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
2014-2016

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

ANBED
ASSOCIAÇÃO NACIONAL BRASILEIRA DE EDUCADORES EM DIABETES

6
2014

DESTAQUES:

- Eficácia e Segurança do Agonista do Receptor de GLP-1 Semanal - Albiglutide Versus Sitagliptina em Pacientes com DM2 e Insuficiência Renal: Um Estudo Randomizado Fase III **364**
- Comparação de Insulina Degludec/Aspart e Insulina Aspart Bifásica 30 em DM2 Tratado com Insulina e Não Controlado: Um Ensaio Randomizado, Treat-to-Target, de Fase 3ª **364**
- IInsulina Oral Antes de Dormir Diminui os Níveis de Glicemia de Jejum em Pacientes com DM2 ..... **367**
- Características Farmacocinéticas (PK) e Farmacodinâmicas (PD) do Combo BioChaperone (BC Combo), a Primeira Combinação Fixa de Glargina e Lispro, em DM1 ..... **369**
- A GSK Apresenta Novos Dados para Tanzeum/Eperzan (Albiglutida) de Dosagem Semanal Mostrando Diminuição da Glicemia por Até Três Anos em DM2 ..... **382**
- Lilly Anuncia Resultados Detalhados de Dois Estudos de Fase III Testando Ambas as Doses de Dulaglutide vs Insulina Glargina **384**
- A Insulina Basal Peglispro da Lilly Mostra Novo Mecanismo de Ação **386**

NESTA EDIÇÃO INFORMES E RESUMOS DOS EVENTOS E ENTIDADES:

www.anad.org.br

ANBED
ASSOCIAÇÃO NACIONAL BRASILEIRA
DE EDUCADORES EM DIABETES

Curso de Pós Graduação para Formação de Educadores em Diabetes

(Em todas as unidades UNIP do Brasil)

- Parceria UNIP - Universidade Paulista;
- Formação de nova turma;
- Curso à distância;
- Único curso oficial, aprovado pelo MEC;
- Único curso no Brasil que concede certificado de Educador em Diabetes;
- Duração de 1 ano, 360 h/aula;
- Dividido em 6 módulos;
- Há pólos em todo o Brasil para fazer sua inscrição.

Acesse o site da UNIP: www.unipinterativa.edu.br

Dúvidas? Escreva para nós no e-mail: anbed@anad.org.br

Telefone: 0800 010 9000 / e-mail: anbed@anad.org.br

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
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
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:
EASY Translation Services

Assitente de Marketing:
Heberson da Silva

Projeto gráfico/Editoração:
Ronald Chira

Impressão e Acabamento:
WT Indústria Gráfica Ltda

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

Diretrizes e Posicionamentos ***356***

Relatório de Avaliação para Terapias Baseadas em GLP-1 ..... *356*

Resumos ***364***

Eficácia e Segurança do Agonista do Receptor de GLP-1 Semanal - Albiglutide - Versus Sitagliptina em Pacientes com DM2 e Insuficiência Renal: Um Estudo Randomizado Fase III *364*

Comparação de Insulina Degludec/Aspart e Insulina Aspart Bifásica 30 em DM2 Tratado com Insulina e Não Controlado: Um Ensaio Randomizado, Treat-to-Target, de Fase 3a. *364*

HARMONY 3: Estudo Randomizado, Duplo-cego, Ativo-Controlado por Placebo, de 104 Semanas, Avaliando a Eficácia e Segurança do Albiglutide Comparado com Placebo, Sitagliptina e Glimepirida em Pacientes com DM2 Tomando Metformina *365*

Avançando no Tratamento com Insulina Basal no DM2 Inadequadamente Controlado com Insulina Glargina Associada a Agentes Orais: Uma Comparação da Adição Semanal de Albiglutide, um Agonista do Receptor GLP-1, em Relação à Insulina Lispro Prandial Três Vezes ao Dia *366*

Impacto da Unifine® Pentips® Plus no Comportamento de Troca de Agulha para Caneta Entre Pessoas com Diabetes Medicadas com Formatos Injetáveis *367*

Insulina Oral Antes de Dormir Diminui os Níveis de Glicemia de Jejum em Pacientes com DM2 ..... *367*

Estudo INITIATOR: Resultados e Padrões de Tratamento Real em Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) Iniciando Insulina Glargina (GLA) ou Liraglutida (LIRA) *368*

Características Farmacocinéticas (PK) e Farmacodinâmicas (PD) do Combo BioChaperone (BC Combo), a Primeira Combinação Fixa de Glargina e Lispro, em DM1 ..... *369*

Transplante de Pâncreas Isolado (TPI) em Pacientes com DM1: Resultados Metabólicos Efetivos e de Sobrevivência em 10 anos *370*

Melhor Biodisponibilidade da Insulina Oral Quando Ministrada em Cápsulas Gelatinosas *371*

Vantagens Econômicas e para a Saúde da Prevenção do Diabetes e suas Sequelas entre a População Pré-Diabética *372*

Informes ***374***

O Sensor FreeStyle Libre *374*

Novos dados do Xultophy® *375*

(IDegLira) Mostram Melhorias Glicêmicas Rápidas e Previsíveis em Indivíduos com DM2 ..... *375*

Owen Mumford Apresenta as Últimas Inovações de Dispositivos Para o Tratamento do Diabetes na 50º Congresso Anual da EASD. *376*

Terapia EndoBarrier: Uma Opção deTratamento Baseada em um Dispositivo para Rápida Melhora da Saúde Metabólica de Pacientes Obesos com DM2 ..... *378*

Notícias da 74ª Scientific Sessions Realizada em São Francisco *379*

A GSK Apresenta Novos Dados para Tanzeum/Eperzan (Albiglutida) de Dosagem Semanal Mostrando Diminuição da Glicemia em DM2, por até Três Anos *382*

Novo Estudo de Fase 3 Mostra Eficácia e Segurança de Victoza® para o Tratamento do DM2 em Adultos com Insuficiência Renal Moderada *383*

Lilly Anuncia Resultados Detalhados de Dois Estudos de Fase III Testando Ambas as Doses de Dulaglutide vs Insulina Glargina *384*

A Insulina Basal Peglispro da Lilly Mostra Novo Mecanismo de Ação *386*

A NeoStem Anuncia Apresentação da UCSF no Congresso Anual da American Diabetes Association Sobre Resultados da Fase 1 Para Imunoterapia Celular Regulatória T para DM1 ..... *387*

Dulaglutida em Dose semanal, (do Laboratório Lilly), Mostra Reduções Similares à Liraglutida de Dose Diária nos Níveis Médios de Glicose em Entudo Comparativo *388*

Dados de Fase 3a Mostraram que Liraglutida de 3 mg Demonstrou Perda de Peso Significativamente Maior em Comparação ao Placebo em Adultos com Obesidade e DM2 ..... *389*

Novos Dados de Um Ano de IDegLira Mostra que Efeito Redutor de Glicose foi Mantido Para os Pacientes com DM2 ..... *391*

Combinações com Dose Fixa de Empagliflozina/Linagliptina Melhoraram HbA1c em DM2 ..... *391*

Produtos e Novidades ***394***

Saúde na Imprensa ***396***

Chega de Dar o Sangue *396*

Pesquisa Cria Células Produtoras de Insulina Contra DM1 ..... *398*

Pessoas com Maior Risco Cardíaco Subestimam Chance de Problema *398*

Pesquisa Liga Adoçantes a Risco Maior de Diabetes *400*

Resumos de Temas Livres *402*

Estudo da Etiologia das Úlceras em Pés Diabéticos em Idosos do Município de Fernandópolis - SP *402*

Atenção Programada ao Diabetes na Atenção Primária de Saúde *402*

Influência do Jejum em Diferentes Períodos (3, 6, 9 e 12 horas) na Glicemia e Concentração Sérica de Insulina em Ratos Wistar - Um Estudo Piloto *403*

Grupo de Educação em Saúde para Pacientes Diabéticos Utilizando a Ferramenta Mapa de Conversação *403*

Avaliação da Qualidade de Vida de Doentes Renais Crônicos Submetidos à Hemodiálise *404*

Fatores de Risco Prevalentes para Doenças Cardiovasculares em Adolescentes com Diabetes Mellitus Tipo 1 ..... *405*

Artigo Original ***406***

A Ação da Lixisenatida Sobre o Esvaziamento Gástrico e Seu Impacto Sobre a Glicemia *406*

Terapia Combinada de Insulina e GLP-1 no DM2 ..... *408*

Calendário de eventos 2014 / 2015 ..... ***412***

Reportagem do Fantástico – Dia 14/11/2014

Dia Mundial do Diabetes – "INMETRO Reprova 15 Marcas de Glicosímetros Testados"

Para repercutir as informações da ANVISA e INMETRO, a Rede Globo, através do Programa Fantástico, em 14 de Novembro, fez a chamada acima. O que se entende do título e o que está no site do referido programa, é que a avaliação do INMETRO e ANVISA reprovou o uso dos referidos glicosímetros.

MAS, NÃO É ISSO NÃO! Foi mais um subterfúgio, como uma técnica sensacionalista para atingir 12 milhões de portadores de Diabetes, que hoje, possivelmente utilizam esses maravilhosos equipamentos que revolucionaram o tratamento domiciliar e hospitalar do Diabetes, dando a possibilidade de se evitar as complicações agudas como a cetoacidose diabética e as hipoglicemias graves, bem como permitem e auxiliam na adequação das doses de Insulina, resultando num melhor controle da doença e diminuindo as complicações a longo prazo.

Trechos da reportagem como: "Nove marcas tiveram desempenho insatisfatório"... Como desempenho entenda-se que seu funcionamento e resultados não são satisfatórios e o pior vem a seguir: "Resultado Final: todas as 15 marcas tiveram resultados considerados regulares ou insatisfatórios".

A falta de clareza e a proposital confusão, é feita no sentido de chamar a atenção nas chamadas prévias da reportagem para manter os interessados no programa, sem mudar de canal e inclusive ligando para os conhecidos para que também sintonizem a emissora, elevando assim, seu índice no Ibope.

Esta é uma atitude alarmista e irresponsável dos jornalistas e diretores do referido programa.

TUDO QUE VOCÊ LEU ATÉ AGORA FOI MERA CONFUSÃO PLANEJADA, pois, o que a ANVISA e o INMETRO analisaram foi apenas as bulas, catálogos e acessórios. Não foi feita nenhuma avaliação dos glicosímetros quanto ao seu **DESEMPENHO** e muito menos quanto aos **RESULTADOS** de eficácia e funcionamento.

Aliás, é o que deveria ter sido feito pela ANVISA e pelo INMETRO, pois o nosso mercado está inundado de aparelhos de procedência duvidosa e comprovada ineficiência como foi o caso que ocorreu na Secretaria de Estado da Saúde de Belo Horizonte - MG.

Os gestores de saúde, por motivos "ocultos", optam por esse tipo de aparelho, pois eles se apresentam como tendo o menor preço nas licitações, não havendo consideração à qualidade e eficácia de resultados.

Lembrando que estes gestores não são obrigados a prevaricar pelo menor preço em detrimento da qualidade. São, sim, obrigados a adquirir e distribuir medicamentos e insumos por força da Lei Federal 11.347 de 30/09/2006, à qual muito trabalhamos pela aprovação.

A Rede Globo, no Dia Mundial do Diabetes prestou um desserviço à comunidade do Diabetes e perdeu a oportunidade de estar alinhada aos objetivos da Organização Mundial da Saúde e da *International Diabetes Federation*, de promover a conscientização da importância do Diabetes para a população e para os gestores de saúde quanto, a diagnóstico precose, prevenção e tratamento.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Fadlo Fraige Filho

Presidente

Relatório de Avaliação para Terapias Baseadas em GLP-1

Avaliação nos termos do Artigo 5(3), Regulamento (CE) Nº 726/2004.

Relatório de Avaliação, conforme adotado pelo CHMP (Comitê para Produtos Medicinais de Uso Humano), com todas as informações de natureza comercialmente confidenciais apagadas.

European Medicines Agency, 2013. A reprodução é autorizada se a fonte for fornecida.

Fonte: *www.ema.europa.eu*

1. Informações Gerais Sobre o Procedimento

A Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency --EMA) tomou conhecimento das descobertas feitas por um grupo de pesquisadores acadêmicos, que sugeriam um aumento do risco de pancreatite e alterações celulares em pacientes em tratamento para Diabetes Mellitus Tipo 2 (T2DM) com terapias baseadas em GLP-1 (agonistas do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4)). Essas descobertas foram provenientes do exame histológico de 34 pâncreas, obtidos de doadores de órgãos com morte cerebral. Os pâncreas de 8 indivíduos com T2DM que foram tratados com sitagliptina (n = 7) ou exenatida (n = 1) durante um ano ou mais foram comparados a 12 pâncreas de indivíduos com T2DM tratados com outras terapias e a 14 pâncreas de indivíduos que não eram diabéticos. Os investigadores descreveram achados nos pâncreas de indivíduos com T2DM tratados com terapias baseadas em GLP-1, o que podia implicar em uma associação do tratamento com um aumento do risco de pancreatite e neoplasias.

As informações de produto atuais de todas as terapias baseadas em GLP-1 autorizadas contêm avisos sobre pancreatite e que esta patologia é listada como um evento reportado. Além disso, as taxas de incidência de pancreatite e o potencial surgimento de câncer pancreático provenientes dos produtos autorizados baseados em GLP-1 estão sendo investigadas como parte de diversos estudos em curso. No entanto, em vista de nova evidência, o Comitê para Produtos Medicinais de Uso Humano (CHMP) foi solicitado a investigar os dados emergentes e a dar sua opinião, nos termos do Artigo 5(3) do Regulamento (CE) 726/2004, sobre o potencial impacto em agonistas do GLP-1 autorizados, e inibidores do DPP-4, em consulta com o Comitê de Avaliação de Risco de Farmacovigilância (PRAC). No caso de se identificarem preocupações, os Comitês irão indicar se estas devem ser investigadas a nível Comunitário.

2. Discussão Científica

2.1 Introdução

Terapias baseadas em GLP-1 estão aprovadas para o tratamento de pacientes com DM2. Estas terapias incluem agonistas do receptor de GLP-1 (exenatida, liraglutida e lixisenatide) e inibidores da DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e linagliptina) que, embora de maneiras diferentes, aumentam a exposição ao GLP-1.

O GLP-1 é um hormônio gastrointestinal secretado pelas células L epiteliais intestinais como resposta à presença de nutrientes no lúmen do intestino delgado. Uma vez em circulação, o GLP-1 tem uma meia-vida de um a dois minutos, devido à rápida degradação realizada pela enzima dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4). Devido à sua curta meia-vida, foram desenvolvidos os análogos do GLP-1, resistentes à ação da DPP-4 e os inibidores da DPP-4. O mecanismo destes produtos consiste no aumento da exposição aos hormônios incretinas (principalmente o GLP-1), o que leva a uma estimulação, dependente de glicose, das células alfa e beta. As principais ações do GLP-1 são estimular a secreção de insulina (isto é, para agir como um hormônio incretina) e para inibir a secreção de glucagon (a resposta normal do glucagon à hipoglicemia não é prejudicada), assim contribuindo para limitar as excursões de glicose pós-prandial. Ele também inibe a mobilidade e a secreção gastrointestinal, agindo então como um hormônio enterogastrona e parte do mecanismo “ileal brake” (“quebra ileal”). O GLP- 1 também parece ser um regulador fisiológico de apetite e da ingestão de alimentos. Vários locais adicionais com receptores de GLP-1 foram descobertos, incluindo o coração e o sistema nervoso. Existem estudos apoiando a idéia de que o GLP-1 pode regular as vias de sinalização acopladas à proliferação celular e à apoptose.

A eficácia dos agonistas do receptor do GLP-1 e dos inibidores da DPP-4 já foi demonstrada. Em termos de segurança, os eventos adversos mais comuns observados em ensaios clínicos com os agonistas do

receptor do GLP-1 são de caráter gastrointestinal; principalmente náuseas, vômito e diarreia. No entanto, a incidência diminui ao longo do tempo. Outros riscos identificados incluem pancreatite, imunogenicidade, insuficiência renal aguda e perda de peso rápida. Os riscos potenciais identificados com os inibidores da DPP-4 incluem hipoglicemia, hipersensibilidade, alterações gastrointestinais, pancreatite, alterações dermatológicas, elevação das transaminases e infecções.

A avaliação atual foi iniciada após descobertas de um grupo de pesquisadores acadêmicos que sugeriam um aumento no risco de pancreatite e alterações celulares em pacientes em tratamento para T2DM com terapias baseadas em GLP-1 (Butler et al, 2013). O CHMP considerou o artigo publicado recentemente sobre este assunto, e foi realizada uma avaliação sobre informações pré-clínicas e clínicas disponíveis sobre segurança em relação ao pâncreas. O PRAC foi consultado, conforme aplicável. O resultado de uma reunião ad-hoc realizada com peritos também foi considerada. Somente estão aqui presentes as informações relevantes para a discussão.

2.2 Butler et al (2013)

Um sumário das principais descobertas da publicação de Butler et al, 2013, está descrito a seguir.

Design e Métodos do Estudo

O estudo examinou os pâncreas de doadores de órgãos com Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) tratados com terapia com incretina (n=8) ou outra terapia (n=12) e controles não-diabéticos (n=14). Todos os pâncreas foram adquiridos de doadores de órgãos com morte cerebral da JDRF Network for Pancreatic Organ Donors with Diabetes (nPOD), coordenada pela Universidade da Flórida, em Gainesville, Flórida. Os oito indivíduos que receberam terapia com incretina fizeram tratamento durante um ano ou mais (sete foram tratados com sitagliptina, e 1 com exenatida).

As características dos indivíduos, incluindo idade, duração da doença, índice de massa corporal (IMC), tratamentos recebidos e a causa da morte estão listadas abaixo.

Em termos de fixação e seccionamento do pâncreas, os autores descreveram o procedimento de preparação para a recuperação dos pâncreas de doadores de órgãos cadavéricos. Foi realizada imunocoloração em dois locais, que incluiu: 1) a desparafinização de várias seções e incubação com anticorpos primários para Ki67 e insulina, ou CD3 e glucagon com localização de anticorpo visualizado com peroxidase-DAB (3,3'-diaminobenzidina) e sistemas de polímero vermelho rápido-fosfatase alcalina; 2) coloração para Ki67, insulina e azul de Alcian por Imuno-histoquímica e Ki67 e glucagon por Imuno-histoquímica. Uma seção do pâncreas de cada caso de DM tratado com terapia de incretina e um subgrupo de DM não tratado com terapia de incretina (5 casos) e dos casos não-diabéticos (6 casos) foi colorida com insulina e glucagon por imunofluorescência, e partes adicionais com glucagon, insulina, citoqueratina e DAPI (4 ', 6-diamidino-2-fenilindol).

As lâminas coloridas ou seções do pâncreas foram examinadas. A análise morfométrica foi realizada através da estimativa da proporção da área colorida de glucagon e insulina comparada à área de tecido total, definida por contra-coloração de hematoxilina usando um algorítimo ou medindo a área total do tecido. Cortes transversais totais da cabeça, corpo e cauda do pâncreas foram avaliados para neoplasia intraepitelial pancreática (NIPan) por um patologista gastrointestinal com informação clínica ocultada. O número de lesões e grau da NIPan foram estabelecidos por unidade lobular e, então, computados por área de unidade do pâncreas. Usando algumas seções coloridas, 100 ilhotas foram analisadas por seção para determinar a frequência de Ki67 nas células alfa e beta das ilhotas e nos compartimentos de células não-alfa e não-beta dessas ilhotas.

Um total de 475 células alfa e 475 células beta foram avaliadas. A porcentagem de células beta e alfa em dutos pancreáticos foi determinada e a metodologia usada foi descrita pelos autores.

Resultados

De acordo com a publicação, a massa pancreática estava aumentada ($p<0,05$) em aproximadamente 40% em pacientes com DM2 tratados com terapia incretínica, comparado ao observado em indivíduos com DM não tratados com esses produtos medicinais.

A massa da célula beta estava diminuída em 55% em pacientes com DM não foram tratados com terapia incretínica, em comparação com os controles não-diabéticos ($0,29\pm0,08$ contra $0,60\pm0,10$G; $p<0,05$), embora tenha sido observado um aumento, mais nos números de célula beta do que em seu tamanho, em

pacientes com DM tratados com incretina comparados ao grupo de DM (1,81±0,56 contra 0,29±0,08G, p<0,01) e aos controles não-diabéticos (1,81±0,56 contra 0,60±0,10G, p<0,05).

A área pancreática fracionada imunocorada com glucagon estava aumentada em indivíduos com DM tratados com incretinas em comparação com aqueles DM com outro tipo de terapia (1,65±0,39 contra 0,57±0,12%, p<0,0001), assim como comparados aos controles não-diabéticos (1,65±0,39 contra 0,52±0,08%, p<0,0001). O padrão de massa de glucagon também estava aumentado em indivíduos com DM tratados com incretina comparados àqueles com DM não tratados com esses medicamentos (2,08±0,75 versus 0,45±0,10 G, DM-I versus DM, p<0,01). Assim como nas células beta, o aumento da massa da célula alfa deu-se principalmente devido ao aumento no número de células.

Os autores relataram um subgrupo de ilhotas dilatadas e com formatos peculiares, assim como um número aumentado de células endócrinas em associação com estruturas ductais nos sujeitos com DM tratados com incretina. Células imunorreativas à insulina foram encontradas em indivíduos de todos os três grupos, com aumento não detectado entre eles, independentemente da terapia com incretina. No entanto, a porcentagem de células imunorreativas ao glucagon nos ductos estava aumentada nos sujeitos com DM anteriormente tratados com incretina em comparação aos sujeitos com DM não tratados com incretina (2,8±0,9 contra 0,5±0,2%, p =<0,05). O aumento das células imunorreativas ao glucagon, com o uso de incretina, foi principalmente observado em áreas periductais, enquanto o aumento dos números de células imunorreativas à insulina, nos indivíduos com terapia com incretina, foi localizado em áreas mais remotas desses complexos endócrinos periductais.

A hiperplasia da célula alfa foi encontrada em um sujeito do estudo com DM, tratado com exenatida. Em um indivíduo com DM tratado com sitagliptina, uma célula alfa/glucagon produzindo um tumor neuroendócrino foi identificada no corpo do pâncreas. Microadenomas produtores de glucagon foram também detectados no mesmo caso e dois outros indivíduos tratados com incretina, enquanto ilhotas hiperplásicas com coloração predominante de glucagon foram observadas em sete de oito dos indivíduos tratados com incretina. Tumores neuroendócrinos ou microadenomas produtores de glucagon não foram encontrados nos controles não-diabéticos ou nos sujeitos de estudo com DM não tratados com incretina. Os autores indicaram que uma inspeção das seções pancreáticas imunocoradas com insulina ou glucagon, de indivíduos com DM tratados com incretina, pareceu sugerir que diversas células dentro dessas ilhotas eram imunorreativas aos dois hormônios. A porcentagem de células positivas para insulina, em indivíduos tratados com incretina, que também eram imunorreativas ao glucagon aumentou quando comparada àqueles com DM não tratados com incretina (16,8±5,0 contra 3,2±1,4%, p<0,05). Também houve um aumento nas células imunorreativas duplamente positivas em indivíduos com DM não tratados com incretina quando comparado aos controles não-diabéticos (3,2±1,4 contra 0,4±0,1%, p<0,05). A frequência de núcleos positivos de Ki67 em células endócrinas de ilhotas foi extremamente rara (ao todo menos de 0,01 de células por seção de ilhota), com nenhuma diferença significativa entre os três grupos estudados.

Finalmente, foi observado que o aumento da massa pancreática associada às terapias com incretina foi acompanhada pelo aumento total da proliferação celular do pâncreas (0,25±0,03 contra 0,12±0,01%, DM-I contra DM, p<0,0001) e um aumento na presença de neoplasia intraepitelial pancreática (NIPans) (11,9±2,6 contra 4,9±1,7, DM-I contra DM, NIPans/mm2 x 103, p<0,01). A inspeção de seções do pâncreas em indivíduos tratados com incretina revelou pequenos focos com aumento de imunocoloração de Ki67 dentro e em volta dos ductos e, às vezes, em áreas de displasia exócrina.

2.3 Dados Clínicos e Pré-Clínicos Sobre a Segurança do Pâncreas

O CHMP considerou as informações clínicas e pré-clínicas anteriormente disponíveis, com foco em pancreatite e/ou câncer pancreático. Com o objetivo de coletar informações sobre eventos pancreáticos, o comitê também considerou as atividades de farmacovigilância atuais e os estudos em andamento. Abaixo apresenta-se um resumo para os agonistas de GLP-1 (exenatida, liraglutida e lixisenatide) e inibidores da DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e linagliptina).

Exenatida

Estudos farmacológicos em animais e in vitro com exenatida mostraram um aumento na massa da célula beta após o tratamento. Não foram observados efeitos adversos no pâncreas de animais saudáveis em nenhum dos estudos toxicológicos incluídos na solicitação inicial de autorização de comercialização. No entanto, estudos posteriores realizados por grupos acadêmicos demonstraram um potencial para outros efeitos no pâncreas. Gier et al, 2012 Diabetes 61:1250 mostrou um aumento das glândulas dos ductos pancreáticos em ratos tratados com exenatida. Eles também mostraram que esse efeito em um camundongo transgênico com expressão de oncogene pode contribuir para displasia e/ou pancreatite. A relevância desses resultados para a segurança clínica é incerta. Em estudos com primatas não humanos, houve uma hipercelularidade pancreática leve em macacos tratados por 3 a 9 meses. O efeito foi observado apenas na dosagem máxima, representando uma margem de exposição para exposição clínica de aproximadamente 1000 vezes. Na histopatologia não houve sugestões de mudanças toxicologicamente importantes. Tendo em conta que o aumento da massa da célula beta foi considerado um mecanismo potencialmente importante para os efeitos acessórios dos agonistas receptores de GLP-1, a hipercelularidade pancreática em macacos não foi considerada uma preocupação. Além disso, nos estudos de carcinogenicidade em camundongos e ratos, não houve evidência de neoplasia pancreática.

No cenário clínico, os dados de segurança do programa de estudos clínicos não indicaram um maior risco de pancreatite com exenatida duas vezes ao dia (BID), se comparada a outros fármacos. Contudo, no momento da aprovação, casos espontâneos de pancreatite foram relatados em outros mercados em que os produtos já haviam sido introduzidos. As informações do produto, portanto, contêm enunciados em relação à pancreatite como um alerta e um efeito indesejável registrado. Foram relatados dois casos de câncer pancreático nos estudos clínicos. Na base de dados de Estudos Concluídos Integrados usada para solicitação de exenatida uma vez na semana (QW), apareceram três casos de pancreatite aguda (um em um indivíduo recebendo exenatida QW e dois em indivíduos recebendo pioglitazona). Nenhum caso de neoplasia pancreática foi relatado na base de dados.

Os resultados dos três estudos retrospectivos avaliando o risco de pancreatite, assim como os dados de um registro relacionado ao risco de neoplasia pancreática, concluíram que os estudos não demonstraram uma diferença de risco entre o uso atual ou recente da exenatida comparado a outros fármacos orais anti-diabéticos. No entanto, foi também concluído que as evidências precisam ser avaliadas com cuidado, devido à natureza dos dados com grande risco de confusão residual. Porém, devido ao pequeno número de neoplasias pancreáticas, nenhuma conclusão firme pode ser definida.

Em adição à farmacovigilância de rotina, as iniciativas de pós-marketing contínuas incluem um teste da avaliação de desfechos cardiovasculares da terapia com linagliptina, que também irá coletar informações em relação aos eventos pancreáticos. Além disso, também estão em andamento estudos observacionais e estudos de monitorização de eventos de prescrição.

