), cada um em combinação com insulina aspart na hora da refeição. Nas primeiras 26 Semanas, os pacientes IDeg Flex precisaram alternar a administração diária da insulina entre manhã e noite, assim criando intervalos de, no mínimo, 8 horas e de, no máximo, 40 horas entre as doses. Para o período de

extensão de 26 Semanas, os pacientes tomando IDeg OD e IDeg Flex foram alocados para IDeg Free Flex (IDeg FF; n=329), que permitiu aplicação da insulina em qualquer hora do dia, com intervalos das doses entre 8 e 40 horas e comparado com IGlar (n=164), que continuou de acordo com a etiqueta. Aqui relatamos os dados para IDeg FF e IGlar na Semana 52.

Resultados: As características de média de linha de base foram comparáveis entre os grupos (média de idade de 43,7 anos, duração do Diabetes 18,5 anos, HbA1c 7,7% e glicose plasmática em jejum [FPG] 9,8 mmol/L). Na Semana 52, a IDeg FF e IGlar, reduziram HbA1c de linha de base em 0,13 e 0,21% pontos (diferença de tratamento estimada [ETD] IDeg FF-IGlar: 0,07% [95% CI: -0,05; 0,19]). As reduções FPG foram significativamente maiores com IDeg FF *versus* IGlar (ETD IDeg FF-IGlar: -1,07mmol/L [95% CI: -1,82; -0,32]). As taxas gerais de hipoglicemia (PG <3.1mmol/L ou hipoglicemia severa demandando assistência) foram similares (68.1 *versus* 63.4 eventos/paciente-ano para IDeg FF e IGlar, respectivamente; razão da taxa estimada (ERR) IDeg FF:IGlar 1,09 [95% CI: 0,91; 1,29]). A hipoglicemia noturna foi significativamente 25% menor para IDeg FF *versus* IGlar (ERR: 0,75 [95% CI: 0,58; 0,97]) e hipoglicemia severa foi 26% menor (ERR: 0,74 [95% CI: 0,38; 1,42]). As taxas de eventos adversos foram baixas nos dois grupos. As doses de insulina basal não diferiram; 0,40 (IDeg FF) e 0,42 (IGlar) U/kg na Semana 52.

Conclusão: Esse estudo demonstra que a insulina IDeg pode ser administrada, convenientemente, a qualquer hora do dia, com controle glicêmico similar e menos hipoglicemia noturna, se comparada com IGlar padrão uma vez ao dia, no mesmo horário, durante as 52 Semanas, em pacientes com Diabetes tipo 1. Um regime com doses mais flexíveis pode facilitar a incorporação, pelos pacientes, da administração da insulina de acordo com as mudanças em suas rotinas diárias, o que pode melhorar a adesão do paciente ao tratamento. ■

Eficácia e Segurança do Tratamento com Dapagliflozina, em Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 com Comorbidade Cardiovascular e Hipertensão

Autores: *W. Cefalu1, L. Leiter2, T. DeBruin3, I. Gause-Nilsson4, J. Sugg3, S. Parikh3;1University of Louisiana, Baton Rouge, USA, 2University of Toronto, Canada, 3AstraZeneca, Wilmington, USA, 4AstraZeneca, Mölndal, Sweden.*

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

Histórico e objetivos: A Dapagliflozina (DAPA) é um inibidor do SGLT2 seletivo, um agente glicurético que reduz a hiperglicemia independente da secreção ou ação de insulina (INS). O mecanismo de ação e o perfil clínico da DAPA sugere que ela pode beneficiar pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) avançada e com comorbidades cardiovasculares . Este é o primeiro de dois estudos que avaliaram a DAPA nessa população. Os pacientes inscritos tinham HbA1c ≥7,0%-≤10,0%, doença cardiovascular (DCV) documentada e histórico de hipertensão (HAS).

	PBO N=459	DAPA 10 mg N=455
HbA1c, %a	0,08 (0,04)	–0,38 (0,04)*
Endpoint composto com 3-itens,% b	0,9%	11,7%*
PAS, 8 Semanas, mmHg a	–0,99 (0,67)	–2,96 (0,68)†
PAS, 24 Semanas, mmHg a	–1,03 (0,69)	–2,99 (0,70)†
P, % mudança a	–0,30 (0,16)	–2,56 (0,16)*
aData são média ajustada de mudança da LB (SE), última observação feita. bData são proporção ajustada, última observação feita. *P<0,0001; †P<0,02		

Materiais e Métodos: Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente (N=922), idade ≥45/50 anos (Homens/Mulheres), que receberam DAPA 10 mg/dia, duplo cego ou placebo (PBO) por 24 Semanas, além dos cuidados usuais para DM2 e HAS (a extensão de 80 Semanas ainda está em andamento). Os pacientes recebendo INS tiveram sua dose INS linha de base (LB) reduzida em 25%. Foi administrada medicação de resgate, como necessitado de acordo com o controle glicêmico ou controle de HAS. Os pacientes foram estratificados por idade, uso de INS e tempo desde o mais recente evento CV qualificante. Os endpoints co-primários foram mudançana HbA1c e porcentagem de pacientes atingindo um endpoint composto de redução em HbA1c de ≥0,5%, do peso corporal (P) ≥3%, e da pressão sanguínea sistólica (PAS) ≥3 mm Hg.

Resultados: A média de idade foi de 63 anos; 42% de ≥65 anos. Média de duração do DM2 de 12 anos. Na LB, 41% dos pacientes receberam 2 agentes anti-hiperglicêmicos orais. A INS foi usada por 52% dos pacientes, dos quais 17% usaram INS como o único tratamento. O evento CV qualificante mais comum foi doença cardíaca coronariana (75%). Quase 13% dos pacientes tinham insuficiência cardíaca crônica. A duração de HAS foi de ≥3 anos, em 88% dos pacientes e de ≥10 anos em 50% dos pacientes. Maiores reduções, da LB, ocorreram com DAPA *versus* PBO em HbA1c (LB 8,1%) e P (LB 93,1 kg) e mais pacientes no grupo DAPA satisfizeram o endpoint composto dos 3 itens (Tabela). A PAS (BL 133.2 mmHg) foi reduzida com DAPA *versus* PBO em 8 e 24 Semanas. A média de mudança da dose diária de INS para DAPA foi de 1,0 IU/d *versus* PBO 5,1 IU/d, nominal P<0,05. Os resultados idade-estratificados (<65 ou ≥65 anos) foram similares para resultados gerais, exceto redução PAS, que não diferiram significativamente entre os grupos DAPA e PBO para pacientes com idade ≥65 anos. A proporção de pacientes com eventos adversos sérios (AEs, DAPA 5,9% *versus* PBO 5,6%), eventos CV não adjudicados relatados como AEs (DAPA 5.2% *versus* PBO 4.8%) ou AEs sérios (DAPA 1,1% *versus* PBO 1,5%) e hipoglicemia (DAPA 19,3% *versus* PBO 18,2%) se apresentou equilibrada entre os grupos. Mais pacientes no grupo DAPA (17,2%) *versus* grupo PBO (13,2%) apresentaram HAS ortostático mensurável. Os casos de infecções genitais foram vistos mais frequentemente em mulheres do que em homens, e mais frequentemente relatados no grupo DAPA *versus* grupo PBO. Os eventos de infecções de trato urinário foram similares para os dois grupos.

Conclusão: A DAPA, quando adicionada ao tratamento padrão em um estudo de 24 Semanas, em pacientes DM2 mais velhos, com média de idade de >60 anos e comorbidade cardiovascular e HAS, melhora o controle glicêmico e da pressão arterial, reduzindo o peso não impactando adversamente a segurança CV ou a frequência de eventos hipoglicêmicos. Os dados indicam que a DAPA é apropriada para uso em pacientes com DM2 avançado e doença cardiovascular. ■

Controle de Glicose Similar em 52 Semanas com Alogliptina versus Glipizida em Pacientes Idosos, Brandamente Hiperglicêmicos com Diabetes Tipo 2

Autores: *P. Fleck1, C. Wilson1, J. Rosenstock2;1Takeda Global Research & Development Center, Inc., Deerfield, 2Dallas Diabetes and Endocrine Center, Dallas, USA.*

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

Histórico e objetivos: A maioria dos estudos sobre o efeito dos inibidores DPP-4 em pessoas mais velhas, com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) foram análises *post-hoc*. Esse estudo prospectivo avaliou a eficácia e a segurança da alogliptina (ALO) *versus* glipizida (GLIP) em uma população mais velha, bem definida, com DM2, em mais de 1 ano de tratamento.

Materiais e métodos: Os indivíduos elegíveis com DM2 tinham que ter idade entre 65 e 90 anos, para quem a dieta e exercícios não foram suficientes (A1c 6,5% - 9,0%) ou foram inadequadamente controlados mesmo com monoterapia de antidiabético oral (A1c 6,5% - 8,0%). O estudo incluiu um período de screening (2 Semanas), período de tratamento (52 Semanas) e visitas de final-de-estudo (ou de término precoce) e follow-up (2 Semanas mais tarde). Os pacientes recebendo monoterapia de agente antidiabético se submeteram a um período de washout (4 Semanas) antes da randomização. Os indivíduos

(total de 441) foram aleatoriamente distribuídos para receber, uma vez ao dia, ALO 25 mg (n=222) ou GLIP 5 mg titulada para 10 mg, se necessário (n=219). Os episódios hipoglicêmicos foram identificados via critérios e procedimentos pré-definidos e rigorosos.

Resultados: as características de linha de base foram similares entre os grupos (média A1c, 7,5%; duração do Diabetes, 6,1 anos; IMC, 29,8; peso, 78,7kg). Na análise primária, as mudanças na média (LS) mínimos quadrados, da linha de base, para a Semana 52 foram de -0,14% com ALO e -0,09% com GLIP, demonstrando não inferioridade da ALO, com relação à GLIP (diferença média LS = -0,05%; 1-sided 97,5% intervalo de confiança [CI]: -infinito, 0,13%). Reduções mais substanciais em A1c foram observadas entre indivíduos que completaram o estudo: -0,42% com ALO e -0,33% com GLIP, com não inferioridade novamente confirmada (diferença média LS = -0,09%; 1-sided 97,5% CI: -infinito, 0,07%). As diminuições A1c foram maiores entre os indivíduos com A1c linha de base de ≥8,0% (-0,32% com ALO e -0,34% com GLIP) versus os indivíduos com A1c linha de base de <8,0% (-0,07 e -0,04%, respectivamente). No geral, a alogliptina foi segura e bem tolerada. Os episódios hipoglicêmicos foram, notadamente, menos frequentes com ALO (5,4% dos indivíduos relataram 31 episódios) *versus* GLIP (26,0% dos indivíduos relataram 232 episódios). A maioria dos episódios foi branda ou moderada (glicemia capilar (GC) <70mg/dL); hipoglicemia severa (GC <70 mg/dL, necessitando assistência) ocorreu em 3 indivíduos (todos GLIP). A ALO também resultou em diminuição significativa do peso *versus* GLIP (-0,62 *versus* 0,60kg, respectivamente, na Semana 52; P<0,001).

Conclusão: A alogliptina mantém um controle glicêmico comparável ao da glipizida, mas com um risco substancialmente menor de hipoglicemia e sem ganho de peso em um ano de tratamento, em pacientes mais velhos com DM2. ■

Número de Registro do Ensaio Clínico NCT00707993

Com apoio da: Takeda Global Research & Development Center, Inc.

Farmacocinética, Segurança e Tolerabilidade de um Peptídeo C de Longa Duração (CBX129801) em Pacientes com Diabetes Tipo 1

Autores: H. Foyt, M. Daniels, M. Milad, J. Wahren; Cebix Inc, La Jolla, USA.

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

Histórico e objetivos: O peptídeo C é co-secretado em quantidade equimolar com insulina, em resposta às elevações da glicose sanguínea. Os dados acumulados sugerem que o peptídeo C é um peptídeo bioativo por si só e sua ausência em pacientes com Diabetes tipo 1 é um fator contribuinte importante para o aparecimento e progressão de complicações crônicas. Em estudos *in vitro* foi comprovado que o peptídeo C estimula a Na+,K+-ATPase, a síntese de óxido nítrico endotelial (eNOS) e aumenta a expressão de fatores de transcrição importantes para o crescimento celular, processos citoprotetores e anti-inflamatórios. A administração do Peptídeo C em pacientes com Diabetes tipo 1, nos primeiros estágios de neuropatia ou nefropatia, mostrou-se benéfica para a função nervosa periférica e autonômica, como também para a função renal. Porém, os esforços para substituir os níveis circulantes de Peptídeo C, nos pacientes com Diabetes tipo 1, foram prejudicados por sua meia-vida biológica curta (~1 h), necessitando, assim, múltiplas injeções diárias para mimetizar a exposição fisiológica. Um Peptídeo C de longa duração, o CBX129801, foi desenvolvido para a administração subcutânea (SC) a partir da PEGilação da porção N-terminal do peptídeo, distal à porção C-terminal biologicamente ativa.

Materiais e métodos: Foi conduzido um estudo Fase 1, aleatório, cego, placebo controlado, grupo serial, dose múltipla ascendente com CBX129801. Trinta pacientes com Diabetes tipo 1 (10 indivíduos por grupo; 8 ativos/2 placebo) receberam doses SC, em um dos três níveis de dosagem diferentes: 0,3 mg, 1,0 mg (nível estimado de dose de "substituição" do Peptídeo C) e 3,3 mg para até quatro doses semanais. Foram realizadas avaliações de segurança, tolerabilidade e farmacocinética no plasma(PK) para dose única e doses múltiplas de CBX129801.

Resultados: os picos de concentração (Cmax) ocorreram, geralmente, 2-4 dias depois da administração subcutânea. Cmax e AUC se elevaram em proporção direta ao aumento da dose. O PK dose única foi preditor da PK dose múltipla. Depois de múltiplas doses de 0,3, 1,0 e 3,3 mg por semana, a média geométrica correspondente dos valores Cmax foram de 0,69, 2,3 e 10,8 nM; os valores AUCtau foram 4,2, 14,2 e 64,5 nM·dia; e valores Cmin foram 0,46, 1,60 e 6,54 nM, respectivamente. A média t1/2 plasmática de CBX129801 foi de 6-7 dias, representando um aumento de 150 vezes no t1/2 relativo para Peptídeo C natural. O CBX129801 demonstrou-se seguro e bem tolerado sem relato de eventos adversos sérios. Os dados de PK desses 3 grupos foram compilados e modelados e os perfis plasmáticos concentração-tempo foram simulados. As simulações mostraram que uma dose de manutenção de 0,8 mg administrada semanalmente vai resultar na meta de 1 nM de concentração plasmática em ~95% dos pacientes, o que representa reposição fisiológica do Peptídeo C. Essa dose de manutenção (0,8 mg/semana) foi utilizada em um estudo de follow-up Fase 2 com 40 pacientes.O estudo teve duração de 15 Semanas e a dose foi administrada durante as primeiras doze Semanas. Os dados farmacodinâmicos foram coletados dos dois estudos, na linha de base, em 6 Semanas e 12 Semanas, na forma de medições eletrofisiológicas, incluindo velocidade de condução do nervo sensorial sural (SNCV). Uma análise de resposta exploratória, do estudo Fase 1, definiu como uma melhoria em SNCV de >0,75 m/sec, acima da linha de base, para o nervo sural, nas duas pernas, demonstrando uma resposta favorável dos pacientes tratados com CBX129801, se comparados com os que receberam placebo; dados SNCV da Fase 2 ainda pendentes.

Conclusão: Concluiu-se que o CBX129801 é seguro e bem tolerado por pacientes com Diabetes tipo 1 e o t1/2 suporta a administração semanal. O CBX129801 é um agente terapêutico com potencial atraente que exige testes adicionais em ensaios clínicos maiores. ■

Fatores de Risco Relacionados com o Estilo de Vida e Proporção Evitável de Diabetes Auto-Imune em Adultos: 22 Anos de Acompanhamento do Estudo HUNT

Autores: *S. Carlsson1, V. Grill2, K. Midthjell3, T. Andersson1, B. Rasouli1;1Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, 2NTNU Institute of Cancer Research and Molecular Medicine, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, 3HUNT Research Centre, Norwegian University of Science and Technology, Levanger, Norway.*

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

Histórico e objetivos: Embora o Diabetes auto-imune em adultos (AIDA) seja prevalente, existem dados limitados sobre os potenciais fatores de risco e o potencial evitável do AIDA é desconhecido. A meta deste estudo foi a de oferecer uma síntese dos dados disponíveis sobre os fatores de estilo de vida relacionados com o AIDA, em uma grande população, baseado nos dados do Nord-Trøndelag Health Study (HUNT) e proporção estimada de casos evitáveis se essas exposições pudessem ser eliminadas.

Materiais e métodos: Foram usados dados do HUNT, onde adultos com idades ≥20 anos foram investigados em três pesquisas consecutivas entre 1984 e 2008. Os casos incidentes de Diabetes foram identificados por auto-relato e indivíduos com idade de aparecimento da doença ≥35 anos foram classificados com Diabetes tipo 2 se apresentassem anti-GAD negativo (n=2244) e como tendo Diabetes auto-imune se apresentassem anti-GAD positivo (n=164). As razões de perigo (hazard ratios-HR) foram associadas com fatores de estilo de vida, ajustados para confundidores em potencial e estimados para modelos de regressão de perigo proporção Cox. Os riscos atribuídos à população (PAR) foram estimados por combinações de fatores de estilo de vida, com o menor nível de risco como o referente.

Resultados: Em uma análise survival multivariada, os seguintes fatores foram associados com o AIDA: sobrepeso (HR=2,26, 95 % CI=1,31-3,88), inatividade física (HR=3,51 95 % CI=1,39-8,88, fumo (HR=0,56 95 % CI=0,34-0,91), consumo moderado de álcool

Tabela: Risco de incidência de Diabetes tipo 2 e Diabetes auto-imune e risco populacional atribuível de acordo com baixos fatores de risco de estilo de vida

DIABETES TIPO 2:

Número de baixos fatores de risco de estilo de vida	Número de casos expostos/não expostos (n/n)	Pacientes no grupo de baixo risco/ todos outros fora do grupo de baixo risco (n%)	HR + (95% CI)	População risco atribuível (95% ci) %
2 fatores na categoria baixo risco (atividade física, uso de alcool > 1 vez em 2 Semanas)	255/1170	16490 (24.12)/ 51883 (75.88)	0.86 (0.75 - 0.99)	11 (1 - 20)
3 fatores na categoria baixo risco (os 2 acima + tabagismo importante)	212/1213	15151 (22,16)/ 53222 (77.86)	0.82 (0.70 - 0.96)	14 (3 - 24)
4 fatores na categoria baixo risco (os 3 acima + ausência de distúrbios do sono ou baixo bem estar psicossocial	139/1286	10771 (15.75)/ 57602 (84.25)	0.78 (0.65 - 0.94)	19 (5 - 31)
5 fatores na categoria baixo risco (os 4 acima + IMC < 25)	14/1411	5783 (8.46)/ 62590 (91.54)	0.16 (0.10 - 0.28)	82 (70 - 89)

DIABETES AUTO-IMUNE EM ADULTOS

Número de baixos fatores de risco de estilo de vidA	Número de casos expostos/não expostos (n/n)	Pacientes no grupo de baixo risco/ todos outros fora do grupo de baixo risco (n%)	HR + (95% CI)	População risco atribuível (95% ci) %
2 fatores na categoria baixo risco (atividade física, uso de alcool > 1 vez em 2 Semanas)	17/98	16965 (23.92)/ 53969 (76.08)	0.69 (0.40 - 1.19)	25 (0.70 - 53)
3 fatores na categoria baixo risco (os 2 acima + ausência de distúrbios do sono ou baixo bem estar psicossocial	13/102	11853 (16.71)/ 59081 (83.29)	0.75 (0.41 - 1.38)	22 (0.7 - 55)
4 fatores na categoria baixo risco (os 3 acima + IMC < 25)	2/113	6243 (8.80)/ 64691 (91.20)	0.26 (0.06 - 1.05)	72 (0.6 - 93)

(HR= 0,36, 95 % CI=0,13- 0,97), baixo bem-estar psicológico (HR=1,65 95 % CI=0,98-2,79) e histórico familiar de Diabetes (HR=3,19 95 % CI=2,15-4,74). Achados similares foram vistos para o Diabetes tipo 2, exceto para o fumo que foi associado com um risco aumentado (HR1,39, 95 % CI 1,07-1,77). Os indivíduos com IMC, nível de atividade física, bem estar psicossocial e uso de álcool no grupo de baixo risco tinham HR para AIDA de 0,16, 95% CI=0,10-0,28 com PAR estimado em 72 % (0,6-93%) sendo IMC baixo, o fator de proteção mais importante. Estimativas correspondentes para Diabetes tipo 2 foram de 0,26, 95% CI=0,6-1,05, PAR, 82% (70-89%).

Conclusão: Nossos achados indicam que a vasta maioria dos casos de AIDA eram evitáveis com a modificação de fatores de estilo de vida comuns, como redução de peso e atividade física e que o AIDA é similar ao Diabetes tipo 2, nesse aspecto. ■

Eficácia da Dapagliflozina Comparada com Outros Agentes Antidiabéticos Orais Quando Adicionada à Monoterapia com Metformina entre Indivíduos com Diabetes Tipo 2

Autores: *S.M. Goring1, T. Huang1, G. Wygant2, M. Grishchenko3, R. Townsend4, A. Salsali2, I. Wood5, N. Hawkins6; 1Oxford Outcomes, Vancouver, Canada, 2Bristol-Myers Squibb, Princeton, USA, 3Bristol-Myers Squibb, Rueil-Malmaison, France, 4AstraZeneca, Zaventem, Belgium, 5Bristol-Myers Squibb, Uxbridge, UK, 6Oxford Outcomes, UK.*

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

Histórico e objetivos: A Dapagliflozina é um novo inibidor do co-transportador 2 sódio-glicose (SGLT2) que já demonstrou sua utilidade como terapia adicional ao tratamento com metformina para pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Sua eficácia e segurança foram comparadas em ensaios clínicos aleatórios (RCTs) *versus* glipizida (sulfoniluréia [SU]) e placebo; porém, não existem dados head-to-head *versus* outros agentes antidiabéticos orais. Nós usamos evidências indiretas de uma rede de RCTs para estimar a eficácia da dapagliflozina em relação a outros agentes antidiabéticos, depois de um ano de exposição. Os outcomes considerados foram: média de mudança de HbA1c e peso na linha de base e na Semana 52. Como uma medida de segurança, nós estimamos a probabilidade relativa de eventos hipoglicêmicos durante o primeiro ano de tratamento.

Materiais e métodos: Nós conduzimos uma revisão sistemática da literatura e meta-análise de rede (NMA) de RCTs envolvendo agentes antidiabéticos adicionados à metformina. Procuramos no EMBASE, MEDLINE e no Cochrane Central Register of Controlled Trials, desde o começo dos bancos de dados até maio de 2011 como também em resumos de conferências selecionadas em 2010, registros de ensaios clínicos, listas de referências de estudos incluídos e relatórios de estudos não publicados. Nós incluímos RCTs incluíam indivíduos com DM2 inadequadamente controlados com monoterapia de metformina. Os RCTs que envolveram dietas intensas foram incluídos na análise de sensibilidade. A análise foi executada usando os modelos NMA Bayesianos de efeitos aleatórios e fixos. A média de mudança da linha de base de HbA1c e peso, depois de 52 Semanas de tratamento foi analisada contra a escala de diferença de média. A proporção de indivíduos que experimentaram, pelo menos, um episódio de hipoglicemia foi analisada contra a escala de odds ratio.