Liraglutida

Estudos de toxicidade de doses repetidas foram conduzidos em camundongos CD-1, ratos Sprague-Dawley e macacos Cynomolgus. Além disso, foram realizados estudos de longo prazo de carcinogenicidade em camundongos e ratos. Um aumento do peso pancreático foi observado nos grupos de dose média e alta de macacos Cynomolgus na 52º semana de tratamento (o estudo durou 87 semanas). O aumento do peso mostrou estar relacionado com um aumento equilibrado nas massas do ducto exócrino e dos ácinos, no entanto, a proporção de peso ducto/ácino foi constante entre os animais do grupo controle e os do grupo de dose máxima. A morfologia histológica normal do pâncreas foi observada em todos os estudos, e mudanças bioquímicas ou clínicas não foram observadas em nenhum dos estudos não-humanos e não houve indicativo histopatológico de inflamação. Ademais, não foram observadas mudanças macroscópicas nas 87 semanas do estudo de toxicidade de dose repetida em macacos Cynomolgus, e, portanto, os resultados na 52º semana não indicaram uma preocupação de segurança para humanos para pancreatite relacionada ao tratamento. No geral, os dados não-clínicos não indicam que o tratamento de liraglutida é associado com efeitos adversos no pâncreas exócrino e endócrino. Um estudo de autorização pós-marketing em ratos Zucker diabéticos e obesos (ZDF) também mostrou que o tratamento com liraglutida não foi as-

sociado com pancreatite e aumento de massa de célula exócrina ou a proliferação de célula exócrina não foram observados.

Em termos de dados clínicos, os índices reportados de pancreatite aguda e pancreatite nos estudos de fase III/a foram de 1,6/1.000 sujeito/anos de exposição (SYE) para liraglutida e 1,4/1.000 SYE para fármacos orais anti-diabéticos. Uma morte devido a carcinoma pancreático também foi identificada e considerada como não relacionada ao tratamento. Casos de pancreatite e neoplasia são acompanhados em relatórios periódicos de atualização de segurança. Com base nas evidências de estudos clínicos e da fase de pós-marketing, as informações do produto têm sido atualizadas e contêm um alerta mencionando pancreatite como um efeito indesejável registrado.

Em adição à farmacovigilância de rotina, as iniciativas de pós-marketing contínuas incluem um estudo da avaliação de desfechos cardiovasculares da terapia com liraglutida, que também irá coletar informações em relação aos eventos pancreáticos. Também estão em andamento estudos observacionais.

Lixisenatide

Estudos de toxicidade de doses repetidas foram conduzidos em camundongos, ratos e cachorros. O efeito potencial da lixisenatide nos pesos relativos e absolutos do pâncreas não foi avaliado. Em estudos de carcinogenicidade de dois anos, realizados em camundongos e ratos, alguns achados microscópicos foram relatados. Quando mudanças histopatológicas foram detectadas no pâncreas (hiperplasia de células da ilhota, adenoma de células da ilhota, hiperplasia de células dos ácinos), elas ocorreram em níveis de exposição máxima comparada à exposição ativa esperada na prática clínica, em um número pequeno de animais e com um baixo grau de gravidade. Relações gênero-efeito ou dose-efeito não foram observadas. Em relação à incidência de carcinoma/adenoma de células da ilhota observada em ratos em uso de lixisenatide, não há diferença estatisticamente significativa entre os ratos tratados com o fármaco, quando comparados aos animais controle. Os resultados microscópicos não foram considerados como indicativos de um alto risco de segurança clínica.

No cenário clínico, eventos adversos específicos a pancreatite foram relatados em estudos de fase II/III em nove pacientes no grupo da lixisenatide (0,3%) comparados a dois pacientes do grupo de placebo (0,1%). Contudo, quando os eventos de pancreatite aguda e pancreatite foram confirmados, por consulta gastroenterológica ou estudos de imagens positivas, o incidente foi considerado similar entre os grupos de tratamento. Foi relatado carcinoma pancreático em três pacientes da lixisenatide (<0,1%) e um paciente (<0,1%) do grupo comparador (braço exenatida).

Com base nas evidências dos estudos clínicos, as informações do produto contêm um alerta com relação à pancreatite.

Em adição à farmacovigilância de rotina, as iniciativas de pós-marketing contínuas incluem um estudo da avaliação de desfechos cardiovasculares da terapia com lixisenatide, que também irá coletar informações em relação aos eventos pancreáticos. São planejados um estudo retrospectivo de base de dados e um de registro do paciente para monitorar ocorrências dos eventos de interesse, por exemplo, pancreatite e câncer pancreático.

Sitagliptina

Nenhum efeito adverso no pâncreas foi observado em estudos in vitro, incluindo estudos de dose repetida em camundongos, ratos, cachorros e macacos e estudos de carcinogenicidade em camundongos e ratos. Também foi demonstrado que a sitagliptina não é um composto genotóxico in vitro e in vivo. Em primatas não-humanos, foram avaliados efeitos potenciais no pâncreas em um estudo de toxicidade de dose repetida de três meses. Os dados histopatológicos do pâncreas não mostraram preocupação. Na literatura, foi observada que a sitagliptina causou proliferação ductal e metaplasia em um modelo transgênico de rato diabético (Matveyenko et al 2009 Diabetes 58:1604), no entanto, dados de rato IAPP (transgênico polipeptídeo amilóide da ilhota humana) e ratos ZDF (Zucker diabéticos e obesos) confirmam o efeito benéfico da sitagliptina na função da célula beta, mediado principalmente pela melhor preservação da célula beta; por exemplo, ao reduzir a morte da célula beta (apoptose) em vez de expandir a massa da célula beta por proliferação de célula do ducto pancreático. Nesses estudos, a proliferação das células dos ductos pancreáticos, um fator de risco importante para o desenvolvimento da pancreatite e de câncer pancreático, não aumentou sob o efeito da sitagilptina, conforme comparado à metformina.

Dois casos de pancreatite e dois casos de carcinoma pancreático foram relatados nos estudos clínicos iniciais, apoiando a autorização de comercialização. Os dados foram considerados insuficientes para se extrair conclusões. Um caso de câncer pancreático em outro estudo também foi relatado. Pancreatite e câncer pancreático vêm sendo relatados no cenário pós-marketing. No que se refere ao câncer pancreático, os dados não indicaram uma associação real. Foi realizada uma revisão cumulativa dos casos e a maioria (19 de 29) possuía um tempo até o início do efeito menor do que 6 meses, um período considerado muito curto para indicar uma relação causal com a sitagliptina. Outros casos pós-comercialização não mostraram nenhuma mudança de padrão ou aumento da incidência.

Com base nas evidências de testes clínicos e da fase de pós-marketing, as informações do produto têm sido atualizadas e contêm um alerta mencionando pancreatite como efeito indesejável registrado.

Em adição à farmacovigilância de rotina, as iniciativas de pós-marketing contínuas incluem um estudo da avaliação de desfechos cardiovasculares da terapia com sitagliptina, que também irá coletar informações em relação aos eventos pancreáticos.

Saxagliptina

Todos os estudos de carcinogenicidade e de dose repetida foram realizados em animais não diabéticos. Não foi observado qualquer resultado indicativo de lesões pré-neoplásicas ou efeitos proliferativos nos estudos de toxicidade de dose repetida em camundongos, ratos, cachorros ou macacos com níveis de exposição do plasma adequadamente superiores aos níveis de exposição humana em dose terapêutica máxima. A saxagliptina foi não-genotóxica in vitro e in vivo. A saxagliptina não causou hiperplasia ou neoplasia pancreática em níveis de exposição do plasma adequadamente superiores aos níveis de exposição humana com dose terapêutica máxima.

No cenário clínico, não houve evidência de qualquer relação causal entre tratamento com saxagliptina e neoplasia pancreática em dados dos estudos de fase II/b e III. Foram relatados quatro casos de pancreatite, pelo menos, com possível relação com o tratamento com saxagliptina. A pancreatite também tem sido relatada na fase de pós-marketing. Foram relatados um total de oito casos de câncer pancreático e dois casos de neoplasia do pâncreas. A duração do tratamento com saxagliptina era conhecida em seis casos, variando de 4-18 meses. O curto tempo para o evento, não esperado em malignidades induzidas por fármacos, e a falta de informações de histórico suficientes tornam a avaliação causal difícil.

Com base em evidências de estudos clínicos e da fase de pós-marketing, as informações do produto têm sido atualizadas e contêm um alerta mencionando pancreatite como efeito indesejável registrado.

Em adição à farmacovigilância de rotina, as iniciativas de pós-marketing contínuas incluem um estudo da avaliação de desfechos cardiovasculares da terapia com saxagliptina, que também irá coletar informações em relação aos eventos pancreáticos.

Vildagliptina

A influência de vildagliptina na regulação da célula beta foi examinada em ratos neonatais e em camundongos diabéticos induzidos por streptozotocina (STZ). A vildagliptina nitidamente aumentou a replicação (>8-vezes aumentada) e inibiu apoptose (em 65%) no sétimo dia do tratamento. Isso resultou em um aumento significativo da massa da célula beta no 21º dia (24h após dose final), que estava mantido no 33º dia (12 dias após a dose final). Não há efeitos aparentes do tratamento em células betas associadas ao ducto (um indicador de neogênese) ou em colorações de glucagon em ratos neonatais. A inibição, por parte da vildagliptina, da apoptose foi coerente com os resultados relatados por Hamamoto S et al, 2013 em camundongos KK-Ay obesos e diabéticos, em que os autores concluíram que, no modelo de camundongo usado, a vildagliptina aumenta a massa da célula beta ao suprimir a apoptose da célula e o estresse oxidativo e ao melhorar a proliferação e a diferenciação da célula. Não foi observado efeito na massa da célula alfa. A vildagliptina não demonstrou potencial genotóxico in vitro e in vivo. O potencial carcinogênico foi investigado em ratos e camundongos em estudos de carcinogenicidade de 2 anos. A sobrevivência dos ratos não foi afetada pelo tratamento. Foi relatada uma maior incidência de hemangiossarcoma em camundongos machos tratados com ≥ 250 mg/kg/dia e em camundongos fêmeas com 1000 mg/kg/dia (razão de exposição de 15 no nível de efeito adverso não observado [NOAEL] de 100 mg/kg/dia), mas descobriu-se que os resultados não representam um risco significativo para humanos.

No cenário clínico, eventos adversos relacionados com pancreatite foram raramente relatados com incidências similares em todos os grupos de tratamento na fase II/III dos estudos clínicos. Apenas um número muito pequeno de eventos de câncer pancreático foram relatados em grupos de vildagliptina e de comparadores (três cada), traduzindo-se em 0,032 casos por 100 SYE contra 0,046 casos por 100 SYE, respectivamente.

A pancreatite também foi relatada na fase pós-marketing, com a maioria dos casos solucionados após a interrupção do fármaco. Em termos de câncer pancreático, em nove dos 15 casos em que o tempo até o início do efeito foi relatado, o câncer pancreático ocorreu em três meses após o início do tratamento. Esse curto tempo não permite a consideração de uma neoplasia diretamente induzida por fármaco, embora um efeito estimulante da vildagliptina em lesões preexistentes não possa ser excluído.

Com base nas evidências de testes clínicos e da fase de pós-marketing, as informações do produto têm sido atualizadas e contém um alerta mencionando pancreatite como um efeito indesejável registrado.

Em adição à farmacovigilância de rotina, as iniciativas de pós-marketing contínuas incluem um estudo observacional de longo prazo para avaliar vários resultados de segurança em associação com vildagliptina ou combinação de dose fixa de vildagliptina com metformina, incluindo eventos pancreáticos. Está também em andamento um estudo observacional multinacional para avaliar o perfil da vildagliptina no ambiente do mundo real.

Linagliptina

Em estudos não clínicos, a morfologia pancreática foi investigada em camundongos, ratos, cachorros e macacos. Nenhum resultado consistente foi obtido, tanto em relação à pancreatite quanto à proliferação. A linagliptina não mostrou potencial genotóxico e não induziu efeitos carcinogênicos em camundongos no estudo de carcinogênese de 2 anos, exceto por um aumento significativo em linfomas malignos em fêmeas. Isso foi atribuído ao alto histórico de linfomas em camundongos.

Uma vez que a linagliptina não é genotóxica e a hiperplasia linfóide no baço e no timo não aumentou nos camundongos fêmeas, foi concluído que esse resultado não era relevante para humanos.

Os dados clínicos disponíveis de um grande número de pacientes em estudos clínicos controlados por placebo mostraram que a incidência de pancreatite no grupo linagliptina é baixa (0,22 casos por 100 doentes-ano, no grupo da linagliptina, contra 0,07 por 100 doentes-ano no grupo placebo; a diferença não foi estatísticamente significativa). Os casos de pancreatite e neoplasia são acompanhados em relatórios de atualização de segurança periódicos. Nenhuma conclusão sobre carcinoma pancreático pode ser definida atualmente devido ao número baixo de casos relatados. Com base nas evidências de estudos clínicos e da fase de pós-marketing, as informações do produto tem sido mantidas atualizadas e contêm um alerta mencionando pancreatite como um efeito indesejável registrado.

Além da farmacovigilância de rotina, as iniciativas de pós-marketing contínuas incluem um estudo da avaliação de desfechos cardiovasculares da terapia com linagliptina, que também irá coletar informações em relação aos eventos pancreáticos.

(1) Butler et al, Expansão Marcada de Pâncreas Exócrino e Endócrino, Com Terapia de Incretina em Seres Humanos, com o Aumento da Displasia do Pâncreas Exócrino e Potencial para a criação de Tumores Neuroendócrinos Produzidos pelo Glaucagon ; Diabetes. 2013 Jul; 62(7):2595-604. Veja tabela na página seguinte.

[continua no próximo número]

Tabela 1 - Características clínicas de doadores de órgãos que tiveram morte cerebral (conforme apresentado na publicação)

Caso	Idade (anos)	Duração da DM (anos)	Sexo	IMC (kg/m²)	Tratamentos	Causa da morte
DM-I						
6157	74	1	F	39	Januvia	Hemorragia intracraniana/ACV
6185	46	15	M	41	Januvia, metformina	Anóxia
6186	68	5	M	21	Januvia, metformina	Hemorragia Intracraniana/AVC
6189	49	26	F	36	Byetta, metformina, glipizida	AVC
6199	53	20	M	30	Januvia, caneta de insulina	Hemorragia Intracraniana/AVC
6194	47	13	M	24	Humulin NovoLog, Januvia	Hemorragia Intracraniana/AVC
6203	68	5	M	33	Januvia, metformina	AVC
6206	59	10	M	42	Januvia, metformina	AVC
Média (EPM)	58(4)	12(3)		33 (3)		
DM						
6028	33	17	M	30	Insulina	Ferida de arma de fogo nacabeça
6059	18	0,3	F	39	Nenhum	Cardiovascular
6108	57	2	M	30	Metformina	Hemorragia Intracraniana/AVC
6110	20	0,2	F	40	Nenhum	Hemorragia Intracraniana/AVC, CAD
6109	48	—	F	33	Nenhum	Hemorragia Intracraniana/AVC, CAD
6114	42	2	M	31	Metformina, não-compatível	Asfixia
6124	62	3	M	34	Metformina	Hemorragia Intracraniana/AVC
6127	44	10	F	30	Insulina	Hemorragia Intracraniana/AVC
6133	45	20	F	40	Insulina	Cardiovascular
6139	37	1,5	F	45	Nenhum	Convulsões
6142	29	14	F	34	Nenhum	Meningite bacteriana
6149	39	20	F	29	Insulina	Hemorragia Intracraniana/AVC
Média (EPM)	40 (4)	8(3)		35 (2)		
ND						
6009	45		M	31		Anóxia
6015	39		F	32		Anóxia
6012	64		F	31		Cerebrovascular/AVC
6016	42		M	31		Cerebrovascular/AVC
6019	68		F	24		Traumatismo craniano
6020	60		M	30		Cerebrovascular/AVC
6022	75		M	31		Cerebrovascular/AVC
60,34	32		F	25		Traumatismo craniano
6060	24		M	33		Traumatismo craniano
6097	43		F	36		Cerebrovascular/AVC
6099	14		M	30		Traumatismo craniano
6102	45		F	35		Cerebrovascular/AVC
6158	40		M	30		Traumatismo craniano
6165	45		F	25		Cerebrovascular/AVC
Média (SEM)	45 (5)			30 (1)		

CAD, cetoacidose diabética; F, feminino; HC, hemorragia cerebral; M, masculino. ■

Eficácia e Segurança do Agonista do Receptor de GLP-1 Semanal - Albiglutide - Versus Sitagliptina em Pacientes com DM2 e Insuficiência Renal: Um Estudo Randomizado Fase III

Fonte: *Diabetes Care, volume 37, Agosto 2014.*

Autor(es): *Lawrence A. Leiter, Molly C. Carr, Murray Stewart, Angela Jones-Leone, Rhona Scott, Fred Yang e Yehuda Handelsman.*

Objetivo

Avaliar a albiglutide subcutânea semanal comparada à sitagliptina diária em pacientes com insuficiência renal, com DM2 e glicemia inadequadamente controlada, em regime de dieta e exercícios físicos e/ou fármacos anti-hiperglicemiantes orais.

Design e Métodos de Pesquisa

Nesse estudo de Fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de 52 semanas, o endpoint primário do estudo foi a mudança de HbA1c desde a linha de base até a 56º semana, em pacientes com insuficiência renal, conforme avaliado pela taxa de filtração glomerular estimada e categorizada como leve, moderada ou grave (≥60 a ≤89, ≥30 a ≤59 e ≥15 a ≤29 mL/min/1,73 m2, respectivamente). Os endpoints secundários incluíam glicemia de jejum (GJ), peso, concretização dos objetivos do tratamento, resgate de hiperglicemia e segurança.

Resultados

As características demográficas de base foram similares em todos os grupos de tratamento e insuficiência renal, com média geral de idade de 63,3 anos, IMC de 30,4 kg/m2, HbA1c de 8,2% (66 mmol/mol) e duração da Diabetes de 11,2 anos. A mudança de HbA1c da linha de base na 26º semana foi significativamente maior para albiglutide do que sitagliptina (−0,83% contra −0,52%, P = 0,0003). Diminuição na HbA1c, GJ e no peso foram observadas na 56º semana. O tempo para resgate para hiperglicemia na 52º semana foi significativamente maior para albiglutide do que para sitagliptina (P = 0,0017). Os resultados das avaliações de segurança foram similares entre os grupos, e a maioria dos eventos adversos (EAs) foram leves ou moderados. As incidências de EAs gastrointestinais para albiglutide e sitagliptina foram como se segue: no geral, 31,7%, 25,2%; diarréia, 10%, 6,5%; náusea, 4,8%, 3,3% e vômito, 1,6%, 1,2%, respectivamente.

Conclusões

A terapia com albiglutide uma vez por semana em pacientes com insuficiência renal com DM2 forneceu melhora glicêmica estatisticamente superior com tolerabilidade quase similar comparada à terapia com sitagliptina diária.

Recebido em 5 de dezembro de 2013. Aceito em 23 de junho de 2014.

© 2014 pela Associação Americana do Diabetes. Os leitores podem usar este artigo desde que o trabalho seja propriamente citado, o uso seja educacional e não para a obtenção de lucro e que o trabalho não seja alterado. ■

Comparação de Insulina Degludec/Aspart e Insulina Aspart Bifásica 30 em DM2 Tratado com Insulina e Não Controlado: Um Ensaio Randomizado, Treat-to-Target, de Fase 3a.

Fonte: *Diabetes Care, volume 37, Agosto 2014.*

Autor(es): *Fulcher GR, Christiansen JS, Bantwal G, Polaszewska-Muszynska M, Mersebach H, Andersen TH, Niskanen LK; BOOST: Investigadores do ensaio Intensify Premix I.*

Objetivo

A insulina degludec/aspart (IDegAsp) é a primeira combinação de uma insulina basal com duração ultra longa e uma insulina de ação rápida em uma única injeção. Este ensaio comparou a IDegAsp com a insulina aspart bifásica 30 (BIAsp 30) em adultos com DM2 inadequadamente controlados com insulina pré- ou auto-misturada, uma ou duas vezes ao dia (OD ou BID), com ou sem fármacos antidiabéticos orais.

Formas e Métodos de Pesquisa

Neste ensaio de 26 semanas, randomizado, aberto, multinacional, treat-to-target, os participantes (mé-

dia de idade 58,7 anos, com duração do Diabetes de 13 anos, IMC de 29,3 kg/m2 e HbA1c em 8,4% [68 mmol/mol]) foram expostos (1:1) a injeções BID de IDegAsp (n=224) ou BIAsp 30 (n=222), administradas no café da manhã e na refeição noturna principal e a dose titulada a um resultado de glicemia de jejum (GJ) auto-medida de 4,0-5,0 mmol/L.

Resultados

Após 26 semanas, a média de HbA1c foi de 7,1% (54 mmol/mol) para ambos os grupos, com IDegAsp atingindo a margem de não-inferioridade pré-especificada para mudança média em HbA1c (diferença de tratamento estimado [ETD] em -0,03% pontos [95% CL -0,18 a 0,13]). O tratamento com IDegAsp foi superior em diminuir a glicemia de jejum (ETD -1,14 mmol/L [95% CI -1,53 a -0,76], P < 0,001) e teve uma média final significativamente menor da dose de insulina diária (relação da taxa estimada em 0,89 [95% CI 0,83-0,96], P = 0,002). Menos episódios confirmados de hipoglicemia severa e noturna foram relatados para IDegAsp comparado com BIAsp 30.

Conclusões

A IDegAsp BID efetivamente melhora a HbA1c e a glicemia de jejum com menos episódios de hipoglicemia em relação a pacientes tratados com BIAasp 30 com DM2 não controlada, anteriormente tratados com insulina pré- ou auto-misturada, uma ou duas vezes ao dia.

© 2014 pela Associação Americana do Diabetes. Os leitores podem usar este artigo desde que o trabalho seja propriamente citado, o uso seja educacional e não para a obtenção de lucro e que o trabalho não seja alterado. ■

HARMONY 3: Estudo Randomizado, Duplo-cego, Ativo-Controlado por Placebo, de 104 Semanas, Avaliando a Eficácia e Segurança do Albiglutide Comparado com Placebo, Sitagliptina e Glimepirida em Pacientes com DM2 Tomando Metformina

Fonte: *Diabetes Care, volume 37, Agosto 2014.*

Autor(es): *Ahrén B1, Johnson SL2, Stewart M3, Cirkel DT4, Yang F5, Perry C5, Feinglos MN6; Grupo de Estudo HARMONY 3.*

Objetivo

Comparar a eficácia e segurança do albiglutide semanal com a da sitagliptina e da glimepirida diárias e placebo.

Formas e Métodos de Pesquisa

Pacientes com DM2 recebendo metformina foram randomizados para albiglutide (30 mg), sitagliptina (100 mg), glimepirida (2 mg) ou placebo. A titulação de dose cega para albiglutide (em 50 mg) e glimepirida (em 4 mg) foi baseada nos critérios pré-definidos de hiperglicemia. O endpoint primário foi a mudança na HbA1c da linha de base até a 104º semana. Os endpoints secundários incluíam glicemia de jejum (GJ), peso e tempo para resgate por hiperglicemia.

Resultados

As características na linha de base eram iguais entre os grupos de albiglutide (n = 302), glimepirida (n = 307), sitagliptina (n = 302) e placebo (n = 101). A HbA1c da linha de base era de 8,1% (65,0 mmol/mol); idade média de 54,5 anos. As doses médias para albiglutide e glimepirida na 104º semana foram de 40,5 e 3,1 mg, respectivamente. Na 104º semana, o albiglutide reduziu significativamente a HbA1c comparado com placebo (-0,9% [-9,8 mmol/mol]; P < 0,0001), sitagliptina (-0,4% [-4,4 mmol/mol]; P = 0,0001) e glimepirida (-0,3% [-3,3 mmol/mol]; P = 0,0033). Os resultados para GJ e HbA1c foram similares. A mudança de peso desde a linha de base para cada um foi: albigludite -1,21 kg (95% CI -1,68 para -0,74), placebo -1,00 kg (95% CI -1,81 para -0,20), sitagliptina -0,86 kg (95% CI -1,32 para -0,39),

glimepirida 1,17 kg (95% CI 0,70-1,63). A diferença entre o albiglutide e a glimepirida foi estatisticamente significativa (P < 0,0001). A taxa de resgate por hiperglicemia na 104º semana foi de 25,8% para albiglutide comparado com 59,2% (P < 0,0001), 36,4% (P = 0,0118) e 32,7% (P = 0,1504) para placebo, sitagliptina e glimepirida, respectivamente. As taxas de eventos adversos graves no grupo de albiglutide foram similares aos grupos de comparação. Diarréia (albiglutide 12,9%, outros grupos 8,6-10,9%) e náusea (albiglutide 10,3%, outros grupos 6,2-10,9%) foram, no geral, os eventos gastrointestinais mais frequentemente relatados.

Conclusões

Em associação com metformina, o albiglutide foi bem tolerado; resultou em reduções superiores na HbA1c e GJ na 104º semana comparado com placebo, sitagliptina e glimepirida; e resultou em perda de peso comparado com glimepirida.

© 2014 pela Associação Americana do Diabetes Os leitores podem usar este artigo desde que o trabalho seja propriamente citado, o uso seja educacional e não para a obtenção de lucro e que o trabalho não seja alterado. ■

Avançando no Tratamento com Insulina Basal no DM2 Inadequadamente Controlado com Insulina Glargina Associada a Agentes Orais: Uma Comparação da Adição Semanal de Albiglutide, um Agonista do Receptor GLP-1, em Relação à Insulina Lispro Prandial Três Vezes ao Dia

Fonte: *Diabetes Care, volume 37, Agosto 2014.*

Autor(es): *Rosenstock J, Fonseca VA, Gross JL, Ratner RE, Ahrén B, Chow FC, Yang F, Miller D, Johnson SL, Stewart MW, Leiter LA; Grupo de Estudo Harmony.*

Objetivo

Os agonistas do receptor GLP-1 podem fornecer uma alternativa para a insulina prandial para otimizar a terapia com insulina basal. O Harmony 6 foi um ensaio randomizado, aberto e ativamente controlado da administração de albiglutide uma vez por semana em relação a insulina lispro prandial três vezes por dia como uma adição à insulina glargina titulada uma vez ao dia.

Design e Métodos de Pesquisa

Os pacientes tratados com insulina basal (com ou sem agentes orais) com HbA1c em 7-10,5% (53-91 mmol/mol) entraram num período de padronização da glargina, seguido pela randomização para albiglutide, 30 mg semanal (n = 282), subsequentemente titulada até 50 mg, se necessário, ou lispro prandial três vezes ao dia (n = 281), enquanto continuavam com metformina e/ou pioglitazona. A glargina foi titulada para a glicemia de jejum <5,6 mmol/L e a lispro foi ajustada baseada na monitorização da glicose. O endpoint primário foi a diferença na mudança de HbA1c da linha de base até a 26º semana.

Resultados

Na 26º semana, HbA1c diminuiu desde a linha de base em -0,82 ± SE 0,06% (9,0 mmol/mol) com albiglutide, e -0,66 ± 0,06% (7,2 mmol/mol) com lispro; diferença de tratamento, -0,16% (95% CI -0,32 a 0,00; 1,8 mmol/mol; P = 0,0001), cumprindo o parâmetro de não-inferioridade (margem, 0,4%). O peso diminuiu com albiglutide, mas aumentou com lispro (-0,73 ± 0,19 kg contra +0,81 ± 0,19 kg). A dose de glargina média aumentou de 47 para 53 IU (albiglutide) e de 44 para 51 IU (lispro). Os eventos adversos para albiglutide em relação à lispro incluíam hipoglicemia grave (0 contra 2 eventos), hipoglicemia sintomática documentada (15,8% contra 29,9%), náusea (11,2% contra 1,4%), vômito (6,7 contra 1,4%), e reações no local da injeção (9,5% contra 5,3%).