Resultados: Nós identificamos 4.270 abstracts e seis RCTs que satisfizeram os critérios de inclusão. Quatro RCTs compararam inibidores do DPP-4 com SUs, um comparou uma tiazolidinediona (TZD) com uma SU e um comparou a dapagliflozina com uma SU. Dois RCTs foram identificados, que compararam análogos do GLP-1 com SUs, mas nenhum foi elegível para a análise primária. Depois de um ano de tratamento, a média de mudança, da linha de base, para HbA1c, foi de -0,69% nos braços SU. Ancorada nessa projeção, a média de mudança estimada foi de -0,69% (95% CrI: -0,85 a 0,53) para dapagliflozina, -0,67% (95% CrI: -0.84 a -0.51) para TZDs e -0,61% (95% CrI: -0,70 a -0,53) para inibidores DPP-4. Com base em um ganho de peso médio de 1,31kg, observado nos braços do ensaio SU, a perda absoluta de peso foi estimada em -3,36 kg (95% CrI: -5,72 a -1,04) para dapagliflozina e -0,61 kg (95% CrI: -1,81 a 0,51) para inibidores DPP-4. O RCT envolvendo TZDs não relatou mudança de peso. Odds ratios para hipoglicemia, associada com a dapagliflozina, comparada com as TZDs e inibidores DPP-4 foi similar: 0,92 (95% CrI: 0,09 a 3,88) e 0,81 (95% CrI: 0,18 a 2,59), respectivamente. Porém, o odds ratio para hipoglicemia associada com a dapagliflozina foi, estatisticamente, menor que com as SUs (OR: 0,06; 95% CrI: 0,02 a 0,17).

Conclusão: Se comparada com as terapias antidiabéticas licenciadas que existem, a dapagliflozina oferece um controle da HbA1c similar, com risco de hipoglicemia similar ou reduzido e o benefício adicional de perda de peso sustentada ao longo de um ano. ■

Medidor de glicemia

ONETOUCH® SelectSimple™

O medidor **sem botão** e **sem complicação!**

Sem botões
Sem codificação
Sem configuração

Aviso de
hipoglicemia e
hiperglicemia

Precisão que
traz confiança

SIMPLES ASSIM!

ONETOUCH®
patrocinador oficial de
cuidados com diabetes

FIFA WORLD CUP
Brasil

Johnson & Johnson
MEDICAL BRASIL
DIVISÃO DE JOHNSON & JOHNSON DO BRASIL INDÚSTRIA
E COMÉRCIO DE PRODUTOS PARA SAÚDE LTDA.

Para mais informações ligue 0800 701 5433 ou acesse www.onetouchla.com ou www.diabetescontato.com

Johnson & Johnson Medical Brasil, uma divisão de Johnson & Johnson do Brasil Indústria e Comércio de Produtos para Saúde Ltda. Rua Gerivatiba, 207 - São Paulo, SP CEP 05501-900. Responsável técnico: Nancy M. R. B. Lopes – CRF-SP nº 10.965 - Impresso em: 04/2013 - Período de distribuição: 04/2013 a 12/2014 - Sistema ONETOUCH ULTRA® - Registro ANVISA nº 10132590657. Sistema ONETOUCH ULTRAMINI® - Registro ANVISA nº 80145901138. Sistema ONETOUCH ULTRA® 2 - Registro ANVISA nº 80145900967. - Tiras reagentes ONETOUCH ULTRA® - Registro ANVISA nº 80145900869. Lancetas ONETOUCH® - Registro ANVISA 80145901073. Sistema ONETOUCH® SELECT SIMPLE™ - Registro ANVISA nº 80145901388. Tiras reagentes ONETOUCH® SELECT® - Registro ANVISA nº 80145901261. Para mais informações sobre manuseio e cuidados quanto ao uso do produto, consulte o Manual do Usuário.

©Johnson & Johnson do Brasil Indústria e Comércio de Produtos para Saúde Ltda – 2013

A Ativação do Receptor Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon com Liraglutida Melhora a Potencialização do Hipocampo a Longo Prazo, Mediada pelo Mash1 em Camundongos Obesos Diabéticos (ob/ob)

Autores: V.A. Gault, D. Porter, C. Holscher, P.R. Flatt; School of Biomedical Sciences, University of Ulster, Coleraine, UK.

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

Histórico e objetivos: Os estudos demonstraram que o consumo de uma dieta com alto teor de gordura oferece efeitos adversos para o aprendizado e memória em camundongos, o que foi associado com função de hipocampo prejudicada. A ativação do mecanismo de sinalização do receptor peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) demonstrou poder melhorar os efeitos negativos da obesidade-Diabetes sobre o aprendizado e a memória; porém, os mecanismos subjacentes dessas ações benéficas permanecem obscuros. Portanto, esse estudo examina os efeitos da administração subcutânea diária de Liraglutida para a plasticidade sináptica do hipocampo, expressão de genética e controle metabólico em camundongos adultos obesos e diabéticos (ob/ob).

Materiais e métodos: Camundongos machos diabéticos e obesos (ob/ob) (14 a 16 Semanas de idade) receberam injeções, duas vezes ao dia (10:30 h e 16:00 h; sc) de Liraglutida (50 nmol/kg; n=8) ou veículo salino (0,9% (w/v) NaCl; n=8) por um período de 21 dias. O peso corporal, glicose plasmática não-jejum e concentrações de insulina foram monitorados em intervalos de 2 a 3 dias. O teste de tolerância à glicose (18 mmol/kg; ip) e testes de sensibilidade à insulina (50 U/kg; ip) foram realizados no final do período do estudo de 21 dias, junto com a medição da calorimetria indireta, gasto de energia, atividade locomotora e consumo de alimentos, usando um dispositivo Oxymax CLAMS. Depois da medição dos parâmetros metabólicos, a plasticidade sináptica do hipocampo foi determinada por registro eletrofisiológico *in vivo* da potencialização a longo prazo na região CA1. Adicionalmente, o hipocampo foi extirpado (n=6) e imediatamente congelado para a extração do RNA, para a análise da expressão genética.

Resultados: A potencialização induzida a longo prazo (LTP) na área CA1 foi completamente abolida em camundongos ob/ob, se comparados com camundongos magros ($F=16,2$; $P<0,001$). Os efeitos deletérios no LTP foram resgatados em camundongos ob/ob tratados com Liraglutida ($F=19,1$; $P<0,001$), se comparados com controles salinos ob/ob. Realmente, os camundongos tratados com Liraglutida demonstraram perfil LTP superior, se comparados com os controles magros ($F=9,2$; $P<0,01$). A expressão de BDNF e NTRK-2 de hipocampo não foram significativamente diferentes ($P>0,05$), mas a sinaptofisina e Mash1 diminuíram em camundongos ob/ob, se comparados com seus pares magros. Ainda, o tratamento com Liraglutida por mais de 21 dias aumentou a expressão de Mash1 em camundongos ob/ob (2,0-vezes; $P<0,01$). Essas mudanças foram associadas com glicose plasmática significativamente reduzida (21% de redução; $P<0,05$) e notadamente melhoraram as concentrações de insulina plasmática (2,1 a 3,3-vezes; $P<0,05$ a $P<0,01$). A Liraglutida também reduziu significativamente a excursão glicêmica após carga de glicose intraperitoneal (valores AUC: 22%; $P<0,05$) e notadamente melhorou a resposta da insulina à glicose (valores AUC: 1.6-vezes; $P<0,05$). Consumo O_2, produção CO_2, razão de troca respiratória e gasto de energia não foram alterados pela terapia com Liraglutida. As mudanças observadas não foram devidas, apenas, à simples restrição de dieta.

Conclusão: Esses dados demonstraram que a Liraglutida induz efeitos benéficos para o controle metabólico e plasticidade sináptica em camundongos com obesidade severa e resistência à insulina, mediadas, em parte, através da expressão aumentada de Mash1 que, se acredita, melhora a neurogênese do hipocampo e a sobrevivência celular. ■

Com apoio da: EFSD/GSK grant

Aplicações de insulina mais confortáveis para os seus pacientes

BD Ultra-Fine™ NANO 4mm
A primeira agulha para caneta 4mm do mercado

Compatível com todas as canetas do mercado[2]

BD Ultra-Fine™ 6mm
A única seringa de insulina com agulha 6mm do mercado[1]

Menos da metade do tamanho

As agulhas **BD Nano Ultra-Fine™ 4mm** e as seringas **BD Ultra-Fine™ 6mm** foram desenvolvidas para proporcionar maior conforto e segurança nas aplicações de insulina.

Estes novos produtos podem ser utlizados por todos os pacientes.[3,4,5]

BD BOM DIA
Educação em Diabetes

Atendimento ao Cliente
0800 011 5097

www.bdbomdia.com
bdbomdia@bd.com

Cadastre-se agora mesmo no site **www.bdbomdia.com** ou no **0800 011 5097** e tenha acesso às informações importantes e serviços exclusivos.

BD
Ajudando as pessoas a viverem vidas saudáveis

1- Junho/2012
2- Dados Internos BD Março 2012.
3 - Consulte indicação Médica
4 - Hirsch LJ, Gibney MA, Albanese J, et al. Comparative glycemic control, safety and patient ratings for a new 4mm x 32G insulin pen needle in adults with diabetes. Curr Med Res Opin 2010; 26 (6): 1531-1541.
5 - Gibney MA, Acre CH, Byron KJ, Hirsch LJ. Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites, used for insulin injections: implications for needle length recommendations. Curr Med Res Opin. 2010; 26 (6) 1519-1530.

BD, o logo BD e todas as outras marcas registradas são de propriedade da Becton, Dickinson and Company © 2012 BD
BD Ultra Fine™ 8mm e 12,7mm Seringas para Insulina Registro Anvisa: 10033430026; BD Ultra-Fine™ 6mm Seringa para Insulina Registro Anvisa: 10033430576; BD Ultra-Fine™ Pen Needle Registro Anvisa: 10033430456; BD Ultra-Fine Pen Needle Nano Registro Anvisa: 10033439056

A Descoberta da Presença de Microbiota no Sangue e no Tecido Adiposo Representa uma Oportunidade para o Controle Precoce de Doenças Metabólicas

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

Uma sessão que discutiu a descoberta da presença de microbiota no sangue e no tecido adiposo também comentou como esses achados representam um novo paradigma para a descoberta de biomarcadores e alvos específicos para o controle precoce de doenças metabólicas.

"A rápida evolução da epidemia de doenças metabólicas nas últimas décadas tem sua origem, muito provavelmente, na mudança dos hábitos alimentares onde uma dieta mais rica em gorduras substitui as fibras alimentares," conta o palestrante Professor Rémy Burcelin (Institute of Metabolic and Cardiovascular Diseases, Rangueil Hospital, Toulouse, France). "Consequentemente, o componente de gordura pode direta ou indiretamente gerar uma inflamação de baixo grau, no tecido adiposo e fígado, chamada de inflamação metabólica, que prejudica a ação da insulina."

A equipe do Dr. Burcelin e outros grupos, recentemente identificaram que uma dieta mais gordurosa altera a microbiota intestinal promovendo um enriquecimento de bactérias gram negativas. Essas bactérias liberam uma grande quantidade de lipopolissacarídeos (LPS) que se acumulam no sangue e geram uma toxicidade metabólica tanto em humanos como em camundongos e mediam a inflamação de baixo grau.

"Alem disso, um mecanismo específico foi também associado com a liberação de LPS bacteriano, na medida em que pudemos identificar que todas as bactérias foram translocadas do intestino para o tecido adiposo e para o fígado, quando os camundongos foram alimentados com uma dieta rica em gorduras," continua o Dr. Burcelin. A translocação bacteriana requer que os receptores sejam capazes de reconhecer as moléculas bacterianas tais como o receptor CD14 de padrão molecular micróbio-associado, que reconhece o LPS, e também o NOD1 que reconhece um padrão peptidoglicano, enquanto que o NOD2 reconhece outro padrão peptidoglicano de proteção da translocação. No conjunto, as interações entre os ligantes bacterianos e seus correspondentes receptores eucarióticos ativam as células de uma maneira diferente e induzem uma ativação específica do sistema imunológico que leva a certo grau de inflamação. Esse passo é, portanto, chave para toda a homeostase imuno-metabólica. É importante destacar que a leptina é um inibidor endócrino da translocação.

Com o uso do tratamento pró-biótico Bifidobacteria B420, foi possível reverter as alterações microbianas intestinais e a translocação bacteriana e, assim, reduzir a inflamação e a resistência insulínica. "Através desse novo conceito, também fomos capazes de identificar a presença de uma microbiota de tecido, em humanos e camundongos, sugerindo uma infecção metabólica*," conclui o Dr. Burcelin. "O acúmulo no sangue de DNA bacteriano foi um biomarcador capaz de prever a ocorrência do Diabetes 6-9 anos depois do estudo. A descoberta da microbiota no sangue e no tecido adiposo é um novo paradigma para a descoberta de biomarcadores e alvos específicos para o controle precoce de doenças metabólicas." ■

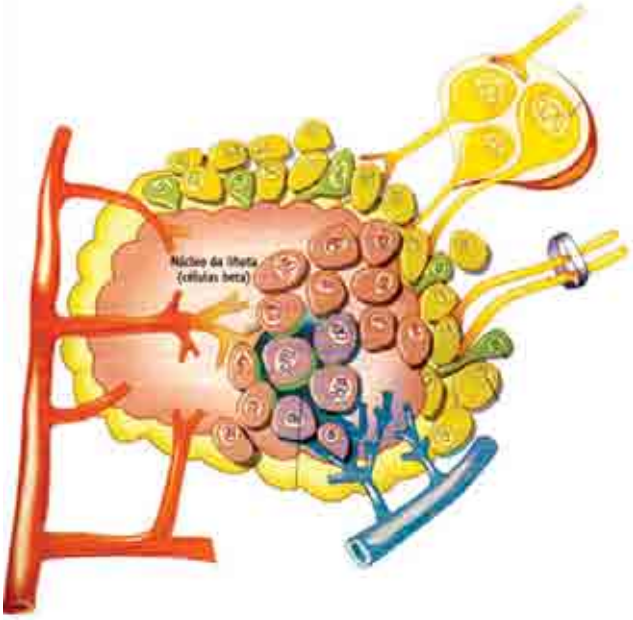
Professor Rémy Burcelin, Institute of Metabolic and Cardiovascular Diseases, Rangueil Hospital, Toulouse, France. e-mail: remy.burcelin@inserm.fr

A Plasticidade Epigenética Favorece a Reprogramação das Células Alfa Humanas em Células Beta

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

O epigenoma das células alfa e beta e das células exócrinas foi debatido em uma palestra do Dr. Klaus Kaestner, da University of Pennsylvania, Philadelphia, USA.

A epigenética é a mudança da função do gene em razão de causas outras que as mudanças na sequência DNA subjacente: ou seja, fatores ambientais. As células alfa do pâncreas, tipicamente, produzem glucagon, enquanto as células beta produzem insulina. A reprogramação de outros tipos de células - tais como os ácinos pancreáticos ou células alfa em células produtoras de insulina - já foi demonstrada como possível



em modelos roedores, e já demonstrou também, o potencial para oferecer abordagens inovadoras para terapias celulares para o tratamento do Diabetes. Porém, os fundamentos moleculares dessa plasticidade celular são desconhecidos. Similarmente, ainda é necessário determinar se essa reprogramação também poderia ser aplicada em células humanas.

O Dr. Kaestner e seus colegas usaram uma classificação de células para produzir frações altamente enriquecidas de células exócrinas, beta e alfa, em ilhotas humanas de múltiplos doadores de órgãos não diabéticos. Então, realizaram a determinação do perfil de expressão das populações de células, por sequenciamento RNA e marcas epigenéticas de genes ativos e reprimidos nesses mesmos tipos de células. Notavelmente, eles descobriram que as células alfa humanas existem em estado epigenético plástico (significando que elas têm a habilidade de mudar de função de acordo com condições de mudança), com muitos genes regulatórios importantes marcados epigeneticamente de maneira similar às células tronco embrionárias. Com base nesses achados, será possível usar pequenas moléculas inibidoras de enzimas que produzem essas marcas epigêneticas, para induzir a produção de insulina nas células alfa. Essa conversão parcial da vocação da célula foi confirmada usando rastreamento de linhagem genética em camundongos. "Esse estudo, assim, abre as portas para o desenvolvimento de melhores agentes que poderiam ser empregados para a geração de células beta, a partir de células alfa," conclui o Dr. Kaestner.

O cientista líder, no laboratório do Dr. Kaestner, responsável por esses estudos, é a Dra. Nuria Bramswig. O estudo contou com importantes colaboradores, entre eles, o Dr. Ali Naji da University of Pennsylvania e o Dr. Markus Grompe da Oregon Health and Science University. ■

Contato: Dr Klaus Kaestner, Institute for Diabetes, Obesity and Metabolism, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania. tel: +1-215-898-8759 e-mail: kaestner@mail.med.upenn.edu

Regulação FoxO do Metabolismo da Glicose

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

O papel dos fatores de transcrição FoxO no metabolismo da glicose foi discutido em uma palestra do Dr. Thomas Kietzmann, University of Oulu, Oulu, Finlândia.

Os fatores de transcrição FOXO formam um subgrupo dentro da grande família Forkhead box O (ou Fox). As proteínas FoxO promovem a expressão dos genes que se adaptam à restrição de nutrientes e estresse ambiental e a sinalização de insulina suprime os efeitos das proteínas FoxO sobre a expressão do gene através da sinalização de eventos mediados pela via PI3K/PKB. Assim, os FOXOs são inativados pela fosforilação PKB/Akt-dependente em três resíduos altamente conservados de serina e treonina. A fosforilação nesses locais suprime a transativação e promove exclusão nuclear e degradação das proteínas FOXO. Além da PI3K e PKB/Akt, muitas outras quinases e modificações pós-translacionais como ubiquitilação, sumoilação e acetilação contribuem para a regulação

da função FOXO. Em humanos, quatro membros da família FOXO foram descritos: FOXO1 (anteriormente conhecido como FHKR), FOXO3 (anteriormente FKHRL1), FOXO4 (anteriormente AFX) e FOXO6.

Embora os quatro FOXOs humanos conhecidos até aqui pareçam ser altamente redundantes em função, certas diferenças parecem que fazem dos FoxOs não apenas personagens importantes para o metabolismo da glicose, mas também reguladores importantes da proliferação celular, suspensão de ciclo celular, reparo de DNA, apoptose e estresse oxidativo.

O Dr. Kietzmann revisou estudos que investigaram a função FoxO in-vitro e in-vivo e apresentou os resultados de sua equipe no estudo do papel dos FoxOs para a expressão de produtos genéticos envolvidos na utilização da glicose e outros não relacionados com o metabolismo de carboidratos, mas relacionados com o desenvolvimento de síndrome metabólica e Diabetes tipo 2.

Ele também apresentou os primeiros resultados sobre o uso de resveratrol no metabolismo da glucose. O resveratrol é um polifenol encontrado nas uvas e que parece estimular a função do SIRT1 que estimula a desacetilação do FoxO1 e imita a extensão da meia-vida da sirtuina-dependente durante a restrição calórica em leveduras.

Ele também descreveu estudos que investigaram o papel dos FoxOs na hipóxia e expressão estresse-dependente do inibidor-1 ativador plasminogênio (PAI-1).

A importância clínica do PAI-1 é enfatizada por inúmeros estudos que mostram que níveis plasmáticos mais elevados de PAI-1 foram encontrados em pacientes com síndrome metabólica e Diabetes Mellitus tipo 2 e câncer, fazendo com que o PAI-1 seja um dos marcadores bioquímicos de prognóstico mais informativos hoje. ■

Contato: Dr. Thomas Kietzmann, University of Oulu, Oulu, Finlândia; tel: +358-503504068 e-mail: thomas.Kietzmann@oulu.fi

Eliminação de Células Senescentes para Mitigar os Efeitos do Envelhecimento e da Obesidade

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

Os papéis do envelhecimento e da obesidade como fatores de risco para o Diabetes foram explorados em uma apresentação do Dr. James L. Kirkland, (Mayo Clinic, Rochester, MN, USA). “O envelhecimento e a obesidade são fatores de risco maiores, se não os mais importantes, para o Diabetes tipo 2 e para a disfunção metabólica,” explica o Dr. Kirkland. “Tanto o envelhecimento como a obesidade já foram associados com inflamação do tecido adiposo, especialmente em indivíduos com Diabetes.”

Ele discutiu, mais especificamente, o papel das células senescentes que, tanto no envelhecimento como na obesidade, se acumulam no tecido adiposo e em vários outros tecidos do corpo, As células senescentes são células que perderam a capacidade de se dividir, mas permanecem vivas e secretam uma gama de fatores que causam inflamação e destruição do tecido, chamado de ‘fenótipo de secreção senescência-associado’ ou “SASP”.

O SASP também acarreta a liberação de fatores, localmente e na circulação, que prejudicam a ação da insulina. Ainda, os fatores SASP parecem impedir o armazenamento de gordura dentro das células adiposas, resultando em armazenamento desta na medula óssea, fígado, músculos e outros locais longe dos depósitos de gordura, onde a adiposidade pode causar dano às células, ou seja, “lipotoxicidade”. O Dr. Kirkland e seus colegas testaram as hipóteses de que devido ao envelhecimento e à obesidade, os progenitores de adipócitos senescentes acumulam-se no tecido adiposo, contribuindo para a inibição do armazenamento de gordura neste tecido, causando inflamação e, se, a eliminação das células senescentes pode restaurar a função do tecido adiposo. Com a análise de seu próprio trabalho e do trabalho de outros grupos, o Dr. Kirkland demonstrou que as células senescentes, realmente, aumentam em número no tecido adiposo com o envelhecimento e a obesidade. Também discutiu alguns dos fatores produzidos pelos progenitores de adipócitos senescentes isoladas de indivíduos, tais como o fator de necrose tu-

moral alfa, interleucina-6 e proteína-1 quimio-atraente de monócito. "Descobrimos que a exposição dos progenitores de células adiposas normais às células senescentes, ou os fatores liberados por elas, evita o acúmulo de gordura pelos progenitores de células adiposas normais," explica o Dr. Kirkland. "A migração das células que levam à inflamação do tecido adiposo (macrófagos) foi aumentada em resposta à exposição aos progenitores senescentes assim como aos progenitores de células adiposas isoladas de idosos magros ou indivíduos jovens obesos." Ainda, eles descobriram que a disfunção do progenitor de célula adiposa, em idade avançada, foi revertida, em animais velhos com o tratamento de progenitores de célula de gordura disfuncionais, com medicamentos que inibem a liberação do fator SASP. Eles também criaram um camundongo cujas células senescentes podem ser seletivamente eliminadas e descobriram que camundongos envelhecendo, cujas células senescentes foram removidas, apresentaram melhorias na função do tecido adiposo, se comparados com camundongos idênticos cujas células senescentes não foram removidas.

"Assim, os progenitores de célula adiposa senescentes se acumulam na gordura com a idade e obesidade. Eles interferem na capacidade de progenitores de células adiposas adjacentes de se tornarem células adiposas que armazenam gordura. Eles induzem à infiltração de macrófagos e inflamação, muito provavelmente contribuindo para a disfunção metabólica e do tecido adiposo relacionada à idade e obesidade. A eliminação das células senescentes reverte parcialmente a disfunção do tecido adiposo, sugerindo um papel em potencial da eliminação de células senescentes na redução do Diabetes e consequências metabólicas da obesidade e do envelhecimento." Se o desenvolvimento de agentes que eliminam as células senescentes ou que interfiram com o SASP for possível, isso poderá ser a base de novas estratégias para o tratamento do Diabetes tipo 2 e de uma gama de doenças crônicas relacionadas com o envelhecimento. ■

Contato: Dr. James L. Kirkland, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. Tel: 1 507 266 9151 email: Kirkland. james@mayo.edu

Gerenciamento do Diabetes Tipo 2: O Posicionamento da ADA/EASD: Uma Nova Abordagem para o Tratamento Individualizado

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

A EASD e a ADA esse ano publicaram um novo consenso sobre o tratamento do Diabetes Tipo 2. Esse posicionamento foi o foco da apresentação do Professor David Matthews, da Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, da University of Oxford, UK.

O gerenciamento do Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) fica cada vez mais complexo e, até certo ponto, controverso com uma ampla gama de agentes farmacológicos disponíveis, crescentes preocupações com os potenciais efeitos adversos e novas incertezas em relação aos benefícios de um controle glicêmico intensivo para as complicações macrovasculares. O novo posicionamento é menos prescritivo que os algoritmos anteriores e advoga um envolvimento maior do paciente, além de oferecer orientações sobre uma abordagem racional para a escolha das terapias.

As orientações baseadas em evidências dependerão da existência de evidência de fonte primária. Isso

apenas será possivel a partir de resultados de ensaios clínicos em pacientes altamente selecionados, usando estratégias limitadas. Não atende à ampla gama de possíveis escolhas hoje disponíveis, nem a ordem de uso das terapias adicionais. Mesmo onde tal evidência estivesse disponível, os dados apresentariam respostas da média e não responderiam a questão fundamental de como esse ou aquele responde a essa ou aquela terapia e os porquês. O tratamento centrado no paciente é definido como uma abordagem para 'oferecer cuidados que respeitem e respondam às preferências, necessidades e valores individuais do paciente – assegurando que os valores do paciente orientarão todas as decisões clínicas'. Esse deveria ser o principio organizacional por trás da assistência médica oferecida aos indivíduos que tenham qualquer doença crônica, mas dada nossas incertezas em termos de escolha ou sequência de terapia, é particularmente apropriado para o Diabetes tipo 2. Basicamente, são os pacientes que tomam as decisões finais relacionadas com seus estilos de vida e, até certo ponto, sobre as intervenções farmacêuticas que usarão; a implementação ocorre no contexto da vida real dos pacientes e baseia-se no consumo dos recursos (públicos e privados).

As propriedades principais de agentes anti-hiperglicêmicos que influenciam na escolha da medicação para cada paciente, precisam ser consideradas antes da prescrição para cada indivíduo. Em poucas palavras, as metas de controle glicêmico visam evitar os sintomas agudos, evitar a instabilidade da glicemia e evitar/retardar o desenvolvimento das complicações do Diabetes sem afetar, adversamente, a qualidade de vida do paciente. É importante reconhecer que os medicamentos não podem ser prescritos simplesmente baseados em sua eficácia, embora isso seja claramente de grande importância. Assim, na prática clínica, é preciso estar particularmente atento às questões como hipoglicemia inesperada, ganho de peso e outros efeitos colaterais. Em um mundo de recursos limitados para os cuidados com a saúde, o custo do medicamento também pode exercer um impacto fundamental para os provedores de saúde e para os pacientes.

"O envolvimento do paciente, na tomada das decisões médicas, é um dos pontos essenciais da medicina baseada em evidências, que ordena a síntese da melhor evidência disponível, na literatura, com a experiência e conhecimento do médico e as próprias inclinações do paciente," conclui o Dr. Matthews.

"Durante o encontro clinico, o nível de envolvimento preferido pelo paciente deve ser avaliado e as possibilidades terapêuticas devem ser exploradas, potencialmente com a utilização de ferramentas que auxiliam na tomada de decisão. Em uma abordagem onde a tomada de decisões é compartilhada, o médico e o paciente são parceiros e trocam informações e deliberam sobre as opções, para atingir um consenso sobre qual é o melhor curso terapêutico a seguir. Existem evidências que indicam a efetividade dessa abordagem. É importante dizer que pacientes comprometidos com as decisões sobre sua saúde, se comprometem de maneira mais positiva com a terapia." ■

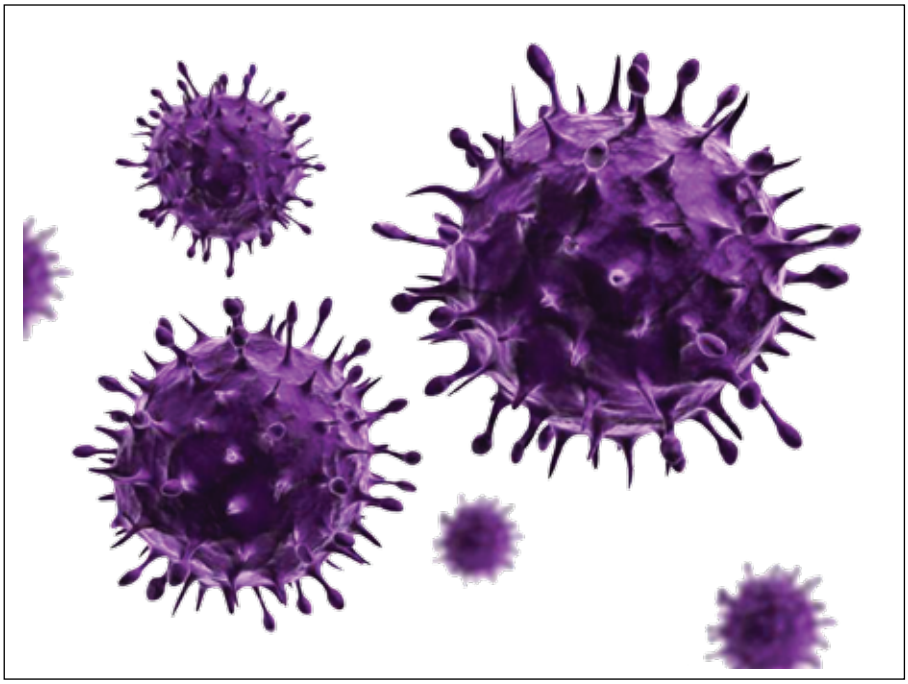
Evidência de Infecção Viral no Pâncreas de Pacientes com Diabetes Tipo 1

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

Existe um corpo substancial de evidências circunstanciais que embasam a proposição de que a infecção das células beta, nas ilhotas pancreáticas, com um ou mais serotipos de enterovirus, pode contribuir para o desenvolvimento de auto-imunidade em alguns pacientes com Diabetes tipo 1. O Professor Noel G. Morgan, University of Exeter Medical School, UK, analisa estas evidências.

"As evidências surgiram de diferentes fontes, desde estudos epidemiológicos de larga escala, que consideraram diferentes populações, ao isolamento de cepas produtivas de vírus de amostras de pâncreas de indivíduos (em raros casos)," conta o Dr. Morgan. "Porém, a despeito do aumento das evidências, a hipótese de uma infecção por enterovirus exercendo um papel importante na etiologia do Diabetes tipo 1 ainda permanece não comprovada."

Como um meio para contribuir com esse debate, a equipe do Dr. Morgan estudou uma coleção de amostras de pâncreas, recolhidas post mortem, de pacientes em todo o Reino Unido, que haviam morrido logo depois do diagnóstico de Diabetes tipo 1. Esse grupo



foi usado para estudar a expressão proteína viral e o estabelecimento de mecanismos de resposta anti-viral, no nível de células de ilhota individuais. O objetivo do grupo foi o de determinar se as células individuais endócrinas de ilhota apresentam evidências de infecção viral em Diabetes tipo 1 em humanos e o de estabelecer, em nível molecular, como as células respondem à tal infecção.

Com o monitoramento da expressão da proteína capsid enteroviral, VP1, como um marcador de infecção, foi revelado que mais de 60% dos pacientes do grupo Reino Unido apresentaram evidências de infecção enteroviral. Porém, em qualquer paciente, apenas cerca de 20% das ilhotas contendo insulina continham VP1 imuno-reativo e a proporção geral de células β- disponíveis que expressavam VP1 foi pequena (~5%). Uma prevalência similar de imuno-positividade foi confirmada em um grupo menor, porém mais contemporâneo, de uma série do Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) nPOD, nos Estados Unidos.

Nos estudos do Dr. Morgan e colegas, a imuno-marcação foi feita primariamente, mas não exclusivamente, com um anti-soro (Dako 5D8/1) que é amplamente conhecido por detectar enterovirus com alta sensibilidade. Também foi reconhecido, porém, que esse anticorpo pode detectar antígeno não-enteroviral sob certas condições (embora sua habilidade para detectar VP1 enteroviral não esteja em dúvida) e, embora isso seja improvável sob as condições rigorosas aplicadas em sua análise, é importante estabelecer se as características adicionais consistentes com infecção viral em célula β também estão presentes. Para obter isso, os pesquisadores monitoraram a expressão de diversas proteínas adicionais, incluindo a proteína kinase R (PKR) e célula amilóide leukemia-1 (Mcl-1) junto com VP1.

A PKR é uma enzima responsável pela ativação de cascatas antivirais dentre as células e é conhecida por ser induzida durante uma infecção enteroviral. Ela é ativada pela presença de dsRNA viral e leva à uma rápida suspensão de síntese de proteína global em virtude de fosforilação aumentada do fator de iniciação eIF2α.

A Mcl-1 é uma proteína anti-apoptótica, sujeita à rápida turnover das células, já que é rapidamente degradada durante a suspensão translacional que ocorre depois da ativação da PKR. A coloração por imuno-fluorescência dupla confirmou que a expressão PKR é aumentada seletivamente nas células das ilhotas que são imuno-positivas para VP1 e a co-coloração para hormônios de ilhotas revelou que essas respostas são restritas apenas às células β. Por contraste, a imuno-coloração de Mcl-1 demonstrou que esse antígeno é depletado nas células que expressam altos níveis de PKR, sugerindo que tais células estão montando uma resposta anti-viral ativa. Em nenhum desses casos examinados foi vista lise extensa das células de ilhotas. Isso significa que, se um enterovirus estiver presente, então, a infecção é atípica e é mantida de forma persistente e é de baixo nível.

“Coletivamente, nossos dados sugerem que infecção enteroviral pode ser detectada dentro de uma pequena proporção de células β, na maioria dos pacientes com Diabetes tipo 1 recém-diagnosticado,” conta o Dr Morgan. “Ainda, essa infecção está associada com a instalação de uma resposta antiviral ativa. Os dados são consistentes com a hipótese de que a progressão do Diabetes tipo 1 pode ser influenciada por infecção enteroviral nas células beta.”

Um próximo passo importante é confirmar e identificar o(s) serotipo(s) de enterovirus presente(s) nas células de ilhotas, no Diabetes tipo 1. Essa não é uma questão trivial e vai, provavelmente, demandar a aplicação de sequenciamento de ácido nucleico e abordagens proteômicas. A equipe do Dr. Morgan trabalha em colaboração com outros grupos, em todo o mundo, através de dois importantes consórcios, o PEVNET na Europa e o nPOD-V nos EUA, para atingir esses objetivos.

O Dr. Morgan explica que é totalmente possível (e até provável) que mecanismos adicionais além da infecção enteroviral possam agir como gatilhos que levam à auto-imunidade das ilhotas. "Também é provável, porém, que os enterovirus possam ser capazes de manter um nível baixo, persistente, de infecção nas células de ilhotas - sob condições onde eles produzem quantidades mínimas de proteína viral," adiciona o Dr. Morgan. "Consequentemente, a falha em detectá-los, pela análise de produção de proteína, nos setores de tecidos, não significa, necessariamente, que eles não estejam presentes." ■

Contato: Professor Noel G. Morgan, University of Exeter Medical School, UK. Tel: +44-1752-437412; e-mail: noel.morgan@pms.ac.uk

"A Favor" do Uso Precoce de Insulina no Tratamento do Diabetes Tipo 2

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

Uma apresentação que discutiu argumentos a favor do uso precoce de insulina no tratamento do Diabetes Tipo 2, no debate Michael Berger, foi realizada pelo Dr .Jack L. Leahy, da University of Vermont College of Medicine, USA.

O recente Posicionamento da ADA e da EASD para o tratamento do Diabetes tipo 2 estabeleceu a importância de uma terapia centrada no paciente. Ele também confirmou a prática comum de metformina como primeira terapia; porém, depois disso, abre-se um leque de diferentes caminhos para terapia adicional, com base em agentes orais ou injetáveis, nenhum deles comprovadamente indicado como "o melhor" próximo passo. A essência dos argumentos do Dr. Leahy é que a insulina – e especialmente a terapia com insulina basal com insulinas análogas – depois da metformina, oferece um forte equilíbrio em termos de eficácia e segurança. Também, que a tendência de muitos provedores de saúde é de esperar muito antes de iniciar a terapia com insulina, o que reduz sua eficácia em potencial enquanto aumenta o ganho de peso.

As características da terapia de insulina basal: Uma recente revisão sistemática da terapia com insulina basal, no tratamento do Diabetes tipo 2 (NPH e análogos) demonstrou uma taxa de sucesso de 47% na obtenção de HbA1c abaixo de 7% associado a um ganho de peso de, em média, 1,75 kg e 6 eventos hipoglicêmicos não sérios por paciente, por ano. Porém, o grupo do Dr. Leahy e outros pesquisadores estudaram um grande banco de dados de ensaios clínicos aleatórios com insulina glargina versus diferentes concorrentes . A taxa de sucesso encontrada, ou seja, de HbA1c de menos de 7% com a insulina glargina variou inversamente com o valor HbA1c de linha de base, alcançando sucesso em mais de 70% em pacientes com HbA1c linha de base menor que 8%. O ganho de peso também foi reduzido em mais da metade em pacientes que começaram com uma HbA1c abaixo de 8% versus mais de 9%. Em outro estudo, a equipe do Dr. Leahy demonstrou que pacientes que tomavam 0 ou 1 agente oral e para os quais foi introduzida insulina glargina, apresentaram uma redução HbA1c melhor e uma redução de 50% nos casos de hipoglicemia não séria confirmados, se comparados com os pacientes tomando 2 agentes orais (i.e. uso anterior), ou em uso de metformina isolada e também mostrando a melhor HbA1c possível, o menor número de casos de hipoglicemia e uma tendência de ganho de peso menor, se comparados com pacientes recebendo só sulfoniluréia ou em combinação com metformina. Juntos, esses estudos fundamentam que os melhores resultados ocorrem quando é usada a insulina basal já no começo – associada apenas à metformina e antes da HbA1c exceder 8%.

Segurança da insulina basal: O teste incostestável para avaliar a efetividade e segurança do uso precoce de insulina foi o ensaio ORIGIN. Foram incluídos 12.537 indivíduos com alto risco de doença cardiovascular e média HbA1c de 6,4% (12% tinham pré-Diabetes), tomando não mais que 1 agente oral. Estes indivíduos foram randomizados para receber insulina glargina ou terapia oral padrão por uma mé-

dia de 6,2 anos, sendo o objetivo principal eventos cardiovasculares. O controle da glicemia durante todo o ensaio foi excelente nos dois grupos, mas modestamente melhor no grupo recebendo glargina – HbA1c de 6,2% e glicose de jejum de 5,2 mMol no final do ensaio, no grupo tratado com glargina. Não foram vistas diferenças em termos de desfechos cardiovasculares ou casos de câncer com a glargina versus terapia padrão. Também, ocorreu um maior ganho de peso com a glargina, mas foi mínimo em termos absolutos – apenas 1,6 kg ao longo de 6 anos de ensaio. Também, a taxa de casos de hipoglicemia não séria foi muito baixa – menos de 1 episódio por ano – e de hipoglicemia grave foi praticamente inexistente, o que é particularmente importante para um controle glicêmico intensivo.

O efeito poderoso da insulina na biologia das células ß das ilhotas: Estudos recentes usando modelos celulares e roedores identificaram um efeito benéfico poderoso na cascata de sinalização de insulina nas células ß das ilhotas, com a ativação de AkT, aumentando a proliferação, sobrevivência e função das células ß. Também, existe literatura crescente de que, em humanos, a insulina aumenta de maneira aguda a secreção de insulina glicose-induzida, com esse efeito abrandado no Diabetes tipo 2. O potencial para um efeito benéfico, com o uso precoce do tratamento com insulina sobre a função e/ou sobrevivência das células beta, no início do Diabetes tipo 2 e, consequentemente, prevenção de uma deficiência ainda pior destas células é apoiado por um estudo feito na China sobre novos pacientes com Diabetes tipo 2. Estes pacientes apresentavam média HbA1c 9,5%-9,8% e receberam por um curto período de tempo terapia oral ou insulina (injeções múltiplas ou bomba) visando normoglicemia, seguida pela interrupção da terapia para estudar a duração da remissão do Diabetes. Os grupos recebendo insulina experimentaram quase o dobro da taxa de remissão em 1 ano versus os agentes orais, em paralelo com uma melhor preservação da função das células ß. Ainda, o ensaio ORIGIN demonstrou uma redução de 20% na progressão entre o pré-Diabetes e o Diabetes, no grupo tratado com glargina versus grupo tratado com terapia padrão, mas uma vez dando suporte ao conceito de uma característica única da insulina em termos de preservação das células ß.

O que vem depois da insulina basal: A abordagem comum quando se usa apenas insulina basal é que ela é insuficiente para alcançar a meta HbA1c e é preciso progredir para um programa de insulina basal bolus integral. Porém, estratégias de menor intensidade foram investigadas e se mostraram muito bem sucedidas – a adição de um agonista receptor GLP-1 ou de uma única injeção de insulina prandial na refeição que apresenta maior pico de glicemia pós-prandial.

Resumo: Iniciar insulina basal em pacientes que já não respondem à metformina é um próximo passo atraente, especialmente quando iniciado antes de um período longo de tempo, onde outras medicações seriam tentadas e que também falhassem e antes que a HbA1c esteja muito alta. As vantagens da insulina são:

1. Ensaios clínicos demonstraram que a insulina, geralmente, é mais bem sucedida em termos de trazer os pacientes para uma HbA1c abaixo de 7%, se comparado com as terapias orais. Excelente eficácia com taxa de sucesso de mais de 70%, na redução da HbA1c para menos de 7%, se iniciada antes da HbA1c exceder 8%.

2. Segurança:

- Taxa modesta de hipoglicemia não grave e raros casos de hipoglicemia grave.
- Ausência de sinais de doença cardiovascular e de câncer no ensaio prospectivo ORIGIN.
- Não existe a preocupação com efeitos colaterais ou toxicidades de outras terapias (câncer, pancreatite, fratura óssea, etc.).

3. Potencial para proteção das células ß.

4. Estratégias em evolução para uma maior intensificação da terapia, depois da insulina basal:

- Adição de agonista receptor GLP-1
- Adição, passo-a-passo, de insulina prandial.

5. Experiência do médico – a maioria dos provedores de saúde tem experiência com terapia de insulina versus novas terapias, tais como agonistas do receptor GLP-1.

6. A maior desvantagem é o ganho de peso embora isso seja minimizado com o início da insulina, em níveis HbA1c modestamente elevados. ■

Contato: Dr Jack L. Leahy, University of Vermont College of Medicine, USA Tel: +1 802-656-0835 e-mail: jleahy@uvm.edu

27ª Camillio Golgi Lecture: Galectina-3, apenas um Fantoche do Rage?

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

A 27ª palestra Camillo Golgi, no Congresso do EASD, foi apresentada por Giuseppe Pugliese (Associate Professor of Endocrinology and Metabolism, at the Department of Clinical and Molecular Medicine, University of Rome "La Sapienza", and Chief of the Diabetes Unit of Sant'Andrea Hospital in Rome).

Os produtos finais de glicação avançada e lipoxidação, conhecidos como AGEs e ALEs, se acumulam no Diabetes e em outras condições agrupadas no contexto de síndrome metabólica, em razão da formação aumentada (via glicação não enzimática, glico ou lipoxidação e metabolismo enzimático) e/ou eliminação reduzida (via desintoxicação hepática ou clearance renal) de seus precursores carbonil. Esses subprodutos foram implicados na patogênese das complicações relacionadas com essas doenças, incluindo aterosclerose e doenças renais e hepáticas, como também em outras condições como doenças neurodegenerativas e doenças reumáticas. Os AGEs/ALEs induzem danos ao tecido ao exercerem efeitos diretos, físico-químicos, como também efeitos indiretos, receptor-mediados. O primeiro receptor identificado para AGEs/ALEs é o RAGE, que ao se ligar aos ALEs/AGEs, demonstrou a capacidade de disparar vias de sinalização redox-sensíveis que induzem à apoptose, inflamação e fibrose. Porém, muitas outras moléculas, com função AGE ligante, foram identificadas, algumas envolvidas na internalização e remoção de AGEs/ALEs, mecanismo muito importante para a proteção de tecidos contra esses subprodutos perigosos. Entre elas, a galectina-3, um modificador de resposta biológica de amplo espectro, que parece agir como um oponente ao RAGE em diferentes condições crônicas, incluindo doenças renais e vasculares associadas com o Diabetes e desordens metabólicas. Nesta palestra o Professor Pugliese reviu as evidências na literatura, em particular no trabalho de seu próprio grupo, sobre a galectina-3, na tentativa de responder ao título: se a galectina-3 é apenas um fantoche do RAGE ou se também teria um papel principal. Estudos iniciais realizados pelo grupo do Professor Pugliese, em camundongos galectina-3-deficientes mostraram que a ablação desse receptor causa a aceleração da glomerulopatia que ocorre sob três diferentes condições experimentais de levação de níveis AGE: Diabetes, envelhecimento e injeção de AGE N - carboximetillisina (CML). De maneira interessante, os níveis de AGE circulantes e nos rins de camundongos galectina-3-deficientes foram mais altos do que em camundongos selvagens e a expressão de RAGE foi up-regulated nos tecidos renal/glomerular em animais controle e ainda mais acentuadamente em camundongos diabéticos, mais velhos ou ou que receberam injeções com CML, sugerindo, assim, que os efeitos da ablação de galectina-3 foram mediados pela super-expressão RAGE.

Subsequentemente, os camundongos galectina-3 deficientes foram alimentados com uma dieta de alto teor de gorduras, pró-aterogênica, que também é um modelo experimental bem estabelecido de indução de danos renal e hepático por lipídeos e ALE, imitando doença renal e esteato-hepatite não alcoólica (NASH) em indivíduos com síndrome metabólica. Tanto as lesões renais como as lesões aórticas foram notadamente aceleradas nos camundongos sem galectina-3, nos quais os níveis de AGE/ALE nos tecidos (rins e aorta) e expressão RAGE estavam aumentados.

Ainda, os camundongos com deficiência galectina-3 demonstraram um fenótipo inflamatório único, consistente com seu próprio papel na regulação de imunidade inata e adaptativa. De modo inverso, a NASH foi atenuada em camundongos galectina-3 deficientes, um achado que foi associado com a diminuição, e não aumento, do conteúdo AGE/ALE no fígado e consequente redução da up-regulation de RAGE, como comparado com os camundongos selvagens. Esses achados dão suporte ao papel de limpeza ALE/AGE da galectina-3 no fígado e sugere um possível modo duplo de modulação RAGE para essa lectina, dependendo do tecido e de seu papel específico no metabolismo AGE/ALE.