Conclusões

A albiglutide semanal é uma opção terapêutica mais simples do que a lispro três vezes ao dia para promoção da terapia de insulina glargina basal, resultando na redução comparável de HbA1c, com perda de peso e menor risco de hipoglicemia.

© 2014 pela Associação Americana do Diabetes Os leitores podem usar este artigo desde que o trabalho seja propriamente citado, o uso seja educacional e não para a obtenção de lucro e que o trabalho não seja alterado. ■

Impacto da Unifine® Pentips® Plus no Comportamento de Troca de Agulha para Caneta Entre Pessoas com Diabetes Medicadas com Formatos Injetáveis

***Fonte**: EASD - European Association for the Study of Diabetes.*

Resumo

A Unifine® Pentips® Plus é uma agulha para caneta de alta qualidade, com um removedor embutido, projetada para melhorar a aderência por parte dos pacientes, ao oferecer melhor facilidade de uso e conveniência durante a auto-injeção.

Objetivo

O estudo avaliou o impacto da Unifine® Pentips® Plus no comportamento de substutição (uso e descarte) de agulhas para caneta durante um período de oito semanas. Nas primeiras quatro semanas, os pacientes usaram sua agulha antiga para caneta, depois, após uma orientação breve de seus farmecêuticos, usaram por outras 4 semanas a Unifine® Pentips® Plus.

Métodos

Os pacientes (n=59) com DM1 e/ou DM2 foram envolvidos num estudo semi-longitudinal, no qual eles preenchiam um pequeno diário online e todo dia coletavam informações sobre a mudança de comportamento em relação às trocas de agulha.

Resultados

Os resultados mostraram que, após o uso de Unifine® Pentips® Plus, houve um aumento de 61% na aderência ao uso de uma nova agulha para caneta a cada injeção; além disso, 86% declaram que a Unifine® Pentips® Plus era 'igualmente fácil' ou 'mais fácil' de se usar se comparado com a atualmente usada por eles, e 61% preferiram a Unifine® Pentips® Plus à sua agulha de atual.

Conclusões

Unifine® Pentips® Plus pode ajudar a melhorar o comportamento em relação às trocas de agulha para caneta. O formato único significa que os pacientes sempre têm acesso a uma câmara vazia para descartar uma

agulha usada; a maioria dos pacientes achou o processo de substituição de agulha mais fácil ou, pelo menos, tão fácil quanto da agulha atual. O uso de Unifine® Pentips® Plus foi intuitivo, uma vez que pacientes receberam pouca e/ou nenhuma instrução comparado a agulhas para caneta padrão. Sem falar no alto nível de atração e na preferência majoritária pela Unifine® Pentips® Plus. Para o pesquisador, o dispositivo Unifine® Pentips® Plus representa um avanço na melhoria de um elemento da rotina de injeção.

Referências

1. "Diabetes care in the UK: The First UK Injection Technique Recommendations" (Tratamento do Diabetes no Reino Unido, As Primeiras Recomendações Técnicas de Injeção do Reino Unido), 2º Edição.
2. Ginsberg B.H., J.L. Parkes, C. Sparacino: "The kinetics of insulin administration by insulin pens" (A cinética da administração de insulina por canetas de insulina). Horm. Metab. Res. 26: 584-587 (1994). ■

Insulina Oral Antes de Dormir Diminui os Níveis de Glicemia de Jejum em Pacientes com DM2

Autor(es): *JOEL NEUTEL, MIRIAM KIDRON, EHUD ARBIT, KENNETH HOMER, Tustin, CA, Jerusalém, Israel, Cedar Knolls, NJ.*

***Fonte**: ADA - American Diabetes Association.*

A administração de insulina antes de dormir tem sido indicada para melhor neutralizar os níveis anormais de glicemia de jejum (GJ) pela manhã, um prenúncio da Diabetes e um obstá-

culo chave para um bom controle glicêmico em pacientes com DM2. No entanto, muitos pacientes em etapa inicial resistem a introduzir as injeções de insulina em suas rotinas. A busca por uma formulação de insulina biodisponível oralmente tem sido orientada pela idéia de que pode aumentar a aceitação do paciente e melhor imitar a via fisiológica da insulina secretada naturalmente e, consequentemente, diminuir o risco de hipoglicemia. Nesse estudo controlado por placebo, duplo-cego e randomizado, a farmacocinética e a farmacodinâmica da administração de insulina oral ORMD-0801 antes de dormir foram avaliadas em 30 pacientes adultos com DM2, controlados inadequadamente com dieta e exercícios e/ou metformina. Após um período de run-in de cinco dias com placebo, monitorização contínua de glicose (CGM) cega foi implantada e os pacientes receberam uma única dose de placebo no dia 1, seguido por um tratamento de 7 dias com placebo antes de dormir ou ORMD-0801 (460 IU ou 690 IU) num ambiente de internação. Os níveis de insulina plasmática e do peptídeo-C foram monitorados por 5 horas após a dose. Uma falha de fabricação limitou a eficácia da dose de 690 IU; os dados foram excluídos da análise. Nenhum evento hipoglicêmico foi registrado durante todo o período do estudo. Os pacientes tratados com ORMD-0801 mostraram maior média de níveis de insulina plasmática durante todo o período pós-dose de 180 min no oitavo dia, quando comparado à linha de base. Além disso, nos primeiros 60 min após a dose, a exposição de insulina plasmática era 20,53 μIU*h/mL maior entre pacientes tratados com ORMD-0801 quando comparado ao placebo e seguido um curso de concentração-tempo similar ao do peptídeo-C plasmático. Os dados do CGM para o jejum demonstraram uma diferença média de -30,24 mg/dL entre os últimos dois dias do tratamento ativo em relação ao placebo. No geral, a ORMD-0801 levou a um aumento estável, consistente e de ação rápida nos níveis de insulina plasmática, o que impactou positivamente as concentrações dos níveis plasmáticos de insulina, impactando positivamente na GJ dos pacientes com DM2 tratados. ■

Estudo INITIATOR: Resultados e Padrões de Tratamento Real em Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) Iniciando Insulina Glargina (GLA) ou Liraglutida (LIRA)

Autor(es): *PHILIP LEVIN, WENHUI WEI, ERIN BUYSMAN, SARAH THAYER, LEE BREKKE, WILLIAM CROWN, MICHAEL GRABNER, XUEHUA KE, RALPH QUIMBO, MARK CZIRAKY, WENLI HU, ROBERT CUDDIHY, JAMES CHU, Baltimore, MD, Bridgewater, NJ, Eden Prairie, MN, São Francisco, CA, Wilmington, DE, Monterey, CA.*

Fonte: *ADA - American Diabetes Association.*

Como o primeiro estudo de mundo real de pacientes DM2, Initiating New Injectable Treatment Introduced after Anti-diabetic Therapy with Oral-only Regimens (INITIATOR), essa análise teve por objetivo comparar as características da linha de base (LB) e resultados após um ano de follow up. Os dados dos prontuários e solicitados foram obtidos para pacientes DM2 adultos anteriormente tratados com fármacos anti-diabéticos orais, iniciando com canetas descartáveis de GLA ou LIRA e com inscrição em plano contínuo 6 meses antes da linha de base e 1 ano após a iniciação (follow up). As diferenças nas características da linha de base foram comparadas e os resultados de 1 ano de follow up foram avaliados descritivamente.

Um total de 4.490 pacientes foram incluídos com diferenças de linha de base significantes (Tabela). Pacientes com GLA tinham maiores índices de A1C e comorbidade. Pacientes com LIRA pesavam mais, eram em sua maioria mulheres, e 1 entre 4 tinha A1C < 7%. No follow up, ambos os grupos tiveram reduções significativas de A1C, com pacientes GLA ganhando peso e os pacientes LIRA perdendo. Os custos com tratamentos do Diabetes aumentaram significativamente com LIRA, mas não com GLA.

Esses resultados mostraram diferenças clinicamente relevantes nas características de linha de base e resultados de follow em pacientes com DM2 iniciando GLA ou LIRA. O estudo destaca os desafios em traduzir os resultados dos estudos clínicos para o mundo real e em realizar estudos de comparação efetiva quando existem importantes diferenças do grupo de linha de base.

Tabela: Características e Resultados do INITIATOR

	OP[a] GLA (n= 1,278)	OP[a] LIRA (n= 1,469)	HC[a] GLA (n= 838)	HC[a] LIRA (n= 905)
LB idade (anos), Média (SD) [b] LB Feminino, n (%) [b] LB Score de Comorbidade Quan--Charlson Média (SD) [b]	53.3 (8.8) 553 (43.3) 0.89 (1.53)	52.2 (8.9)** 714 (48.6)* 0.61 (1.14)**	53.2 (9.0) 341 (40.7) 0.87 (1.53)	52.4 (8.6) 434 (48.0)* 0.65 (1,21)**
LB A1c/ Follow up A1c [c] Mudança (%) Média (SD)[b]	9.73 (2.08) -1.24 (2.26)	8.23 (1.76)**/ -0.53 (1.59)	9.72 (2.07) -1.23 (2.09)	8.12 (1.55)**/ -0.48 (1.65)
LB Peso/ Follow up peso [c] Mudança (lbs), Média (SD) [b]	222.1 (51.3)/ 2.5 (13.5)	244.9 (54.5)**/ 5.7 (15.8)	223.1 (52.0)/ 2.7 (18.9)	243.9 (52.2)**/ -6.6 (14.2)
Hospitalizações relacionadas ao Diabetes , n (%) [d]	BL: 115 (9.0) HY2: 65 (5.1)	BL: 39 (2.7) HY2: 56 (3.8)	BL: 52 (6.2) Hy2: 57 (6.8)	BL:40 (4.4) HY2: 46 (5.1)
Custos de Saúde relacionados ao Diabetes, Média (SD) [d]	BL: $3.301 ($8.623) HY2: $3.474 ($10.410)	BL: 1.947 (4.538) HY2: $3.026 ($6.145)**	BL: $3.783 ($19.359) HY2: $3.665 ($16.474)	BL: $2.320 ($4.157) HY2: $3.636 ($8.192)**
Custos de Medicamentos relacionados ao Diabetes, Média (SD) [d]	BL: $641 ($703) HY2: $ 1.199 ($1.013)**	BL: $661 ($708) HY2: $1.520 ($1.025)**	BL: $708) HY2: $611 ($830)	BL: $764 ($793) HY2: 1.587 ($1.164)**

* p <0,01 ** p< 0,001 a Dados coletados de dois Planos de Seguro Saúde, associados a Optum TM (OP) e a HealthCore (HC). b Significância estatística denota diferenças entre os grupos de tratamento entre cada plano de saúde. c Entre pacientes com uma ou mais resultados A1C ou medidas de peso no período de follow up. d Dentre cada grupo de tratamento, hospitalizações e custos durante a segunda metade do ano de follow up (HY2) comparado com LB; significância estatística denota mudança desde a linha de base até o follow up entre cada braço de tratamento. SD= desvio padrão. ■

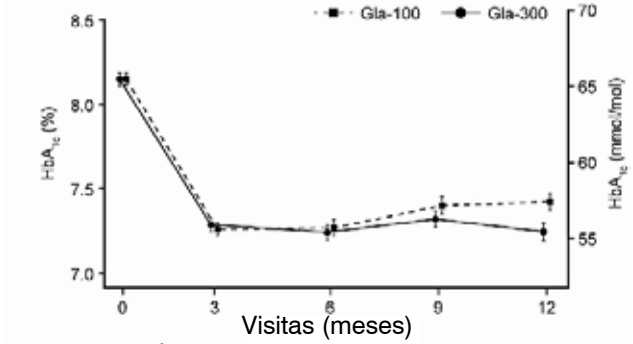
Características Farmacocinéticas (PK) e Farmacodinâmicas (PD) do Combo BioChaperone (BC Combo), a Primeira Combinação Fixa de Glargina e Lispro, em DM1

Autor(es): *ULRIKE HÖVELMANN, BERTRAND ALLUIS, GRÉGORY MEIFFREN, AYMERIC RANSON, OLIVIER SOULA, GÉRARD SOULA, RÉMI SOULA, BIRGIT KRONSHAGE, LESZEK NOSEK, SUSANNE FAMULLA, TIM HEISE, Neuss, Alemanha, Lyon, França.*

Fonte: *ADA - American Diabetes Association.*

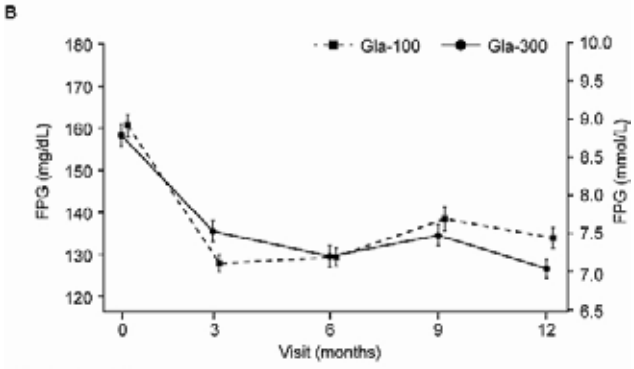
Nesse estudo cruzado e duplo-cego, nós investigamos as características PK/PD do BC Combo, uma nova insulina combinando lispro (25%) e glargina (75%) em uma formulação límpida de pH neutro . Vinte indivíduos com DM1 participaram de clamps euglicêmicos automáticos (ClampArt®, alvo de glicemia (G) 100 mg/dL, duração do clamp de 30h) e receberam 0,8 U/kg de BC Combo ou Humalog Mix25 (Mix). As curvas da taxa média de infusão de glicose (GIR) (Imagem) ilustram um início precoce da ação (25±11 contra 40±13 min), consistente com o Tmax mais precoce (2.8±0,8 contra 3,4±0,8 h) de BC Combo em relação ao MIX. Do mesmo modo, o efei-

Figura: Controle Glicêmico em 12 meses no Estudo Edition 1
(A) HbA1c (B) GJ



HbA1c [%] média

Gla-100	8.15	7.26	7.27	7.40	7.42
Gla-300	8.15	7.29	7.24	7.32	7.24



FPG [mg/dL] mean

Gla-100	160.6	128.1	129.6	138.5	134.1
Gla-300	158.3	135.6	129.7	134.7	126.8

to metabólico mais precoce (AUCGIR 0- 2h 504±210 contra 325±183 mg/kg) e a exposição mais rápida de PK (AUCPK 0-1h 86±39 contra 34±19 h*mU/L) foram maiores, e o BC Combo mostrou um efeito metabólico tardio mais pronunciado ((AUCGIR 12-30h 1480±900 contra 961±553 mg/kg), consistente com uma exposição basal maior (AUCPK 12-30h 563±409 contra 286±233 h*mU/L). A duração da ação (tempo para G > 118 mg/dL, 29,8±0,7 contra 25,5±4,3 h) e da meia-vida (17.6±8.7 contra 7.7±3.0 h, p<0.05 para todas as comparações) foram maiores com o BC Combo, indicando potencial para uma dose diária. Ambas formulações foram bem toleradas, sem a ocorrência de qualquer reação local. Ambos PK e PD demonstraram ação prandial mais rápida e ação basal mais demorada para o BC Combo, sustentando o potencial para um controle de Glicemia melhorado em comparação ao MIX com injeção diária. ■

Transplante de Pâncreas Isolado (TPI) em Pacientes com DM1: Resultados Metabólicos Efetivos e de Sobrevivência em 10 anos

Autor(es): *MARGHERITA OCCHIPINTI, FABIO VISTOLI, LORENZO RONDININI, MASSIMILIANO BARSOTTI, GABRIELLA AMORESE, RITA MARIOTTI, UGO BOGGI, PIERO MARCHETTI, Pisa, Itália.*

Fonte: *ADA - American Diabetes Association.*

Apesar do TPI em DM1 ser considerado antigo, os dados sobre os resultados de longo prazo ainda são limitados. O objetivo deste estudo foi investigar os resultados efetivos de 10 anos de TPI em uma experiência de centro único. De dezembro de 2000 a outubro de 2003, 34 pacientes com DM1(idade: 37±9 anos; gênero: 17 homens/17 mulheres; IMC: 23,5±3,3 kg/m2, duração do Diabetes: 23,6±10,1 anos) foram submetidos a TPI com a abordagem de drenagem entérica de entrada. A imunossupressão consistiu de basiliximab (Simulect) e alta dose de esteróides como indução, e mofetil micofenolato, tacrolimo e baixa dose de esteróide como tratamento de manutenção. Os parâmetros efetivos metabólicos e de sobrevivência do paciente e do pâncreas (independência da insulina) e os índices do estado cardiovascular foram analisados após 10 anos de TPI. A sobrevivência dos pacientes após 10 anos foi de 97% (33/34 pacientes, 1 morte com enxerto funcionando 5 anos após transplante devido a infarto), e sobrevivência do pâncreas com censura de morte de 64,7%. As falhas foram causadas por razão técnica (1 caso), rejeição aguda (2 casos) e rejeição crônica (9 casos). Os pacientes com enxerto funcionando não dependiam de insulina (glicemia de jejum: 96±19 após TPI contra 230±108 mg/dL pré TPI; HbA1c: 5,8±0,6 contra 8,3±1,8%; ambos com p<0,001), com secreção de insulina endógena sustentada (níveis de peptídeo-C: 2,8±1,5 contra 0,08±0,11 ng/ml, p<0,001). O colesterol total (157±40 contra 193±31 mg/dL, p<0,001) e o colesterol LDL (95±36 contra 128±36 mg/dL, p<0,001) eram menores em 10 anos após TPI do que no basal, com nenhuma mudança na terapia com estatina. A pressão arterial manteve-se igual antes e depois do TPI (sistólica: 126±12 contra 125±17 mmHg; diastólica: 74±10 contra 78±10 mmHg), sem alterações

na terapia anti-hipertensiva. Vários índices de função diastólica cardíaca melhoraram significativamente e a fração de ejeção ventricular esquerda aumentou de 54,1±4,3 para 58,9±2,7% (p<0,01) depois do transplante. Portanto, nesta experiência de centro único, o TPI permitiu, com sucesso e segurança, a sobrevivência efetiva do paciente à longo prazo (10 anos), a independência da insulina e a melhora dos parâmetros metabólicos. ■

Melhor Biodisponibilidade da Insulina Oral Quando Ministrada em Cápsulas Gelatinosas

Autor(es): *MIRIAM KIDRON, CAMIL FUCHS, EHUD ARBIT, SHOSHI SHPITZEN, DANIEL SCHURR, Jerusalém, Israel, Tel Aviv, Israel.*

Fonte: *ADA - American Diabetes Association.*

Uma das vantagens clínicas estabelecidas das cápsulas gelatinosas é o potencial de aumentar a bioabsorção e a biodisponibilidade do ingrediente ativo, que muitas vezes se traduz em menores doses de fármacos necessárias. Neste estudo, foi comparada a biodisponibilidade da insulina administrada oralmente a cinco pacientes com DM1, via cápsulas com gelatinas duras em relação às de gelatinas moles. Os pacientes receberam uma dose de 8 mg ou 16 mg (2 x 8 mg, cápsulas) de insulina embaladas em cápsulas com revestimento entérico de gelatina dura ou mole, 15 minutos antes de uma refeição padrão. As concentrações plasmáticas de insulina e glicose foram monitoradas durante o período de 5 horas e as relações das respostas da avaliação inicial (0-20 min após a administração) em comparação aos períodos do tratamento (20-300 min após a administração) foram computadas. As cápsulas gelatinosas moles geraram curvas de insulina na concentração-tempo consistentemente mais elevadas, quando comparadas com as cápsulas de gelatina dura, e demonstraram um efeito de dependência da dose nos níveis de glicose no sangue. Mais especificamente, as doses administradas com 8 mg e 16 mg em cápsulas gelatinosas moles foram associadas com 31% e 38%, respectivamente, de média superior de concentração de insulina plasmática e avaliação inicial da área sob a curva (AUC, da sigla em inglês) em relação aos índices de resposta, quando comparadas com doses idênticas entregues em cápsulas duras. Além disso, mediante a duplicação da dose, a concentração de insulina plasmática média e os índices AUC aumentaram em 13,8% e 14,5%, respectivamente, quando entregues em cápsulas moles, mas apenas 7,4% quando entregues em cápsulas duras. Em paralelo, a proporção de concentração de glucose plasmática média após o tratamento com 8 mg de cápsulas gelatinosas moles de insulina foi 19,1%, maior que a medida após uma dose semelhante entregue numa cápsula dura, enquanto uma diferença de 31% foi observada após a administração de 16 mg de insulina em uma cápsula gelatinosa mole comparada à dura. A biodisponibilidade e a bioeficácia melhoradas observadas mediante entrega de insulina em cápsulas de gelatina mole serão valiosas no futuro desenvolvimento clínico da insulina oral. ■

Vantagens Econômicas e para a Saúde da Prevenção do Diabetes e suas Sequelas entre a População Pré-Diabética

Autor(es): *TIMOTHY M. DALL, MICHAEL V. STORM, KARIN B. GILLESPIE, APRIL P. SEMILLA, NEIL WINTFELD, MICHAEL J. O'GRADY, WILLIAM W. QUICK, Washington, DC, Plainsboro, NJ, Bethesda, MD, North Charleston, SC.*

Fonte: *ADA - American Diabetes Association.*

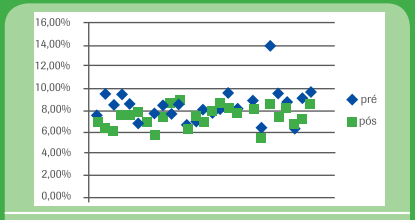
A American Diabetes Association (ADA) recomenda o screening para pré-Diabetes para indivíduos assintomáticos com fatores de risco, enquanto a US Preventive Services Task Force (USPSTF, na sigla em inglês) não recomenda tal triagem, citando a escassez de dados sobre as vantagens de se tratar o pré-Diabetes comparado ao tratamento no momento da apresentação clínica. Esse estudo ilustra o potencial à longo prazo das vantagens da intervenção no estilo de vida para prevenir ou retardar o início do Diabetes e suas sequelas. Foi utilizado um modelo de Markov usando simulação Monte Carlo para determinar o início da doença entre uma amostra de representação nacional (n=3.700) de adultos com pré-Diabetes proveniente da National Health and Nutrition Examination Survey de 2003-2010. As equações de predição do Diabetes e das sequelas vieram do UK Prospective Diabetes Study, Framingham Heart Study e de outros estudos clínicos e estudos observacionais. As equações de predição utilizaram as características dos pacientes para simular o início da doença, com o estado de saúde usado para formar um modelo dos gastos médicos, dos resultados econômicos, da mortalidade e da qualidade de vida. Os cenários modelados usaram os resultados do follow up de 10 anos dos braços de estilo de vida e de controle do Diabetes Prevention Program (DPP). Os resultados simulados sugerem que alcançar os resultados do DPP iria, após 10 anos, reduzir o início da Diabetes em 59%, da insuficiência cardíaca congestiva em 34% e da doença cardíaca isquêmica em 22%, com redução substancial em outras morbidades. As vantagens por indivíduo ao longo de 10 anos incluem $6.040 em economias médicas e $17.230 no total de vantagens econômicas, risco de mortalidade diminuído em 22% e 0,3 anos adicionais de vida ajustados para qualidade. As intervenções entre a população com pré-Diabetes não detectada que estão de acordo com os critérios de screening do Diabetes da ADA fornece maior valor a longo prazo do que a intervenção entre a população com pré-Diabetes não detectada que atendem aos critérios de triagem da USPSTF. As substanciais vantagens econômicas e para a saúde associadas à intervenção no estilo de vida destacam a importância do screening, do diagnóstico precoce e do tratamento do pré-Diabetes. ■

Accu-Chek Combo

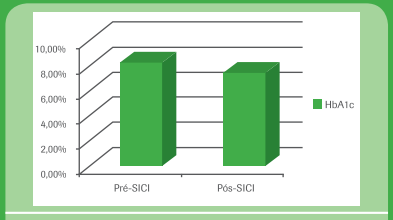
Melhore o controle glicêmico do seu paciente

Com o Sistema de Infusão Contínua de Insulina (SICI) você pode reduzir a HbA1c dos seus pacientes.

Segundo o acompanhamento de 26 pacientes com DM1 a partir do uso do Accu-Chek Combo houve uma melhora de 1% na média dos valores de hemoglobina glicada.*



Valores da hemoglobina glicada pré e pós-SICI



Média dos valores da hemoglobina glicada pré e pós-SICI

Todos os pacientes relataram melhora em sua qualidade de vida utilizando o Smart Control que traz maior flexibilidade e discrição em seu tratamento.

* *Separata Acompanhamento de 26 pacientes portadores de DM1 em uso do Sistema de Infusão Contínua de Insulina (SICI)*- Dra. Ivana van der Linden Nader – Agosto 2013

Quer conhecer mais sobre este estudo?

Não perca a oportunidade de participar do **Simpósio 11 – Tecnologia em Sistemas de Infusão Contínua de Insulina** facilitando o atendimento ambulatorial de pacientes com DM, data 25/07/2014 às 14h no 19º Congresso Brasileiro Multidisciplinar em Diabetes - ANAD, em São Paulo. Palestrantes Dra. Ivana Van Der Linden Nader e Dra. Adriane Codevilla Mata de Sousa.

Accu-Chek. Experimente possibilidades.

ACCU-CHEK, ACCU-CHEK PERFORMA COMBO, ACCU-CHEK SPIRIT COMBO, ACCU-CHEK 360º e COMBO são marcas registradas Roche. Reg. ANVISA 10287410883, 10287410884.

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

ACCU-CHEK®

O Sensor FreeStyle Libre

Fonte: *EASD - European Association for the Study of Diabetes.*

- Sensor que mede a glicose dia e noite automaticamente por 14 dias.
- Sem necessidade para calibração.
- Projetado para ser discreto devido ao seu pequeno tamanho (comparável a uma moeda de 2 Euros).
- Scaneia mesmo através de roupas.
- Fornece gráficos facilitados ao paciente.
- Armazena 90 dias de dados sobre a glicose

O Leitor FreeStyle Libre

- Mensagens
- Leitura de Glicose Atual
- Notas sobre insulina e comida
- Toque para adicionar notas
- Seta de tendência de glicose
- Histórico de glicose de 8 horas

O sistema FreeStyle Libre é projetado para substituir o teste de rotina de glicose no sangue no auto-gerenciamento de Diabetes

1. APLICAR um pequeno sensor na parte posterior do braço.
2. ESCANEIE COM O SENSOR para ver instantaneamente os resultados de glicose, mesmo sobre a roupa.
3. OBTENHA A LEITURA, histórico de 8 horas e a seta de tendência mostrando se a glicose está subindo, descendo ou se mantendo estável.

Relatórios do Leitor

Mostra variabilidade versus faixa alvo de glicose. Os relatórios adicionais incluem: Tempo passado na meta, episódios de hipoglicemia, e mais...

Estudo de Experiência com Usuário

A varredura de 1 segundo sem dor através do sensor torna a verificação de glicose mais fácil do que o teste de glicemia com uso de sangue. ■

Novos Dados do Xultophy® (IDegLira) Mostram Melhorias Glicêmicas Rápidas e Previsíveis em Indivíduos com DM2

***Fonte**: 50th EASD Annual Meeting.*

As análises dos dados do estudo DUAL™ comparando Xultophy® (IDegLira) com insulina degludec e liraglutida isoladas em pacientes virgens de tratamento com insulina e em pacientes previamente tratados com insulina.