Finalmente, um estudo de calcificação vascular em placas da carótida de humanos mostrou que a deposição de cálcio, na parede do vaso, está correlacionada com inflamação e instabilidade de placa de maneira dupla, dependendo do padrão de calcificação, isto é, a microcalcificação foi associada com inflamação e instabilidade de placa enquanto o oposto ocorreu com macrocalcificação. É interessante notar

que a expressão/localização da galectina-3 e RAGE, relacionada com o padrão de calcificação, a galectina-3 prevaleve na célula de musculatura lisa vascular (VSMCs) de placas macrocalcificadas onde se localizam também marcadores osteogênicos. Já o RAGE predomina em células inflamatórias de placas microcalcificadas. Estudos de VSMCs cultivados em meio de calcificação mostraram que a ablação galectina-3 prejudicou a diferenciação osteogênica na VSMC, como evidenciado pela expressão alterada de fatores de transcrição osteogênica, proteica e mineralização caótica. A prevenção da up-regulation nessas células, pelo silenciamento de gene, não preveniu completamente essas anormalidades. Isso, associado ao papel conhecido da galectina-3 em diferenciação e função do osteoblasto, em oposição ao RAGE em osteoclastogenese, sugerindo que a galectina-3 pode ser tão, ou até mais importante que o RAGE, na modulação da osteogênese ortotópica e ectópica de maneira AGE/ALE independente. ■

Contato: Giuseppe Pugliese, Associate Professor of Endocrinology and Metabolism, at the Department of Clinical and Molecular Medicine, University of Rome "La Sapienza" , and Chief of the Diabetes Unit of Sant'Andrea Hospital in Rome. E-mail: giuseppe.pugliese@uniroma1.it

A Recém Identificada Família Inflammasome e seu Papel na Inflamação do Tecido Adiposo e Resistência à Insulina

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

Uma palestra do Dr. Rinke Stienstra (Radbound University Nijmegen Medical Centre and Wageningen University and Research Centre, The Netherlands) se concentrou no papel da família inflammasome, recentemente identificada, e seu papel na inflamação do tecido adiposo e resistência à insulina.

É bem conhecido que a inflamação se origina com a expansão de tecido adiposo e contribui para o desenvolvimento de resistência insulínica induzida por obesidade. Várias evidências estão surgindo e sugerem que as citoquinas -da família interleukina-1 (IL-1), particularmente a IL-1, mas também a IL-1Ra e a IL-18 - mediam a inflamação associada com a obesidade. Vários membros da família IL-1 são produzidos em formas biologicamente inativas e requerem processamento subsequente, facilitado pela protease cisteína caspase-1. "A atividade da caspase-1 é controlada por um complexo multi-proteína chamado de inflammasome que, ao encontrar um patógeno, induz uma resposta imune responsável pela eliminação da infecção," explicou o Dr. Stienstra. "Estudos recentes revelaram que os vários componentes do complexo inflammasome também estão envolvidos na percepção de sinais de perigo associados com a obesidade, tanto em camundongos como em humanos (obesos), o que promove a ativação da caspase-1."

Todos esses mecanismos operam no tecido adiposo humano e parecem ser mais pronunciados nas vísceras humanas, se comparadas com o tecido subcutâneo. Em estudos com animais, o bloqueio da atividade caspase-1 resulta em inflamação diminuída e melhora da sensibilidade à insulina. Estudos de intervenção em humanos com IL-1Ra (anakinra) demonstraram efeitos benéficos em pacientes com Diabetes, resultando em um melhor controle glicêmico, ainda sem mudanças significativas na sensibilidade à insulina. Claramente, a família de citocinas IL-1, especialmente a IL-1β e seu processamento inflammasome-mediado exercem um importante papel na inflamação associada com a obesidade e resistência à insulina. O Dr. Stienstra discutiu os membros inflammasome recém identificados e seus ativadores que contribuem para o desenvolvimento de inflamação obesidade-induzida.

Adicionalmente, foi discutido o potencial terapêutico para bloquear a ação de IL-1 inflammasome-mediada. Foram apresentadas também as ferramentas atualmente disponíveis e potenciais novos alvos para melhorar a sensibilidade à insulina.

Pesquisas futuras vão se concentrar na identificação de novos ativadores que promovam a ativação de caspase-1, decifrando os membros inflammasome adicionais que modulam a inflamação no tecido adiposo e a revelação de outros substratos clivados pela caspase-1 e que possam modular o desenvolvimento da resistência à insulina. ■

Contato: Dr Rinke Stienstra,Radbound University Nijmegen Medical Centre and Wageningen University and Research Centre, The Netherlands. e-mail: R.Stienstra@aig.umcn.nl

Diabetes, Câncer e Outcomes Relatados por Pacientes

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

O debate contínuo sobre os elos entre o Diabetes e o câncer foi o foco de uma sessão de Lonneke van de Poll-Franse (Professor of Cancer Epidemiology and Survivorship Comprehensive Cancer Centre South, Eindhoven, and Tilburg University, The Netherlands), no Congresso da EASD em Berlin.

"Na última década, o interesse científico pela potencial conexão entre o Diabetes e câncer cresceu enormemente," conta o Professor van de Poll-Franse. "Algumas meta-análises mostraram que o Diabetes está associado a um risco aumentado de câncer enquanto outras meta-análises demonstraram índices de sobrevivência menores em indivíduos com as duas doenças."

Ainda, o impacto do Diabetes simultâneo sobre os outcomes relatados pelos pacientes, tais como, sintomas, condições de saúde, qualidade de vida, ansiedade e depressão, entre pacientes com câncer, só recebeu até agora atenção limitada. O Diabetes tem sido associado com um risco aumentado de complicações durante radioterapia e risco aumentado da diarréia relacionada ao tratamento. Pode também acentuar outros efeitos colaterais e outras complicações como, por exemplo, na quimioterapia, tais como neuropatia periférica, nefropatia ou cardiomiopatia. "Isso, muito provavelmente, resultará em uma pior qualidade de vida, mas isso ainda não foi investigado," conta o Professor van de Poll-Franse. "A maioria dos estudos, descritos na literatura, ignora as fortes e independentes associações entre a presença de comorbidades e os resultados na qualidade de vida relacionada à saúde . Os resultados dos estudos seccionais cruzados sugerem uma piora das condições de saúde ou da qualidade de vida entre sobreviventes de câncer que têm Diabetes." Estudos longitudinais sobre o impacto desta comorbidade sobre os outcomes do paciente são muito limitados e parecem se restringir aos grupos com câncer de próstata. Ter Diabetes e um índice de massa corporal elevado parece apresentar uma tendência maior para um significativo declínio na função urinária ao longo do tempo, se comparado a ter apenas Diabetes ou apenas IMC elevado.

Até aqui, nenhuma pesquisa foi realizada sobre os outcomes relatados por paciente (PROs), com indivíduos que sofrem de câncer colorretal, onde uma prevalência do Diabetes de até 20% já foi relatada. Para poder investigar o impacto de Diabetes simultaneamente com o câncer cólorretal em PROs, a equipe do Professor van de Poll-Franse utilizou os dados de uma grande pesquisa populacional. O Eindhoven Cancer Registry (ECR) foi usado para selecionar os pacientes com câncer cólorretal e Diabetes Mellitus (CRC+DM+) ou sem Diabetes (CRC+DM-), diagnosticado com câncer entre 2000-2009. Os dados PRO foram coletados do PROFILES (Patient Reported Outcomes Following Initial treatment and Long term Evaluation of Survivorship: www.profilesregistry.nl). Para comparar os sobreviventes de câncer com participantes livres de doença, foi feita uma sub-amostragem, de idade e sexo pareados, em uma população holandesa normativa, sem (CRC-DM-) e com Diabetes (CRC-DM+). Os dados PRO coletados incluíram qualidade de vida relacionada com o câncer e escalas EORTC QLQ-C30 e -CR38, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) e Fatigue Assessment Scale (FAS).

No total, foram incluídos nessa análise 2.054 pacientes CRC (328 (16%) também com DM) e 760 participantes da população normativa (90 (12%) com DM). Participantes CRC+DM+ eram mais velhos (73±6), se comparados com participantes CRC+DM- (72±7), CRC-DM+ (69±7) e participantes CRCDM- (69±7), valor P <0.0001. Participantes CRC+DM+ não diferiram em termos de características do câncer, se comparados com participantes CRC+DM-.

Os resultados preliminares que foram apresentados na reunião EASD 2012 revelam que o impacto de se ter as duas doenças foi bem mais forte para o funcionamento físico e cognitivo e para os sintomas de fadiga e dispnéia. CRC+DM+ relatou pontuação média de função física menor (72.1±23.3) se comparado com CRC+DM- (80.1±20.2), CRC-DM+ (82.9±17.3) e CRC-DM-(87.8±16.2). A função cognitiva foi respectivamente 82.9±22.1 (CRC+DM+), 86.2±19.1 (CRC+DM-), 91.5±17.3 (CRC-DM+) e 91.3±14.2 (CRC-DM-). Os sintomas de fadiga aumentaram de 16.3±19.2 entre CRC-DM- para 26.4±25.1 entre CRC+DM+ enquanto pontuações para dispnéia aumentaram de 8.7±17.(CRC-DM-) para 22.2±29.7 (CRC+DM+). Disfunção erétil entre os participantes homens aumentou de 18% (CRC-DM-), 39% (CRC-

-DM+), 48% (CRC+DM-) para 58% entre os homens com as duas doenças (CRC+DM+). Ainda, a proporção de participantes que disseram estar deprimidos aumentou de 12% (CRC-DM-) para 23% (CRC+DM+) enquanto 11% entre CRC-DM- relataram problemas com ansiedade, se comparados com 23% de CRC+DM+. Todas as diferenças observadas foram significativas no nível p<0,0001.

"Os resultados de nosso estudo mostraram que ter as duas condições, câncer e Diabetes, resulta em um aumento significativo dos sintomas, além de ansiedade e depressão e uma qualidade de vida inferior, se comparado com ter uma só das doenças," conclui o Professor van de Poll-Franse. "As avaliações do acompanhamento longitudinal – atualmente em andamento – vão oferecer a oportunidade de avaliar as mudanças em PROs para os diferentes subgrupos e como isso se relaciona à progressão da doença e mudanças no estilo de vida." ■

Contato: Lonneke van de Poll-Franse, Professor of Cancer Epidemiology and Survivorship Comprehensive Cancer Centre South, Eindhoven, The Netherlands & Tilburg University, Tilburg, The Netherlands tel: +31 13 466 3144 e-mail: l.vd.poll@uvt.nl

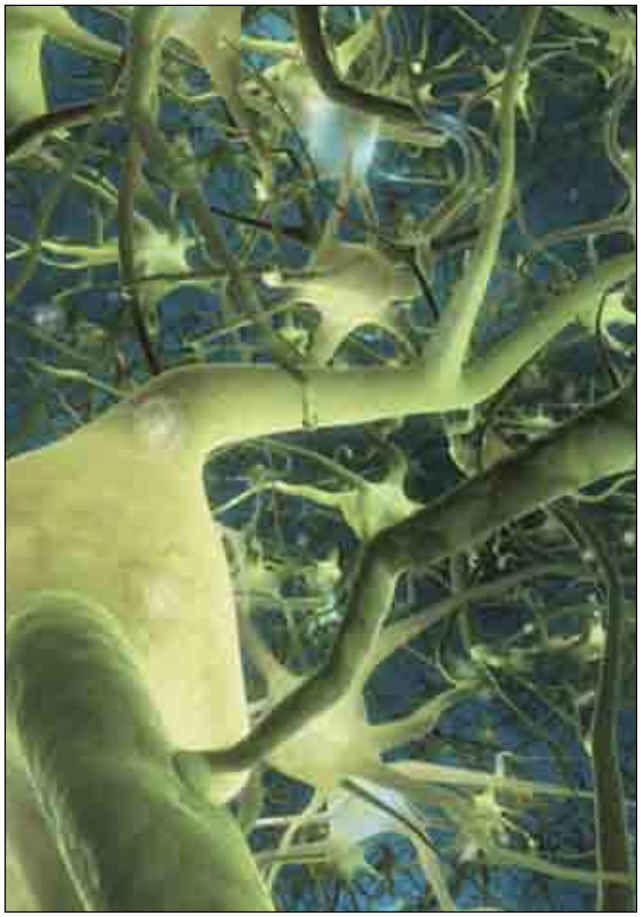
Papel do Gene FTO no Controle do Sistema Nervoso Central Sobre o Metabolismo

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

O Dr. Giles Yeo (Metabolic Research Labs, Institute of Metabolic Science, University of Cambridge and Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK) em sua apresentação, discutiu os resultados de diversos estudos que exploram a função do gene FTO no controle do metabolismo a partir do sistema nervoso central (SNC).

A obesidade é um fator de risco chave para o Diabetes tipo 2 e um dos maiores desafios de saúde pública do século 21. Estudos genéticos identificaram que variações na sequência de um gene, chamado de gene relacionado com a obesidade e massa adiposa (Fat mass and obesity related- FTO), estão associadas com índice de massa corporal (IMC) aumentado. Os indivíduos com duas cópias de alelos de 'risco' pesam, em média, 3 kg mais que os indivíduos com duas cópias de alelos de 'proteção'. Estudos subsequentes demonstraram que alelos de risco FTO estão, sem sombra de dúvida, associados com o aumento do consumo de alimentos. Apesar do efeito desses alelos de risco FTO parecer modesto, eles são muito comuns, presentes em cerca de um bilhão de pessoas no mundo, sendo que diferentes etnias e populações são portadoras dos alelos de risco. Ainda, a função biológica do FTO, particularmente seu papel no controle do peso corporal, permanece desconhecida. No entanto, o FTO parece nos fornecer uma ferramenta para este enorme e frequente problema mundial e merece maior pesquisa.

A falta do FTO, em humanos e camundongos, resulta em um fenótipo complexo, incluindo retardo severo de crescimento e significativa mortalidade pós-natal, indicando que o FTO tem um papel importante no desenvolvimento do indivíduo. O FTO é expresso em diferentes tecidos, com expressão maior no cérebro, em particular na região chamada de hipotálamo. No hipotálamo, os níveis FTO são reduzidos no jejum e aumentados quando os animais são alimentados



com uma dieta com alto teor de gorduras. Em contraste com o fenótipo grave observado na deficiência completa de FTO, variações discretas nos níveis FTO, dentro do hipotálamo, influenciam o consumo de alimentos. Assim, enquanto o FTO, claramente, tem uma função biológica mais ampla, tem também um papel específico no hipotálamo, que é o de regular o consumo de alimentos.

"Porém, o papel fisiológico do FTO e como ele influencia o peso corporal ainda precisam ser determinados," conta o Dr. Yeo. "Usando uma variedade de métodos bioquímicos, in vivo e in vitro, estamos atualmente caracterizando o mecanismo molecular pelo qual o FTO controla o equilíbrio de energia."

Em um estudo recente, a equipe do Dr. Yeo demonstrou que os níveis de proteína FTO são dramaticamente "down-regulated" pela privação de aminoácidos, em células de camundongos e humanos. Essa down-regulation é reversível com a reposição de aminoácidos e é observada apenas na deficiência de aminoácidos essenciais. Depois disso, a equipe explorou se a regulação por aminoácidos do FTO e o fenótipo de camundongos Fto-deficientes estão relacionados. Foi demonstrado que as células sem FTO também têm uma taxa de crescimento diminuída. Acontece que as células sem FTO são hipersensíveis à falta de aminoácidos, demonstrando uma taxa de sobrevivência 50% diminuída durante a privação de aminoácidos, se comparadas com células normais. "Assim, nesse estudo, demonstramos que o FTO é regulado pela disponibilidade de aminoácidos essenciais e sofre uma resposta celular quando privado de aminoácidos," conclui o Dr. Yeo. ■

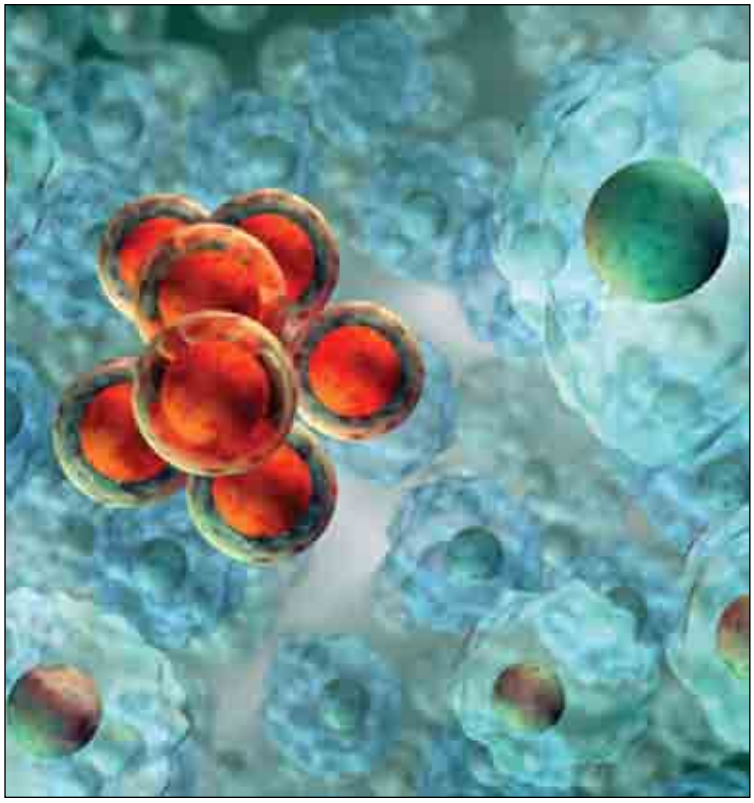
Contato: Dr Giles Yeo, Metabolic Research Labs, Institute of Metabolic Science, University of Cambridge and Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK tel: +44 1223 769039 e-mail: gshy2@cam.ac.uk

Terapia Celular para Neuropatia Diabética

Fonte: *Congresso EASD 2012 Berlin*

Os pesquisadores da Emory descobriram que o transplante de células tronco ou progenitoras, que reabastecem os vasos sanguíneos e os fatores de crescimento neural, também pode restaurar a função nervosa em um modelo animal com neuropatia diabética. Esse trabalho foi discutido pelo Dr. Young-sup Yoon da Emory University, Atlanta, GA, USA.

"Cerca de 60% das pessoas com Diabetes desenvolvem alguma forma de neuropatia, o que pode causar a perda da sensibilidade nas mãos, braços, pés e pernas. O dano, causado pelos níveis elevados de açúcar no sangue, ocorre gradualmente e, em casos avançados, pode acabar em amputação," explica o Dr. Yoon. "Mesmo com o contínuo aumento na incidência do Diabetes e neuropatia diabética, os atuais tratamentos ainda não tratam efetivamente a neuropatia diabética. Os cientistas relacionaram os danos a alterações do suprimento sanguíneo para os



nervos periféricos, como também a fatores de crescimento neural deficientes."

Uma das equipes lideradas pelo Dr. Yoon descobriu que as células cultivadas de medula óssea podem promover o "recrescimento" dos vasos sanguíneos e das células de proteção (células Schwann) de nervos nos membros de animais diabéticos. Os cientistas acham que a medula óssea contém células progenitoras endoteliais (EPCs), que podem se dividir em células endoteliais e restaurar os vasos sanguíneos danificados. Os EPCs contêm grandes quantidades de citocinas angiogênicas e neurotróficas que podem ajudar na recuperação da função e integridade de nervo periférico danificado. A equipe do Dr. Yoon cultivou células de médula óssea de maneira a enriquecê-las em EPCs e, então, elas foram injetadas nos nervos ciáticos de camundongos diabéticos. Os camundongos tornaram-se diabéticos com a administração de streptozocina, um medicamento que envenena as células produtoras de insulina no pâncreas. A equipe descobriu que, ao longo de diversas Semanas, a velocidade do sinal neural e a sensibilidade à temperatura foram restauradas ao normal em camundongos diabéticos injetados com essas células de medula óssea.

Os pesquisadores descobriram que a restauração da função nervosa ocorre mesmo quando apenas uma parte das células progenitoras endoteliais, de medula óssea, realmente se transforma em células endoteliais. Essas células secretam moléculas que estimulam o crescimento das células endoteliais e das células Schwann, que protegem e isolam os nervos periféricos. Estudos anteriores demonstraram que foram relatadas alterações no fator de crescimento nervoso (NGF), fator neurotrófico ciliar e fator neurotrófico cérebro-derivado. Porém, em ensaios clínicos, citocinas neurotróficas isoladas se mostraram ineficazes para o tratamento de neuropatia diabética. Recentemente, muitos fatores angiogênicos clássicos apresentaram atividades neurotróficas e vice versa. O VEGF, o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)-1 e neurotrofinas são alguns dos fatores representativos desses efeitos duplos. Já que a neuropatia diabética não apresenta fatores de crescimento sanguíneo e proteção nervosa (neurotrífica), o uso de um agente terapêutico que tem atividade angio-neurotrófica dupla pode provar-se benéfico para o tratamento de neuropatia diabética. Esse estudo primeiramente prova que os EPCs, que contêm tais fatores de crescimento duplo, podem fazer exatamente isso.

Os pesquisadores também descobriram que as células parecem "se instalar" nos nervos periféricos, um atributo que faz com que sua eventual aplicação em seres humanos seja ainda mais promissora. "Estamos surpresos em descobrir que neste ambiente específico as células se enxertaram e sobreviveram mais que em outros tecidos," conta o Dr. Yoon. "Essas células parecem ter como alvo os nervos periféricos."

Existe também um mecanismo surpreendente que o Dr. Yoon discutiu – que indica que os EPCs preferencialmente buscam um caminho para os nervos danificados pelo Diabetes, mesmo quando injetados nos músculos. Os mecanismos por trás disso permanecem desconhecidos. ■

Contato: Dr Young-sup Yoon, Emory University, Atlanta, USA. e-mail: yyoon5@emory.edu

ACC: O Estudo HPS2-THRIVE Pode Sinalizar o Final da Niacina

By Peggy Peck, Editor-in-Chief, MedPage Today

Published: March 09, 2013

Reviewed by Robert Jasmer, MD; Associate Clinical Professor of Medicine, University of California, San Francisco

San Francisco – Nesse trabalho os pesquisadores contam que os resultados de um importante estudo sobre niacina especialmente formulada, envolvendo 25.673 pacientes de alto risco, parecem ter extinguido por completo qualquer papel clínico da niacina na redução de risco de eventos cardiovasculares.

Se comparada com o tratamento com sinvastatina ou sinvastatina/ezetimiba (Vytorin), o risco relativo de miopatia foi quatro vezes maior em pacientes tratados com Tredaptive (niacina de liberação estendida mais laropriprant, um agente anti-rubor), relatou a Dra. Jane Armitage, FFPH, FRCP, da Universidade de Oxford, na Inglaterra, durante a sessão de abertura da reunião do American College of Cardiology (ACC).

Ao longo de 3,9 anos, foi vista uma taxa de 31 eventos adversos sérios em cada grupo de 1.000 pacientes tratados com niacina.