Novas análises dos dados da fase 3a do Estudo DUAL™ mostram que adultos com DM2 tratados com Xultophy® (IDegLira), combinação de Tresiba® (insulina degludec) e Victoza® (liraglutide) em injeção de dose diária, resultou em melhora rápida e substancial do controle glicêmico, com um perfil benéfico de peso, após 4 semanas de tratamento em pacientes virgens para insilina e em pacientes previamente em uso de insulina, quando comparados com seus componentes utilizados individualmente.

Pacientes tratados com Xultophy® também apresentaram maior probabilidade de atingir ambos alvos de glicemia pré-prandial e pós-prandial comparado com insulinas deglutec ou liraglutide isolados, sugerindo aumento de previsibilidade com tratamento. Dados das 52 semanas do estudo clínico DUAL™ I e de 26 semanas do DUAL™ II foram apresentados no 50ª Meeting anual da EASD.

“Estas novas descobertas indicam que IDegLira pode ter um impacto positivo e significativo na maneira pela qual indivíduos com DM2 enxergam o progresso de seus tratamentos, o que pode ocasionar melhora nos resultados clínicos”, disse a Professora TIna Vilsbøll, Hospital Gentofte, Universidade de Copenhague, Dinamarca. “Chegar à meta glicêmica mais rapidamente e com um controle mais previsível motiva os pacientes a aderir ao tratamento e gerenciar proativamente sua doença.”

No ensaio clínico DUAL™ I, a porcentagem de indivíduos que atingiram a glicemia de jejum ≤7,2 mmol / L na Semana 4 e hemoglobina glicosada (HbA1c) <7% na Semana 8 com Xultophy® foi maior (76%; 57%, respectivamente) do que com insulina degludec (62%; 38%) ou com liraglutida (62%; 47%). Nas Semanas 4, 8 e 12 , no DUAL™ I, o tratamento com Xultophy® também resultou em perda significativa de peso em comparação com insulina degludec, que foi associada com um pequeno ganho de peso total (p <0,0001 nas Semanas 4, 8 e 12). A perda de peso com Xultophy® foi menor do que a atingida com liraglitude 1,8m isolada. Os resultados do DUAL™ II foram consistentes com as descobertas do DUAL™ I para Xultophy® e insulina degludec.

Os resultados mostraram que Xultophy® permitiu que mais pacientes alcançassem os intervalos alvo de glicemia pré e pós-prandial recomendados, em comparação com a administração de seus componentes individuais. No final do estudo, a proporção de valores de glicemia pós-prandial no café da manhã, almoço e jantar dentro da meta de <9 mmol/ L foi significativamente maior com o tratamento Xultophy® (DUAL ™ I: 51%; DUAL™ II: 37%) do que com o tratamento com insulina degludec (DUAL™ I: 38%; DUAL™ II: 25%) ou com liraglutide (DUAL™ I: 36%).2

A probabilidade de alcançar todos os quatro valores de glicemia pré-prandial (antes das refeições e antes de dormir) dentro do intervalo recomendado de ≥3,9 a ≤7,2 mmol / L também foi significativamente maior com o tratamento Xultophy® (DUAL ™ I: 48%; DUAL™II: 44%) do que com o tratamento com insulina degludec (DUAL™ I: 41%; DUAL™ II: 27%) ou liraglutide (DUAL™ I: 32%), o que sugere que a previsibilidade do controle glicêmico dentro de um dia é aumentado com o Xultophy®.2

No programa de estudos clínicos para Xultophy® não houve diferenças aparentes entre Xultophy®, degludec insulina e liraglutide com respeito a eventos adversos e parâmetros padrão de segurança.

Sobre o Xultophy® (IDegLira)

O Xultophy® é uma injeção de dose única diária de produtos combinados que consiste em Tresiba® (50 unidades insulina degludec), um análogo de insulina basal de dose única diária, com duração de ação ultra-longa, e Victoza® (liraglutida 1,8 mg), agonista do GLP-1 de dose única diária. O Xultophy® é administrado independentemente das refeições e tem mostrado resultados consistentes na melhora do controle glicêmico tanto em indivíduos com DM2 virgens de tratamento com insulina como para aqueles que não conseguem controlar seus níveis glicêmicos com insulina basal. Xultophy® demonstrou uma redução significativa na HbA1c de 1,9%, com uma perda média de peso de 2,7 kg e uma baixa taxa de hipoglicemia comparável à de insulina degludec.

O Xultophy® foi aprovado na Suíça em 12 de setembro de 2014 e recebeu autorização de comercialização pela Comissão Europeia para todos os 27 estados membros da União Europeia em 18 de Setembro de 2014.

Sobre o Programa Clínico DUAL™

O DUAL ™ (DUal Action of Liraglutide and Insuline Degludec in Type 2 Diabetes) inclui dois ensaios de fase 3a, abrangendo cerca de 2.000 indivíduos com DM2.

O DUAL ™ I (1.663 indivíduos) - é um ensaio clínico de 26 semanas, randomizado, paralelo, de três braços, aberto, multicêntrico realizado em 271 centros em 19 países. O ensaio comparou a eficácia e segurança de Xultophy® com insulina degludec e liraglutida isoladas, em adultos com DM2 virgens de tratamento para insulina,não controlado com metformina com ou sem pioglitazona. A fase de extensão de 26 semanas do estudo principal foi conduzido para gerar dados de segurança e eficácia a longo prazo. Os resultados Topline para o DUAL ™ I foram relatados em 2012.

O DUAL ™ II (398 sujeitos) - estudo clínico de 26 semanas, randomizado, paralelo, de três braços, aberto, multicêntrico realizado em 75 centros em 7 países. O ensaio comparou a eficácia e segurança de Xultophy® e da insulina degludec uma vez por dia, ambos adicionados à metformina em adultos com DM2 não controlada com insulina basal (20-40 unidades) em combinação com metformina com ou sem sulfonilureias/glinidas. Sulfonilureias e glinidas foram descontinuadas na randomização. Neste ensaio, a dose máxima permitida de insulina degludec no tratamento foi de 50 unidades para que a contribuição do componente de liraglutide de Xultophy® no controle glicêmico pudesse ser demonstrada. Os resultados Topline para DUAL ™ II foram relatados em 2012. ■

Owen Mumford Apresenta as Últimas Inovações de Dispositivos Para o Tratamento do Diabetes na 50º Congresso Anual da EASD.

Fonte: 50th EASD Annual Meeting.

Fabricante líder de dispositivos médicos apresenta inovações em agulhas para caneta ao lado de sua extensa gama de injetores e lancetas.

Owen Mumford apresentou no Congresso da EASD em setembro em Viena, uma variedade de inovações em testes de glicemia e injeções que fornecem maior segurança, conveniência e conforto para o paciente no tratamento do Diabetes.

Com foco em soluções que auxiliam o auto-gerenciamento e uma boa rotina de injeções, *Owen Mumford* apresentou uma nova versão de sua agulha de 4mm calibre 32 para caneta *Unifine Pentips Plus*. Seu design único motiva a troca frequente da agulha combinado a uma agulha menor e mais fina para reduzir a força da penetração para uma experiência de injeção mais conveniente e confortável.

Parte de uma boa rotina de injeções inclui o uso único de agulhas para canetas para Diabetes. A troca da agulha de uma caneta injetora depois de cada uso, também pode aumentar a probabilidade de fornecer a dose correta de insulina. Com um removedor de agulha embutida que contém a ponta, as afiadas agulhas para caneta Unifine Pentips Plus permitem a fácil cobertura com uma só mão - tornando conveniente a troca das agulhas durante viagem ou injeção em movimento - e tem sido comprovado que aumenta a adesão à boa rotina de injeção.

“Tornar o processo de injeção o mais fácil e confortável quanto possível, para o paciente é parte importante na estimulação da boa prática de auto-gerenciamento, que ajuda a reduzir os riscos de complicações e custos de tratamento,” disse Richard Walker, Gerente Global de Produtos “Nossos produtos para cuidados em casa e ambientes clínicos são projetados para fornecer um maior conforto ao paciente assim como trazer novos níveis de segurança e conveniência aos pacientes, cuidadores e profissionais de saúde. ■

Para maiores informações visite:
www.owenmumford.com

NOVIDADE

Agora você também poderá ler a “Revista Diabetes Clinica” em seu tablet ou smartphone, baixe o aplicativo e desfrute desta novidade.

O Aplicativo reúne as publicações da “Revista Diabetes Clinica”, voltado aos médicos e profissionais da saúde, com artigos selecionados dos congressos internacionais.

APP:

Para baixar vá para APP Store digite ANAD e baixe gratuitamente o aplicativo!

Sendo os 3 últimos números bimestrais pagos por assinatura.

Lowçucar®

seu paciente merece mais sabor

sem Lactose

Panettone com gotas de Chocolate **Zero Açúcares.**

Panettone de Frutas Zero Açúcares e sem **Lactose.**

ADOÇADO COM Sucralose

Fermentação Natural

Preparados a partir de fermentação natural, os Panettones Lowçucar Zero Adição de Açúcares possuem ainda mais textura, maciez, sabor e são de fácil digestão. Nos sabores Frutas ou em Gotas de Chocolate são com certeza a melhor escolha.

Boas Festas!

www.lowcucar.com.br

lowcucarmagro

Terapia EndoBarrier: Uma Opção de Tratamento Baseada em um Dispositivo para Rápida Melhora da Saúde Metabólica de Pacientes Obesos com DM2

***Fonte**: 50th EASD Annual Meeting.*

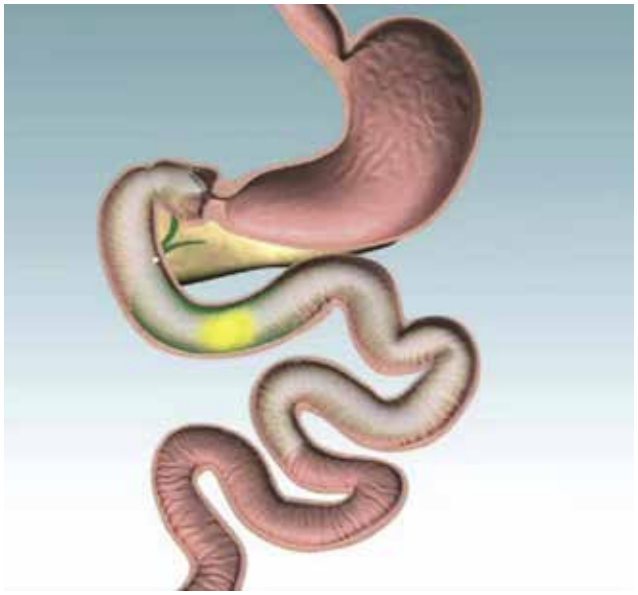
Introdução

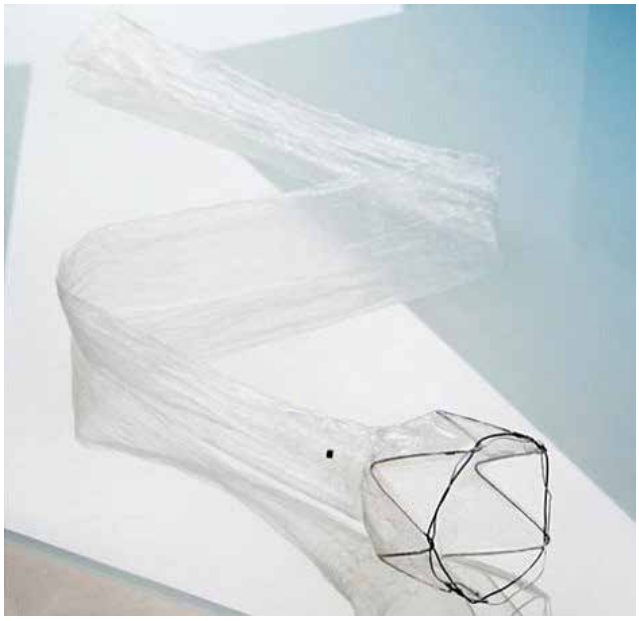
DM2 e obesidade são desafios formidáveis e crescentes na prática clínica. A obesidade impulsiona o aumento na incidência de DM2, levando muitos pacientes por um caminho de intervenções terapêuticas diversas que tipicamente progridem de produtos farmacêuticos orais para injetáveis ou mesmo combinações dos dois. Infelizmente, muitos pacientes obesos com DM2 não são bem controlados, colocando-os em maior risco para uma infinidade de comorbidades graves — que colocam até mesmo a vida em risco.

Recentemente a cirurgia de bypass gástrico, especificamente em Y de Roux, demonstrou oferecer benefícios glicêmicos em adição à perda de peso. Contudo, muitos pacientes — e clínicos — consideram que a alteração anatômica permanente através de cirurgia, com suas potenciais complicações e riscos, é um passo muito grande.

A Terapia EndoBarrier, um tratamento adjuvante baseado em um dispositivo, preenche a lacuna que existe entre a intervenção farmacêutica e a cirurgia. Indicada para o tratamento de DM2 e/ou obesidade, a Terapia EndoBarrier também demonstrou melhora do controle glicêmico, redução de peso e potencial para melhorar fatores de risco cardiometabólico associados. Ela representa uma mudança no paradigma do tratamento de pacientes para os quais mudanças no estilo de vida e medicações orais não são mais efetivas e para aqueles que querem evitar a progressão para terapias injetáveis ou cirurgia. Para estes pacientes e aqueles em risco de graves consequências para a saúde, a Terapia EndoBarrier demonstrou alterar o curso clínico do DM2.

Durante um procedimento rápido realizado em um centro de Terapia EndoBarrier especialmente treinado, o revestimento gastrointestinal EndoBarrier é colocado através de uma endoscopia e se estende por aproximadamente 60 cm para dentro do jejuno proximal/duodeno, criando uma barreira física entre a comida ingerida e o intestino delgado. ■





Notícias da 74ª Scientific Sessions Realizada em São Francisco

Fonte: *DiabetesPRO Quartely®.*

A *74ª Scientific Sessions da American Diabetes Association*, o maior meeting sobre Diabetes no mundo, mais uma vez reuniu proeminentes pesquisadores do Diabetes e outros especialistas em cuidados com a saúde de todo o planeta por cinco dias de apresentações, discussões e análises científicas das última pesquisa que cerca este complexo conjunto de doenças. Realizada de 13 a 17 de Junho em São Francisco, Califórnia, a reunião apresentou pesquisas de ponta em DM1 e DM2, Diabetes gestacional, pré-Diabetes, e obesidade, junto com fatores de risco para prevenção, tratamento e a mais nova tecnologia associada com o gerenciamento destas doenças. A reunião juntou aproximadamente 17400 clínicos e pesquisadores, de todos os 50 estados e 120 países.

DPPOS: Acompanhamento à Longo Prazo de Medidas Preventivas Mostraram Redução Contínua no DM2

Já se passaram 15 anos desde o lançamento do marcante "Diabetes Prevention Program", da National Institutes of Health, que comparou diferentes estratégias para prevenção do DM2 e descobriu que intervenções no estilo de vida — tais como perda de peso e aumento da atividade física — podem ajudar bastante no adiamento ou prevenção da doença, pelo menos a curto prazo.

Agora uma nova rodada de análises de follow up descobre que os tratamentos usados para prevenir DM2 continuam a ser efetivos 15 anos depois.

Três anos após o lançamento do estudo, a equipe de pesquisa descobriu que mudanças no estilo de vida reduziram o risco de DM2 em até 50% e a metformina em até 31%, em comparação a um grupo tomando placebo. Após 15 anos, apesar do efeito preventivo ter diminuído, ambos os grupos continuaram a ter taxas menores de desenvolvimento de DM2 em comparação àqueles tomando placebo.

O grupo de estilo de vida mostrou uma redução de risco de 27% enquanto o grupo de metformina mostrou uma redução de risco de 17%.

Outros resultados de estudo de follow up à longo prazo mostraram que aqueles que não desenvolveram Diabetes tinham 28% menos de ocorrência de complicações microvasculares e menor risco de fatores cardiovasculares. Eles também descobriram que aqueles que tomaram metformina tiveram perda moderada de peso àlongo prazo.

A American Diabetes Association Define Novas Metas-Alvo para Crianças com DM1.

A American Diabetes Association está diminuindo sua meta de recomendação para níveis de glicemia para crianças com DM1 visando refletir a evidência científica mais atual e para harmonizar suas diretrizes com aquelas da International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD).

A ADA agora recomenda que crianças com menos de 19 anos de idade, com diagnóstico de DM1, se esforcem para manter um nível de A1C inferior a 7,5%. Anteriormente, os níveis alvo de glicose no sangue poderiam chegar a 8,5% para crianças com idade menor que 6, 8,0 % para crianças entre 6 e 12 anos e 7,5 % para adolescentes, de acordo com as diretrizes da Associação.

Os objetivos antigos foram definidos devido a preocupações sobre hipoglicemia. Contudo, a nova pesquisa mostra que hiperglicemia prolongada pode levar a desenvolvimento precoce de complicações sérias em crianças, tais como doença cardiovascular e renal, que acreditava-se só ocorrer em adultos. Porque a hipoglicemia agora é fácil de se detectar e controlar. A Associação determinou que o maior risco para crianças é da hiperglicemia.

Melhorar a Qualidade da Dieta Reduz o Risco de DM2, Independente de Exercício e Perda de Peso

Melhorar a qualidade geral da dieta ajuda a prevenir DM2, independente de outras mudanças no estilo de vida, de acordo com um estudo realizado por pesquisadores da Escola de Saúde Pública de Harvard.

Os indivíduos que melhoraram a pontuação do índice da qualidade de sua dieta em 10% ao longo de quatro anos — comendo mais grãos integrais, frutas, e vegetais e menos bebidas açucaradas e gorduras saturadas — reduziram seu risco de DM2 em cerca de 20% em comparação àqueles que não fizeram mudanças em sua dieta. A qualidade da dieta foi medida usando o Índice Alternativo de Alimentação Saudável de 110 pontos do ano de 2010.

Diabetes e Depressão

Pesquisadores entenderam há tempos que há uma forte associação entre Diabetes e depressão. Mas agora novas pesquisas mostram que sintomas de depressão em pessoas com DM2 podem ser significativamente reduzidas através de intervenções para "Aflição do Diabetes," sugerindo que o que está sendo rotulado como depressão pode não ser um transtorno psiquiátrico de comorbidade no fim das contas, mas sim uma reação a viver com uma doença estressante e complexa que muitas vezes é difícil de gerir.

"Porque a depressão é medida com escalas que são baseadas em sintomas e não ligada à causa, em muitos casos estes sintomas podem na verdade refletir a aflição que a pessoa está tendo em relação a seu Diabetes e não um diagnóstico clínico de depressão," disse o autor principal Lawrence Fisher, PhD, ABPP, Professor de Medicina da Comunidade e da Família na Universidade do Sul da Califórnia, São Francisco.

Fisher e sua equipe descobriram que tratar "a aflição do Diabetes" — seja através de um programa online de auto-gerenciamento do Diabetes, programa online associado a assistência individual para resolver o problema relacionado a questões de Diabetes, ou enviando informação personalizada sobre Diabetes e risco à saúde através dos correios — reduziu sintomas depressivos ao longo de um período de 12 meses. Isto levou pesquisadores a concluírem que a "aflição do Diabetes" pode ser tratada por uma equipe de cuidados da saúde ao invés de um especialista em saúde mental.

Um segundo estudo, de pacientes com DM1, enfatizou a importância de tratar sintomas depressivos independente das suas causas. Foi descoberto que, quanto mais sintomas de depressão um paciente relatava, maior o risco de mortalidade daquela pessoa.

"Para cada aumento de 1 ponto na Escala do Inventário Beck de Depressão, participantes mostraram um aumento de 4% de risco de mortalidade —após controlar outros fatores que podem aumentar o risco de morte," disse Cassie Fickley, autor principal que analisou estes dados como parte de seu Doutorado.

O Lugar Onde Você Vive Tem Impacto no Seu Risco de se Tornar Obeso ou Desenvolver Diabetes?

Faz diferença para a sua saúde se você vive em um bairro favorável a caminhadas? De acordo com dois estudos de pesquisadores no Canadá, sim.

Um estudo comparou adultos vivendo nos bairros mais e menos "andáveis" e encontraram um risco menor de desenvolver Diabetes em um período de 10 anos para aqueles que viveram em bairros de menor expansão, mais interconectividade entre as ruas, e mais lojas e serviços dentro da distância de uma caminhada.

Um segundo estudo que comparou bairros, não indivíduos, descobriu que os bairros mais andáveis tinham menor incidência de obesidade, pessoas acima do peso e Diabetes.

Corpos e Cérebros Únicos de Crianças

Com o aumento de obesidade na infância e o aumento associado de DM2 entre crianças e adolescentes, há um interesse crescente em como os corpos das crianças processam as comidas que elas ingerem e como a obesidade e o DM2 começam a se desenvolver em idades precoces.

Um estudo, realizado por pesquisadores da Escola de Medicina de Yale, comparou como os cérebros de adolescentes e adultos reagiram após um indivíduo ter consumido uma bebida de glicose. Em adoles-

centes, a glicose aumentou o fluxo sanguíneo na parte do cérebro associada com motivação por recompensas e tomadas de decisão; em adultos, o fluxo sanguíneo diminuiu nessas regiões do cérebro.

O que isso significa? Pesquisadores precisam investigar mais antes de tirar conclusões definitivas, mas, dado isto, adolescentes são os maiores consumidores de bebidas com adição de açúcar, eles acreditam que estes dados encorajam uma investigação mais aprofundada sobre o que é consumido durante a adolescência pode influenciar desejos e comportamento alimentar mais tarde.

"Isto é apenas o primeiro passo no entendimento do que está acontecendo no cérebro adolescente em resposta ao consumo de bebidas açucaradas," disse Ania Jastreboff, MD, PhD, Professora Assistente de Medicina e Pediatria na Escola de Medicina de Yale. "Finalmente, será importante investigar se tal exposição ao açúcar durante a adolescência tem impacto no consumo de comida e bebida, e se isso se relaciona ao desenvolvimento de obesidade."

Outro estudo, realizado por pesquisadores na Alemanha, no Hospital Infantil da Universidade em Leipzig, comparou a composição e biologia da célula de gordura em crianças e adolescentes magros e obesos. Eles descobriram que quando as crianças se tornam obesas, tão cedo como aos seis anos de idade, houve um aumento no número de células adiposas, sendo células maiores que as encontradas nos corpos das crianças magras. Os pesquisadores também encontraram evidência de disfunção das células de gordura em crianças obesas, incluindo sinais de inflamação, que podem levar a resistência a insulina, Diabetes, e outros problemas, tais como hipertensão arterial.

"Nossa pesquisa mostra que crianças obesas começaram a ter adipócitos maiores e maiores em uma tenra idade e que isto está associado ao aumento da inflamação e ligada ao prejuízo da função metabólica," disse o pesquisador chefe Antje Körner, MD, Professor de Pediatria e Pesquisa Pediátrica no Centro de Pesquisa Pediátrica, Hospital Universitário Infantil, Leipzig.

"Estávamos interessados em observar se algo já estava ocorrendo com o próprio tecido adiposo, se as crianças ficam obesas muito novas, e parece que sim. É importante porque isso pode contribuir para o desenvolvimento de comorbidades da obesidade em crianças, como Diabetes".

Debate sobre Lipídios na American College of Cardiology e a American Heart Association emitiram de forma conjunta novas diretrizes para o tratamento da hipercolesterolemia. Mas se estas diretrizes são apropriadas para indivíduos com Diabetes — a maioria dos quais receberia tratamento com estatina usando os novos critérios — ainda está aberto para debate.

As novas orientações dividiram os pacientes em quatro grupos para os quais o tratamento com estatina era recomendado: indivíduos com doença cardiovascular; indivíduos com nível de colesterol LDL (LDL-C) superior a 190 mg/dL; indivíduos com Diabetes com idade entre 40 a 75 anos, com níveis de LDL-C de 70-189 mg/dL e indivíduos sem Diabetes ou doença cardiovascular, com LDL-C de 70-189 mg/L, e um risco estimado de doença cardiovascular superior a 7,5%. Não existem metas de níveis específicos para o colesterol, apenas a recomendação de que as estatinas podem ser usadas para reduzi-lo.

Robert H. Eckel, MD, Professor de Medicina e Presidente da Instituição Charles A. Boettcher em Aterosclerose no Campus Médico de Anschutz, Universidade de Colorado, diz, "Quase todas as pessoas com Diabetes deveriam estar em uso de estatina. Isto é o que a evidência nos diz. Você pode não gostar das novas orientações, mas estas têm como base as evidências, e é isto que a evidência nos diz."

Henry Ginsberg, MD, Professor de Medicina da Irving e Diretor do Instituto Irving para Pesquisa Clínica e Translacional na Universidade de Colúmbia, discorda desta afirmação. Ginsberg explicou que ele concordou com a recomendação para examinar o risco de uma pessoa para doença cardiovascular assim como seu nível de colesterol quando for determinar se irá prescrever estatina. Mas ele não concordou com a remoção das metas-alvo de LDL-C uma vez que a pessoa seja tratada com medicamentos, ou com a falta de recomendação para terapias adicionais ou alternativas.

"Há pessoas que não podem tomar uma dose alta de estatina, ou que não irão responder tão bem a uma alta dose," ele disse. "Neste caso, você deve adicionar outra medicação. As novas orientações tentam simplificar demais isto."

Ginsberg disse que as novas diretrizes na verdade ignoram as provas que mostram que quanto menor o nível LDL-C de um paciente, melhor. "Como você chega a estes níveis se as estatinas sozinhas não fo-

rem o suficiente?" ele pergunta. "Você adiciona uma não estatina."

Mas Eckel disse que exceções, que ocorrem com frequência em pacientes com Diabetes, são colocadas em novas diretrizes sugerindo que médicos façam um julgamento. "Este deve ser um julgamento educado, porém, compreendendo o aumento do risco de doença cardíaca e AVC para indivíduos com Diabetes."

A American Diabetes Association recomenda que indivíduos com Diabetes mantenham os níveis de LDL-C em ou abaixo de 100 mg/dL se eles também tiverem doença cardiovascular. A Associação recomenda a utilização da terapia de estatina de dose alta para alcançar estes objetivos.

Ginsberg disse que concorda com as diretrizes atuais da Associação. ■

A GSK Apresenta Novos Dados para Tanzeum/Eperzan (Albiglutida) de Dosagem Semanal Mostrando Diminuição da Glicemia em DM2, por até Três Anos

Novos dados de análises secundárias de quatro estudos randomizados de fase III foram apresentados na 74ª Sessão Científica da American Diabetes Association (ADA) em São Francisco mostraram que os pacientes recrutados que permaneceram com Tanzeum/Eperzan (albiglutide), um Agonista do GLP-1 de dosagem semanal, continuaram a mostrar diminuição da glicemia em três anos, consistente com resultados do endpoint primário de um ano (52 semanas).

Em quatro estudos, o endpoint primário foi a redução da glicemia, definida como a redução de HbA1c da linha de base, avaliada em 52 semanas (resultados anunciados anteriormente). Aqueles pacientes que permaneceram no estudo até o ano três continuaram a receber tratamento randomizado, conforme pré-especificado no protocolo do estudo, para avaliação posterior do perfil da eficácia e segurança do albiglutide. Dados de segurança para o albiglutide nestes estudos também foram consistentes com os resultados observados em um ano. Reações adversas comumente relatadas incluíam náusea, diarréia e reações no local das injeções.