"Esses eventos não foram 'efeitos colaterais'... foram eventos adversos sérios que resultaram em hospitalização – um aumento significativo dos casos de derrames hemorrágicos, infecções sérias, novos casos de Diabetes – um aumento de 25% nos novos casos de Diabetes versus pacientes tratados com estatina," conta a Dra. Rory Collins, FMed Sci FRCP, também de Oxford. A Dra. Collins presidiu o comitê de administração do estudo HPS2-Thrive (Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events).

Realmente, os dados de segurança foram significativamente sombrios:

- Complicações excedentes do Diabetes: 3,7% (P<0,0001)
- Novos casos excedentes de Diabetes e: 1,8% (P<0,0001)
- Infecções excedentes: 1,4% (P<0.0001)
- Complicações gastrintestinais excedentes: 1% (P<0,0001)
- Sangramentos excedentes (GI e intracranial): 0,7% (P<0,0002)

O estudo não encontrou benefício significativo com a niacina/laropiprant de liberação estendida sobre o objetivo primário de eventos vasculares importantes, quando associada à terapia com estatina para a reduçãp do LDL.

Quando perguntada sobre o futuro da niacina de liberação estendida, a Dra. Collins disse que a terapia pode não estar morta, "mas não é saudável." A Dra. Collins falou num encontro com a imprensa ACC.

E em relação ao Tredaptive, em particular, parece existir a ordem de não o ressuscitar já que a Merck, que patrocina o estudo, suspendeu a distribuição do medicamento, em todo o mundo, no mês de janeiro.

O Dr. Spencer B. King, disse que ficou muito claro que os resultados mudarão a prática clínica, "não usaremos mais a niacina de maneira disseminada"

Mas o Dr. King, que é diretor para assuntos acadêmicos do St. Joseph's Health System, em Atlanta, disse que pode ainda existir um papel para a niacina, para tratamento de pacientes específicos, já que esses achados são "baseados em um estudo com uma ampla população e não nos oferece aquilo que precisamos saber sobre o paciente, individualmente."

O Dr. Christie Ballantyne, do Methodist DeBakey Heart Center, em Houston, concorda que é muito cedo para fechar a porta para a niacina, lembrando que os pacientes no estudo tinham LDL muito bem controlado (média linha de base para LDL de 63 mg/dL) "mas, nos EUA, nós não usamos niacina em pacientes com LDL de 63."

Os investigadores do HPS2-THRIVE relataram uma redução média no LDL de 10 mg/dL e o benefício para o LDL da niacina de liberação estendida foi maior com os pacientes com LDL mais alto na linha de base.

"Esse ensaio responde a questão da niacina em pacientes com LDL bem controlado – sem dúvida – mas não é tão claro em pacientes com valores LDL mais altos," conta ele.

O Dr. Ballantyne co-preside o comitê do programa para a reunião ACC.

As impressões do Dr. Ballyantyne receberam o apoio do Dr. Steven Nissen, diretor de medicina cardiovascular na Cleveland Clinic, em Ohio, que comentou ser difícil "discernir o quanto de hemorragia se deu devido à niacina e o quanto foi causado pelo laropriprant."

E ele foi bastante crítico com relação ao design do ensaio porque, basicamente, metade dos pacientes foi recrutada em centros na China. "É bem conhecido que tanto a niacina como altas doses de estatinas apresentam riscos para os asiáticos," conta ele.

Mas os doutores Armitage e Collins sustentam que os perigos são sérios e devem ser considerados contra qualquer benefício e os dois pedem que "seja reconsiderado o papel da niacina de liberação estendida para o tratamento e prevenção de doenças cardiovasculares".

O ensaio HPS2-THRIVE envolveu mais de 20.000 pacientes de alto risco, em centros na Escandinávia, Reino Unido e China.

Como a niacina é reconhecidamente difícil de tolerar, os pacientes experimentaram, por um mês, um combo de niacina (2 g de niacina de liberação estendida mais 40 mg de laropiprant) para determinar a tolerabilidade. Cerca de um terço dos pacientes desistiu durante este período de run-in, como relatado no the European Heart Journal.

Finalmente, a Dra. Armitage notou que enquanto os resultados desapontaram, seria difícil caracterizá-los como surpreendentes já que os achados do estudo HPS2-THRIVE "são consistentes com os ensaios anteriores sobre a niacina."

O que permanece desconhecido é se é possível melhorar o HDL de maneira que atinja um benefício clínico.

O Dr. Ballyantyne notou que existem ensaios em andamento com outros agentes - anacetrapib e evacetrapib – e tanto um quanto o outro pode encorajar ou derrubar a chamada teoria HDL.

O estudo HPS2-THRIVE foi subsidiado pela Merck. O Clinical Trial Service Unit & Epidemiological Studies Unit (CTSU), da University of Oxford, recebeu subsídios do UK Medical Research Council, da British Heart Foundation e da Cancer Research UK. ■

Fonte primária: *American College of Cardiology*

Fonte de referência: *Armitage J, et al "HPS2-THRIVE: Randomized placebo-controlled trial of ER Niacin and laropriprant in 25,673 patients with pre-existing cardiovascular disease" ACC 2013.*

Finn: qualidade e confiança. Agora parceiro da ANAD.

QUALIDADE ANAD ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE ASSISTÊNCIA AO DIABÉTICO CONFIANÇA

A marca de adoçantes Finn, com cerca de 30 anos de tradição, tem orgulho em comunicar sua mais nova conquista: o reconhecimento de sua qualidade por uma das instituições mais respeitadas do Brasil, a ANAD.

Agora seus pacientes poderão identificar, com maior facilidade, a marca de adoçantes mais completa do mercado! Com diferentes opções, é possível encontrar a melhor qualidade para adoçar sua dieta com saúde.

Com Finn, é possível substituir o açúcar da dieta com segurança e saúde.

curta: facebook.com/finnoficial

Finn®

18 CONGRESSO BRASILEIRO MULTIDISCIPLINAR EM DIABETES®

25, 26, 27 e 28 DE JULHO DE 2013

Abertura Solene

26/07/2013 - Sexta-feira - 8h às 10h

Programação Cientifica

MANHÃ Das 10h às 12h

SIMPÓSIO 01 Políticas de Saúde em D.M.

- Plano de Enfrentamento das Doenças Crônicas não Transmissíveis
- Assistência Farmacêutica para as Doenças Crônicas, com Foco no D.M.
- Resultados do Programa Nacional de Melhoria do Acesso e da Qualidade em Atenção às Doenças Crônicas

SIMPÓSIO 02 Os Principais Temas em D.M., do Iniciante para o Clínico

- Aspectos Atuais da Fisiopatologia do DMT2, Importância Genética
- Tratamento Medicamentoso Atual DMT2 em Situações Especiais: Insuficiência Cardíaca Congestiva, Insuficiência Renal e Hepática
- Polineuropatia Diabética: Rastreamento e Tratamento Atual

SIMPÓSIO 03 Tópicos Importantes nas Complicações Não Crônicas do D.M.

- Diagnóstico e Tratamento da Disfunção Autonômica no D.M.
- Infecções Agudas no D.M.: Como Diagnosticar e Tratar
- Reconhecimento dos Diferentes Estados Hipoglicêmicos no D.M. e seu Diagnóstico

SIMPÓSIO 04 Manejo e Cuidados em Úlceras Diabéticas

- A Importância do Meio Úmido no Tratamento de Úlceras Diabéticas
- Curativos em Úlceras Plantares

SIMPÓSIO 05 Princípios Abordagens Clínicas e Terapêuticas no Paciente Geriátrico (2000)

- D.M. nos Octagenários: Até Quando Tratar?
- Depressão, Demências e D.M.: Uma Associação Comum
- Dieta para Idosos Diabéticos: Como Equilibrar as Necessidades e Preferências

SIMPÓSIO 06 O Uso da Tecnologia no Manejo dos Pacientes com D.M. - Do Hospital ao Lar

- Bomba de Insulina: Do Neonato ao Adolescente
- O Pâncreas Artificial

SIMPÓSIO 07 A Ciência a Serviço do Público

- Contribuindo para Melhoria da Variabilidade Glicêmica no Hospital
- Contribuindo para Melhoria da Variabilidade Glicêmica no Ambulatório Público
- Contribuindo para Melhoria da Variabilidade Glicêmica no Ambulatório Privado

Almoço Das 12 às 14h

Simpósio Satélite

Das 12:30 às 13:45h

Tratando Pessoas e não Doenças: Aspectos Multidisciplinares no Manejo do D.M.

- A Doce Alimentação do Diabético
- Um Mundo Além da Caminhada
- D.M. e Depressão: Os Desafios de uma Relação Complexa

Com Lunch Box

Patrocinio: Lilly

TARDE Das 14h às 18h

SIMPÓSIO 08 Atualização em DMT1

- DMT1 e 2: Espectros de Uma Mesma Doença?
- O Difícil Manuseio do D.M. Neonatal
- Vitamina D e Controle Glicêmico no Paciente Diabético
- Como Organizar o Tratamento da Criança Recém-Diagnosticada D.M.1?
- Mecanismo de Dano Celular na D.M.

SIMPÓSIO 09 Nutrição: Recomendações Nutricionais no D.M. 1 e 2 e as Recentes Investigações Científicas

- O Açúcar Pode ser uma Vilão na Gênese e no Tratamento do D.M.?
- Dúvidas com a Prescrição Alvo no Risco Cardiovascular em D.M.
- Qual o Papel das Diferentes Gorduras sobre o Controle Glicêmico e Metabólico a Médio/Longo Prazo?
- Intervenções Nutricionais em DTG: Do Pré-Diabetes Gestacional à Prevenção Ao Longo
- Avaliação e Intervenção Comportamental no Tratamento do D.M.

SIMPÓSIO 10 D.M. e Problemas Cardiovasculares

- Sulfoniluréias e DCV: Visão Revisada em Gênese
- Disfunção Erétil e DCV no Diabético: Existe Relação?
- AAS em Diabético: Quando e Quanto?
- Hipoglicemia e DCV: Estamos Dando a Devida Importância?
- Glitazonas e DCV: Visão Revisada em Gênese

SIMPÓSIO 11 Dificuldades e Dúvidas na Interpretação dos Exames Laboratoriais no D.M.

- Aspectos Práticos na Interpretação dos Exames Laboratoriais para Diagnóstico do D.M e Pré-diabetes
- Exames Laboratoriais na Abordagem do D.M. Hereditário
- Exames Laboratoriais na Abordagem do D.M. Insulino Requerer (D. Latente Autoimune e Tardio)
- Exames Laboratoriais na Abordagem do D.M. Secundário a Doenças Pancreáticas
- Dificuldades e Dúvidas na Laboratorial para Diagnóstico e Acompanhamento

SIMPÓSIO 12 Facilidade e Eficácia no Tratamento do D.M. com Alvo Glicêmico

- Roche

SIMPÓSIO 13 Dislipidemia e Terapia com Hipolipemiantes - Segurança para Atualização e Prática

- BD

SIMPÓSIO 14 O Olho Além da Retinopatia Oftalmologia para o Não Especialista

- Doenças Preponderantes Sem Relação com D.M. (Glaucoma, Retinoses e Olho Seco)
- Doenças Autoimunes em D.M. (Doença Celíaca)

SIMPÓSIO 15 Prevenção Cardiovascular no D.M.

- Qual o Real Impacto da Redução do Colesterol no Risco Cardiovascular de Pacientes Diabéticos?
- Novos Medicamentos no Controle Glicêmico: Como Reduzir o Risco Cardiovascular?
- Uso de Hipolipemiantes em Pacientes com Doença Renal Crônica: Como Reduzir o Risco Cardiovascular?

SIMPÓSIO 16

- Hipertensão Arterial, MAPA ou HLPA Completam: Estratificação do Risco CV no Paciente Diabético e Como Interpretar
- Drogas que Atuam o Sistema Renina-Angiotensina: Devem Ser Evitadas? Há Exceções?
- Óleo Bloqueio do Fluxo Ideal e IECA no Diabético Hipertenso?
- Importância da Dieta na Prevenção das Dislipidemias e Utilização dos Carboidratos Complexos
- Atividade de Exercício Físico na Prevenção da Adesão Metabólica e Prevenção para Diabéticos Hipertensos

18 CONGRESSO BRASILEIRO MULTIDISCIPLINAR EM DIABETES®

25, 26, 27 e 28 DE JULHO DE 2013

27/07/2013 - Sábado

Programação Científica

MANHÃ Das 8h às 12h

SIMPÓSIO 17 - Pé Diabético

SBACV

- Importância do Pé Diabético para a Saúde Pública: Como Implantar um Protocolo Modelo de Atendimento
- Diagnóstico e Conduta no Pé Ulcerado
- Pé de Charcot: Como Diagnosticar e Tratar?
- O Exame Vascular e Cuidado e Cirurgias Vasculo-renais Pgn no Pé Diabético
- Perspectivas Atuais no Tratamento do Pé Isquêmico no Paciente Diabético

SIMPÓSIO 18 - Atendimento Nutricional a Portadores de D.M

- A Importância do Uso de Guias Alimentares
- Anamnese Alimentar no Atendimento Nutricional
- A Escolha no Edulcorante Adequado
- A Importância da Identificação de Gorduras Ocultas
- O Uso de Suplementos Nutricionais

SIMPÓSIO 19 - Atualização em D.M. e Gravidez

- Classificação e Diagnóstico de D.M. na Gestação
- Tratamento do D.M. Gestacional - Controvérsias: Quando e Como Usar Insulina e/ou Análogos
- Tratamento do D.M. Gestacional - Controvérsias: Existe Lugar para Antidiabéticos Orais?
- Cuidados Obstétricos com Portadores de D.M. na Gestação
- O Futuro da Gestante com D.M. - Quais as Inovações para Mãe e seu Filho?

SIMPÓSIO 20 - Avanços no Abordagem do D.M.2

- Novos Fármacos no Tratamento do D.M.2
- Insulinização no D.M.2: Evidências Recentes
- Cirurgia Bariátrica e D.M.2: Por que há Melhora?
- Avaliação Crítica da Recomendação Corrente de Pacientes com D.M. 2 Tipo 2 e CABG: Igual a Qualquer um ou Especial?
- Posicionamento e Tratamento com Uso de Estatinas e Risco de D.M.2

SIMPÓSIO 21 - Benefícios do Uso da Tecnologia na Terapia Intensiva

Medtronic

- Usando a Tecnologia para um Melhor Controle Glicêmico
- Terapia Intensiva Avançando na Atividade Física

OFICINA
14h às 15h - SALA 204

SIMPÓSIO 22 - Tratamento do DM2 Baseado na Fisiopatologia

NOVARTIS

- Tratamento Atual em DM2: Vildagliptina como Exemplo de DPP4
- Inibidores de DPP4 e Doença Cardiovascular: Hipoglicemia e Pós-Coronariopatia Isquêmica

SIMPÓSIO 23 - Fronteiras em Diabetologia

- Resistência à Insulina em Adolescentes: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS)
- Novidades no Tratamento Cirúrgico do DM2
- Tratamento do DM Pós-Bariátrica: Cirurgia Bariátrica
- Tratamento Clínico no Obesidade e no DM 2: Fármacos Disponíveis e Novos Paradigmas

SIMPÓSIO 24 - Enfermagem: A Ciência e a Tecnologia a Serviço da Prática Clínica

- Aplicação de Insulina, um Procedimento além da Técnica
- Dispensação de Insumos e Controle Glicêmico - O que Precisamos Melhorar?
- Monitorização da Glicemia - Muito mais que uma Função Capilar
- Gerenciamento do D.M. - É Possível?
- Protocolo de Tratamento com Insulina Endovenosa - O que Precisamos Saber?

Almoço Das 12:às 14h

Simpósio Satélite

Sábado - 12:15h as 13:45h

Hipoglicemia em Foco: Um Problema Silencioso

Com Lanche Box

Patrocínio: novo nordisk

TARDE Das 14h às 18h

SIMPÓSIO 25 - D.M e Obesidade

ILLUMINAS

- Novas Perspectivas no Tratamento da Obesidade
- A Análise das Comorbidades no Tratamento com a Visão Integrativa
- Como Tratar a Obesidade Grave: Do Pré-Tratamento Cirúrgico aos Tratamentos Multidisciplinares no Ambiente Ambulatorial

SIMPÓSIO 26 - Terapia Nutricional Enteral e Parenteral

- Quando a TNE Traz Benefícios para o Paciente com D.M?
- Como as Novas Evidências Epidemiológicas para D.M. Influenciam Nossa Prática no Dia-a-dia do Atendimento a Pacientes com D.M.
- Diagnóstico Mal-Nutrição Energética e Protéica Grave: Aplicação para o Paciente com D.M.
- Quando a Terapia Nutricional Parenteral é a Melhor Escolha: Aplicação para o Paciente com D.M.
- Manejo Metabólico e Nutricional no Diabetes Descompensado

SIMPÓSIO 27 - D.M e Doença Renal

SONESP

- Crescimento da Doença Renal e Estratégias para sua Contenção
- Tratamento do DMT2 no Paciente com Insuficiência Renal Crônica
- Diagnóstico Laboratorial da Doença Renal
- Campanhas de Prevenção de Doença Renal e D.M.
- Abordagem Terapêutica da Nefropatia Diabética

SIMPÓSIO 28 - Sexualidade em D.M.

- Aspectos Psicológicos da Disfunção Sexual Feminina no D.M.
- Terapia Nutricional no Paciente Diabético
- Discernindo a Relação com o Paciente Diabético
- D.M., Atenção Básica e o uso de Terapia Alternativa/Tópicos

SIMPÓSIO 29 - Mecanismos Moleculares de Resistência à Insulina

- Efeitos Moleculares do Exercício Físico no Fígado e Controle da Glicemia Durante o Envelhecimento
- Músculo Esquelético e a Resistência à Insulina: "Efeitos do Envelhecimento"
- Estresse do Retículo e Resistência à Insulina na Região do Ruborgrama do Sistema Nervoso
- Insulina Tópica em Queimaduras de 2º Grau os Ratos Wistar
- Mecanismos Moleculares de Resistência à Insulina

SIMPÓSIO 30 - Novo DLP1 - LIXISENATIDE: Atualização da Insulinização em D.M. 1 e 2

SANOFI DIABETES

- Hipoglicemias: Insulinas Humanas (NPH e R) vs Análogos (Glargina e Glulisina)
- Uso de Insulina Analógica em DM2: Quando e Como Usar?
- Insulinização - Como Começar e Como Otimizar
- Insulinização - Como Começar e Como Otimizar

SIMPÓSIO 31 - Enfermagem - Terapia com Insulina e Monitorização da Glicose: Abordagem Prática da Atuação dos Profissionais

OFICINAS
Terapia com Insulina e Monitorização

SANOFI DIABETES
- Insulinas e Análogos Disponíveis no Mercado Brasileiro
- Propriedades Farmacocinéticas das Insulinas e Análogos
- Conceitos Basal Bolus

BD
Seringas e Agulhas para Canetas - Novos Procedimentos

ROCHE - JOHNSON&JOHNSON
- Monitorização - Métodos Recentes
- Monitores de Glicose - Principais Características
- Controle Glicêmico - Relação da Técnica de Aplicação, Hipoglicemia e Hiperglicemia

28/07/2013 - Domingo

Programação Científica

18 CONGRESSO BRASILEIRO MULTIDISCIPLINAR EM DIABETES®
25, 26, 27 e 28 DE JULHO DE 2013

MANHÃ Das 8h às 12h

SIMPÓSIO 32 Proibido Feridas

Programa Proibido Feridas da Secretaria Municipal de Saúde de SP - Atualização de Dados

Avanços no Tratamento do Pé Diabético

Educação Continuada no Programa Proibido Feridas

Causas Comuns de Edema do Membro Inferior

Úlceras Crônicas Isquêmicas do Membro Inferior

Condutas de Encaminhamento Adequado Frente aos Quadros Clínicos

SIMPÓSIO 33 D.M. e Sarcopenia: Envelhecendo e Ralando

D.M. Favorece a Sarcopenia?

Métodos para Diagnóstico de Sarcopenia

Obesidade Sarcopênica em Pacientes Diabéticos

Conduta Clínica para Obesidade Sarcopênica

Atividade Física e Nutrição na Prevenção e Tratamento da Sarcopenia

SIMPÓSIO 34 Exercício Físico em Pacientes de D.M. com Complicações Pressóricas Crônicas

Aspectos Fisiopatológicos para Futura Adequação Clínica

Avanços no Tratamento da Síndrome Coronária em Diabéticos

Estresse, Controle Autonômico e Fatores de Risco Cardiovascular: Enfoque Metabólico

SIMPÓSIO 35 Psicologia no D.M.

O Psicólogo Dentro da Equipe que Trata do Portador de D.M.

Abordagem dos Aspectos Psicossociais Relacionados ao D.M.

SIMPÓSIO 36 Recentes Conquistas da Oftalmologia

Telecftalmologia

Amplitude das Campanhas

Revolução Farmacológica - Medicações Intra-Oculares

Terapêutica da Fotocoagulação a Laser

Cirurgia - Técnicas Tradicionais, Novos Procedimentos

SIMPÓSIO 37 "A Farmácia como Elo no Tratamento do D.M."

Exames de Glicemia na Farmácia: Interpretação dos Resultados e Fontes de Erros

Medicamentos Injetáveis: Educação e Orientação ao Paciente

SIMPÓSIO 38 O Direito na Saúde

Aspectos Criminais das Ações Judiciais de Fornecimento de Medicamentos

Perícias Médicas na Judicialização da Saúde

SIMPÓSIO 39 Fisioterapia no D.M.

O Papel do Colágeno no Comprometimento Articular do D.M.

Artrodese Tibio no Pé Diabético

Complicações e Acesso de Calçados Adequados na Prevenção e Tratamento de Úlceras Plantares

Cursos no Congresso e Atividades Paralelas

- Curso de Contagem de Carboidratos
- 9º Curso Medicina Molecular : Aplicado à Prática Endocrinológica
- Curso de Educação em Diabetes
- 10º Curso de Atividade Física em D.M.
- 7º Jornada de Podologia em D.M.
- 9º Curso em D.M. de Odontologia
- Projeto FENAD / W.D.F / M.S
- Encontro DPAS / M.S / ANAD
- Encontro de Ligas de D.M. e Especialidades Afins
- Curso de Medicina Veterinária em D.M.
- Curso Básico de D.M.