Vlad Hogenhuis, Vice Presidente Sênior e Head da Franquia de Neurociências, Metabólica e Cardiovascular da GSK, disse: "Enquanto muitos estudo de fase III para DM2 tipicamente duram seis meses, nos propusemos a avaliar o albiglutide por até três anos. Estamos orgulhosos de poder apresentar estes dados que caracterizam ainda mais o perfil de eficácia e segurança do albiglutide."

Os quatro estudos de fase III, intitulados Harmony 1, 2, 4 e 5, avaliaram o albiglutide em monoterapia assim como em combinação com ADOs, em comparação a placebo, insulina glargina e uma tiazolidinedione (pioglitazona). Os estudos recrutaram pacientes em vários estágios da doença, indo desde os com a doença em estágio inicial àqueles nos quais o DM2 avançou a um ponto em que a terapia de insulina foi necessária.

A GSK também divulgou no Congresso da ADA as análises adicionais de dados relacionados a efeitos adversos gastrointestinais de quatro estudos fase III controlados por placebo, dados de conformidade de medicação de três estudos fase III e duas análises de subpopulação de eficácia e segurança em populações Hispânicas e Afro-Americanas.

Sobre Harmony

Harmony é o programa clínico de fase III para albiglutide, abrangendo oito estudos (intitulados Harmony 1-8) e envolvendo mais de 5000 pacientes. Estes dados referem-se a quatro dos cinco estudos Harmony (Harmony 1, 2, 4 e 5) que foram conduzidos por três anos.

No ano um, em cada um dos quatro estudos, a albiglutide cumpriu o endpoint primário de eficácia (mudança no valor de linha de base da HbA1c em comparação com placebo e/ou comparadores ativos), demonstrando estatisticamente reduções significativas de HbA1c em relação ao placebo (Harmony 1 e 2) e não inferioridade à insulina glargina (Harmony 4), contudo não cumpriu os critérios para não inferioridade para a pioglitazona (Harmony 5). Os dados das 156 semanas apresentados no Congresso da ADA são consistentes com estes resultados.

Harmony 1(número do resumo: 2014-960-P) é um estudo de três anos (endpoint primário em um ano),

randomizado, duplo cego, controlado por placebo que avaliou a eficácia e segurança do albiglutide com placebo em pacientes controlados inadequadamente (HbA1c 7-10%) com pioglitazona ± metformina.

Harmony 2(número do resumo: 2014-959-P) é um estudo de três anos (endpoint primário em um ano), duplo-cego, controlado por placebo que examinou a eficácia e segurança do albiglutide em 30mg e 50mg com placebo em pacientes controlados inadequadamente (HbA1c 7-10%) em dieta e exercício.

Harmony 4(número do resumo: 2014-961-P) é um estudo de três anos (endpoint primário em um ano),randomizado, aberto que avaliou a eficácia e segurança do albiglutide em 30mg em dosagem semanal com a insulina glargina em pacientes com DM2 controlados inadequadamente (HbA1c 7-10%) com metformina ± sulfonilureia.

Harmony 5(número do resumo: 2014-963-P) é um estudo multicêntrico de três anos (endpoint primário em um ano), randomizado, duplo-cego, que avaliou a eficácia e segurança do albiglutide com placebo e pioglitazona em indivíduos controlados inadequadamente (HbA1c 7,0-10,0%) com histórico de terapia dupla de metformina e glimepirida.

Sobre Albiglutide Albiglutide (Tanzeum™/Eperzan®)

O Albiglutide é um agonista do receptor do GLP-1, um produto biológico para o tratamento do DM2, administrado com dosagem semanal usando uma caneta injetora com uma agulha fina de 5mm e calibre 29.

Nos EUA, o albiglutide foi aprovado pelo FDA (Abril de 2014) com Tanzeum™ como nome da marca e é indicado como um adjunto para dieta e exercício para melhorar o controle glicêmico em adultos com DM2.

Na Europa, a albiglutide foi aprovada pelo EMA (Março de 2014), com o nome de Eperzan®, e é indicado para o tratamento do DM2 em adultos, para melhorar o controle glicêmico como:

-monoterapia, quando a dieta e os exercícios sozinhos não fornecem controle glicêmico adequado em pacientes para os quais o uso de metformina é considerado inapropriado devido a contraindicações ou intolerância. Terapia de combinação adicional, em combinação com outros produtos medicinais redutores da glicose, incluindo insulina basal, quando estes, associados à dieta e exercício, não fornecerem controle glicêmico adequado. ■

Novo Estudo de Fase 3 Mostra Eficácia e Segurança de Victoza® para o Tratamento do DM2 em Adultos com Insuficiência Renal Moderada

Dados do novo estudo de fase 3 demonstrou que uma dose diária de Victoza® (liraglutide) oferece um controle glicêmico superior comparado o placebo com nenhum dano nas funções renais em adultos com DM2 e insuficiência renal moderada. Os dados foram apresentados nas 74ª Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA) em São Francisco, Califórnia. A insuficiência renal é uma das complicações do Diabetes mais desafiadoras e comuns a longo prazo e limita o uso de opções de tratamento disponíveis.

O estudo de 26 semanas, duplo cego, randomizado, controlado, investigou a eficácia e segurança de Victoza® em comparação com placebo quando adicionado ao tratamento antidiabético oral pré-existente, insulina, ou uma combinação dos mesmos. O estudo mostrou que adultos com DM2 e insuficiência renal moderada, definida como aqueles com doença crônica estágio 3 (taxa estimada de de filtração glomerular [eGFR] 30–59 ml/min/1,73 m2; Modificação de Dieta em Doença Renal MDRD]), tratados com Victoza® apresentaram melhora significativa na média da HbA1c , estavam mais propensos a alcançar o nível alvo de HbA1c <7% (52,8% vs 19,5%; p<0.0001) e apresentaram perda significativa de peso desde a linha de base (-2,41 kg/5,31 lbs vs -1,09 kg/2,40 lbs; ETD -1,32 kg [-2,24;-0,40] p=0,0052) em comparação com placebo. Não foi observada piora na função renal e houve uma menor incidência de hipoglicemia com tratamento com Victoza® comparado com placebo.

“Insuficência renal é muito comum em pacientes com DM2, especialmente em adultos com idade acima de 65 anos”, disse Melanie Davies, professora de Medicina e Diabetes e consultora honorária do Centro de Pesquisa em Diabetes, Universidade de Leicester, Reino Unido. “Das terapias disponíveis para o DM2, é essencial que tenhamos opções de tratamento que possam ser usadas especificamente para pacientes com insuficiência renal associada.”

Os eventos adversos mais comuns (AEs) observados nesse estudo foram de ordem gastrointestinal. Esses eventos incluiram náusea (21,4% vs 4,4% placebo), vômito (12,1% vs 2,2%), diarréia (7,1% vs 2,9%) e constipação (5,7% vs 1,5%). Outros AEs frequentes (≥5%) foram insuficiência renal (5% vs 5,8% placebo), nasofaringite, usualmente chamado de gripe comum (5% vs 11,7%), dor de cabeça (5% vs. 2,9%), aumento de lipase (15% vs 8,8%) e diminuição de GFR (6,4% vs. 5,1%).

Sobre o Estudo

Este estudo fase 3 foi um estudo multinacional envolvendo 277 adultos. Pessoas com insuficiência renal moderada foram definidas como aquelas com doença renal crônica estágio 3 (eGFR 30-59). Os participantes foram escolhidos aleatoriamente para usar Victoza® (liraglutide) 1,8 mg, a maior dosagem disponível, ou placebo como um adicional ao tratamento prévio antidiabético oral e/ou terapia com insulina . A idade média dos participantes foi 68 e 66,3 anos para os sujeitos tratados com Victoza® e placebo, respectivamente. O endpoint primário foi a porcentagem de mudança na HbA1c desde a linha de base. Outros endpoints incluíram alvo de HbA1c <7% e mudança do peso corporal desde a linha de base. A função renal foi medida pela mudança de eGFR desde a linha de base. ■

Lilly Anuncia Resultados Detalhados de Dois Estudos de Fase III Testando Ambas as Doses de Dulaglutide vs Insulina Glargina

AWARD-2 Dulaglutida de 0,75mg Semanal é Não-inferior, 1,5 mg é Superior na Redução de HbA1c desde a linha de base com Perda de Peso Sustentada e Menor Risco de Hipoglicemia

AWARD-4 Ambas as Doses Semanais de Dulaglutide são Superiores na Redução de HbA1c desde a linha de base com o Benefício Relativo de Peso; Menor Risco de Hipoglicemia com 1,5 mg

Eli Lilly e Companhia (NYSE: LLY) divulgaram os resultados detalhados de dois estudos AWARD que demonstraram que o tratamento com uma dose de 1,5 mg semanal de dulaglutida resultou em reduções superiores na HbA1c desde a linha de base em comparação com a insulina glargina, com um menor risco de hipoglicemia. Dulaglutida é um agonista do receptor de GLP-1 em investigação e está sendo estudado para o tratamento de Diabetes do Tipo 2. Os resultados foram apresentados no Congresso da American Diabetes Association em São Francisco.

"Muitos pacientes com DM2 alcançaram um ponto onde medicamentos orais sozinhos podem não ser efetivos o suficiente. Nesses casos, muitos profissionais de saúde escolhem intensificar o tratamento com medicamentos injetáveis," disse Francesco Giorgino, MD, professor de endocrinologia e metabolismo da Universidade de Bari na Itália, "Os dados destes dois estudos comparando dose semanal de dulaglutida com insulina glargina, em combinação com outros tratamentos para Diabetes, fornece importantes informações sobre um agonista do receptor GLP-1 que, se aprovado, pode ser apropriado para pacientes com DM2."

Visão Geral dos Resultados do Estudo

Os Resultados do estudo AWARD-2, que avaliou a segurança e eficácia de duas doses diferentes de dulaglutida, administradas de maneira semanal em comparação com insulina glargina como um adicional na terapia combinada de sulfonilureia e metformina, mostrou que a dose semanal de dulaglutida de 1,5 mg forneceu controle superior da glicemia no período entre 52 e 78 semanas.

Significantemente, mais pacientes tratados com dulaglutida de 1,5 mg alcançaram os nívelis alvo de HbA1c de menos de 7%. Além disso, a dose semanal de dulaglutida de 0,75 mg foi não-inferior à insulina glargina na redução dos níveis de HbA1c. Ambas doses de dulaglutida foram associadas com perda de peso sustentada enquanto a insulina glargina apresentou ganho de peso.

Os Resultados do AWARD-4 - o primeiro estudo Fase III para avaliar um agonista do receptor GLP-1 em combinação com uma insulina prandial - demonstrou que a dose semanal de dulaglutida de 1,5 mg e de 0,75 mg combinada com insulina lispro em horário de refeição forneceu controle superior da glicemia entre 26 e 52 semanas em comparação com a combinação tradicional basal/bolus de insulina glargina e insulina lispro pré-prandial. Além disso, no endpoint primário da semana 26, significantemente mais pacientes tratados com dulaglutida alcançaram os níveis alvo de HbA1c de menos de 7% e pacientes tratados com

a combinação de insulina lispro dulaglutida prandial necessitaram 30% menos da dose total de insulina.

Ambas doses de dulaglutida, em combinação com a insulina lispro em horário de refeição, foram associadas com o benefício relativo de peso em comparação com a terapia basal/bolus de insulina glargina e insulina lispro pré-prandial.

As taxas de hipoglicemia foram mais baixas em pacientes tratados com dulaglutida 1,5 mg em comparação com insulina glargina em ambos estudos. No ensaio AWARD-2, a dose de 0,75 mg também apresentou uma taxa menor de hipoglicemia em comparação com a insulina glargina.

Os efeitos adversos foram semelhantes nos pacientes tratados com dulaglutida em ambos os estudos. Os efeitos mais relatados foram relacionados com sistema gastrointestinal, incluindo náusea, diarréia e vômitos. A náusea, que foi na maior parte de leve a moderada, foi o efeito mais relatado. Estas descobertas foram consistentes com estudos feitos anteriormente para dulaglutida em dose semanal.

"Esses resultados mostram que, em comparação com a insulina basal comumente usada, a dilaglutida em dose semanal melhora o controle glicêmico, fornece benefícios quanto ao peso e possui um risco menor de hipoglicemia," afirma Sherry Martin, M.D, diretora médica sênior, Lilly Diabetes, "Se aprovada, a dulaglitida será a única terapia semanal de GLP-1 pronta para uso que pode ser uma opção para pacientes com DM2 que necessitam intensificar seu tratamento."

A dulaglutida de dose semanal, um agonista do receptor de GLP-1 em investigação, está sendo estudado como tratamento para DM2, foi submetida à Administração de Alimentos e Fármacos dos Estados Unidos (FDA), à Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e outras entidades regulatórias. Cinco estudos de registro AWARD (1-5) foram submetidos como parte do pacote regulatório. Se aprovada, a dulaglutida será inserida no mercado sob o nome Trulicity™.

Resultados Detalhados do Estudo AWARD-2

AWARD-2 foi uma comparação randomizada, de 78 semanas, aberta, dos efeitos da dulaglutida de dose semanal e insulina glargina sobre o controle glicêmico em pacientes com DM2 tomando metformina e glimepirida. O objetivo primário do estudo, conduzido em 807 pacientes com DM2 pouco mal controlada, foi avaliar se a dulaglutida na dose de 1,5 mg semanal era não-inferior à insulina glargina na redução da HbA1c do valor de base em 52 semanas. Os pacientes tratados com insulina glargina, foram titulados usando um algoritmo treat-to-target. O teste de superioridade foi realizado uma vez que os critérios estatísticos de não-inferioridade foram satisfeitos.

Resultados Apresentados:

A dulaglutida de 1,5 mg foi superior à insulina glargina na redução da HbA1c na semana 52 (-1,08 % vs. -0,63 %) 78 (-0,90 % vs. -0,59 %).

Significativamente mais pacientes tratados com dulaglutida 1,5 mg semanal atingiram os níveis alvo de HbA1c de menos de 7 % em comparação com pacientes tratados com insulina glargina nas semanas 52 (53 % vs. 31 %) e 78 (49 % vs. 31 %).

Pacientes tratados com dulaglutida com dose1,5 mg semanal perderam peso na semana 52 (-1,87 kg) e 78 (-1,96 kg) em comparação com com pacientes tratados com insulina glargina, que ganharam peso (+1,44 kg [52 semanas], +1,28 kg [78 semanas]).

O Estudo Também Avaliou Dulaglutida na Dose de 0,75 mg, Mostrando que:

A dulaglutida de 0,75 mg foi não-inferior à insulina glargina na redução da HbA1c nas semanas 52 (-0,76 % vs. -0,63 %) e 78 (-0,62 % vs. -0,59 %).

Porcentagens similares de pacientes tratados com dulaglutida 0,75 mg semanal e insulina glargina alcançaram os níveis alvo de HbA1c de menos de 7 % nas semanas 52 (37 % vs. 31 %) e 78 (34 % vs. 31 %).

Pacientes tratados com dulaglutida 0,75 mg semanal perderam peso nas semanas 52 (-1,33 kg) e 78 (-1,54 kg) em comparação com com pacientes tratados com insulina glargina, que ganharam peso (+1,44 kg [52 semanas], +1,28 kg [78 semanas]).

Endpoints Relacionados à Segurança Mostraram que:

No endpoint final da semana 78, a média documentada, da taxa de hipoglicemia sintomática foi mais baixa em pacientes tratados com dulaglutida de 1,5 mg e de 0,75 mg (1,7 eventos/paciente/ano para ambos os casos) em comparação com insulina glargina (3 eventos/paciente/ano), com taxas mínimas de hipoglicemia severa em todos os braços de tratamento.

Os efeitos adversos mais relatados foram relacionados ao sistema gastrointestinal, com mais pacientes trata-

dos com dulaglutida apresentando náuseas (15 % [dulaglutida de 1.5 mg], 8 % [dulaglutida de 0.75 mg]) e diarreia (11 % [dulaglutida de 1,5 mg], 9 % [dulaglutida 0,75 de mg]) em comparação com insulina glargina (2 % e 6 %).

AWARD-4

AWARD-4 foi um estudo comparativo randomizado, de 52 semanas, aberto, dos efeitos da dulaglutida semanal e insulina glargina, ambos em combinação com insulina lispro, em pacientes com DM2 com controle pobre em um regime de insulina convencional. O objetivo era determinar se a dulaglutida em combinação com a insulina prandial pode ser uma alternativa à intensificação de insulina em pacientes que forem candidatos potenciais para terapia de insulina basal-bolus. Os pacientes tiveram permissão para tomar doses estáveis de metformina. O objetivo primário do estudo, conduzido em 884 pacientes, foi avaliar se a dulaglutida dose semanal de 1,5 mg em combinação com a insulina lispro foi não-inferior à insulina glargina em combinação com a insulina lispro na redução de HbA1c desde a linha de base até a semana 26. As doses de insulina foram tituladas até o alvo. O teste de superioridade foi realizado uma vez que os critérios estatísticos de não-inferioridade foram satisfeitos. Resultados apresentados:

A dulaglutida de 1,5 mg e de 0,75 semanal foi superior a insulina glargina - combinada com insulina lispro - na redução de HbA1c nas semanas 26 e 52.

Dulaglutida de 1,5 mg: -1,64 % (semana 26), -1,48 % (semana 52)

Dulaglutida de 0,75 mg: -1,59 % (semana 26), -1,42% (semana 52)

Insulina glargina: -1,41 % (semana 26), -1,23% (semana 52)

Significantemente mais pacientes tratados com dulaglutida alcançaram os níveis alvo de HbA1c de menos de 7 % sem ganho de peso, hipoglicemia noturna ou hipoglicemia severa nas semanas 26 ou 52 em comparação com insulina glargina.

Dulaglutida de 1,5 mg: 33 % (semana 26), 20 % (semana 52)

Dulaglutida de 0,75 mg: 25 % (semana 26), 19 % (semana 52)

Insulina glargina: 6 % (semana 26), 5 % (semana 52)

Pacientes tratados com dulaglutida 1,5 mg semanal perderam peso em na semana 26 (-0,87 kg) e na semana 52 (-0,35 kg) em comparação com pacientes tratados com insulina glargina, que ganharam peso (+2,33 kg [26 semanas], +2,89 kg [52 semanas]).

A dulaglutida 0,75 demonstrou um benefício de peso, com menor ganho de peso em pacientes tratados com dulaglutida na semana 26 (+0,18 kg) e na semana 52 (+0,86 kg) em comparação com a insulina glargina (+2,33 kg, +2,89 kg).

No endpoint final na semana 52, as taxas médias documentadas de hipoglicemia sintomática foram menores em pacientes tratados com dulaglutida 1,5 mg semanal e similar com dulaglutida de 0,75 mg (31 e 35 efeitos/paciente/ano) em comparação com a insulina glargina. Documentados 11 e 15 episódios de hipoglicemia severa com dulagutida de 1,5 mg e 0,75 mg semanal respectivamente, e 22 eventos com insulina glargina.

Os eventos adversos mais relatados foram relacionados ao sistema gastrointestinal, com mais pacientes tratados com dulaglutida apresentando náusea e diarreia em comparação com a insulina glargina. ■

A Insulina Basal Peglispro da Lilly Mostra Novo Mecanismo de Ação

Os dados apresentados no 74ª Congresso da American Diabetes Association expandem o conjunto de evidências para o mecanismo de ação da insulina basal peglispro em indivíduos humanos saudáveis.

Eli Lilly and Company (NYSE: LLY) anunciou novos dados relacionados ao mecanismo de ação de insulina basal peglispro (BIL). Quando a BIL e a insulina glargina foram administradas para obter supressão completa de produção de glicose, a qual vem principalmente do fígado, BIL mostrou menos atividade em tecidos periféricos, tais como muscular e adiposo, do que a insulina glargina. Os dados foram apresentados na 74ª American Diabetes Association Scientific Sessions.

“O que é empolgante sobre este estudo em particular é que ele fornece mais provas de que a insulina basal peglispro funciona de um jeito fundamentalmente diferente no organismo quando em comparação com a insulina glargina,” disse David Kendall, M.D.,

vice-presidente, Assuntos Médicos, Lilly Diabetes. “Vimos um efeito similar em estudos preliminares em animais em comparação com a BIL a uma infusão de insulina humana. Estes estudos em conjunto apoiam nossa hipótese de que a BIL funciona de uma maneira mais similar à insulina do próprio corpo quando em comparação com outras insulinas exógenas.”

Neste estudo, os pesquisadores mediram tanto a taxa de captação de glicose (GDR) e a taxa de produção de glicose endógena (EGP) para caracterizar ação de insulina periférica vs. hepática.

BIL, que foi descoberta e desenvolvida em Laboratórios de Pesquisa Lilly, está atualmente na Fase III de testes clínicos, e está entre diversas moléculas de Diabetes em estágio final na linha de produtos Lilly. ■

A NeoStem Anuncia Apresentação da UCSF no Congresso Anual da American Diabetes Association Sobre Resultados da Fase 1 Para Imunoterapia Celular Regulatória T para DM1

- Dados Preliminares Indicam Segurança e Tolerabilidade em Pacientes Adultos e Complementam Dados de 12-Meses Publicados Recentemente Indicando Viabilidade e Potencial Eficácia em Crianças com DM1 –
- Início da Fase 2 do Estudo Esperada para o Terceiro Trimestre de 2014

A NeoStem, Inc., líder na emergente indústria de terapia celular, anunciou a apresentação de resultados de um estudo clínico aberto, de Fase 1 de dose escalonada, em imunoterapia de uma célula T regulatória autóloga (Treg) para DM1 indicando segurança e tolerabilidade após a administração. Este estudo, financiado pela Juvenile Diabetes Research Foundadtion e conduzido pelo Dr. Stephen Gitelman na Universidade da Califórnia, São Francisco (UCSF) e Dr. Kevan Herold na Universidade de Yale, fornece dados preliminares que apoiam o desenvolvimento de uma nova terapia para o tratamento de DM1 com o objetivo de induzir à tolerância imunológica e preservar a função sa célula beta pancreática. Os resultados foram apresentados e pelo Dr. Gitelman na 74ª American DiabetesAssociation Scientific Sessions, em São Francisco.

O produto da célula T regulatória autóloga que está sendo desenvolvido pela NeoStem é projetado para restaurar o equilíbrio imunológico elevando a função e o número de Treg. As células são produzidas através de uma metodologia desenvolvida por Jeffrey Bluestone, PhD e colegas na UCSF para isolamento, expansão e infusão das próprias Tregs dos pacientes. Uma parte natural do sistema imunológico humano, as Tregs ajudam a manter o equilíbrio do sistema imunológico, o qual imagina-se estar desequilibrado por definição de doenças autoimunes tais como DM1.A tecnologia, dados de estudo e qualquer produto resultante (chamado de NBS-03) estão licenciados exclusivamente pela NeoStem. A NeoStem espera iniciar a Fase 2 do estudo em pacientes com DM1 recém diagnosticado no terceiro trimestre de 2014.

“Estes dados preliminares positivos fornecem provas iniciais de segurança e tolerabilidade de uma terapia celular autóloga feita para parar o ataque do sistema imunológico ao pâncreas. Alguns pacientes tratados tiveram função da célula beta estável por até 24 meses após o tratamento com Treg,” disse o Dr. Gitelman. “Estamos animados com a Fase 2 do programa que começará mais este ano para podermos avaliar mais a fundo a segurança e a eficácia desta nova terapia.”

Como relatado pela UCSF, no estudo, 14 pacientes entre 18 e 45 anos com duração média de 10 meses da doença, todos os quais mantiveram um nível de linha de base de produção de insulina, receberam uma infusão simples de Tregs autóloga expandida ~500 vezes. As infusões foram bem toleradas; a maioria dos efeitos adversos relatados foram suaves. As Tregs infundidas atingiram o pico na circulação 3 a 7 dias após a infusão e foram detectáveis após 6 meses. Os níveis médios de peptídeo C estimulado, um indicador da função beta das células das ilhotas pancreáticas, para alguns pacientes permaneceram estáveis em relação ao valor de base por até 2 anos após o tratamento. Estes dados sugerem que o tratamento era seguro e não afetou de forma adversa a função residual das células beta. Notou-se que as Tregs foram altamente funcionais e tiveram longa vida nos indivíduos tratados.

“Esta pesquisa traz a promessa de uma abordagem inovadora ao tratamento que pode mudar o curso do DM1 e aumentar de forma significativa a vida dos pacientes,” disse Douglas W. Losordo, MD, FACC, FAHA, Médico-Chefe, NeoStem. “Estamos muito animados por ver que

este estudo fornece dados que apoiam a segurança e a viabilidade de estudos publicados recentemente que indicam segurança, viabilidade e eficácia preliminares favoráveis em crianças com DM1 recém diagnosticado. Dada a relevância destes desfechos para crianças recentemente diagnosticadas com Diabetes e suas famílias, nós vamos procurar avaliar a eficácia potencial do NBS-03 na Fase 2 de um estudo ainda este ano."

Enquanto a Fase 1 do estudo nos EUA foi realizada para avaliar segurança e tolerabilidade em adultos com tempos de duração de DM1 variados, evidências que apoiam a utilidade de Tregs para DM1 em humanos foi fornecida por um estudo de pacientes pediátricos com DM1 recém diagnosticado, publicado na edição de Julho de 2014 da revista Clinical Immunology. No estudo, Marek-Trzonkowska, et al. relataram que o tratamento com Tregs autóloga expandida preservou a função das células beta pancreáticas e reduziu a necessidade de insulina exógena na maioria dos pacientes. Após 12 meses de acompanhamento, cerca de 66 % das crianças tratadas estavam em remissão, em comparação a apenas 20 % de controles concorrentes, e duas crianças tratadas com Treg conquistaram completa independência de insulina, enquanto nenhuma das demais crianças-controle chegaram a esse resultado.

Sobre a NBS-03

A NBS-03 é uma terapia celular T reguladória policlonal CD4+ CD127lo/-CD25+ sob desenvolvimento que usa metodologia de propriedade da NeoStem para isolar as próprias células Treg do paciente através de ativação de agentes que contêm marcadores específicos de superfície para células Treg, expande-as durante duas semanas usando um fator de crescimento, e faz a infusão do produto da célula Treg modificada no paciente de forma intravenosa. Esta tecnologia foi desenvolvida pela Universidade da Califórnia, São Francisco, e licenciada exclusivamente pela NeoStem. A NeoStem atualmente está avaliando a NBS-03 como uma terapia de infusão única para novos casos de DM1 e espera iniciar a Fase 2 do estudo duplo cego controlado por placebo no terceiro trimestre de 2014. Desordens autoimunológicas e inflamatórias adicionais que podem ser alvo desta terapia incluem lúpus, esclerose múltipla e doença de enxerto versus hospedeiro, entre outras. ■

Dulaglutida em Dose Semanal, (do Laboratório Lilly), Mostra Reduções Similares à Liraglutida de Dose Diária nos Níveis Médios de Glicose em Estudo Comparativo

Dose semanal de Dulaglutida de 1,5 mg Também Demonstra Perda de Peso, Baixas Taxas de Hipoglicemia no Estudo AWARD-6

Eli Lilly e Companhia divulgaram os resultados detalhados do sexto ensaio AWARD com dulaglutida, mostrando que a dulaglutida em dose semanal de 1,5 mg foi não-inferior à liraglutida diária de 1,8 mg. O estudo de não-inferioridade demonstrou reduções similares nos níveis médios de HbA1c nos dois braços de tratamento. O estudo Comparativo comparou a segurança e eficácia de dulaglutida e liraglutida, dois agonistas do receptor de GLP-1.

Esses resultados foram apresentados na 74ª American Diabetes Association Scientific Sessions: "Estamos satisfeitos com os resultados do estudo AWARD-6 – o primeiro estudo Fase III em que um agonista do receptor de GLP-1 demonstrou não-inferioridade para liraglutida," disse Sherry Martin, M.D., diretor médico sênior, Lilly Diabetes. "Se aprovada, a dulaglutida seria o único agonista do GLP-1 que é ao mesmo tempo de dosagem semanal e pronto para o uso. Acreditamos que podemos fornecer aos pacientes e médicos uma nova e importante opção de tratamento para DM2."

No endpoint primário de 26 semanas, a dulaglutida de dose 1,5 mg semanal e a liraglutida de 1,8 mg por dia reduziram significativamente os níveis de HbA1c desde a linha de base (-1,42 % e -1,36 %, respectivamente), com a dulaglutida demonstrando não-inferioridade em comparação com a liraglutida. Uma quantidade similar de pacientes em ambos os grupos de tratamento (68 %) alcançou o nível de HbA1c recomendado pela American Diabetes Association de menos de 7 %. Pacientes tratados com dulaglutida de dose semanal e liraglutida de dose diária mostraram reduções de peso significativas desde a linha de base (-2.9 kg, -3.6 kg, respectivamente). Essa redução de peso foi estatisticamente maior no braço de tratamento com liraglutida.

As taxas de hipoglicemia médias foram similares entre pacientes tratados com dulaglutida de dose semanal (0.34 efeitos/paciente/ano) e liraglutida de dose diária (0.52 efeitos/paciente/ano), sem nenhum evento relatado de hipoglicemia severa.

Efeitos adversos foram muito similares entre os dois tratamentos, com efeitos gastrointestinais, incluindo náusea, diarréia e vômitos entre os mais frequentemente relatados. Náusea, que foi na maior parte de leve a moderada e transitória, foi o efeito mais relatado tanto para dulaglutida de dose semanal quanto liraglutida de dose diária. Estas descobertas são consistentes com estudos realizados anteriormente com dulaglutida com dosagem semanal.

"O Diabetes é uma doença progressiva que afeta cada paciente de uma forma diferente, "disse Kathleen Dungan, MD, endocrinologista, professora associada, Centro Médico da Universidade de Wexner no Estado de Ohio. "É importante para os médicos terem opções que possam auxiliar seus pacientes a encontrar uma melhor forma de gerenciar seu Diabetes. Esses resultados são motivadores, uma vez que eles mostram que a dulaglutida poderia ser uma nova e promissora opção de tratamento para pacientes com DM2."

A dulaglutida com dosagem semanal, um agonista do receptor GLP-1 iem investigação, estudado como tratamento para DM2, foi submetida à Administração de Alimentos e Fármacos dos Estados Unidos (FDA), à Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e outras entidades regulatórias. Cinco ensaios de registro AWARD (1-5) foram submetidos como parte do pacote regulatório. Se aprovada, a dulaglutida será inserida no mercado sob o nome Trulicity™.

Sobre o Estudo AWARD-6

O ensaio AWARD (Assessment of Weekly AdministRation of LY2189265 in Diabetes)-6 foi um estudo randomizado, aberto, de braços-paralelos comparando os efeitos da dulaglutida de dose semanal e liraglutida de dose diária no controle glicêmico em pacientes com DM2 em uso concomitante de metformina. O objetivo primário do estudo, conduzido em 599 pacientes, foi avaliar se a dulaglutida de 1,5 mg com dosagem semanal era não-inferior à liraglutida de 1,8 mg com dosagem diária na redução de HbA1c desde a linha de base até a semana 26 semana. ■

Dados de Fase 3a Mostraram que Liraglutida de 3 mg Demonstrou Perda de Peso Significativamente Maior em Comparação ao Placebo em Adultos com Obesidade e DM2

Os dados mostraram também que a liraglutida de 3 mg melhorou o controle glicêmico em comparação ao placebo em 56 semanas.

Os resultados primários do SCALE™ Diabetes, um estudo clínico de fase 3a com liraglutida 3 mg um agonista do GLP-1 em investigação com dosagem de uma vez por dia para gerenciamento crônico de peso, foi apresentado pela primeira vez na 74ª Congresso da American Diabetes Assocition (ADA) em São Francisco, California. A liraglutida 3 mg em combinação com dieta e atividade física, demonstrou melhora estatisticamente significativa na perda de peso em 56 semanas em adultos com obesidade e DM2 ou que estavam com sobrepeso e com DM2, em comparação com o placebo.

Todos os grupos de tratamento incluíram uma dieta de redução calórica e aumento de atividade física. Em 56 semanas de tratamento, o estudo SCALE™ Diabetes mostrou que adultos tratados com liraglutida 3 mg obtiveram perda média de peso significativamente maior de 5,9% desde a linha de base do em comparação com 4,6% com liraglutida 1,8 mg (P<0,01), e 2,0% com placebo (P<0,0001). No estudo, 49,9% dos sujeitos obtiveram perda de peso clinicamente considerável de pelo menos 5% quando tratadas com liraglutida 3 mg em comparação com 35,0% das tratadas com liraglutida 1,8 mg (P<0,001) e 12,7% com placebo (P<0,0001). A proporção de indivíduos perdendo mais que 10% de peso corporal foi significativamente maior com liraglutida 3 mg (22,1%) em comparação com liraglutida 1,8 mg (13,3%) e placebo (3,8%) (P<0,01, e P<0,0001, respectivamente).

"Perda de peso e gerenciamento de peso geralmente são muito mais difíceis para pessoas que estão acima do peso ou são obesas e que também têm DM2," disse Dr. Robert Kushner, Diretor Clínico,Northwest Comprehensive Center on Obesity, Chicago. "Dados

os desafios enfrentados por esta população de pacientes, os 5,9% de perda de peso observados com liraglutida 3 mg neste estudo é impressionante. Há uma real necessidade para opções efetivas de tratamento para adultos com obesidade e DM2 que podem demonstrar perda de peso clinicamente considerável e melhorar sérias comorbidades relacionadas ao peso.

Em adição a perda de peso, uma redução significativa ainda maior de HbA1c foi observada com liraglutida 3 mg (-1,3%) em comparação com placebo (-0,4%) após 56 semanas de tratamento (P<0,0001), com uma quantidade significativamente maior de sujeitos alcançando HbA1c alvo de menos que 7% com liraglutida 3mg (72,3%) em comparação com placebo (22,9%, P<0,0001). Reduções significativas na HbA1c foram observadas com liraglutida 1,8 mg em comparação com placebo (-1,1% vs. -0,4%, P<0,0001) e estatisticamente mais pessoas alcançaram HbA1c alvo (<7%) com liraglutida 1,8 mg em comparação com placebo (69,6% vs. 22,9%, P<0,0001).[1]

Os efeitos colaterais relatados com mais frequência foram desordens gastrointestinais (mais frequentes náusea e diarréia), e ocorreu em 65% dos indivíduos tratados com liraglutida 3 mg em comparação com 56% das tratadas com liraglutida 1,8 mg e 39% com placebo. Os efeitos adversos mais comuns ocorridos em mais de 5% dos pacientes tratados com liraglutida 3 mg incluíram hipoglicemia, diminuição de apetite, distensão abdominal, dor abdominal, dispepsia, flatulência, vômitos, constipação, nasofaringite, normalmente chamada de resfriado comum, infecção do trato respiratório superior, influenza, dor nas costas, dor muscular esquelética, artralgia, dor de cabeça, tontura, fadiga e aumento da lipase. Os efeitos colaterais mais frequentes que levaram ao abandono do tratamento com liraglutida 3 mg foram desordens gastrointestinais (5,7%).

Em dezembro de 2013, baseado nos resultados do programa SCALE™ a Novo Nordisk submeteu um Registro de Novo Medicamento (NDA) e uma Autorização de Introdução no Mercado (MAA) para a Administração de Alimentos e Fármacos (FDA) dos EUA e Agência Europeia de Medicamentos (EMA) respectivamente, para liraglutida 3 mg para gerenciamento crônico de peso em adultos com obesidade (IMC >30kg/m2), ou sobrepeso (IMC >27kg/m2) com comorbidades, como um adjunto para dieta de redução calórica e aumento de atividades físicas. Estas aplicações estão sob revisão.

A liraglutida atualmente está disponível nos EUA e em outros países em doses menores sob a marca de nome Victoza®, para tratamento de adultos com DM2 para melhorar o controle glicêmico. Victoza® não é aprovada para controle do peso.

A orientação da FDA recomenda que qualquer produto de investigação sendo desenvolvido para gerenciamento de peso deve ser investigado em pessoas com DM2, já que pacientes obesos e pacientes com sobrepeso com DM2 frequentemente respondem de forma menos favorável a medicamentos de gerenciamento de peso. A FDA solicitou a inclusão da liraglutida 1,8 mg (Victoza®) no estudo SCALE™ Diabetes para cobrir a lacuna para dados de segurança e eficácia para Victoza® no tratamento de adultos com DM2.

Sobre Liraglutida 3 mg

A liraglutida 3 mg é um agonista do GLP-1 de dose diária com 97% de similaridade ao hormônio humano de ocorrência natural GLP-1, que é liberado em resposta a ingestão de comida. Como o GLP-1 humano, a liraglutida 3 mg regula o apetite e a ingestão de comida diminuindo a fome e aumentando a sensação de satisfação e saciedade após comer. As dupla ação da liraglutida 3 mg tanto na regulação de apetite quanto no controle da glicemia (para adultos com pré-Diabetes ou DM2) detêm potencial terapêutico para adultos com obesidade, tanto para aqueles com ou sem DM2.

A liraglutida 3 mg é um produto em investigação e não é aprovado pela FDA ou EMA.

Sobre SCALE™ Diabetes

SCALE™ Diabetes é um estudo clínico multinacional, duplo cego, randomizado, controlado por placebo, em fase 3a, de 56 semanas, envolvendo 846 adultos com obesidade ou sobrepeso e com DM2. Foi projetado para demonstrar perda de peso clinicamente considerável com liraglitude 3 mg nesta população. É um dos quatro estudos no programa SCALE™ de desenvolvimento clínico, que englobou mais de 5000 pacientes obesos com ou sem comorbidades ou com sobre peso com comorbidades. ■

Novos Dados de Um Ano de IDegLira Mostra que Efeito Redutor de Glicose foi Mantido Para os Pacientes com DM2

As novas descobertas de Fase 3 mostram que IDegLira, a injeção dose única diária de combinação de Tresiba® (insulina degludec) e Victoza® (liraglutida) para o tratamento de indivíduos com DM2, manteve seu efeito redutor de glicose e confirmou avaliações de segurança por até um ano.

Descobertas da extensão de 26 semanas do estudo clínico DUAL™ I foram apresentadas na 74ª Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA) em São Francisco, Califórnia.

A extensão do estudo DUAL™ I comparou a eficácia e segurança de IDegLira em relação à insulina degludec e liraglutida 1,8 mg isoladas, em adultos virgens para insulina com DM2 não controlado com metformina com ou sem pioglitazona. Em 52 semanas, IDegLira demonstrou uma redução de HbA1c estatisticamente significativa e sustentada de 1,8% do valor de linha de base versus 1,4% para insulina degludec e 1,2% para liraglutida ($p<0.0001$). A média de HbA1c no final do estudo foi de 6,4% para IDegLira, 6,9% com insulina degludec e 7,1% com liraglutida. Dos pacientes usando IDegLira, 78% alcançaram um HbA1c final de <7% versus 63% para insulina degludec e 57% para liraglutide. A média de glicemia em jejum (FPG) foi semelhante para IDegLira (103 mg/dl) e insulina degludec (108 mg / dl) e mais elevado para liraglutida (132 mg/dl).

"Manter o controle glicêmico enquanto o Diabetes progride é um problema constante que os pacientes temem ao iniciar novas terapias que podem aumentar o risco de efeitos colaterais, como ganho de peso e hipoglicemia", disse o professor John Buse, da Escola de Medicina da Universidade da Carolina do Norte, em Chapel Hill, Carolina do Norte, EUA. "Todos os dados de IDegLira apresentados no Congresso da ADA indicam que esse tratamento pode realmente resolver as preocupações desses pacientes."

No fim do estudo, o grupo de tratamento com IDegLira observou uma redução média de peso de 0,4 kg/0,9 lbs, que foi consistente com as primeiras 26 semanas de tratamento. Os pacientes tomando insulina degludec tiveram um ganho de peso de 2,3 kg/5,1 lbs e pacientes tomando liraglutida tiveram redução de 3.0 kg/6.6 lbs. A diferença estimada de tratamento entre IDegLira e insulina degludec foi -2,8 kg/6,1 lbs e a diferença relativa de tratamento entre IDegLira e liraglutida foi de 2,7 kg/5,9 lbs.

A dose diária de insulina para pacientes tomando iDegLira permaneceu estável durante a fase de extensão (39 unidades) em comparação com insulina degludec (62 unidades). Pacientes tratados com IDegLira tiveram taxa 37% menor de hipoglicemia versus insulina degludec ($p<0.0001$) enquanto a liraglutida foi associada com menos hipoglicemia.

Durante a reunião científica, também foram apresentadas descobertas adicionais das duas análises baseados nos ensaios DUAL™ I de 52 semanas e DUAL™ II de 26 semanas.

- O Impacto do IMC na Redução de HbA1c, Taxas de Hipoglicemia e Requisitos de Insulina em Resposta ao IDegLira em Pacientes Com DM2 (Abstract #0066-OR; apresentado por John Buse)
- Eficácia do IDegLira Dentro do Intervalo de Progressão da Doença em Diabetes do Tipo 2 (Abstract #0067-OR; apresentado por Helena Rodbard). ■

Combinações com Dose Fixa de Empagliflozina/Linagliptina Melhoraram HbA1c em DM2.

Fonte: *Meeting News Coverage EASD 2014.*

Pacientes com DM2, virgens de tratamento ou em uso de metformina, obtiveram melhor controle de HbA1c com combinações de dose fixa de empagliflozina/linagliptina do que com uma das terapias isoladas, de acordo com a pesquisa apresentada na 50ª EASD Annual Meeting.

As combinações com dose fixa foram bem toleradas e mostraram perfis gerais de segurança similares àqueles demonstrados para monoterapias de empagliflozina e linagliptina em estudo de 52 semanas, duplo cego, randomizado, paralelo, Fase 3, de acordo com a apresentação no Congresso.

"Ficamos encorajados pelos resultados deste estudo porque ele mostrou reduções clinicamente conside-

ráveis nos níveis glicêmicos com a combinação empagliflozina/linagliptina quando usada com ou sem metformina,"Hans-J. Woerle, MD, vice presidente da área de terapêutica e metabolismo da Boehringer Ingelheim, disse em um comunicado de imprensa.

Adicionado à Metformina

Ralph A. DeFronzo, MD, da Universidade de Ciências da Saúde do Texas em San Antonio, junto com Sanjay Patel, MD, da Boehringer Ingelheim Ltd., e colegas compararam empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg (n=137), empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg (n=136), empagliflozin 25 mg (n=141), empagliflozin 10 mg (n=140) e linagliptin 5 mg (n=132). A eficácia foi avaliada em 674 pacientes (idade média, 56,2 ± 10,2 anos; peso, 86,2 ± 18,7 kg; IMC 31 ± 5,5 kg/m2; HbA1c, 7,98 ± 0,85%).

Os pesquisadores avaliaram mudanças no valor de linha de base em HbA1c, peso corporal, pressão arterial sistólica, PA diastólica e proporção de pacientes com HbA1c >7% na linha de base que atingiram HbA1c <7%.

Na semana 52 os pacientes tratados com combinações com dose fixa de empagliflozina/linagliptina mostraram reduções de HbA1c significativas, com maiores porcentagens alcançando HbA1c <7% em comparação com as monoterapias. Mudanças médias na HbA1c ajustadas do valor de linha de base foram –1,21 ± 0,08%, com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e –1,04 ± 0,07% com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg em comparação com –0,69 ± 0,07% com empagliflozina 25 mg, –0,7 ± 0,08% com empagliflozina 10 mg e –0,45 ± 0,08% com linagliptina 5 mg.

As combinações com dose fixa reduziram peso corporal melhor que a linagliptina isolada (diferença de empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg, –3,2 kg; 95% CI, –4,2 para –2,2; e diferença de empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg, –2,8 kg; 95% CI –3,8 to –1,7) mas não a empagliflozina isolada.

Empagliflozina e combinações com dose fixa reduziram a PA sistólica do valor da linha de base em 2,8 mm Hg a 3,6 mm Hg e PA diastólica em 1,8 mm Hg a 2,2 mm Hg; com linagliptina 5 mg, mudanças no valor de base na PA sistólica e diastólica foram 0,3 mm Hg e –0,6 mm Hg, respectivamente.

Eventos adversos hipoglicêmicos confirmados (glicose ≤70 mg/dL) foram relatados por 3,6% dos pacientes tratados com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg, 2,2% tratados com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg, 3,5% tratados com empaglifozina 25 mg, 1,4% tratados com empagliflozina 10 mg e 2,3% tratados com linagliptina 5 mg; nenhum necessitou assistência de terceiros.

Alguns pacientes relataram eventos adversos consistentes com infecção do trato urinário; empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg, 10,2%; empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg, 9,6%; empagliflozina 25 mg, 13,5%; empagliflozina 10 mg, 11,4%; e linagliptina 5 mg, 15,2%. Ainda, alguns pacientes relataram eventos adversos consistentes com infecção genital; empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg, 2,2%; empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg, 5,9%; empagliflozina 25 mg, 8,5%; empagliflozina 10 mg, 7,9%; e linagliptina 5 mg, 2,3%.

Pacientes Virgens de Tratamento

DeFronzo, juntamente com Andrew Lewin, MD, do National Research Institute Instituto, Los Angeles, e colegas, compararam empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg (n=137), empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg (n=136), empagliflozina 25 mg (n=135), empagliflozina 10 mg (n=134) ou linagliptina 5 mg (n=135) em pacientes virgens de tratamento.

A eficácia foi avaliada em 667 pacientes (idade média, 54,6 ± 10,2 anos; peso, 87,9 ± 20,1 kg; IMC 31,6 ± 5,6 kg/m2; HbA1c, 8,02 ± 0,96%). Os mesmos endpoints foram avaliados.

Na semana 52, mudanças similares nas médias ajustadas de HbA1c do valor de linha de base foram observadas: –1,18 ± 0,09% com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg; –1,25 ± 0,09% com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg; –1,02 ± 0,09% com empagliflozina 25 mg; –0,87 ± 0,09% com empagliflozina 10 mg; –0,51 ± 0,09% com linagliptina 5 mg.

Redução no peso corporal com combinações com dose fixa foi significativa versus linagliptina isolada mas não versus empagliflozina isolada, similar a resultados como terapia adicional. Empagliflozina e combinações com dose fixa reduziram PA sistólica do valor de linha de base em 2,1mm Hg a 2,5 mm Hg e PA diastólica em 0,2 mm Hg a 1,6 mm Hg; nenhuma mudança foi observada com linagliptina 5 mg.

Eventos adversos similares foram relatados, sem que eventos hipoglicêmicos precisassem de assistência.■

PARA UM MELHOR CONTROLE GLICÊMICO:[1]

Glifage® XR
cloridrato de metformina

1 TOMADA DIÁRIA

3 VIDA SAUDÁVEL

2g

A metformina de liberação prolongada pode ser bem tolerada mesmo em pacientes com história de intolerância à metformina de liberação imediata.[2]

Referências: 1. Gomes, M et al. Metformn: An old but still the best treatment for type 2 diabetes. Diabetology & metabolic syndrome. 2013, 5:6; **2.** Feher MD, Al-Mrayat M, Brake J, Leong KS. Tolerability of prolonged-release metformin (Glucophage® SR) in individuals intolerant to standard metformin – results from four UK centres. Br J Diabetes Vasc Dis 2007;7:225-8

Contraindicação: doenças hepáticas. Interação medicamentosa: diuréticos de alça podem ocasionar falência renal levando ao acúmulo de metformina.

Glifage® XR - cloridrato de metformina 500 mg, 750 mg e 1 g. Forma farmacêutica e apresentação: Glifage XR 500mg - embalagens contendo 10 comprimidos de ação prolongada. Glifage XR 750mg e 1g: embalagens contendo 10 ou 30 comprimidos de ação prolongada. Uso Oral – Adulto. **Indicações:** Tratamento do Diabetes tipo 2 em adultos, isoladamente ou complementando a ação de outros antidiabéticos, tratamento do diabetes tipo 1 em complementação a insulinoterapia em casos de diabetes instável ou insulino-resistente. Também indicado na Síndrome dos Ovários Policísticos (Síndrome de Stein-Leventhal). **Contraindicações:** Hipersensibilidade à metformina ou a qualquer dos excipientes. Cetoacidose diabética, pré-coma diabético. Insuficiência ou disfunção renal (depuração da creatinina inferior a 60 ml/min). Condições agudas com potencial para alterar a função renal, como: desidratação, febre, infecção grave, choque, administração intravascular de contrastes iodados. Doenças agudas ou crônicas, capazes de provocar hipóxia tecidular, tais como insuficiência cardíaca ou respiratória, infarto do miocárdio recente, choque. Insuficiência hepática, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo. Cirurgia eletiva de grande porte. **Precauções e advertências:** Acidose lática: complicação metabólica rara, porém grave que pode ocorrer devido à acumulação de metformina. O risco de acidose lática deve ser considerado no caso de aparecimento de sinais inespecíficos como câibras musculares com perturbações digestivas, tais como dores abdominais e astenia grave. Caso se suspeite de acidose metabólica, a administração do metformina deverá ser suspensa e o paciente imediatamente hospitalizado. Função renal: recomenda-se que sejam determinados os níveis de creatinina sérica e a depuração de creatinina antes de se dar início ao tratamento e, posteriormente, de forma regular. Cuidado especial em situações nas quais a função renal possa ser afetada, tais como início de tratamento com anti-hipertensivos, diuréticos ou anti-inflamatórios não-esteroidais. Administração de contrastes iodados: Dependendo da função renal, o uso de metformina deve ser interrompido 48 horas antes ou na ocasião do exame, somente podendo ser reiniciado após 48 horas da realização do mesmo e apenas depois da função renal ter sido reavaliada e se apresentar normalizada. Cirurgia: Interromper o uso de metformina 48 horas antes de cirurgias eletivas maiores, podendo ser reiniciado não antes de 48 horas após a cirurgia, e somente após a função renal ter sido reavaliada como normal. Gravidez e lactação: Categoria de risco B. Ao planejar uma gravidez e durante o período gestacional, o diabetes não deve ser tratado com metformina, devendo-se utilizar insulina para manter os níveis glicêmicos o mais próximo dos valores normais, de forma a reduzir o risco de malformações fetais associadas a níveis anormais da glicemia. A metformina é excretada no leite humano. A amamentação não é recomendada durante o tratamento com metformina. Efeito na habilidade de dirigir e operar máquinas: pacientes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando a metformina é utilizada em combinação com outro agente antidiabético. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco: uso com cautela em pacientes idosos. Em função da ausência de dados, Glifage® XR não tem seu uso recomendado em crianças. Este medicamento não é indicado para menores de 17 anos. **Interações medicamentosas:** Associações contraindicadas: Meios de contraste iodados. Associações não recomendadas: Álcool. Associações a serem empregadas com cautela: Medicamentos com atividade hiperglicêmica intrínseca, como glicocorticoides, tetracosactida (vias sistêmica e local), agonistas beta-2, danazol, clorpromazina em altas doses de 100 mg ao dia, diuréticos: Diuréticos, especialmente os de alça; Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (inibidores da ECA). **Reações adversas:** Muito comuns: náusea, vômito, diarreia, dor abdominal e inapetência. Estas reações ocorrem mais freqüentemente durante o início do tratamento e regridem espontaneamente na maioria das vezes. Um aumento gradual da dose também pode melhorar a tolerabilidade gastrointestinal. Comuns: distúrbios do paladar. **Posologia:** Para Glifage® XR 500 mg, a dose terapêutica inicial e de 1 comprimido uma vez ao dia no jantar. Conforme a necessidade, a dose será aumentada, a cada duas semanas, de um comprimido, ate chegar ao máximo de 4 comprimidos, equivalentes a 2.000 mg de metformina (sempre no jantar). Para Glifage® XR 750 mg, a dose terapêutica inicial é de 1 comprimido uma vez ao dia no jantar. Conforme a necessidade, a dose será aumentada, a cada duas semanas, de um comprimido, até chegar ao máximo de 3 comprimidos, equivalentes a 2.250 mg de metformina (sempre no jantar). Glifage® XR 1g é utilizado como um tratamento de manutenção para pacientes que já tratados com 1.000 mg ou 2.000 mg de metformina. A dose máxima não deve exceder a 2 comprimidos uma vez ao dia, durante o jantar. Em pacientes que já fazem uso de metformina, a dose inicial de Glifage® XR deve ser equivalente a dose diária total de Glifage®. Se o controle glicêmico não for alcançado com a dose máxima diária uma vez ao dia, a mesma dose pode ser considerada, mas dividida ao longo do dia. Pacientes diabéticos tipo 2 (não-dependentes de insulina): Glifage® XR pode ser usado isoladamente ou em combinação com outros agentes antidiabéticos, como as sulfoniluréias. Se Glifage® XR for usado em substituição ao tratamento com outros hipoglicemiantes orais (exceto a clorpropamida), a troca pode ser feita imediatamente. Pacientes diabéticos tipo 1 (dependentes de insulina): A metformina e a insulina podem ser utilizadas em associação, no sentido de se obter um melhor controle da glicemia. A dose inicial usual do Glifage® XR é de um comprimido de 500 mg ou 750 mg uma vez ao dia no café da manhã, enquanto que a dose de insulina deve ser ajustada com base nos valores da glicemia. Síndrome dos Ovários Policísticos (Síndrome de Stein-Leventhal): A posologia é de, usualmente, 1.000 a 1.500 mg por dia (2 ou 3 comprimidos de Glifage® XR 500 mg) em uma única tomada. Aconselha-se iniciar o tratamento com dose baixa (1 comprimido de 500 mg/dia) e aumentar gradualmente a dose (1 comprimido de 500 mg a cada semana) até atingir a posologia desejada. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. M.S. 1.0089.0340. Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC), pelo tel.: 0800-7277293 ou em nosso site na Internet: http://www.merck.com.br.

SAMM 3832/2014 Abril/2014 3135810001

Material destinado exclusivamente a médicos.

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

A PERSISTIREM OS SINTOMAS O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Merck Diabetes

Merck Serono

Merck Serono é uma divisão da Merck

MERCK

STEVIAFARMA
Chocolate Stevita em Pó Solúvel

- **Apresentação:** Chocolate em pó Diet 98% cacau;
- **Edulcorantes:** Glicosídeos de Steviol;
- **Embalagem:** Pote de 120g;
- **Sem adição de Açúcar**
- **Com Selo de Qualidade e Confiança ANAD**

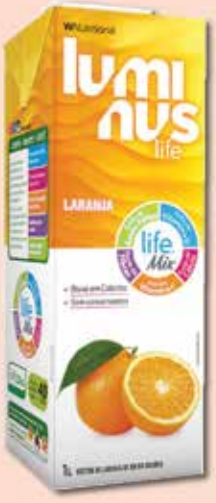
FLORMEL
Amendoim Cremoso com Cobertura de Chocolate

- **Apresentação:** Amendoim Cremoso com Chocolate
- **Edulcorantes:** Sorbitol e Sucralose
- **Embalagem:** Tablete de 15g;
- **Com Selo de Qualidade e Confiança ANAD**

QUALIDADE ANAD CONFIANÇA
Associação Nacional de Assistência ao Diabético

WNUTRI
Luminus Life DHA

- **Apresentação:** Nectar de Fruta de Baixa Caloria;
- **Edulcorantes:** Sucralose e Acessulfame de Potássio;
- **Sabor:** Laranja
- **Embalagem:** 1 litro e 200ml;
- **Contém componentes de Ômega 3**
- **Com Selo de Qualidade e Confiança ANAD**



SANTA HELENA
Cocada com Amendoim

- **Apresentação:** Cocada com Amendoim Zero
- **Edulcorantes:** Sucralose e Acessulfame K;
- **Embalagem:** Tablete de 20g;
- **Com Selo de Qualidade e Confiança ANAD**

Petição ao Ministro da Saúde

Anad e Fenad apoiam a petição “Insulinas melhores para crianças e adolescentes com Diabetes do Brasil.” Esta petição está no AVAAZ e pode ser acessada pelo link:

https://secure.avaaz.org/po/petition/Exmo_Sr_Ministro_da_Saude_do_Brasil_Professor_Doutor_Arthur_Chioro_Disponibilize_insulinas_melhores_para_criancas_e_adol/?nLDoBib

Pedimos a toda comunidade para participar, votando e enviando para toda a sua lista de e-mail, pois para as outras patologias o Governo disponibiliza medicamentos modernos e eficazes. No caso da Insulina estamos com 15 a 20 anos de atraso e o Governo se nega a padronizar e incorporar as novas Insulinas, unicamente por questão de custo.