- Grande Work Shop sobre Neuropatia e Pé Diabético
- Oficina de Terapia Nutricional Enteral
- Oficina de Enfermagem
- Oficina de Bomba de Insulina

Simpósio Satélite de Nutrição

26/07 - Sexta-feira - 12h15' às 13h45'

Alimentos Dietéticos e Consumo Seguro

Lowçucar

27/07 - Sábado - 12h15' às 13h45'

Mitos e Verdades Sobre os Adoçantes

Finn

Temas Livres 2013

PROGRAME-SE

Dias 26 e 27 das 12h às 14h

Salas 509 a 510..... Apresentação Oral
3º e 3º andares..... Apresentação Pôsteres
Premiação 27/07..... 18h no Teatro
Temas Livres Oftalmologia (Sala 709) - Apresentação Oral - Dia 26/07
1º andar..... Apresentação Pôsteres - Dia 26/07

Prêmios R$ 2.000,00 ..... 1º colocado (oral)
R$ 1.000,00 ..... 1º colocado (poster)

18º Congresso: Programação / Ficha de Inscrição

LOCAL E HORÁRIO

UNIP - Universidade Paulista
Rua Vergueiro, nº 1.211 - Paraíso
São Paulo - SP
Metrô Linha Azul - Estação Vergueiro
Das 8 horas às 18 horas (dias 26, 27 e 28)

INFORMAÇÕES
Secretaria do Congresso
Rua Eça de Queiróz, 198 - Vila Mariana
CEP 04011-031 - São Paulo - SP
Fone/Fax: (11) 5572-6559/5084-0692
E-mail: congresso2013@anad.org.br
Site: www.anad.org.br/congresso

TAXA DE INSCRIÇÃO (Até 30 de junho)
Profissionais.....R$ 300,00
Estudantes.....R$ 150,00

Após esta data acréscimo de R$ 50,00
Após 15 de julho - inscrição sob consulta

Atenção: As inscrições canceladas e as faltas não serão reembolsadas

CURSOS ESPECIAIS
25 julho de 2013

9º Curso de Biologia Molecular em Endocrinologia

Público: Endocrinologista e demais multiprofissionais, Médicos residentes (preparação para provas de título de especialista)

Curso de Contagem de Carboidratos

Público: Profissionais de saúde que trabalham com Diabetes, Nutricionista
Informações e inscrições:
Preventa Consultoria em Saúde
Tel.: 11-5084-0171 preventa@uol.com.br

10º Curso de Capacitação para Prescrição e Acompanhamento do Exercício em Diabetes
Público: Profissionais na área que já atuam com Diabetes

7ª Jornada em Podologia
Público: Podólogos e Estudantes na área.

Projeto FENAD/WDF – Formação de Capacitadores em Diabetes – Rede SUS
Público: Médicos das cidades inscritas

9º Curso de Diabetes em Odontologia
Público: Cirurgiões Dentista e Estudantes

Curso Básico de D.M
Público: Todos os Profissionais da Saúde

1º Curso de Medicina Veterinária em Diabetes
Público: Veterinários e Estudantes

Temas Livres – Prêmios para apresentação oral e pôster
Público: Profissionais de Saúde, Estudante da área de Saúde

Temas Livres Oftalmologista – Prêmios para apresentação oral e pôster
Público: Oftalmologistas

- **Grande Workshop de Pé Diabetico**
- **Oficinas de Enfermagem, Nutrição Enteral e Bomba de Insulina**

FICHA DE INSCRIÇÃO

ENCAMINHE POR FAX OU CORREIO ESTA INSCRIÇÃO JUNTO COM O COMPROVANTE DE PAGTO. E PROFISSIONAL

18 CONGRESSO BRASILEIRO MULTIDISCIPLINAR EM DIABETES®
25, 26, 27 e 28 DE JULHO DE 2013

Atenção:
1. Este Congresso destina-se exclusivamente à profissionais da área da saúde com nível universitário.
2. Esta inscrição só será aceita junto com o xerox do comprovante profissional e de depósito bancário.

Nome:
Endereço: Estado
Nº
Cidade:
Telefones: CEP
Celular:
E-mail:
Profissão:
Nº Registro Conselho:

BRADESCO
AGÊNCIA 1074-0 - C/C 17450-5

SUA SAÚDE É A NOSSA META
"IDF Centre of Education"
International Diabetes Federation Europe

ANAD - Associação Nacional de Assistência ao Diabético
Rua Eça de Queiroz, 198
Vila Mariana - CEP 04011-031
São Paulo SP
Tel.: (11) 5572-6559
Fax.: (11) 5084-0692
www.anad.org.br/congresso
congresso2013@anad.org.br

FINN
Adoçante Aspartame em Pó e Líquido

- **Apresentação:** Adoçante dietético em pó e líquido
- **Edulcorante:** Aspartame
- **Embalagem:** Caixa contendo 50 envelopes totalizando 40g e frasco com 65ml
- **Com selo de qualidade e confiança ANAD**

HUÉ
Pão de Mel Diet Zero Açúcar

- **Apresentação:** Biscoito tipo Pão de Mel coberto com chocolate
- **Edulcorante:** Sorbitol e Sucralose;
- **Embalagem:** Pacote de 80g.
- **Com selo de qualidade e confiança ANAD**

QUALIDADE ANAD Associação Nacional de Assistência ao Diabético CONFIANÇA

TIVVA
Macarrão de Milho Tipo Fusilli

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

LOWÇUCAR
Gelatina Blenda - Sabores

- **Apresentação:** Gelatina em pó Zero Açúcar
- **Embalagem:** Caixa contendo 10g.
- **Sabores:** Abacaxi, cereja, framboesa, morango e uva
- **Edulcorante:** Sucralose
- **Sem adição de açúcares**
- **Com selo de qualidade e confiança ANAD**

ACCU-CHEK® Combo

* imagem meramente ilustrativa

PROMOÇÃO

ACCU-CHEK® Combo Connect

Seu paciente conectado à liberdade

iCombo by ACCU-CHEK®

Aplicativo de treinamento interativo para o melhor uso de seu ACCU-CHEK® Combo.

Ganhe um iPad

Na compra do ACCU-CHEK® Combo você ganha um iPad com o exclusivo aplicativo iCombo.

* Consulte o regulamento e período da promoção através do site:
www.debemcomavida.com.br ou pelo telefone: **0800 77 20 126**

ACCU-CHEK e ACCU-CHEK COMBO são marcas registradas Roche. Bluetooth® é uma marca registrada Bluetooth SIG.
Reg. ANVISA 10287410883, 10287410884 e 10287410897.

Roche Diagnóstica Brasil Ltda.
0800 77 20 126
www.accu-chek.com.br
brasil.accuchekresponde@roche.com

ACCU-CHEK®

Pesquisa Questiona Função Protetora de Gordura "boa"

A troca da gordura saturada de origem animal pelos óleos vegetais começou a ser recomendada pelos médicos para melhorar a dieta e proteger o coração desde a década de 1960. A banha de porco usada na cozinha saiu de cena e entraram os óleos de milho e girassol, entre outros. Mas um novo estudo, que recuperou dados de um trabalho realizado entre 1966 e 1973 na Austrália, questiona essa recomendação e mostra que há muito mais no meio do caminho entre a gordura saturada animal "má" e a gordura vegetal "boa".

Os dados recuperados pertencem a uma pesquisa que avaliou mudanças na dieta em quase 458 homens de 30 a 59 anos que haviam sofrido problemas cardíacos.

Eles foram divididos em dois grupos: um deles foi instruído a reduzir o consumo de gordura saturada para menos de 10% das calorias ingeridas por dia e aumentar o de poli-insaturada, usando óleo vegetal e margarina, de 6% para 15% das calorias diárias; o outro não recebeu orientações sobre dieta.

Os resultados revistos agora e publicados no "British Medical Journal" demonstram que os homens que aderiram ao óleo vegetal tiveram uma mortalidade mais alta do que os demais, o que contraria a expectativa inicial.

Segundo os autores, liderados por Christopher Ramsen, dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA, o achado pede uma revisão de recomendações de dieta.

A Associação Americana do Coração, em suas diretrizes sobre consumo de gordura, recomendam o uso dos óleos vegetais com ômega 6 para reduzir o uso de gordura saturada animal.

No Brasil, as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia também incluem a recomendação da troca da gordura saturada pelo ômega 6 para reduzir o colesterol, apesar de fazerem ressalvas quanto à proporção ideal entre esse tipo de gordura e as demais, principalmente o ômega 3, encontrado em peixes e que já tem bem estabelecida sua ação protetora.

A quantidade de gordura saturada precisa ser limitada porque, além de trazer energia para o corpo, aumenta o colesterol. A troca pelo óleo vegetal tinha como objetivo reduzir o colesterol e evitar os infartos e derrames.

Segundo os autores da nova pesquisa, a maior tendência do ômega 6 à oxidação e sua possível ação inflamatória podem ter contribuído para o mau resultado da dieta. ■

Fonte: *Folha de São Paulo, caderno Saúde+Ciência, Fevereiro de 2013.*

Cirurgia Bariátrica em Teste Controla Diabetes em Paciente com Sobrepeso

Uma técnica experimental de cirurgia bariátrica, que consiste na inserção de um tubo flexível e impermeável no interior do intestino do paciente, foi capaz de promover o controle do Diabetes tipo 2 em voluntários com obesidade leve ou sobrepeso. A conclusão é de um estudo do Hospital Oswaldo Cruz, de São Paulo, publicado na revista científica The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.

A pesquisa analisou o efeito da técnica em 16 pacientes com Índice de Massa Corporal (IMC) médio de 30. Hoje, o Conselho Federal de Medicina (CFM) autoriza a cirurgia bariátrica para pacientes com IMC acima de 40. Caso sejam comprovadas doenças como Diabetes tipo 2, hipertensão arterial, doença coronariana, artrites e outras comorbidades, o procedimento também pode ser feito em pessoas com IMC entre 35 e 40.

A hipótese testada pelos pesquisadores era de que o procedimento também promoveria o controle do Diabetes entre os menos obesos. Ao final de um ano, isso foi comprovado em 12 pacientes, 75% da amostra. A técnica testada é chamada de manga intestinal endoscópica ou exclusão duodenal.

Um revestimento de fluoropolímero de 60 cm de comprimento é inserido, por via endoscópica, no intestino do paciente. O dispositivo é preso por um anel, fixado logo no início do intestino. Não há cortes. Por ser impermeável, o tubo impede a absorção dos alimentos ingeridos.

Ao final do experimento, o IMC médio dos pacientes havia caído 3,6 pontos. O nível médio de glicemia de jejum caiu de 207 para 155 mg/dL. Outros indicadores, como triglicérides e colesterol, também apresentaram melhora. Depois de 12 meses - período no qual foi reduzida a quantidade de remédios para controle do Diabetes -, o dispositivo foi retirado dos pacientes.

O cirurgião Ricardo Cohen, um dos autores da pesquisa, explica que o dispositivo é feito para ficar no corpo do paciente por um ano. No caso dos participantes do estudo, 40% mantiveram a medicação reduzida mesmo depois da retirada do aparelho.

"Esse estudo é mais uma mostra de que intervenções que desviem a comida do contato do início do intestino delgado têm efeito positivo sobre o controle metabólico", diz Cohen.

O médico afirma que a maioria dos diabéticos no Brasil e no mundo tem IMC menor que 35. "Mesmo com o progresso do tratamento medicamentoso, o controle ainda é difícil. Nossa linha de pesquisa é dedicada a ajudar no tratamento adequado dos diabéticos não compensados com o melhor tratamento clínico", diz.

O médico Luiz Carlos Barbirato, de 56 anos, foi um dos voluntários do estudo. "Tive uma evolução boa. Era hipertenso e diabético. Em três meses, o remédio para hipertensão diminuiu pela metade. Em seis meses, o remédio para o Diabetes também foi reduzido para a metade. Em um ano, a glicemia quase tinha voltado ao normal", diz.

Com o dispositivo, Barbirato, que pesava 112 quilos, perdeu 18. "Depois que tirei o aparelho, aumentei um pouco o peso. Estou com 4 quilos a mais, mas isso está se mantendo."

Outro voluntário, o eletricista Manoel Messias, de 46 anos, conta que os efeitos positivos do procedimento persistiram por um ano após a retirada do dispositivo. "Perdi a vontade de comer doces e frituras. Então, como me adaptei a uma outra alimentação, ficou melhor para mim e o Diabetes caiu bastante."

Unicamp. Recentemente, pesquisadores da Unicamp publicaram os resultados de uma pesquisa parecida no periódico Annals of Surgery. Um grupo de 18 pacientes com IMC entre 25 e 30 se submeteu à retirada cirúrgica do duodeno, que liga o estômago ao intestino. Um dos autores do estudo, Bruno Geloneze Neto, membro da Regional São Paulo da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, explica que, apesar dos bons resultados para o controle do Diabetes, a cirurgia ainda não traz vantagens em relação ao tratamento com remédios.

"Houve uma melhora do Diabetes em todos os pacientes, porém a melhora foi correspondente a de um tratamento clínico bem feito. Não justifica, em nosso ponto de vista, a cirurgia." Ele acrescenta que a operação pode trazer riscos desnecessários. ■

Fonte: Estado de São Paulo, cadernoSaúde+Ciência, Fevereiro de 2013.

Cientistas Rejuvenescem Ratos Idosos

Cientistas da Universidade da Califórnia dizem ter rejuvenescido ratos idosos após injetar nas células-tronco do sangue desses animais um "gene da longevidade", fortalecendo o potencial de regeneração celular. A pesquisa foi publicada na revista Cell Reports. O estudo abriria caminhos para tratamentos de doenças degenerativas relacionadas ao envelhecimento.

Os biólogos determinaram que uma proteína denominada Sirt3, de uma classe conhecida como sirtuínas, desempenha um papel importante ao ajudar células-tronco envelhecidas do sangue a lidar com o estresse. Quando os investigadores injetaram a Sirt3 nas células-tronco do sangue de ratos idosos, isso estimulou a formação de novas células de sangue, o que significa uma reversão da deterioração relacionada à idade.

"Já sabemos que as sirtuínas regulam o envelhecimento, mas o nosso estudo é o primeiro que demonstrou que elas podem reverter a degeneração vinculada ao envelhecimento", disse Danica Chen, professora de ciência e toxicologia da Universidade da Califórnia em Berkeley e líder da pesquisa.

Segundo ela, nas últimas duas décadas houve muitos avanços na compreensão científica do envelhecimento: em vez de um processo descontrolado, agora ele é considerado um desenvolvimento altamente regulado, ou seja, possível de ser manipulado.

"Estudos já mostraram que apenas uma única mutação genética pode levar a uma extensão do período de vida", disse. "A questão é se podemos entender o processo o suficiente para desenvolvermos uma 'fonte molecular da juventude'." / EFE ■

Fonte: *O Estado de São Paulo, caderno VIDA, Fevereiro de 2013.*

Acordo para Reduzir Sódio em Alimentos Terá Baixo Impacto

Os acordos firmados entre governo e indústria para reduzir o sódio em alimentos prontos terão pouca eficácia, pois boa parte do mercado já cumpre, de partida, as metas propostas, afirma o Idec (Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor). Estima-se que, no Brasil, o consumo médio de sal seja de 12 g diários. O recomendado pela Organização Mundial da Saúde é abaixo de 5 g de sal (equivalente a 2 g de sódio). O levantamento do Idec, obtido pela Folha, reforça a avaliação já feita pelo instituto no início dos acordos de que as metas eram pouco ambiciosas. E conta com o respaldo de médicos. ■

Fonte: *Folha de São Paulo, caderno Saúde+Ciência, Fevereiro de 2013*

REFRIGERANTES Níveis de Açúcar Serão Reduzidos

O governo já planeja parcerias com a indústria para reduzir os níveis de açúcar nos produtos industrializados, afirmou Patrícia Jaime, coordenadora de alimentos e nutrição do Ministério da Saúde. Segundo ela, a discussão com o setor já começou. Pelo importante peso no consumo, principalmente de crianças, o foco inicial do pacto devem ser bebidas açucaradas e refrigerantes.

Fonte: *Folha de São Paulo, caderno Saúde+Ciência, Fevereiro de 2013*

Mais Potássio na Dieta Reduz Risco de Derrame

Resultado é de revisão de estudos com mais de 130 mil pessoas, frutas e legumes frescos são as principais fontes

Trabalhos também sugerem diminuir consumo diário de sal para 3g, meta atual da OMS é de 5g por dia

Um incremento no consumo de frutas e legumes frescos e uma redução na ingestão de alimentos industrializados podem aumentar a presença do potássio na dieta e levar a uma redução de 24% no risco de derrames cerebrais na população. Hoje, a doença é a principal causa de morte e incapacidade no Brasil.

A indicação vem de uma grande revisão de estudos liderada por pesquisadores da OMS (Organização Mundial da Saúde) e publicada no "British Medical Journal".

O trabalho envolve dados de quase 130 mil pessoas saudáveis e mostra que, entre as que consumiam mais potássio (de 3,5 g a 4,7 g por dia), o risco de derrame era 24% menor do que no grupo que ingeria menos desse nutriente. O potássio é essencial para o funcionamento celular e serve como contraponto à ação do sódio, componente do sal fortemente ligado à hipertensão, que é fator de risco para derrames e outras doenças cardiovasculares.

O trabalho sobre potássio, assinado por Nancy Aburto, do Departamento de Nutrição para a Saúde e o Desenvolvimento da OMS, é acompanhado por outras duas revisões de estudos a respeito do efeito de reduções do consumo de sódio na pressão.

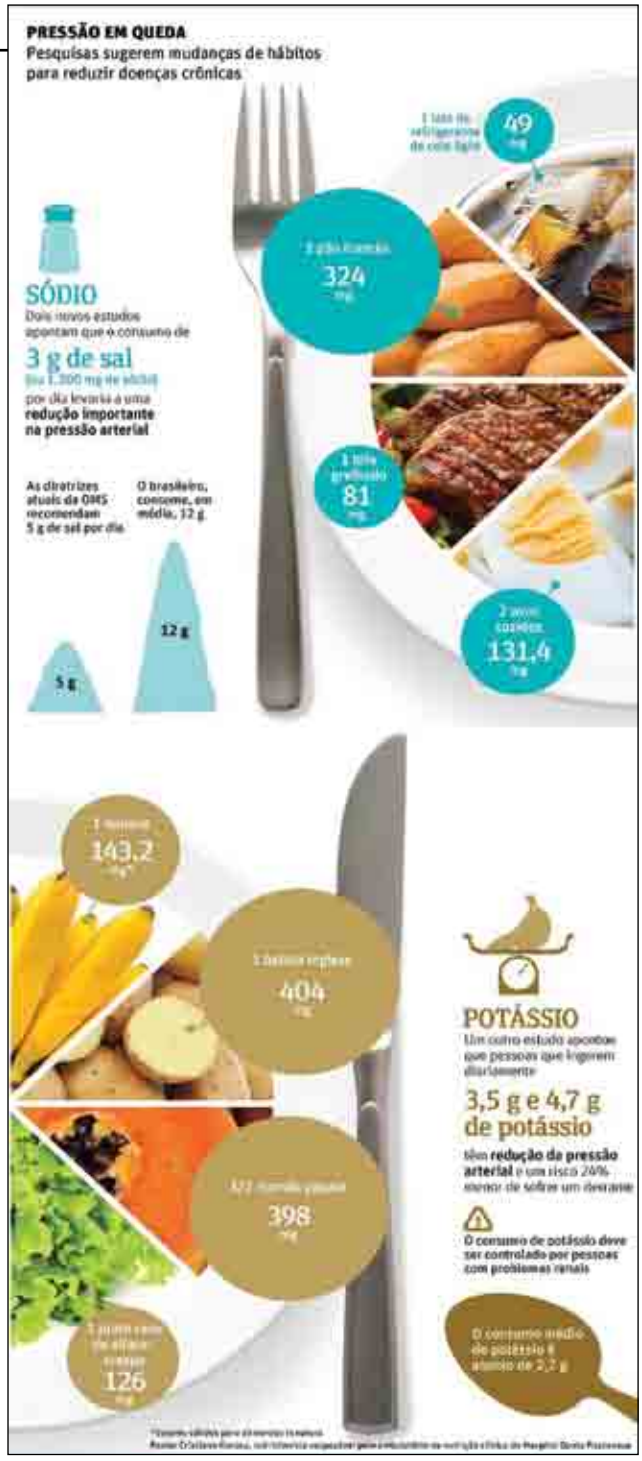
Que cortar o sal da dieta ajuda a controlar a pressão é mais do que sabido. O que ainda se discute são as metas ideais de consumo diário -e como implementá-las.

Hoje, a OMS recomenda até 5 g de sal por dia --o equivalente a 2 g de sódio. De acordo com o trabalho liderado pelo pesquisador Feng He, da Universidade de Londres, diminuir o consumo de sal dos atuais 9 g a 12 g observados em média na população para 5 g já teria um grande impacto, mas um corte mais radical, para 3 g, seria ainda melhor para o controle da pressão arterial.

O governo brasileiro estabeleceu metas de redução de sódio para os alimentos industrializados, mas o acordo foi visto como tímido por alguns especialistas.

DIA DA SAÚDE

O controle da pressão arterial foi o tema escolhido pela OMS para o Dia Mundial da Saúde, no próximo domingo.



Hoje, no Rio, a Federação Mundial do Coração vai discutir o cumprimento dos objetivos da OMS de redução de 25% da mortalidade por doenças crônicas até 2025.

"Queremos a adesão do Brasil a esses objetivos", afirma Johanna Ralston, diretora-presidente da federação.

Também será lançado um aplicativo de celular (Pontuação Digital da Saúde) que avalia o risco de desenvolver doenças crônicas. ■

Fonte: *Folha de São Paulo, caderno Saúde+Ciência, Abril de 2013.*

“Refris” são Ligados a 180 mil Mortes por Ano

Estudo relaciona consumo de bebidas adoçadas a mortes por doenças crônicas no mundo

O consumo de refrigerantes, sucos industrializados e outras bebidas açucaradas pode estar associado a cerca de 180 mil mortes por ano no mundo, de acordo com uma pesquisa apresentada nesta semana no congresso da Associação Americana de Cardiologia.

Os autores da pesquisa usaram dados do estudo “The Global Burden of Disease” (literalmente, “O Peso Global da Doença”) de 2010 e relacionaram a ingestão de bebidas açucaradas a 133 mil mortes por Diabetes, 44 mil mortes por doenças cardiovasculares e 6.000 mortes por câncer. Cerca de 80% dessas mortes ocorreram em países de rendas média e baixa.

Especialistas afirmam que o consumo dessas bebidas pode gerar resistência à insulina e levar ao Diabetes tipo 2, além de aumentar o risco de obesidade.

Os pesquisadores calcularam as quantidades consumidas dessas bebidas por idade e sexo, os efeitos desse consumo na obesidade e no Diabetes e o impacto das mortes relacionadas a essas doenças.

A América Latina e o Caribe tiveram o maior número de mortes por Diabetes relacionadas ao consumo de bebidas adoçadas em 2010. Entre os 15 países mais populosos, o México teve a maior taxa de mortes por causa da ingestão das bebidas.

À CNN, a Associação Americana de Bebidas disse à que o estudo traz “mais sensacionalismo do que ciência”.

A Associação Americana de Cardiologia recomenda que os adultos consumam menos de 450 calorias por semana de bebidas adoçadas. ■

Fonte: *Folha de São Paulo, caderno Saúde+Ciência, Março de 2013.*

Prevalência da Galactosemia Não Clássica em Pacientes Portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2

Autores: *Gilce Helena Vaz Tolotto e Laiz Saragiotto*

INTRODUÇÃO: Estudos recentes tem demonstrado aumento na prevalência da galactosemia em pacientes com intolerância aos carboidratos. **OBJETIVO:** Verificar a prevalência de galactosemia em portadores de DM1 e DM2. **MÉTODOS:** Foram avaliados 20 pacientes portadores de DM2; 10 portadores de DM1. Foi utilizado como grupo controle 30 pacientes não diabéticos, com idade entre 8-65 anos, em acompanhamento nos consultórios particulares nas cidades de São Paulo e Campinas, no período de dezembro 2011 a maio de 2012, quanto a presença das mutações da galactosemia (método baseado em PCR e análise de curvas de fusão para a detecção das mutações mais frequentes associadas a deficiência de galactose-1-fosfato uridil trasferase, forma clássica (Q188R, S135L, K285N, L195P) e não clássica, variante Duarte (N314D)). Os portadores de DM1 e DM2 foram avaliados quanto aos dados demográficos, clínicos, bioquímicos (glicemia, insulina, hemoglobina glicada, homa IR), predisposição genética e fatores alimentares. **RESULTADOS:** Maior prevalência da galactosemia em paciente com DM2 em comparação aos pacientes com DM1 e aos não diabéticos (3,7% VS 1,2 >; p=0,07 IC 5,92; 55%,0,5-5,1). A prevalência da galactosemia nos portadores de DM2 foi superior a encontrada no tipo 1 (3,7% VS 0% p=0,14) embora não tenha alcançado significância estatística. Diversos fatores podem contribuir para elevação dos níveis de glicose em pacientes com DM2 e galactosemia, tais como gliconeogenese e esteatose hepática; condições que podem acompanhar os quadros de resistência à insulina. **CONCLUSÃO:** Nosso estudo encontrou maior prevalência de galactosemia em DM2 se comparado à DM1 e a população saudável, merecendo atenção especial dos profissionais da saúde visando o diagnóstico e o tratamento precoce, minimizando, assim, as consequências das manifestações e complicações da galactosemia e Diabetes Mellitus. ■

Efeito Hipoglicemiante na Associação de Diabetes Mellitus Galactosemia

Autoras*: Gilce Helena Vaz Tolotto e Laiz Saragiotto*

Introdução: A galactosemia é um erro inato do metabolismo de característica autossômica recessiva, apresentando inabilidade em converter a galactose em glicose. O excesso de galactose é convertido no fígado em galactiol, um álcool, responsável pelas manifestações neurológicas, hepáticas, gastrointestinais, em diversos graus dependendo da mutação desenvolvida. Trabalhos recentes relacionam a galactosemia à hipoglicemia reativa. **Objetivo:** Relato de caso de um paciente com hiperglicemia em tratamento com insulina e dieta hipoglicemiante, e que após o diagnóstico e conduta de Galactosemia houve controle dos níveis de glicose. **Material e Método:** Paciente masculino, 59 anos, em uso aproximado de três anos de insulina Glargina 30U, com dieta hipoglicemiante, apresentando glicemia 230 mg/dL (±50), hemoglobina glicada (HbA1c) 7,5% (±0,8), Homa IR 5,3 (normal: ± 3,2-5,3), IMC de 21,49 kg/m^2, galactose-1-fosfato uridil transferase 4,5 mg/dL (normal: ≥18,5mg/ dL); genótipo D/G com as mutações N314D, S135L Heterozigoto composto (variante de Duarte e Galactosemia clássica). **Resultados:** No período de 60 dias, após a retirada dos alimentos com alto teor de galactose houve redução dos níveis de glicemia 89mg/dL (±25), Hemoglobina glicada 5,2% (±1,0) e substituição da insulina por hipoglicemiante oral (Vildagliptina 50mg e Cloridrato de metformina 500mg), duas vezes ao dia. **Conclusões:** O paciente não era insulinodependente. A galactosemi contribuiu para hipoglicemia reativa e possível resistência a insulina e desenvolvimento da DM2. O diagnóstico e a conduta na galactosemia genética contribuíram para o controle dos níveis de glicemia. Não existem relatos na literatura de sobreposição das duas patologias sem manifestações clínicas, constituindo-se, este o primeiro caso de controle dos níveis de glicose com dieta específica para galactosemia e hipoglicemiante oral.

São necessários novos estudos e acompanhamento da evolução e do prognóstico dos pacientes portadores de Diabetes Mellius e Galactosemia. ■

Ácidos Graxos Ômega-3 Reduz a Carcinogênese de Cólon Induzida por Inflamação e Aumenta a Sinalização Insulínica em Camundongos Obesos

Autores: *KATASHIMA, Carlos Kiyoshi; MENDES, Maria Carolina; ROCHA, Guilherme Z.; CAMARGO, Juliana Alves; SAAD, Mário José Abdalla; ROPELLE, Eduardo Rochette; CARVALHEIRA, José Barreto Campello;*

Introdução: Recentes estudos tem demonstrado que a obesidade é associada com o aumentado risco de câncer. Entretanto, o ácido graxo poliinsaturado (ômega-3) apresenta efeitos anti-inflamatórios e preventivos contra o câncer. **Objetivos**: No presente trabalho, nós buscamos entender como indivíduos obesos podem adotar um método anti-inflamatório para o câncer de cólon; nesse sentido, nós avaliamos os efeitos da suplementação com ômega-3 sobre a carcinogênese de cólon induzida por inflamação, bem como a via de sinalização insulínica em camundongos obesos. **Metodologia:** Camundongos (C57BL6/J) de 4 Semanas de idade foram expostos ao consumo de dieta hiperlipídica, rica em ácido graxo saturado (Grupo Obeso) (n=8) ou dieta hiperlipídica suplementada com 30% das calorias da gordura com ômega-3 (Grupo Ômega-3) (n=8) por 1 semana e então tratados em única dose com Azoximetano (12,5 mg/kg). Após 5 dias, uma solução com 2% de DSS foi exposta aos camundongos por 5 dias consecutivos, seguidos por 14 dias de água sem DSS. Este ciclo foi repetido por mais 2 vezes e os camundongos foram sacrificados no oitavo dia após o último ciclo. Ambas as dietas foram fornecidas da 5°-16° semana de idade. O sangue, tumor e cólon foram removidos para posterior análise por ELISA, Western Blotting e imunohistoquímica. O gasto energético foi mensurado através do analisador de gás (Panlab®). O teste T de Student foi adotado para as análises estatísticas. **Resultados:** Nós encontramos que o Grupo Ômega-3 apresentou de forma não significativa uma menor massa corporal (20,7±2,7 vs. 24,8±1,3g; p=0,10) e peso do tecido adiposo epididimal (0,36±0,03 vs. 0,88±0,06 g/100g de peso corporal, p=0,09) comparado com o Grupo Obeso). Entretanto, nenhuma mudança foi observada no gasto energético quando esses animais foram submetidos ao sistema de calorimetria. Em relação ao tamanho tumoral e número de tumores, foi observada redução no Grupo Ômega-3 (2,4±0,5 vs. 3,2±0,2mm; p=0,049) e (3,5±0,7 vs. 8,0±1,0 unidades por animal; p=0,006), respectivamente. Além disso, as análises séricas mostraram uma redução não significativa do TNF-α no Grupo Ômega-3 (13,0±4,4 vs. 26,0±15,0 pg/mL; p=0,09), com valores similares de IL-6 e IL-10. Para explicar melhor o processo inflamatório envolvido na carcinogênese de cólon, nós realizamos a análises da sinalização inflamatória e encontramos no tumor do Grupo Ômega-3, redução: a) expressão de TNF-α e b) fosforilação do IKK e da JNK. E no cólon, diminuição: a) expressão da IL-1β e da INOS e b) fosforilação do IKK e da JNK. Além disso, os animais do Grupo Ômega-3 apresentaram no tumor e no cólon aumento da fosforilação das proteínas IR, IRS-1 e da Akt. **Conclusões:** Nossos resultados sugerem que o Ômega-3 pode ser adotado como um método anti-inflamatório e quimiopreventivo contra o câncer de cólon. ■

Efeito de Sucos Clarificados de Frutas Nativas Brasileiras na Glicemia pós Prandial

Autores: *Diully Mata Balisteiro e Maria Inés Genovese*

Introdução: Algumas frutas nativas brasileiras podem ser consideradas excelentes fontes de compostos bioativos de natureza fenólica. Destacamos, dentre elas, o cambuci, o araçá, o cupuaçu, o camu-camu, a cagaita, algumas espécies de maracujá silvestres e a jabuticaba. Alguns destes compostos são capazes de inibir as enzimas do metabolismo de carboidratos in vitro. A inibição das enzimas α-amilase e α-glicosidase retardam e prolongam o tempo de digestão de carboidratos reduzindo, assim, a proporção de glicose absorvida e, consequentemente, o aumento brusco de glicose pós-prandial no plasma. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito de sucos clarificados de frutas nativas brasileiras sobre a glicemia pós-prandial em seres humanos, após consumo de 25g de carboidratos disponíveis provenientes de pão branco (aproximadamente 1 pão francês de 50g). **Metodologia:** As refeições foram oferecidas em ocasiões diferentes a 23 voluntários saudáveis com idade média de 29 ± 6 anos (mínima

de 23 anos e máxima de 43 anos) e índice de massa corporal (IMC) médio de 24 ± 3 Kg/m2. Foram determinados os níveis de glicemia capilar nos tempos 0, 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos após a ingestão da refeição. A área abaixo da curva de glicemia foi calculada usando a regra trapezoidal para determinar a redução da resposta glicêmica. **Resultados e Conclusões:** A redução da área abaixo da curva em relação ao controle foi de 38 ± 21% para o suco de cambuci clarificado, 62 ± 21% para o suco de cagaita clarificado, 11 ± 39% para o suco de maracujá-alho clarificado, 20 ± 38% para o suco de cupuaçu clarificado, 32 ± 26 % para o suco de camu-camu clarificado, 43 ± 28% para suco de araçá clarificado, 26 ± 29% para suco de jabuticaba clarificado nos voluntários saudáveis. O pico de glicose apresentou-se reduzido em todos os tratamentos quando comparado com o controle, exceto o tratamento com o maracujá-alho para o qual o perfil glicêmico foi muito similar ao controle. Os sucos de cambuci, cupuaçu, camu-camu, araçá e jabuticaba clarificados apresentaram diferença significativa na velocidade de incremento da glicose, adiando o tempo para se atingir a concentração sanguínea máxima de glicose. Concluímos que os sucos de cambuci, cagaita, cupuaçu, camu-camu, araçá e jabuticaba clarificados podem ajudar a atenuar o impacto glicêmico de alimentos ricos em carboidratos.

Universidade de São Paulo - Departamento de alimentos e nutrição experimental da Faculdade de ciências farmacêuticas/USP. ■

Conhecer para Prevenir: Atividade Educativa e Avaliação de Risco de Diabetes entre Usuários de Unidades Básicas de Saúde em Ceilândia – DF

Autores: *JESSICA DUTRA, LUÍMA RODRIGUES, KHEMILY SOARES, LORENA DE SOUSA MOREIRA, JEFFERSON BITENCOURT BORGES, MICHELINE MARIE MILWARD DE AZEVEDO MEINERS**

Introdução: O Diabetes Mellitus está relacionado com as maiores causas de óbitos no Brasil e, segundo dados do Ministério da Saúde, no Distrito Federal são mais de cem mil pessoas que se autorreferem com o diagnóstico de Diabetes, o que incide um alto custo social e econômico (SCHMIDT, 2010; MS, 2011). **Objetivo:** O Programa Doce DESAFIO é uma extensão universitária com caráter interdisciplinar e contínuo para a educação em saúde em Diabetes, com ênfase em exercícios físicos orientados e com ações voltadas à população. Funciona na Faculdade de Educação Física da Universidade de Brasília e a partir desse ano está iniciando suas atividades também no campus da Ceilândia. No primeiro semestre de 2012 em Ceilândia foram realizadas ações de sensibilização e educação em saúde visando à prevenção do Diabetes. Por meio de atividades como mini palestras e a aplicação de um questionário padronizado para auto-avaliação entre os usuários dos Centros de Saúde de Ceilândia teve-se o intuito de estimular melhores hábitos de saúde e conscientizar sobre os riscos. **Métodos:** O questionário "Findrisc" foi traduzido e adaptado pelo Ministério da Saúde para quantificar o risco que um adulto tem de desenvolver Diabetes nos próximos 10 anos. O questionário é de auto-preenchimento e as monitoras treinadas apoiaram os usuários e esclareceram as dúvidas dos usuários. **Resultados:** Nos 10 centros de saúde onde foram desenvolvidas as atividades, verificou-se grande interesse dos usuários, com uma boa participação nas palestras e intereção com as monitoras. Os resultados da auto-avaliação foram registrados por sexo e risco verificado. A maior parte das pessoas que se interessaram de preencher no momento da palestra apresentou risco entre moderado e alto. **Conclusão:** Com base na experiência obtida nas atividades desenvolvidas, observa-se que a população em geral não possui o conhecimento básico sobre a doença, dificultando a prevenção e até mesmo o tratamento. Fica evidente que programas eficazes de atenção primária e educação em Diabetes são urgentemente necessários para melhorar a qualidade de vida das pessoas. ■

Promoção da Saúde Através de Campanhas de Detecção de Casos Novos de Diabetes. Bauru/SP

Autoras: *ROSILENE MARIA DOS SANTOS REIGOTA e JUSSEMI BIAZON DALTIN*

Introdução: O Diabetes é uma das causas mais importantes de morbimortalidade na população em geral. No Brasil a prevalência do Diabetes é de 11% na população acima de 40 anos. O controle da doença e a detecção precoce de casos é a melhor prevenção contra o aparecimento de possíveis complicações. Estudos têm demonstrado que modificações no estilo de vida são muitas vezes mais importantes que o tratamento farmacológico. Em Bauru, a Secretaria Municipal de Saúde tem acompanhado 8500 diabéticos, o que representa 8% da população acima de 40 anos frequentadora do sistema público. O esperado para o município de Bauru seriam 11700 pessoas, o que justifica a realização de campanhas de busca de casos novos. **Objetivo**: Buscar casos novos de Diabetes em Bauru, através de Campanhas voltadas a população em geral, realizadas entre 2007-2011. **Metodologia:** Realização de campanhas segundo o calendário da Associação Nacional de Diabéticos, constituindo na realização de testes de glicemia capilar a todos indivíduos que comparecessem nas unidades de saúde e em pontos estratégicos da cidade no período previamente divulgado. Os casos alterados foram encaminhados para consulta médica e/ou de enfermagem para a solicitação de exames laboratoriais e diagnóstico definitivo. **Resultados:** Foram realizados ao todo 25388 testes nas cinco campanhas realizadas em Bauru, destes, 4419 foram considerados alterados de acordo com os padrões de normalidade estabelecidos pelo Consenso Brasileiro de Diabetes. Dentre os resultados alterados, observou-se os casos novos da doença, sendo 7,2% no ano de 2007, 8,4% no ano de 2008 e 9.8% em 2009, 8,7% em 2010 e 5,1 em 2011. **Conclusões:** A promoção da saúde é um dos papéis fundamentais da atenção básica. Conclui-se que a realização de campanhas de busca de casos novos de Diabetes na população em geral deva ser incorporada na rotina dos serviços de saúde para que se faça o diagnóstico da doença o mais breve possível. ■

Perfil Lipídico de Ratas Prenhes com Diabetes Tipo 1 Tratadas com Quercetina

Autores: *KLINSMANN CAROLO DOS SANTOS; CAMILA PEREIRA BRAGA; ANA CAROLINA MOMENTTI; FERNANDO BARBOSA PEIXOTO; PEDRO OCTAVIO BARBANERA, FÁBIO RODRIGUES FERREIRA SEIVA E ANA ANGÉLICA HENRIQUE FERNANDES.*

Introdução: O Diabetes Mellitus (DM) é uma síndrome metabólica caracterizada pela deficiência relativa ou absoluta da ação da insulina, resultando em hiperglicemia crônica. Durante a gestação, o Diabetes cursa o pior prognóstico materno/fetal, com elevadas taxas de abortamento espontâneo, malformações congênitas, óbito intra-útero, macrossomia, distúrbios metabólicos. Atualmente, há tendência em valorizar os compostos naturais na terapêutica. Assim, destaca-se os flavonoides pela suas propriedades farmacológicas. **Objetivo:** O presente trabalho teve como objetivo avaliar o efeito da quercetina sobre glicemia e perfil lipídico em ratas prenhez diabéticas. **Materiais e Métodos:** O DM foi induzido com a administração de estreptozotocina (60mg/kg, i.p., dose única). Após 48 horas, as ratas com glicemia acima de 220mg/dL foram consideradas diabéticas e submetidas ao acasalamento. Após a confirmação da prenhez, constituiram-se os grupos experimentais (n=8): G1 (normais; controle); G2 (normais; tratadas com quercetina); G3 (diabéticas não tratadas); G4 (diabéticas; tratadas com quercetina). A quercetina foi administrada por gavagem (50mg^{-1}kg massa corporal) em intervalos de 7 dias, durante o período gestacional (21 dias). Após este período, o soro foi obtido e utilizado nas determinações bioquímicas. O delineamento estatístico foi inteiramente ao acaso com 4 tratamentos e 8 repetições; o nível de significância adotado foi de 5% de probabilidade. **Resultados:** Os resultados obtidos indicaram que as ratas prenhes diabéticas não tratadas apresentaram hiperglicemia (G3= 309,20±56,26 mg/dL) e dislipidemia. Enquanto que ratas prenhes diabéticas tratadas com quercetina apresentaram maior ($p<0.05$) controle glicêmico (G4= 163,71±41,00 mg/dL) e melhora no perfil lipídico, ou seja, redução no nível de colesterol total (G4=132,02±32,93 mg/dL), LDL-colesterol (G4=40,66±17,24 mg/dL), VLDL-colesterol (G4=38,25±3,93 mg/dL) e triacilgliceróis (G4=191,29±19,69 mg/dL) e elevação na concen-

tração de HDL-colesterol (G4=35,91±13,90 mg/dL). **Conclusão:** Diante dos resultados obtidos conclui-se que a quercetina foi eficiente ao apresentar efeito antidiabetogênico e antiaterogênico em ratas prenhez diabéticas. ■

Fluxo Salivar, PH e Concentração de Cálcio e Magnésio na Saliva de Crianças e Adolescentes com Diabetes Melito Tipo 1

Autores: *Norma Lúcia Luz Sampaio e Crésia Aragão Alves*

Introdução: O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença crônica multifatorial, causada pela destruição autoimune progressiva das células beta das ilhotas pancreáticas de Langerhans, resultando numa ausência absoluta de insulina. Dentre suas complicações sistêmicas destacam-se as alterações bucais, com modificações no fluxo e nos componentes celulares e moleculares da saliva. **Objetivo**: Avaliar o fluxo salivar, capacidade de tamponamento (pH) e concentração salivar de cálcio e magnésio e sua associação com a saúde bucal de indivíduos com DM1, comparando esses dados com não-diabéticos. **Metodologia**: Desenho de estudo corte-transversal, envolvendo uma amostra de 80 pacientes: 40 indivíduos com DM1 (GDM1) e 40 indivíduos não diabéticos como grupo controle (GC). A coleta de dados consistiu na aplicação de um questionário investigando dados socioeconômicos, informações sobre DM1 e sobre a saúde bucal; exame odontológico avaliando os índices de placa visível (IPV) e dentes cariados, perdidos e obturados (CPOD); exame salivar, constituído pela determinação do fluxo e da capacidade de tamponamento e a mensuração da concentração salivar de cálcio e magnésio. A análise estatística fundamentou-se na análise descritiva dos dados. O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para verificar a associação entre o IPV e a hemoglobina glicada e a duração do Diabetes com o fluxo salivar e o IPV. As razões de prevalências foram avaliadas como medidas de associação epidemiológica. **Resultados**: A amostra estudada apresentou média de idade de 12,35 anos com prevalência do sexo masculino e das raças/etnia parda e negra. No GDM1, tanto o IPV quanto o CPOD apresentaram-se reduzidos, comparados com o GC. O fluxo salivar apresentou-se reduzido no GDM1, com um valor mediano de 0,66ml/min, mas, com a capacidade-tampão de 7,28 dentro dos valores normais. As concentrações de cálcio e magnésio do GDM1 apresentaram-se reduzidas com valor mediano de 4,31mg/dl e de 0,44mg/dl, respectivamente. O fluxo salivar e a duração do Diabetes apresentaram-se inversamente proporcionais. **Conclusão**: Embora o fluxo salivar e as concentrações de cálcio e magnésio tenham sido alterados, os pacientes diabéticos apresentaram um baixo índice de complicações bucais. ■

Construção de um Roteiro para Atendimento do Usuário Diabético e/ou Hipertenso do Programa de Aprimoramento Multiprofissional em Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus da Secretária Municipal da Saúde de Ribeirão Preto-SP

Autores: *TORQUATO, Maria Teresa da Costa Gonçalves; PACE, Ana Emília; GODOY, Simone de; MAGNA, Joceli Mara; FIGUEIREDO, Lucia Uchoa; TEIXEIRA, Carla Regina de Souza; ZANETTI, Maria Lucia*

Introdução: A complexidade do atendimento da pessoa diabética e/ou hipertensa, seu caráter crônico, complicações a longo prazo e descompensações agudas exigem frequentes períodos de atenção, supervisão e acompanhamento pela equipe de saúde. O acolhimento inicial e atendimentos subsequentes podem ser realizados por diferentes profissionais, e muitas vezes não é registrado de maneira que possamos ter um perfil adequado das necessidades e prioridades de atendimento. **Objetivos:** Construir e validar um roteiro de atendimento multiprofissional para implantação no Programa de Diabetes e Hipertensão da Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto-SP (SMSRP). **Metodologia:** Desde 2010 um grupo interinstitucional formado por coordenadores, supervisores e aprimorandos do Programa de Aprimoramento Multiprofissional em Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus (PAMHADM) da Secretaria Municipal

da Saúde de Ribeirão Preto e docentes da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP, trabalharam na construção de um roteiro de acordo com a experiência clínica das duas instituições no atendimento ao diabético e/ou hipertenso, agregando dados de todos os instrumentos já utilizados na rede, contemplando os dados do HIPERDIA e os indicadores de desempenho de programas de atendimento (SBD, 2009). **Resultados:** O roteiro é composto por 22 campos: Dados de identificação, motivo da procura do atendimento, dados sócio demográficos, dados antropométricos, dados relacionados ao Diabetes e hipertensão, atitudes, estresse, alimentação, atividade física, medicamentos orais, insulinoterapia, exames laboratoriais, presença complicações, condições da cavidade bucal, vacinação, exame dos pés (check-list com 23 itens e classificação de risco), atividades da vida diária, atividades instrumentais da vida diária, descanso e sono, trabalho, lazer e participação social e orientações / encaminhamentos. O roteiro já foi concluído e iniciaremos o projeto piloto para validação nas 5 distritais de saúde, O roteiro será aplicado utilizando atendimento e informações do prontuário pelas 10 bolsistas do PAMHADM-SMSRP e validado por uma comissão multiprofissional das 2 instituições. **Conclusões:** Com a implantação deste roteiro pretendemos otimizar o trabalho multiprofissional, informatizar dados para preenchimento do HIPERDIA, viabilizar avaliação de nosso serviço de atendimento ao diabético e/ou hipertenso, para utilizar melhor os recursos disponíveis na rede, seguindo o Protocolo de atendimento ao hipertenso e diabético da SMS-RP. ■

Aconselhamento Genético Realizado em 3220 Famílias Portadoras do Diabetes Mellitus Tipo 2, Atendidas na Associação Nacional de Assistência ao Diabético (ANAD)

Autores: *Horácio B. Rosário M.Sc.; Patricia Miwa Yamashiro; Flávio N.S. Borges, PhD, Fadlo Fraige Filho, D.Sc.*

Introdução: Foi realizado o aconselhamento genético em 3220 famílias portadoras do Diabetes Mellitus tipo 2, que mostrou ser de grande importância, como parte da rotina de prevenção desenvolvida na ANAD. **Objetivos:** em 33680 indivíduos adultos de 3220 famílias determinar: a frequência do Diabetes Mellitus tipo 2; a frequência média de portadores da doença por família; a idade média de manifestação da doença; a frequência de portadores do Diabetes Mellitus por origem étnica e por sexo; dos indivíduos que se auto aplicam a insulina; dos que tomam medicamentos não insulínicos; dos que fazem dieta; construir a análise genealógica das famílias determinando o tipo de herança genética provável; calcular o risco de ocorrência e de recorrência do Diabetes Mellitus tipo 2 na família para se fazer o respectivo aconselhamento genético. **Material e Métodos:** Foram realizadas entrevistas com pessoas de cada uma das 3220 famílias, que responderam a um questionário, através do qual, obtiveram-se os dados que eram objetivos do trabalho. **Resultados e Discussão:** A frequência de portadores do Diabetes Mellitus tipo 2 na população estudada na ANAD foi de 74%; a frequência média de portadores da doença por família foi de 3%; a idade média de manifestação foi de 51,2 anos; a frequência de portadores por origem étnica foi de 94% ocidental e de 6% oriental; do total de diabéticos eram do sexo feminino 51%; a frequência de diabéticos que se auto aplicam insulina foi de 25%, outros 49% tomavam medicamento não insulínico e 26% não tomavam medicamento; faziam dieta 59% dos diabéticos; o mais frequente tipo de herança genética do Diabetes Mellitus tipo 2 nas famílias foi a autossômica recessiva em 97% dos casos, a herança dominante foi de 2% e em 1% o tipo de herança genética não foi determinado, existindo entre estas, a probabilidade da herança ser mitocondrial. Conclusão: com os resultados observados foi possível orientar os casais e respectivas famílias portadoras do Diabetes Mellitus tipo 2 sobre os riscos porcentuais probabilísticos de ocorrência e de recorrência da doença, contribuindo assim como uma das medidas importantes no trabalho de prevenção realizado na ANAD. ■

Prevalência da Galactosemia Não Clássica em Pacientes Portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2

1º LUGAR

17 CONGRESSO BRASILEIRO MULTIDISCIPLINAR EM DIABETES® 26, 27, 28 e 29 DE JULHO DE 2012

Autoras: Gilce Helena Vaz Tolotto*, Laiz Saragiotto**

*Médica, pesquisadora na área de endocrinologia, ** Nutricionista, na área clínica

RESUMO

A galactosemia é um erro inato do metabolismo de característica autossômica recessiva, apresentando inabilidade em converter a galactose em glicose.