Prof. Dr. Fadlo Fraige Filho

Presidente Anad/Fenad

Chega de Dar o Sangue

A aprovação de um medidor de glicose que dispensa as picadas nos dedos é a mais recente conquista da medicina para aumentar a adesão dos pacientes ao tratamento do Diabetes.

Com 370 milhões de vítimas no mundo, 13,4 milhões delas no Brasil, o Diabetes é uma daquelas doenças que exige um controle rigorosíssimo. O bom tratamento com o monitoramento preciso das taxas de glicose na corrente sanguínea – só assim é possível determinar as doses ideais de insulina, o hormônio responsável por levar a glicose para dentro das células, onde ela é transformada em energia. Apesar de todos os avanços na área, os aparelhos para a medição de glicose ainda exigem do doente um furo no dedo e uma gota de sangue. Pode não parecer, mas a rotina é incômoda. A maioria dos diabéticos tem de espetar o dedo não uma, mas duas, três e até quatro vezes por dia. Por causa das picadas, 30% dos pacientes não monitoram a glicemia como deveriam. As consequências podem ser graves, como uma crise severa de hipoglicemia, com desmaios e confusão mental. Desde o fim da década de 90, profissionais dos mais respeitados centros de pesquisa em Diabetes do mundo buscam uma forma de amenizar o dia a dia dos diabéticos. Pois bem, a boa-nova é um medidor contínuo de glicose que dispensa o uso de sangue em todas as suas etapas. Aprovado recentemente pela Emea, a agência européia de medicamentos, o dispositivo deve chegar ao Brasil e aos Estados Unidos em 2013.

Desenvolvido pelo laboratório Abbott, o novo aparelho é uma evolução dos medidores contínuos de glicose, lançados no fim dos anos 2000 (veja o quadro). O artefato mede a quantidade de glicose no fluido intersticial – um líquido transparente que fica entre as células no corpo – encontrado abaixo da derme, uma das camadas mais superficiais da pele. A concentração de glicose obtida a partir do fluido intersticial apresenta um delay em relação às medições feitas no sangue. Isso porque a glicose demora até quarenta minutos para sair dos vasos sanguíneos e chegar ao fluido intersticial. O grande diferencial do novo medidor é a presença de uma enzima capaz de unificar as informações do sangue com as do fluído intersticial. Sem a tal enzima, os aparelhos mais antigos necessitavam de sangue para ajustar as duas glicemias. Ou seja, os doentes não se livravam das picadas.

Do tamanho de uma moeda de 1 real, o sensor funciona como uma espécie de patch, colado na pele de doente. À prova d´agua, só deve ser trocado duas vezes por mês, uma inovação recebida com entusiasmo pelos especialistas. Um aparelho parecido com um smartphone faz a leitura dos dados a uma distância de até 4 centímetros, inclusive por cima da roupa. Se um diabético tem de medir a glicemia em uma reunião de trabalho, por exemplo, ele não precisa se retirar para picar o dedo – basta passar o sensor e conhecer à evolução das taxas de glicose,

Além disso, com esses dados, é possível até promover mudanças no estilo de vida do paciente. Se um doente apresenta, por exemplo, um pico de glicemia pela manhã, sempre no mesmo horário, ele pode descobrir que isso ocorre devido a um determinado hábito alimentar naquele momento do dia. É a medicina caminhando rumo ao controle extremamente preciso do Diabetes, E, melhor, sem dor. ■

Fonte: *Revista Veja, edição 2394, 8 de outubro de 2014*

A Evolução no Monitoramento do Açúcar

Anos 30	Anos 60	Anos 80	Anos 2000
Exame de urina Utilizavam-se reagentes químicos que, em contato a urina, indicava a taxa de glicose no sangue.	**Glicosímetro com Reagentes** O primeiro teste sanguíneo era feito a partir das tiras reagentes.	**Glicosímetro com Metodologia Eletroquímica** A análise da glicemia no sague é feita por meio de reações eletroquímicas.	**Monitoramento Contínuo de Glicose** Dispensa o uso de sangue para medir a glicose. Assim como o novo aparelho, analise o fluido intersticial, que é o líquido encontrando entre as células e que contém glicose.
Inconveniente Para ser detectada na urina, a glicose precisa estar acima de 180 – um quadro bastante arriscado para os diabéticos.	**Inconveniente** Era necessária uma quantidade elevada de sangue do dedo (0,03mm) para obter glicose em quantidade suficiente.	**Inconveniente** As picadas no dedo continuam sendo necessárias, mesmo utilizando menos sangue – (0,001mm).	**Inconveniente** A máquina precisa ser calibrada com o sangue do paciente – ou seja, as picadas no dedo continuam necessárias.

Pesquisa Cria Células Produtoras de Insulina Contra DM1

Obtidas de células-tronco, elas foram eficazes em testes em roedores.

Uma nova técnica criada por cientistas da Universidade Harvard obteve células humanas produtoras de insulina em quantidade suficiente para serem, um dia, usadas em transplantes para tratar DM1.

Liderados por Doug Melton, cujos filhos têm a doença, os pesquisadores partiram de células-tronco embrionárias ou células-tronco de pluripotência induzida (que não requerem o uso de embriões) para obter células do pâncreas maduras e sensíveis à glicose, de modo a produzir a insulina necessária para o organismo.

Trabalhos anteriores já tinham conseguido fazer as chamadas células beta em laboratório, mas não com essa sensibilidade nem nos números necessários para uso em transplante, afirma a equipe em artigo na revista "Cell".

As células, no entanto, só foram testadas em roedores. Segundo Melton, experimentos em primatas não humanos estão em andamento. Ele espera realizar transplantes das células em humanos em poucos anos.

"Muitas pessoas acharam que isso não ia funcionar. Se tivéssemos mostrado que isso não era possível, teria desistido dessa abordagem completamente. Agora estou animado", disse ele.

Os transplantes de células do pâncreas de doadores mortos já são usados em pequena escala, mas requerem o uso de remédios contra o ataque do sistema imune.

No caso das células obtidas pela equipe de Harvard, isso também seria necessário, mas a idéia é inserir cerca de 150 milhões delas no corpo dos doentes envoltas em uma cápsula, protegidas do ataque do sistema imune. ■

Fonte: *Folha de São Paulo, saúde ciência, setembro de 2014.*

Pessoas com Maior Risco Cardíaco Subestimam Chance de Problema

Pesquisa com 6.544 pessoas comparou percepção pessoal de pacientes com avaliações médicas

Mais de 90% dos participantes com alta chance de sofrer um evento acreditavam ter baixo risco

A falta de consciência sobre o próprio risco de ter um problema cardíaco é comum, como mostra um estudo recente com 6.544 pacientes da unidade de check-up do Einstein, em São Paulo, publicado no "European Journal of Preventive Cardiology".

Na pesquisa, as pessoas preenchiam, antes de fazer os exames, um questionário respondendo se achavam que tinham risco cardiovascular alto, médio ou baixo.

Depois, todos passaram por teste ergométrico e de pressão, tiraram medidas de peso, altura e circunferência da cintura e fizeram exames laboratoriais, para medir colesterol, glicemia e outros indicadores de risco.

Com base nesses resultados, os pesquisadores usaram uma escala científica que calcula a probabilidade de uma pessoa sofrer eventos cardiovasculares ao longo da vida e classificaram os participantes entre os que tinham alto, baixo e médio risco.

DESCOMPASSO

Os médicos perceberam que havia um descompasso grande entre o que os números diziam e o que as pessoas percebiam. Entre os participantes com risco médio (entre 10% e 20%) de sofrer um problema cardíaco no futuro, 72% acreditavam ter baixa probabilidade de ter um evento do tipo. Entre os com alto risco (20% ou mais), 91% subestimavam sua condição.

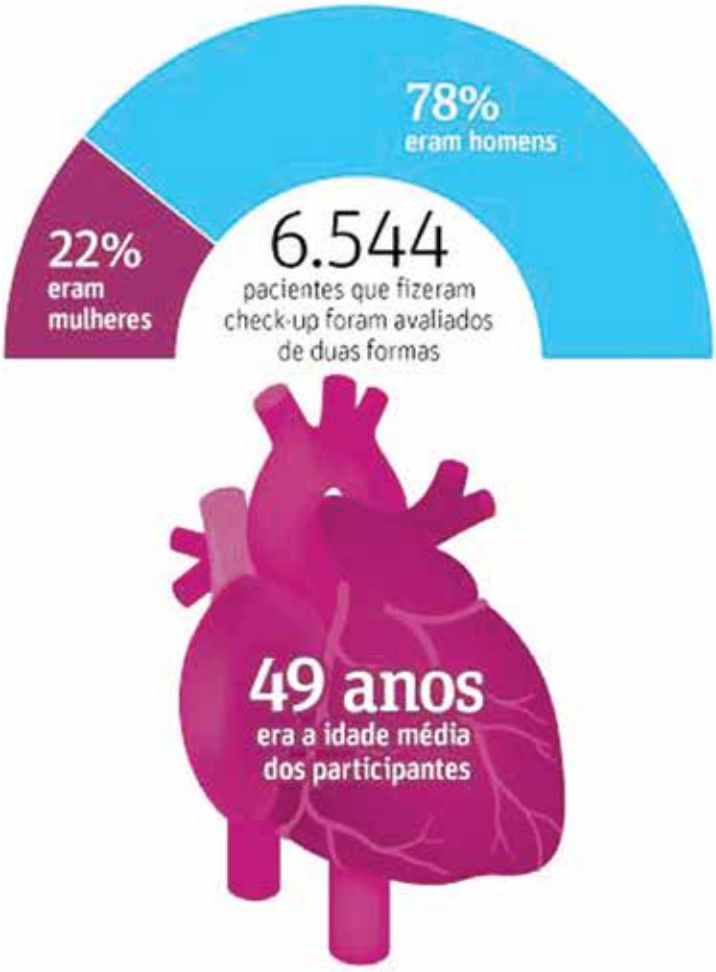
Esse tipo de trabalho busca entender por que grande parte das pessoas é tão resistente a seguir recomendações médicas para prevenção.

"Fatores de comportamento são 80% do risco cardíaco. Para se cuidar, a pessoa tem de saber se está em risco." Entre os pacientes do estudo, só 6,1% se viam como de alto risco cardíaco, mas a escala de risco a longo prazo colocava 49,3% nessa condição. ■

Fonte: *Folha de São Paulo, saúde ciência, setembro de 2014*

SEM NOÇÃO DO RISCO

Pesquisa avaliou percepção sobre a probabilidade de sofrer eventos cardiovasculares



1 AUTOAVALIAÇÃO

Todos preencheram um questionário onde deviam dizer se achavam que tinham risco ALTO, MÉDIO ou BAIXO de sofrerem problemas cardiovasculares nos próximos anos

2 ESCALA DE RISCO

Os participantes se submeteram a exames físicos e laboratoriais e foram classificados pelos médicos como tendo risco alto, médio ou baixo de sofrer eventos cardiovasculares nos próximos anos de acordo com escalas com base científica

O QUE ENTROU NA CONTA

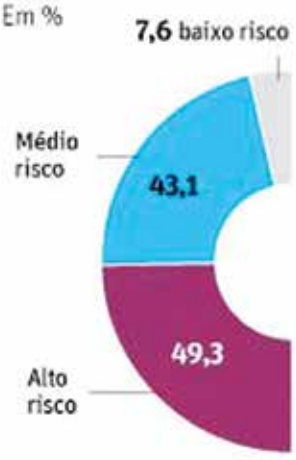
- Pressão arterial
- Níveis de colesterol
- Glicemia
- Creatinina (indicador de função renal)
- Proteína C-Reativa (indicador de inflamação)
- IMC (Índice de Massa Corporal, ou peso dividido pela altura ao quadrado)
- Circunferência da cintura
- Se é ou já foi fumante
- Se é diabético
- Resultados no teste ergométrico (esteira)

COMO AS PESSOAS SE AVALIARAM

Em %

COMO FOI A AVALIAÇÃO DOS MÉDICOS*

Em %



91%

dos pacientes considerados de alto risco pelos médicos se percebiam como de baixo ou médio risco

Pesquisa Liga Adoçantes a Risco Maior de Diabetes

Substâncias alteram flora intestinal de modo a favorecer intolerância à glicose

Segundo médicos e nutricionistas, no entanto, ainda não há motivo para evitar o consumo dos produtos

Um estudo publicado na revista "Nature" relaciona o uso de adoçantes com um maior risco de desenvolver intolerância à glicose, etapa considerada o primeiro estágio do Diabetes.

A conclusão é polêmica: em vez de combater, os adoçantes podem contribuir com a epidemia da doença.

A pesquisa envolveu testes em roedores e humanos.

Os animais foram divididos em grupos: parte tomou adoçante (sacarina, aspartame ou sucralose) e outra parte, água ou açúcar. Aqueles que ingeriram adoçante desenvolveram intolerância à glicose.

Para descobrir por que isso aconteceu, os pesquisadores estudaram os efeitos da sacarina na flora intestinal dos bichos. "Ao atravessar o estômago, essas substâncias encontram no intestino um imenso ecossistema de bactérias, que tem um papel importante na saúde e pode metabolizar coisas que o organismo não metaboliza", diz Segal.

"Não queremos dar nenhuma recomendação sobre o uso ou não dos adoçantes. Mas o consumo massivo dessas substâncias precisa ser debatido; não observamos efeito benéfico"

A hipótese dos pesquisadores se confirmou: os animais que ingeriram o adoçante tiveram alterações tanto na composição quanto na função da flora intestinal.

"Acreditamos que as substâncias induzam uma vantagem competitiva em certos tipos de bactéria e isso desequilibra o ecossistema. Outra possibilidade é que os adoçantes sejam tóxicos para alguns micro-organismos", diz Eran Elinav, também coordenador do estudo.

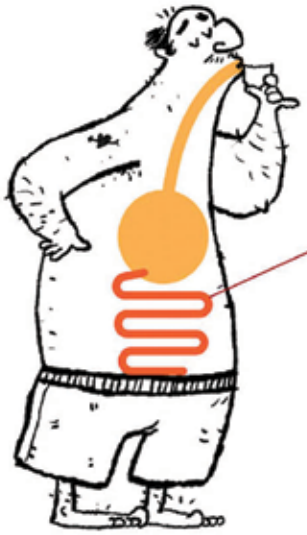
Em humanos, os estudos foram menos detalhados. Os pesquisadores analisaram os dados de consumo de adoçante e os indicadores de saúde de 381 voluntários não diabéticos que já participavam de uma pesquisa sobre nutrição. Em 172 deles, também fizeram avaliação da composição da flora intestinal.

Mais uma vez, foi encontrada a relação entre adoçantes e fatores ligados à síndrome metabólica, como sobrepeso, intolerância à glicose e alterações na microbiota.

Sete voluntários receberam, por sete dias, grandes doses de sacarina. Em quatro foram observados o aumento da intolerância à glicose e a alteração na flora intestinal. ■

Fonte: *Folha de São Paulo, saúde ciência, setembro de 2014.*

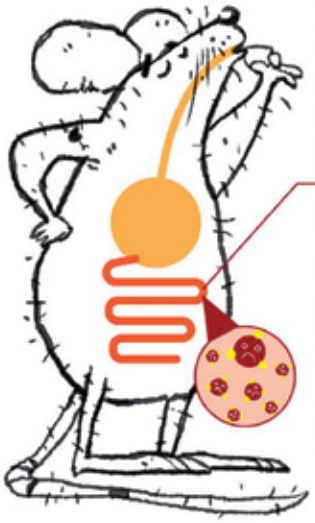
SEM AÇÚCAR
Como os adoçantes artificiais são metabolizados



1 O EFEITO NO ORGANISMO

> Após a ingestão, boa parte dos adoçantes artificiais não é digerida no estômago e vai direto para o intestino

> Como são consumidos em pequenas quantidades e só parte é digerida, não interferem nos níveis de glicemia e de insulina no sangue. Também pelo mesmo motivo, praticamente não têm calorias



2 A NOVIDADE DO ESTUDO

> Testes em ratos mostraram que a sacarina, apesar de não ser digerida, altera a composição da flora intestinal, aumentando quantidade de algumas bactérias

> Essa alteração leva a distúrbios metabólicos que causam o desenvolvimento de intolerância à glicose –quando o organismo não produz insulina em quantia suficiente–, considerado o primeiro estágio do diabetes

Ilustração William Mur

3 CRÍTICA DE ESPECIALISTAS
O estudo faz vários testes em ratos, mas poucos em humanos. Os resultados não são suficientes para rever o uso dos adoçantes

ADOÇANTES ESTUDADOS

	Aspartame	Sacarina	Sucralose
Valor calórico	4 calorias/grama	Zero caloria	Zero caloria
	Ácido aspártico, fenilalanina e metanol	Ácido sufamoil-benzoico	Obtido a partir do açúcar, que passa por um processo químico
Poder adoçante	200 vezes maior do que o açúcar	300 vezes maior do que o açúcar	600 vezes maior do que o açúcar
Características	É um dos tipos mais	Tem gosto amargo.	Tem pouco sabor

TRESIBA™
INSULINA DE AÇÃO
ULTRALONGA
em dose única diária[1,2]

REDUZ A HbA$_{1c}$ COM CONTROLE

- **Sucesso na redução da HbA$_{1c}$**[3,4]
- **Menor risco de hipoglicemia noturna *vs.* glargina**[3,4]
- **Flexibilidade no horário de administração da dose diária, quando necessário**[1]
  ...administrada em dose única.

Referências bibliográficas: 1. Bula do produto. **2.** Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund P-O, Ribel U. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. Pharmaceutical Research. 2012;29(8):2104-2114. **3.** Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, Endahl L, Mathieu C. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). Diabetes Care. 2012;35(12):2464-2471. **4.** Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, Renard E, Russell-Jones D, Philotheou A, Ocampo Francisco AM, Pei H, Bode B. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet. 2012;379(9825):1489-1497.

Tresiba™ – insulina degludeca. Solução injetável de insulina degludeca 100 U/mL em sistema de aplicação preenchido com 3 mL. Indicação: tratamento de diabetes mellitus. Uso adulto. Contraindicações: hipersensibilidade à insulina degludeca ou excipientes. Contraindicado para menores de 18 anos. Advertências e Precauções: hipoglicemia pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta. Hiperglicemia e cetoacidose diabética podem ocorrer com dosagens inadequadas ou com a descontinuação. A transferência para outro tipo ou marca de insulina pode levar a alteração de dosagem. Tiazolidinedionas devem ser descontinuadas se ocorrer piora de sintomas cardíacos. Pode causar piora temporária da retinopatia diabética. Pacientes devem ser instruídos a verificar rótulo e tipo de insulina antes de cada injeção. Pode ocorrer formação de anticorpos anti-insulina, nestes casos há necessidade de ajuste de dose. Há limitada experiência clínica durante a gravidez e lactação, nestes casos recomenda-se o monitoramento e controle intensificado da glicemia. Categoria de risco na gravidez: C. A habilidade do paciente em concentrar-se e reagir pode ser prejudicada como resultado da hipoglicemia. Interações: antidiabéticos orais, agonista do receptor do GLP-1, inibidor da monoaminooxidase (IMAO), beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), salicilatos, esteróides anabólicos e sulfonamidas, contraceptivos orais, tiazidas, glicocorticoides, hormônios da tireoide, simpatomiméticos, hormônios de crescimento e danazol, octreotida, lanreotida e álcool. Reações adversas: hipoglicemia, reações no local de administração, edema periférico, lipodistrofia, hipersensibilidade e urticária. Posologia: A dose inicial para a diabetes mellitus tipo 2 é de 10 U seguido por ajustes individuais de dose. Para a diabetes mellitus tipo 1 deve ser usado uma vez ao dia, associado à insulina prandial com subsequentes ajustes individuais da dose. Administração subcutânea uma vez ao dia a qualquer horário. **A persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Registro MS: 1.1766.0029. Para informações completas, vide bula do medicamento.**

Este medicamento não deve ser utilizado em caso de hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um de seus excipientes. O álcool pode intensificar ou diminuir o efeito hipoglicêmico da insulina.

mudando o diabetes®

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos
Material de uso exclusivo do representante

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Av. Francisco Matarazzo, 1.500 - 13º andar - Ed. New York - Água Branca - São Paulo/SP - CEP 05001-100
® Marca Registrada Novo Nordisk A/S - Novo Nordisk Farmaceutica do Brasil Ltda.
www.novonordisk.com.br - Disk Novo Nordisk© 0800144488 JUNHO/2014 TRE-004-06/2014

novo nordisk®

TRESIBA™
insulina degludeca

Estudo da Etiologia das Úlceras em Pés Diabéticos em Idosos do Município de Fernandópolis - SP

Autores: *SOARES, Lilian Maria; BARREIROS, Gustavo; LUPO, Gabriela; DIAS, Elis; BARBOSA, Danielle; LIMA, Damiana; LOPES, Kênia.*

Introdução: A hiperglicemia sustentada ao longo do tempo determina uma série de alterações estruturais e bioquímicas em órgãos-alvo, especialmente em olhos, rins, coração, artérias e nervos periféricos. A duração e a magnitude da hiperglicemia são determinantes da velocidade de progressão da doença micro e macrovascular. Portadores de Diabetes apresentam uma probabilidade em 25% de evoluir com úlcera de pé e perna, levando a uma amputação de membro inferior a cada 30 segundos no mundo, aumentando a morbimortalidade nesses pacientes. Dessa forma, a úlcera do pé diabético representa um verdadeiro problema médico, social e econômico em todo o mundo. **Objetivos:** O presente trabalho tem por finalidade elucidar sobre o principal fator de risco para o pé diabético e sua co-morbidade. **Metodologia:** O trabalho foi realizado no ambulatório de endocrinologia da Universidade Camilo Castelo Branco - UNICASTELO, campus de Fernandópolis - SP. Foram avaliados 20 pacientes portadores de úlceras em pernas e pés, de forma aleatória, correlacionando-se os seguintes itens: idade em anos, duração do Diabetes em anos, hemoglobina glicada, tamanho das úlceras iniciais, localização das úlceras, hipertensão arterial e doença cardiovascular. **Resultados:** Obteve-se que os 20 pacientes, de 61 a 78 anos, 9 mulheres e 11 homens, que possuíam lesões neuropáticas e vasculares em pés e pernas, dentre os fatores de risco, 20 possuiam DM, 11 HAS e 3 com doença cardiovascular. A hemoglobina glicada ficou na faixa de 8,36 a 10,66. Quando se dividiu os pacientes em dois grupos aleatórios, pelo teste T, não houve diferença estatística entre os mesmos, revelando um $p < 0,05$. Portanto, dentre todos os itens avaliados no estudo, apenas a hiperglicemia mostrou-se relevante ao surgimento do pé diabético. **Conclusões:** Conclui-se com esses dados que a hiperglicemia é o principal fator causador de úlceras em pés diabéticos e amputações não traumáticas, fortalecendo sua prevenção secundária neste foco, com a intervenção medicamentosa e mudanças no estilo de vida desses pacientes para o controle dos níveis glicêmicos. ■

Atenção Programada ao Diabetes na Atenção Primária de Saúde

Autores: *GIL, José Carlos Iramendi; CAMINHA, Diego; CARVALHO, Neuma Barreto.*

Introdução: O atendimento do portador de DM2 na APS (ESF) exige mas que uma simples consulta com o médico, sendo necessário implantar um programa de educação permanente atingindo metas de controle glicêmico e prevenção de complicações do Diabetes. **Objetivo:** Avaliar o acompanhamento de um grupo de diabético em uma unidade de saúde do município de Eusébio, Ceará, no período de 2008 a 2014, aplicando educação permanente. **Metodologia:** De 89 diabéticos cadastrados na unidade de saúde, foram selecionados 45 diabéticos com diagnostico realizado antes de 2009 e que tiveram retornos durante o período 2008 à 2014: participaram em grupos de educação, consultas individuais e realizaram exames de rotina pelo menos 2 vezes ao ano; foi avaliada a HbA1c no inicio do período e no final e as mudanças de estilo de vida refletido na aparição de complicações. **Resultados:** Foi estudada uma população de diabéticos (n= 45) sendo 33 mulheres e 12 homens, idade media 62 anos, IMC media 29,4. Todos eles apresentavam dislipedemia. As mulheres apresentaram no inicio do período uma HbA1c 7,3±1,9 e no final 8,2±1,8; os homens a HbA1c no início foi 7,9±1,7 e no final 7,9±1,7. Avaliando a população total, a HbA1c<6,5% no início foi 28,9% e no final 11,1%; HbA1c entre 6,5 e 7,5% no início foi 35,6% e no final 42,2%; HbA1c > 7,5% no início foi 35,6% e no final 46,7%. Da população diabética 73% não apresentaram complicações no período de estudo; de 12 diabéticos, 3 apresentaram AVC, 2 evoluíram para nefropatia e 1 para retinopatia; 5 apresentaram hipoglicemias severas que tiveram que consultar na emergência do hospital municipal. No inicio do período somete 2 diabéticas encontrava-se em uso de insulina, nenhum deles estavam em uso de metformina. No final do período todos eles estavam em uso de metformina; a glibencalmida foi substituída por glicazida e em aqueles que apresentavam HbA1c>8% foi iniciado a insulinização. No final do período 53,3% dos diabéticos tipo 2 estavam em uso de insulina. A maioria teve pelo menos uma consulta com nutricionista; baixa adesão à atividade física. Os diabéticos em uso de insulina foram treinados na automonitorização da glicemia. **Conclusões:** Apesar que os

valores da HbA1c no final do período não foram significativos como variável para controle glicêmico, mas no final do período tinham melhor informação sobre sua doença, estavam atentos a aparições de complicações. O tratamento farmacológico ao portador de Diabetes é a ponta do iceberg sendo fundamental a educação permanente ao diabético, levando a uma melhora na qualidade de vida. ■

Influência do Jejum em Diferentes Períodos (3, 6, 9 e 12 horas) na Glicemia e Concentração Sérica de Insulina em Ratos Wistar - Um Estudo Piloto

Autores: *Maciel, Roberto Marinho; DANESI, Cristiane C.; KANTORSKI, Karla Z.; DUARTE, Marta M.M.F.*

Introdução: O jejum ou restrição temporária de alimentos, frequentemente é utilizado na preparação de animais indicados em procedimentos cirúrgicos ou laboratoriais. Devido à facilidade de manejo, o uso de roedores é comum na pesquisa científica. Contudo, o acelerado metabolismo desses animais pode influenciar nos resultados obtidos. **Objetivos:** O presente trabalho teve por objetivos a avaliação da glicemia e da concentração sérica da insulina, em ratos wistar machos, após diferentes períodos de restrição alimentar: 3, 6, 9 e12 horas. **Metodologia:** Foram utilizados 25 ratos wistar, machos, pesando entre 300 e 450 g. Os animais provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) foram mantidos em estante ventilada, com temperatura constante de 23 ± 1ºC, com 12 horas de luz e escuro. Alojados em gaiolas plásticas, com cinco ratos cada, esses animais tinham livre acesso à água e ração peletizada. Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética Animal da UFSM, em 05/09/2013, sob o número 027/2013, de acordo com as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). Após um período de adaptação de 15 dias, foi iniciado o experimento. Os animais foram distribuídos em cinco tratamentos, com cinco ratos cada: G1(controle), G2 (jejum de 3 horas), G3 (jejum de 6 horas), G4 (jejum de 9 horas) e G5 (jejum de 12 horas). A concentração de glicose no sangue foi avaliada com glucômetro digital (Accu-Chek Active – Roche), a partir de sangue coletado na veia caudal, já a insulina foi avaliada no soro proveniente de sangue coletado no coração. (Radioimunoensaio- Kit Coat-A--Count-DPC, USA). A análise estatística foi realizada por análise de variância de uma via (ANOVA), teste de Tukey-Kramer. **Resultados:** A glicemia média (mg/dL) nos grupos em jejum: G2 (109,0), G3 (111,8), G4 (111,6) e G5 (100,4) foi menor que no grupo controle (135,0) ($P<0,001$), contudo, na comparação entre os grupos em jejum, a concentração de glicose sanguínea não apresentou diferença significativa. A concentração sérica de insulina (μUI/mL), em relação ao controle (16,6), diminuiu inversamente ao aumento do período de restrição alimentar: G2 (13,8), G3 (10,6), G4 (5,9) e G5 (3,8) ($P<0,001$). **Conclusão:** O jejum diminui a concentração de glicose no sangue. Contudo, não existe significância estatística entre os diferentes intervalos de restrição alimentar, apenas em relação ao controle. A concentração sérica de insulina acompanha, de forma inversa, ao aumento do intervalo de restrição alimentar. ■

Grupo de Educação em Saúde para Pacientes Diabéticos Utilizando a Ferramenta Mapa de Conversação

Autores: *CARVALHO, Renata Cristina C.; GUIMARÃES, Camila Ferreira; SANDRIN, Annae Lui; BOTTA, Ana Caroline; SOUZA, Solange Maria X.; MAGNA, Joceli Mara; FIGUEIREDO, Lúcia da Rocha U.; TORQUATO, Maria Teresa G.;*

Introdução: O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica prevalente na população brasileira e requer cuidado contínuo, educação permanente e suporte para prevenção e redução do risco de complicações. Nesse contexto atuam as profissionais do Programa de Aprimoramento Multiprofissional em Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus (PAMHADM) que utilizam como umas das formas de intervenção a ferramenta Mapas de Conversação, que são materiais lúdicos de abordagem interativa, capaz de promover a construção do conhecimento sobre o DM. Estes foram confeccionados pela Health Interactions Inc, validados pela Federação Internacional de Diabetes e distribuídos mediante treinamento prévio pelo laboratório farmacêutico Lilly. **Objetivo:** Divulgar o trabalho desenvolvido no grupo de educação em saúde utilizando os Mapas de conversação. **Metodologia:** O trabalho desenvolvido no Núcleo de Gestão Assistencial de Ribeirão Preto/SP iniciou-se a partir de

encaminhamentos médicos para as aprimorandas que, após triagens, direcionavam ao atendimento em grupo ou individual. Os grupos foram divididos em dois, sendo compostos por três e sete participantes idosos. Os encontros aconteceram de Fevereiro a Maio/2014, foram semanais, com duração de até uma hora e meia, sob a condução de facilitadoras sendo duas nutricionistas, duas psicólogas e uma terapeuta ocupacional. Para as sessões, os Mapas 1 "Como o corpo e o DM funcionam" e 2 "Alimentação Saudável e Atividade Física" eram expostos sobre uma mesa, rodeada pelos participantes e pelo facilitador da área da saúde que guiava as sessões. Os Mapas são compostos por Guia do Facilitador e cartões de conversações que promovem discussões de fatos e crenças relacionados ao DM. **Resultados:** A abordagem em grupos dos Mapas de Conversação possibilitou maior conhecimento e troca de experiências pelos participantes, por agregar pessoas em condição de saúde e dificuldades semelhantes; interação entre pacientes e profissionais de saúde, que pode interferir positivamente na adesão ao tratamento; e tornou-se ainda, a eles, em uma rede de apoio social. Porém, houve dificuldade de adesão ao grupo, devido ao horário dos encontros ter sido à tarde, em um centro de saúde especializado e pelo público alvo idoso, alegando dificuldades de locomoção. **Conclusão:** Observou-se melhor compreensão dos participantes sobre a própria condição do DM e sobre alimentação saudável. Portanto, torna-se de grande importância a implementação e continuidade de mais grupos que utilizem esta ferramenta como prevenção e promoção de saúde. ■

Avaliação da Qualidade de Vida de Doentes Renais Crônicos Submetidos à Hemodiálise

Autores: *RIBEIRO, Bruna Taynara S.; FONSECA, Cristiane Costa; OLIVEIRA, Luís Henrique S.; SILVA, Fernanda P.L.; SILVA, José Raimundo;*

Introdução: A doença renal crônica caracteriza-se por lesão nos rins onde há dano progressivo e irreversível da função renal, sendo considerada como um problema mundial de saúde pública. Entre as principais causas estão a hipertensão arterial e o Diabetes Mellitus. A hemodiálise é o tratamento de primeira escolha no estágio terminal da doença. Além das disfunções físicas provocadas pela natureza progressiva da doença, a utilização excessiva de medicamentos, a dependência de uma máquina, as limitações sociais impostas pela doença, a idade, a presença de co-morbidades e tratamento comprometem a qualidade de vida do doente. **Objetivo:** Avaliar a qualidade de vida de pacientes renais crônicos submetidos à hemodiálise. **Metodologia:** Estudo com abordagem quantitativa do tipo transversal, realizada em dez pacientes por meio da aplicação do questionário de qualidade de vida específico para doença renal - Kidney Disease and Quality-of-Life Short-Form- (KDQOL - SF 1.3), que foi traduzido, adaptado e validado no Brasil por Duarte (2003). O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro Universitário de Itajubá - FEPI, sob protocolo número 648.575. **Resultados:** A amostra foi composta por sete homens e três mulheres, com média de idade de 69,9 ± 14,43 anos, em tratamento hemodialítico há pelo menos um ano. Todos os pacientes apresentaram pelo menos uma co-morbidade, sendo a hipertensão arterial a mais frequente (nove pacientes), e associada ao Diabetes Mellitus em cinco pacientes. Com relação aos escores médios do questionário, as maiores pontuações foram obtidas para as dimensões relacionadas a "qualidade da interação social" (88,0 ± 17,72) e " função cognitiva" (87,33 ± 11,95), sendo as mais baixas para "funcionamento físico" (23,50 ± 18,57) e " papel profissional" (35,0 ± 33,75). Na avaliação da saúde atual comparada há um ano, 50% consideraram sua saúde "aproximadamente igual a um ano atrás". Na avaliação qualitativa da saúde geral (escala de zero a dez), 50% dos pacientes avaliaram sua saúde geral como "a melhor possível" e 50% como "meio termo entre pior e melhor". **Conclusão:** A doença renal crônica interferiu negativamente na qualidade de vida dos pacientes avaliados. Sendo assim, investir em pesquisas que determinem os indicadores de qualidade de vida nesta população são de grande relevância e permitem a busca de intervenções que visem atenuar fatores de risco para a morbidade e mortalidade destes pacientes. ■

Fatores de Risco Prevalentes para Doenças Cardiovasculares em Adolescentes com Diabetes Mellitus Tipo 1

Autores: *SILVA, Andréa Cristina O.; MARTINS, Daniella S.P.; SILVA, Erika Maria F.C.; BATISTA, Rosângela F.L.; RODRIGUES, Lívia dos Santos, LIMA, Regina Aparecida G.;*

Introdução: As pessoas com Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) apresentam maior morbimortalidade por doença cardiovascular, e quando chegam na vida adulta em torno de 25% morrem de doença arterial coronariana (DAC) comparado com 6% da população não-diabética. A atuação dos profissionais de saúde estimulando o adolescente e sua família em manter um bom controle glicêmico mais precoce contribui para a redução de eventos cardiovasculares em adolescentes com DM1 e história familiar positiva para Diabetes Mellitus Tipo 2. **Objetivo:** Identificar os fatores de risco prevalentes em adolescentes com DM1. **Metodologia:** Estudo transversal, descritivo realizado de março a outubro de 2013 no Centro de Saúde da Liberdade local onde funciona o Programa de Educação em Diabetes referência para DM1 do Município de São Luís-Maranhão. Os dados foram coletados por meio de entrevista e de consulta em prontuário. Adotou-se o limite cronológico da adolescência entre 10 e 19 anos como preconizado pela Organização Mundial da Saúde. Foram abordadas as variáveis: idade, sexo, atividade física, níveis pressóricos e glicêmicos, índice de massa corporal e perfil lipídico. **Resultados:** Foram entrevistados 83 adolescentes participantes do Programa de Educação em Diabetes, sendo 50,6% do sexo masculino e 49,4% do sexo feminino. Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular 48,2% apresentam antecedentes familiares para Diabetes Mellitus Tipo 2; 50,6% não praticam atividade física regularmente; 37,3% apresentaram níveis de glicemia em jejum acima do índice glicêmico de 130mg/dl e 51,8% com glicemia pós-prandial também aumentada. Na série lipídica 33,7% apresentaram colesterol total superior ou igual a 170mg/dl e 31, 3% com triglicérides acima de 130mg/dl. O índice de massa corporal e os valores pressóricos não constituíram fator de risco importante para essa população. **Conclusão:** É de responsabilidade da equipe de educação em Diabetes implementar intervenções de educação em saúde para os adolescentes com DM1 buscando o gerenciamento do auto cuidado no que diz respeito ao melhor controle glicêmico desde o início da doença, acrescido de vigilância e tratamento rígido dos fatores de riscos clássicos para as doenças cardiovasculares, principalmente aqueles que tem história familiar de Diabetes Mellitus Tipo 2. ■

A Ação da Lixisenatida Sobre o Esvaziamento Gástrico e Seu Impacto Sobre a Glicemia

Autor(a): *Dra. Rosângela Rea (Professora e Coordenadora da Unidade de Diabetes do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da UFPR - SEMPR)*

Matéria: Tradicionalmente o controle glicêmico era atribuído à deficiência de insulina e à resistência insulínica, porém novos estudos e novos medicamentos atraíram a atenção para a ação incretínica, o glucagon, a disfunção de neurotransmissores no SNC e o aumento da reabsorção renal de glicose. Dentro do arsenal terapêutico mais recente para o tratamento da hiperglicemia pós-prandial, os agonistas do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) destacam-se por apresentar mecanismo de ação direcionado ao sistema das incretinas e, portanto, não envolvem o desenvolvimento de hipoglicemia e produzem uma redução discreta no peso corporal dos pacientes. [1] Além disso, seu efeito no retardo o esvaziamento gástrico parece ser mais importante que suas propriedades insulinotrópicas. [2]

Estudos têm demonstrado que a velocidade do esvaziamento gástrico faz parte de uma complexa interação neural e hormonal, sendo retardada, inclusive em indivíduos normais, quando ocorre a ingesta de líquidos ricos em glicose ou caloria. Desta forma, variações na velocidade do esvaziamento gástrico determinariam uma taxa constante de absorção energética da ordem de 2 a 3 kcal/minuto. Neste contexto, o esvaziamento gástrico seria um fator fundamental na homeostase da glicose, tanto em indivíduos normais como em portadores de diabetes mellitus (DM), sendo responsável por 34% da variância no pico de glicemia depois de uma sobrecarga oral de glicose[3]. Alterações na glicemia pós-prandial seriam então dependentes da taxa na qual o carboidrato entra no intestino delgado, da taxa de digestão e absorção intestinal de glicose e da taxa de metabolismo induzida pela insulina[4].

Diversos estudos têm demonstrado que a glicemia pós-prandial é um melhor preditor da morbi-mortalidade cardiovascular em portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) do que a hemoglobina glicada A1c (HbA1c) e a glicemia de jejum. [5-9] Além disso, a hiperglicemia pós-prandial como componente da glicemia total parece ser mais relevante no controle do Diabetes, por ser considerada um fenômeno frequente mesmo quando o controle metabólico é relativamente adequado. [10] Um estudo em 3.284 pacientes com DM2 observou que 84% dos pacientes avaliados apresentavam algum grau de hiperglicemia pós-prandial, [11] reforçando o conceito de que a hiperglicemia pós-prandial deve ser controlada precocemente e com agentes que proporcionem eficácia, sem comprometimento da segurança ou maior risco de hipoglicemia ou ganho de peso.

As diferenças conhecidas entre os agonistas de GLP-1 estão relacionadas à sua estrutura e posologia e duração de ação. Assim, os agonistas do receptor de GLP-1 de ação prolongada, como a liraglutida,albiglutida, dulaglutida e exenatida de liberação prolongada resultam em elevação contínua nos níveis do peptídeo, indicando melhor controle da glicemia de jejum, e parecem não ter efeito significativo sobre o esvaziamento gástrico a longo prazo devido ao fenômeno de taquifilaxia. Além disso, é descrito que esses agonistas do receptor GLP-1 exercem seus efeitos por meio de estimulação da secreção da insulina e redução nos níveis de glucagon sem, portanto, manifestar uma ação preferencial na hiperglicemia pós-prandial. [12,13]

Por outro lado, os agonistas do receptor de GLP-1 de curta ação como a lixisenatida, por exemplo, resultam em ativação intermitente do receptor, permitindo aumento rápido dos níveis plasmáticos do peptídeo com importante retardo do esvaziamento gástrico e consequente diminuição da excursão glicêmica e hiperglicemia pós-prandial. [13] Da mesma forma, a redução nas concentrações de insulina é decorrente do retardo do esvaziamento gástrico e, além disso, esses agentes parecem proporcionar concomitantemente redução dos níveis de lipídeos e triglicérides no período pós-prandial Assim, essas características dos agonistas de GLP-1 de curta ação parecem ser uma opção importante para pacientes com diabetes

onde a redução dos níveis da hiperglicemia pós-prandial, bem como das excursões pós-prandiais, demonstram ser um requisito fundamental para o controle metabólico.

Considerando que diversos estudos têm mostrado a persistência da hiperglicemia pós-prandial mesmo após tratamento ótimo com insulina [14], ou ainda em um cenário mais crítico, onde pelo menos 50% dos pacientes insulinizados não conseguiram atingir a meta para HbA1c apesar do controle da glicemia de jejum (dados publicados no congresso Paulista de Clinica Médica por Tambascia M e Eliaschewitz F), a utilização de agentes com o perfil como o da lixisenatida contribuirá para a redução da hiperglicemia pós-prandial, [15] e poderá também permitir a médio e longo prazo a redução da dose de insulina basal, objetivando menor risco de hipoglicemia e impacto no ganho de peso.

Conclusão

Agonistas do receptor de GLP-1 têm uma ampla gama de indicações, quer em combinação com outros agentes antidiabéticos orais ou quer em esquemas de insulina basal. Dentre estes, os agonistas de curta ação como a lixisenatida promovem um importante retardo do esvaziamento gástrico e consequente redução na glicemia pós-prandial, estando potencialmente indicados para associação com insulina basal.

Conflictos de interesse: Investigadora para Sanofi, Novo Nordisk, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Amylin, speaker para Sanofi, Novo Nordisk, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca e Merck Sharp& Dohme.

Referências:

Meier, J. J. *et al.* Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes. *J*. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88, 2719–2725.

Horowitz M, Rayner CK, Jones KL. Mechanisms and Clinical Efficacy of Lixisenatide for the Management of Type 2 Diabetes Adv Ther (2013):1-21

Horowitz, M., Edelbrock, MAL, Wishart JM et al. Relationship between oral glucose

tolerance and gastric emptying in normal healthy subjects. Diabetologia 1993;

36:857-862.

Tambascia MA, Malerbi DAC, Eliaschewitz FG.Influência do esvaziamento gástrico

sobre o controle daglicemia pós-prandial: fisiologia e implicações terapêuticas.

Einstein. 2014;12(2):251-3

Rodriguez BL, Sharpp DS, Lau N et al. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality. Honolulu Heart Program. Diabetes Care 1999; 22: 1262–1265.

Vegt F de, Dekker JM, Ruhe HG et al. Hyperglycemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. Diabetologia 1999; 42: 926–931

DECODE Study Group .Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of the fasting and the 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med 2001; 161: 397- 404

Hanefeld M, Fischer S, Julius U et al. The DIS Group. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. Diabetologia 1996; 39: 1577–1583.

Qiao Q, de Vegt F, Nijpels G et al. 2h-BG is a better predictor for all-cause mortality than either HbA1c or FPG. Diabetes Research and Clinical Practice, 2000; 17th International Diabetes Federation Abstract Book, Mexico City S129 (Abstract)

Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma increments to overall diurnal hyperglycaemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c. Diabetes Care 2003;26:881–5.

Bonora E, Corrao G, Bagnardi V, et al. Prevalence and correlates of postprandial hyperglycaemia in a large sample of patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2006 May;49(5):846-54.

Hermansen K, Mortensen LS. Body weight changes associated with antihyperglycaemic agents in type 2 diabetes mellitus. Drug Saf. 2007;30:1127–42.

Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol*. advance online publication 4 September 2012;

Woerle HJ, Neumann C, Zschau S et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels. Diabetes Res Clin Pract 2007;78:280-85;

Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2011;154:103-112.

Terapia Combinada de Insulina e GLP-1 no DM2

Autor: *Dr. Gustavo Caldas (Professor Social. Endoc. No Hospital Agamenon Magalhães - PE)*

O controle glicêmico expresso por meio da hemoglobina glicada (HbA1c) nem sempre é alcançado apesar da diversa gama de medicamentos disponíveis, incluindo a insulinoterapia em suas diferentes modalidades de ação, número de doses e/ou unidades ao dia.

O percentual de pacientes com DM2, insulinizados, que atinge a meta da HbA1c < 7% é observada em apenas 50 a 60% dos pacientes em diferentes estudos [1,2] sendo este percentual também descrito em estudos nacionais. [3]

A hemoglobina glicada é, na verdade, um reflexo da hiperglicemia basal (HGB) e da hiperglicemia pós-prandial (HGPP), de modo que o impacto de cada uma dessas variáveis deve ser considerado ao se instituir o tratamento, com o objetivo de obter mais rapidamente e de forma mais consistente o controle metabólico nesses pacientes, sem aumento no risco de efeitos indesejados.

Análises realizadas em populações de pacientes diabéticos tratados com modificação do estilo de vida ou antidiabéticos orais para esclarecer o impacto da HGB e da HGPP demonstraram maior impacto da HGPP naqueles com níveis de HbA1c próximos da meta (HbA1c < 8,4%), enquanto que entre os pacientes com níveis mais elevados de HbA1c (HbA1c >9,3%), a glicemia de jejum (GJ) exerceu um papel mais relevante. [4]

Desse modo, essas análises preliminares do impacto da HGB e da HGPP reforçam o conceito de que a hiperglicemia pós-prandial é uma alteração inicial no Diabetes melito tipo 2 com subsequente elevação da glicemia de jejum, decorrente da resposta insuficiente do pâncreas. [5]

Por outro lado, a análise sistemática de seis estudos, em pacientes diabéticos que precisaram da intensificação do tratamento antidiabético, com o uso da insulina, mostrou que a contribuição da glicemia de jejum era maior no basal (76–80%), porém após a intensificação do tratamento com insulina, a contribuição da GJ teve impacto menor (cerca de 34%), cabendo à HGPP um papel mais expressivo na falta de controle da HbA1c.[6] Desse modo, quando a utilização de insulina em conjunto com antidiabéticos orais ou como terapia única não resultam em controle glicêmico adequado, outras alternativas de tratamento que visam melhor controle da HGPP devem ser empregadas para otimizar a resposta da hemoglobina glicada.

Neste sentido, uma nova abordagem utilizando agonistas do receptor de GLP-1 de curta ação, como a lixisenatida tem demonstrado resultados consistentes em termos de melhora do percentual de pacientes que atingem a meta da HbA1c, com um melhor controle da HGPP, quer em pacientes diabéticos tratados com dose estável de insulina basal, não adequadamente controlados [7] quer em pacientes diabéticos não controlados com antidiabéticos orais para os quais a terapia com insulina foi recentemente iniciada. [8]

Em ambas as condições de tratamento prévio, o uso do agonista de lixisenatida, mostrou ser uma alternativa no controle da HGPP, além de possivelmente levar à redução na dose basal de insulina. Outra observação importante com esse novo antidiabético refere-se ao menor risco de hipoglicemia, visto que sua ação principal não envolve a secreção de insulina, mas sim o retardo no esvaziamento gástrico, e ausência de ganho de peso, efeitos colaterais indesejados, frequentemente observados com a utilização de doses crescentes de insulina basal, ou insulina pré-prandial, e que está também relacionada ao uso de alguns antidiabéticos orais. [7]

A perspectiva de tratamento com a utilização desses novos agentes para pacientes diabéticos com controle glicêmico inadequado apesar da utilização de diferentes medicamentos parece ser mais promissora, uma vez que a falta de controle deve ser um reflexo do não controle da HGPP e não apenas da dificuldade de controle da HGB. Os estudos realizados com esses agentes confirmam o efeito amplamente benéfico em termos de controle da HGPP e assim, quando combinados com outros antidiabéticos orais ou mesmo insulina permitem que uma proporção maior de pacientes atinja a meta preconizada da HbA1c < 7%.

Referências:

Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes.Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2009;52: 17–30

Riddle MC. Timely initiation of basal insulin. Am J Med 2004;116(Suppl. 3A):3S–9S).

Tambascia M, Eliaschewitz FG. A insulinoterapia basal é insuficiente em proporção significativa de pacientes com diabetes tipo 2 que falharam aos agentes orais. Poster apresentado no Congresso Brasileiro de Clínica Médica, 2014. São Paulo.

Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). Diabetes Care 2003;26:881–885.

Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. Diabetes Care 2007;30:263–269.

Riddle M, Umpierrez G, DiGenio A, Zhou R, Rosenstock J. Contributions of basal and postprandial hyperglycemia over a wide range of A1C levels before and after treatment intensification in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011 Dec;34(12):2508-14.

Riddle MC, Aronson R, Home P, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). Diabetes Care. 2013 Sep;36(9):2489-96.

Riddle MC, Forst T, Aronson R,et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1). Diabetes Care. 2013 Sep;36(9):2497-503.

Normas de Publicação

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

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

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

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

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

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

1. Editorial

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

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

2. Artigos originais

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

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

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

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

Bibliografia: É aconselhável no máximo 50 referências bibliográficas.

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

3. Revisão

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

4. Atualização ou divulgação

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

5. Relato ou estudo de caso

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

6. Comunicação breve

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

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

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

Bibliografia: São aconselháveis no máximo 15 referências bibliográficas.

7. Resumos

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

8. Correspondência

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

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

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

Preparação do original

1. Normas gerais

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

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

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

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

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

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

2. Página de apresentação

A primeira página do artigo apresentará as seguintes informações:

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

3. Autoria

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

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

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

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

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

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

O conteúdo do resumo deve conter as seguintes informações:

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

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

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

5. Agradecimentos

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

6. Referências

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

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

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

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

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

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

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

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

Calendário de eventos 2014/2015

2014

Novembro

XII Seminário de Atualização em Diabetes e Síndrome Metabólica do Distrito Federal
Local: Brasília / DF
Data: 20 a 21 de Novembro
E-mail: sbdbrasilia@gmail.com
Informações: www.endocrino.org.br

2015

Fevereiro

EASD Diabetes Technology
Local: Düsseldorf, Alemanha
Data: 11 a 12 de Fevereiro
Informações: www.easd.org

Abril

2nd Asia Pacific Congress on Controversis to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertennsion
Local: Shanghai, China
Data: 16 a 19 Abril
Informações: http://codhy.com/AP
E-mail: codhyAP@codhy.com

Maio

22nd European Congress on Obesity (EASO) - ECO2015
Local: Praga, Republica Checa
Data: 6 a 9 de Maio
Informações: ww.easo.org/eco2015

Junho

75th Scientific Sessions American Diabetes Association (ADA) 2015
Local: Boston, Massachusetts.
Data: 05 à 09 de Junho
Informações: www.Diabetes.org
E-mail: news@Diabetes.org

Julho

20º Congresso Brasileiro Multidisciplinar em Diabetes
Local: São Paulo, SP
Data: 23 a 26 de Julho
Informações:
www.anad.org.br
E-mail: anad@anad.org.br

Setembro

51st EASD Annual Meeting
Local: Stockholm, Sweden,
Data: 14 a 18 Setembro
Informações: www.easd.org
E-mail: easd2015@meetagain.se

Novembro

5th World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy)
Local: Istanbul, Turkey
Data: 20 a 22 de Novembro
Informações: http://codhy.com/AP
E-mail: codhyAP@codhy.com

World Diabetes Congress 2015 - IDF
Local: Vancouver, Canadá
Data: 30 Nov a 04 Dez
Informações: +32 2 5431631
Site: www.idf.org/worldDiabetescongress/
E-mail: wdc@idf.org

O QUE POSSO FAZER PARA REDUZIR O RISCO DE COMPLICAÇÕES DECORRENTES DO DIABETES TIPO 1?

"O momento em que recebi o diagnóstico de diabetes foi muito triste para mim. Aos 20 anos, eu senti que todos os meus sonhos estavam se desfazendo. Depois, conforme comecei a aprender mais sobre a doença, mais eu comecei a temer a possibilidade de complicações de longo prazo causadas pelo mau controle da glicose (naquela época, eu não estava controlando bem o meu diabetes com múltiplas injeções diárias). Mas, agora, eu consigo controlar melhor meus níveis de glicose no sangue. Eu vivo uma vida saudável, ativa e não tenho sinais de nenhuma complicação de longo prazo. Sou muito grato por isso."

Um melhor controle é possível.

MiniMed® Veo™

BOMBA EXTERNA DE INFUSÃO DE INSULINA
PARADIGM® VEO™ - Registro ANVISA: 10339190464.

Para mais informações, consulte a
Central de Atendimento Diabetes
Ligue **0800 773 9200**
ou escreva para
atendimento.diabetes@medtronic.com
www.medtronicdiabetes.com.br

Este produto é um dispositivo médico para tratamento do diabetes. Consulte o seu médico para obter mais informações sobre a terapia com bomba de insulina, quando ela for apropriada e como usá-la corretamente. As experiências exibidas não têm orientação médica, mas se relacionam com experiências do usuário. A experiência e os resultados podem ser afetados por muitos fatores de pessoa para pessoa. Para o uso adequado da bomba de insulina MiniMed® Veo™, consulte o guia do usuário disponível.

2111411007-a © 2014 Medtronic. MiniMed. Todos os direitos reservados. Agosto/2014

Medtronic

StarBem™

VIVER MELHOR.

O SEU PACIENTE É A ESTRELA DE UM UNIVERSO DE BENEFÍCIOS.

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: canetas aplicadoras de insulina e, em breve, uma inovação mundial em glicosímetros.

CONHEÇA A REDE StarBem™ DE FARMÁCIAS

O StarBem™ reuniu farmácias especializadas.

HAVASLIFE

BR-STB-13.03.24 - Junho/2013

SANOFI DIABETES

JUNTOS SUPERANDO FRONTEIRAS