O excesso de galactose é convertido no fígado em galactitol (álcool de toxidade elevada), responsável pelas manifestações neurológicas, hepáticas, gastrointestinais, em diversos graus dependendo da mutação desenvolvida. OBJETIVO: Verificar a prevalência de galactosemia em portadores de DM1 e DM2. MÉTODOS: Grupo 1: portadores de DM2, sexo masculino (n=9); sexo feminino (n=11). Grupo 2: portadores de DM1, sexo masculino (n=7); sexo feminino (n=3). Grupo 3: Não diabéticos (n=30).

Acompanhados clinicamente com exames laboratoriais e de imagens, no período de dezembro de 2011 a maio de 2012. RESULTADOS: Maior prevalência da galactosemia em pacientes com DM2 em comparação aos pacientes com DM1 e aos não diabéticos (21,66 >3,33 >1,66). A prevalência da galactosemia nos portadores de DM2 foi superior a encontrada no tipo 1 (21,66 >3,33). CONCLUSÃO: Nosso estudo encontrou maior prevalência de galactosemia em DM2 quando comparado à DM1 e a população saudável.

Palavras- chave: galactosemia, Diabetes Mellitus, galactitol, erro inato do metabolismo.

ABSTRACT

Galactosemia is an inborn error of metabolism, caused by autosomal recessive deficiency in enzymes that convert galactose to glucose.

Excess galactose is converted in the liver to galactitol (alcohol of elevated toxicity), responsible for neurologic, hepatic, gastrointestinal manifestations, in varying degrees according to the mutation developed. OBJECTIVE: To observe the prevalence of galactosemia in patients with DM1 and DM2. METHODS: Group 1: patients with DM2, male gender (n=9); female gender (n=11). Group 2: patients with DM1, male gender (n=7); female gender (n=3). Group 3: Non-diabetics (n=30).

Clinical follow-up of these patients included laboratory tests and imaging studies, from December 2011 to May 2012. RESULTS: There was a higher prevalence of galactosemia in DM2 patients, in comparison to DM1 patients and non-diabetics (21.66 >3.33 >1.66). The prevalence of galactosemia in DM2 patients was higher than that found in DM1 patients (2166 >3.33).

CONCLUSION: Our study found a higher prevalence of galactosemia in DM2 when compared to DM1 and a healthy population.

KEYWORDS: galactosemia, Diabetes Mellitus, galactitol, inborn errors of metabolism.

INTRODUÇÃO

A lactose, um dissacarídeo, sendo o principal carboidrato do leite. Ela é degradada em glicose e galactose nas microvilosidades intestinais por uma enzima específica, a lactase. A seguir, a galactose absorvida é convertida em glicose no fígado, em condições normais. Três deficiências enzimáticas na via de metabolismo da galactose causam galactosemia, um distúrbio autossômico- recessivo do metabolismo da galactose. Foram identificadas 4 variantes da galactosemia [1,2,3,10].

Classificação: tipo 1, 2, 3 e Duarte.

A) Galactosemia tipo 1 (clássica)

É a deficiência genética (cromossomo 9p13) no metabolismo da galactose -1-fosfato uridil-transferase-(GALT), sendo que já foram documentadas mais de 140 mutações, entre essas uma glutamina para substituição da arginina no códon 188[11]. Essa deficiência gera acúmulo de galactose-1-fosfato, galactitol (álcool de toxidade elevada,ou galactonato, produto tóxico) e galactose tecidual, incluindo fígado, baço, cristalino ocular, rins, músculo cardíaco, cortex cerebral e eritrócitos. Os heterozigotos podem apresentar uma leve deficiência. O quadro clínico da galactosemia é variável, refletindo a heterogeneidade das mutações [4,5,8].

As manifestações iniciais incluem a hepatomegalia que poderá evoluir para a cirrose não alcoólica. Desenvolve-se a opacificação do cristalino (catarata), no sistema nervoso central manifesta-se alterações inespecíficas como gliose, edema nos núcleos denteados do cerebelo e nos núcleos olivares do bulbo, podendo ser evidenciado nos primeiros 6 a 12 meses, retardo mental; dislalia, alterações da coordenação motora, irritabilidade, letargia, vômitos, baixo ganho de peso[12]. O acúmulo enzimático nos rins resulta em aminoacidúria, e Síndrome de Fanconi. Disfunção ovariana com amenorreia e aumento de risco de câncer ovariano, também são encontradas [2,3].

A galactose inibe a atividade antibacteriana dos leucócitos, aumentando a frequência de mortes neonatais por *E.coli* [3,5].

A incidência é de 1:50.000 na população branca, preferencialmente neonatos, porém os danos podem se iniciar na fase pré- natal a partir da galactose transplacentária vinda da mãe heterozigota [5,6].

B) Galatosemia tipo 2 (GALK)

Deficiência da atividade da galactoquinase, gerando acúmulo de galactose no sangue e nos tecidos.

As características clínicas são: catarata, anormalidades do sistema nervoso central podendo ser de forma variada; neurofribromatose, epilepsia, pseudotumorcerebral [2].

A incidência é de 1:40.000.

C) Galactosemia tipo 3

Deficiência da atividade da enzima uridil- difosfo galactose-4-epimerase, resultando em duas formas da doença: forma inicial e forma grave.

Na forma inicial os pacientes são assintomáticos (enzima deficiente apenas nas células do sangue, e normal nos outros tecidos).

A forma grave apresenta pacientes com sintomas clínicos idênticos a forma da galactosemia tipo 1 [4].

A incidência é muito rara, tendo como fator de risco a presença do gene autossômico recessivo nos pais [2].

D) Galactosemia Duarte

Variante da galactosemia clássica sem as complicações associadas. A criança herda o gene da galactosemia de um dos progenitores e a variante Duarte do outro. O diagnóstico é realizado nas primeiras Semanas de vida, com atividade da GALT de 25-50% [1,7].

OBJETIVO

Verificar a prevalência de galactosemia em portadores de DM1 e DM2.

MÉTODOS

Foram avaliados 20 pacientes portadores de DM2 sendo 11 do sexo feminino e 9 do sexo masculino; 10 portadores de DM1, sendo 7 do sexo masculino e 3 do sexo feminino. Foi utilizado como grupo controle 30 pacientes não diabéticos, com idade entre 8-65 anos, em acompanhamento nos consultórios particulares nas cidades de São Paulo e Campinas, no período de dezembro 2011 a maio de 2012, quanto a presença das mutações da galactosemia (método baseado em PCR e análise de curvas de fusão para a detecção das mutações mais frequentes associadas a deficiência de galactose-1-fosfato uridil trasferase, forma clássica (Q188R, S135L, K285N, L195P) e não clássica, variante Duarte (N314D).

Os portadores de DM1 e DM2 foram avaliados quanto aos dados demográficos, clínicos, bioquímicos (glicemia, insulina, hemoglobina glicada, homa IR), predisposição genética e fatores alimentares.

RESULTADOS

Maior prevalência da galactosemia em pacientes com DM2 em comparação aos pacientes com DM1 e aos não diabéticos (21,66>3,33>1,66).

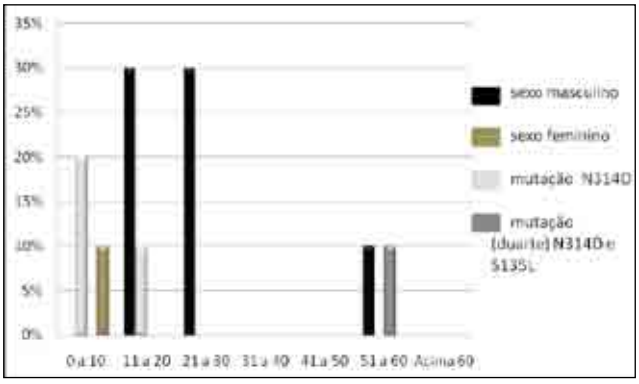


Gráfico 1: ***Prevalência da DM1 mutações da galactosemia em relação ao sexo e faixa etária.***

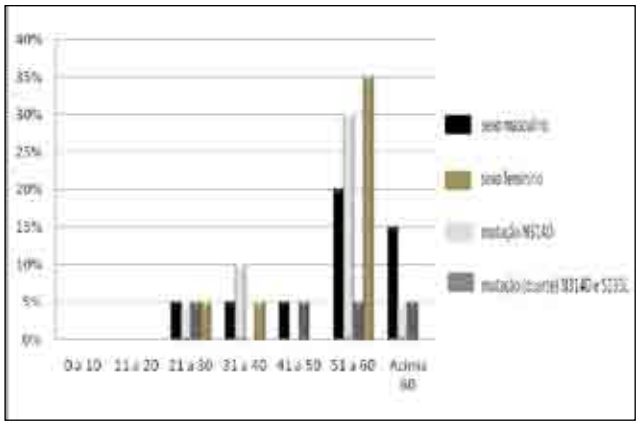


Gráfico 2: ***Prevalência da DM2 mutações da galactosemia em relação ao sexo e faixa etária.***

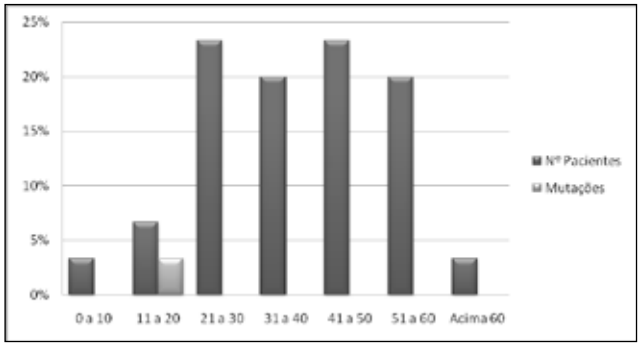


Gráfico 3. ***Prevalência do grupo controle, mutações da galactosemia em relação ao sexo e faixa etária.***

Foram detectados 1 paciente DM1 e 1 paciente DM2 com as mutações N314D (associada a variante Duarte) e uma cópia da mutação S135L (associada a galactosemia clássica), heterozigoto composto, genótipo D/G (Duate/Galactosemia). Este resultado confirma o diagnóstico de deficiência de galactose-1--fosfato-uridiltranferase decorrente de alteração no gene GALC (genótipo D/G) e a mutação que está associada à variante Duarte (que quando em homozigose leva a uma redução da atividade da enzima galactose-1-fosfato-uridiltransferase (GALT) sem causar sintomas) e a mutação em homozigose está associada à forma clássica da galactosemia, com sintomas mais leves. A prevalência da galactosemia nos portadores de DM2 foi superior a encontrada no tipo 1 (21,66>3,33).

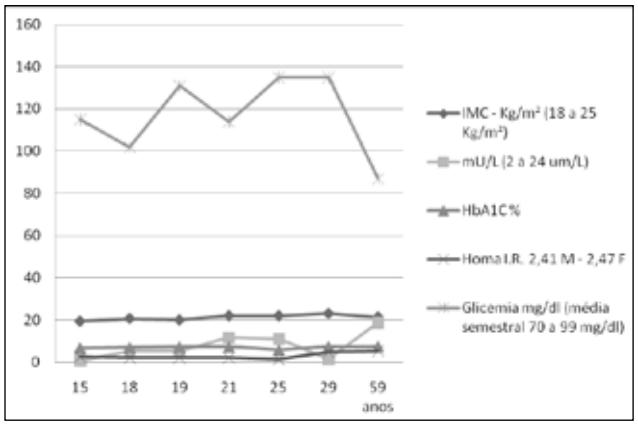


Gráfico 4: ***Valores médios no período de 6 meses do IMC, Insulina, HbA1C%, Homa I.R., Glicemia no sexo masculino no DM1.***

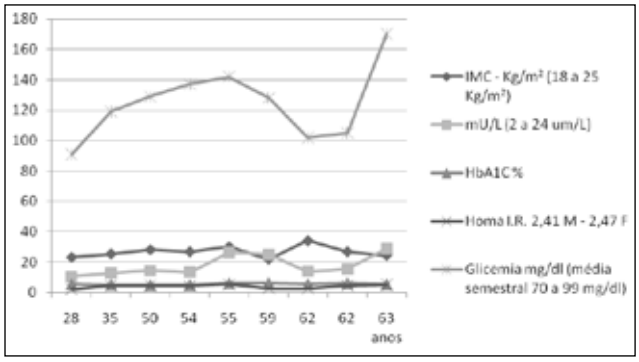


Gráfico 5: ***Valores médios no período de 6 meses do IMC, Insulina, HbA1C%, Homa I.R., Glicemia no sexo masculino no DM2.***

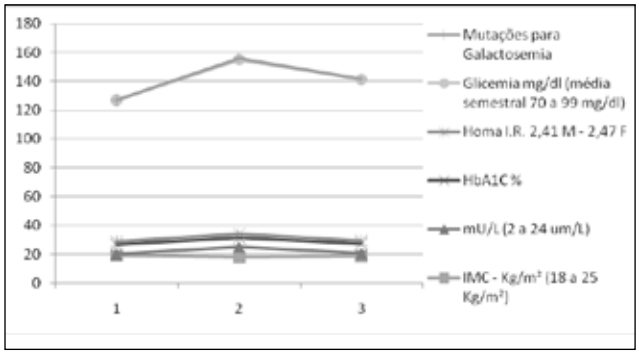


Gráfico 6: ***Valores médios no período de 6 meses do IMC, Insulina, HbA1C%, Homa I.R., Glicemia no sexo feminino no DM1.***

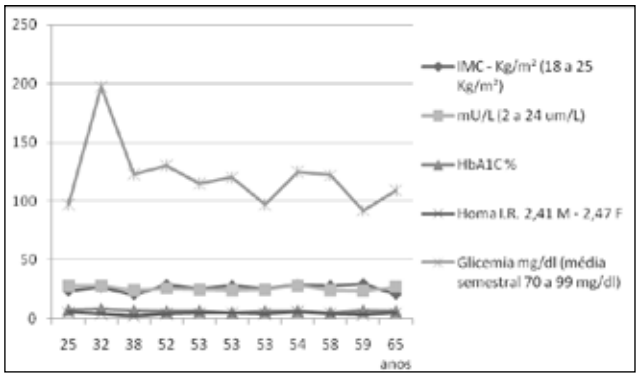


Gráfico 7: ***Valores médios no período de 6 meses do IMC, Insulina, HbA1C%, Homa I.R., Glicemia no sexo feminino no DM2.***

Os alimentos com alto teor de galactose foram retirados da rotina alimentar dos pacientes estudados.

Alimentos como leite e derivados em geral, alguns tipos de frutas (melancia, mamão papaia, melão) e leguminosas (lentilha, grão de bico, ervilha, soja) são as principais fontes.

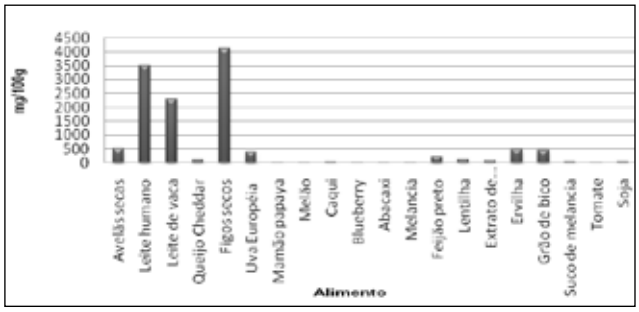


Gráfico 8: ***Alimentos com alto teor de galactose.***

CONCLUSÕES

Nosso estudo encontrou maior prevalência de galactosemia em DM2 quando comparado à DM1 e a população saudável. Diversos fatores podem ter contribuído para a elevação dos níveis de glicose em pacientes com DM2 e galactosemia, tais como gliconeogenese e esteatose hepática; condições que podem acompanhar os quadros de resistência à insulina e galactosemia.

O genótipo D/G (gene GALC) reduz a atividade da GALT, mas na literatura há controvérsias quanto ao potencial genético destas combinações. São necessários mais estudos para as interpretações adequadas destes achados, pois embora a literatura não descreva estas mutações associadas a Diabetes este estudo demonstra uma possível relação da galactosemia e Diabetes, merecendo atenção especial dos profissionais da saúde visando o diagnóstico e o tratamento precoce, minimizando, assim, as consequências das manifestações e complicações da galactosemia e Diabetes Mellitus. ■

REFERÊNCIAS

Smith W. Pediatric Gastrointestinal Disease, 2004; 43 (4): 880-97.

Sangiuolo F, Magnani M, Stambolian D, Novelli G. Biochemical characterization of two GALK1 mutations in patients with galactokinase deficiency. Hum Mutat. 2004;23:396.

Novelli G, Reichardt JK. **Molecular basis of disorders of human galactose metabolism: past, present, and future.** *Mol Genet Metab* 2000, **71:**62-65.

Reichardt JK, Woo SL. Molecular basis of galactosemia: mutations and polymorphisms in the gene encoding human galactose-1-phosphate uridylyltransferase. *Proceedings of de National Academy of Sciences* 1991; 88 (7): 2633-2637.

Henderson H, Leisegang F, Brown R, Eley B. The clininal and molecular spectrum of galactosemia in patients from the cape town region of South Africa. *BMC Pediatrics* 2002; 2 (7).

Rojas E, Luchtemberg G, Pintos G, Solá H. Galatosemia: Presentacion, de un caso clinico, revision y actualizacion. Revista Del Hospital materno infantil Ramon Sardá 2000; 19 (1): 33-37.

Segal S, Berry GT. **Disorders of galactose metabolism.** In *The metabolic and molecular bases of inherited diseases,1995;7(1):*967-1000.

Reichardt JKV, Levy HL, Woo SL. **Molecular characterisation of two galactosemia mutations and one polymorphism: implications for structure-function analysis of human galactose-1-phosphate uridyl transferase.** *Biochemistry* 1992, **31:**5430-5433.

Louis J, Elsas II, Kent Lai. The molecular biolory of galactosemia. *Genetics in Medicine* 1998; (1):40-48.

Berry GT, Singh RH, Mazur AT, Guerrero N, Kennedy MJ, Chen J, Reynolds R, Palmieri MJ, Klein PD, Segal S. Galactose breath testing distinguishes variat and severe galactose-1-phlsphate uridyltransferase genotypes. *Pediatric Res 2000*, 48:323-328.

Rogers S, Holtzapple PG, Mellman WJ, Segal S. Characteristics of galactose-1-phosphate uridyltransferase in intestinal muscosa of normal and galactosemic humans. Metabolism 1970, 19: 701-708.

Segal S, Rogers S, Holtzapple PG. Liver galactose-1-phosphate uridyltransferase: activity in normal and galactosemic subjects. Journal Clinic Invest 1971, 50:500-506.

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.

2013

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@fernandaprestesteventos.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

Novembro

5th International Conference on Fixed Combination in the Tretment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus

Local: Bangkok, Thailand

Data: 21 a 24 de Novembro

Informações: http://www.fixedcombination.com

E-mail: fixed2013@fixedcombinations.com

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:

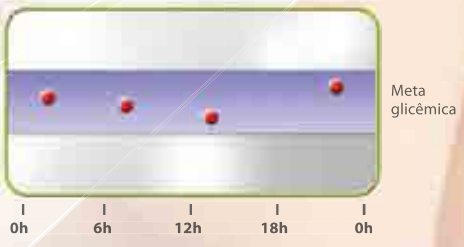
- Ajuda a prevenir a hipo e/ou a hiperglicemia;
- Combina o controle da glicose em TEMPO REAL, com a moderna tecnologia inteligente de infusão contínua de insulina;
- Permite o acompanhamento dos hábitos diários de quem tem diabetes com melhor controle glicêmico.

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

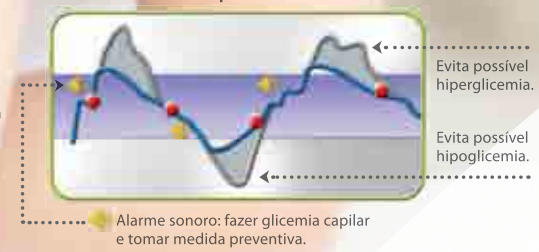
Gráficos de tendência das oscilações glicêmicas com um exame a cada 5 minutos no visor.

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

StarBem™

VIVER MELHOR.

EXISTE O JEITO CONVENCIONAL DE APOIAR O TRATAMENTO DO DIABETES. E EXISTE O NOSSO JEITO.

Apoio, educação, serviços, acesso, soluções: agora, tudo isso é StarBem™.

Ligue para o StarBem™
0800 703 0080

StarBem™ tem um canal telefônico exclusivo de comunicação com o seu paciente.

Instrutoras StarBem™

A instrutora StarBem™ fará um contato personalizado com o seu paciente.

Visite o site www.starbem.com.br

Informações e dicas de que os pacientes e cuidadores precisam.

$ StarBem™ é a possibilidade de benefícios na compra

Benefícios na cesta de medicamentos associados (antidiabéticos orais, anti-hipertensivos, controle do colesterol, tiras e reagentes).

De acordo com análise de perfil socioeconômico.

StarBem™ também é tecnologia

StarBem™ traz ao Brasil os mais recentes avanços tecnológicos no controle do diabetes: agulhas Insupen®, canetas aplicadoras de insulina e, em breve, uma inovação mundial em glicosímetros.

Conheça a rede StarBem™ de farmácias

O StarBem™ reuniu farmácias especializadas.

SANOFI DIABETES

JUNTOS SUPERANDO FRONTEIRAS

BR-STB-13.03.23