ISSN 1517-6428

Impresso Especial
9912298509 DR/SPM
ANAD
CORREIOS

Diabetes Clínica

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

3
2015

DESTAQUES:

- Intensificação do Tratamento com IDegAsp Duas Vezes ao Dia vs IDeg uma Vez ao Dia Associado à IAsp em Pacientes com DM2 Tratados com Insulina: Um Ensaio Randomizado, Controlado, de Fase 3 ..... ***144***
- Eficácia à Longo Prazo e Segurança de Canagliflozina em Pacientes idosos com DM2 por 104 Semanas ***146***
- Benefícios de uma Formulação de Proporção Fixa de Dose Diária da Insulina Glargina/Lixisenatida (LixiLan) vs. Glargina no DM2 Inadequadamente Controlado com Metformina ***152***
- Alterações de Fatores Angiogênicos Próximo ao Parto em Pacientes com Pré-eclâmpsia e Risco Elevado ***154***
- Microbiota Intestinal e DM2 ..... ***164***
- Redução no GLP-1 Precede DM2 ..... ***166***

NESTA EDIÇÃO INFORMES E RESUMOS DOS EVENTOS E ENTIDADES:

www.anad.org.br

Apoios:

SUA SAÚDE É A NOSSA META

IDF "Centre of Education"

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

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

Diabetes Clínica

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO Diabetes, OBESIDADE E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

ISSN 1517-6428

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

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

Diretora Comercial:
Prof.ª Lilian Fanny de Castilho

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

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

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: 04011-031 - 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: 04.011-031 - São Paulo – SP
Tel.: (11) 5572-6559
E-mail: mkt@anad.org.br
Segunda a Sexta das 9 às 17 hrs

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

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

Assitente de Marketing:
Heberson da Silva

Projeto gráfico/Editoração:
Roni Chira

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 ***138***
Estatinas para Pacientes com Diabetes: ADA *138*
Resumos ***140***
Eficácia e Segurança de Trelagliptina, um Novo Inibidor DPP-4 Oral para Uso Semanal:
Um Estudo de Fase 3, Duplo-Cego, de Não-Inferioridade em Pacientes Japoneses com Diabetes Mellitus Tipo 2 ..... *140*
Risco Reduzido de Eventos Hipoglicêmicos com Dapagliflozina vs Glipizida como Terapia
Complementar em Diabetes Mellitus Tipo 2: Dados de 4 Anos de Um Estudo de Fase 3 ..... *142*
Eficácia e Segurança de Dapagliflozina em Dois Anos para Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 e Histórico de Doença Cardiovascular *143*
Intensificação do Tratamento com IDegAsp Duas Vezes ao Dia vs IDeg uma Vez ao Dia Associado
à IAsp em Pacientes com Diabetes Tipo 2 Tratados com Insulina: Um Ensaio Randomizado, Controlado, de Fase 3 ..... *144*
Harmony 1 Resultados de 3 Anos: Albiglutida vs Placebo em Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2
não Controlados com Pioglitazona (pio) ± Metformina (met) *145*
Eficácia a Longo Prazo e Segurança de Canagliflozina em Pacientes Idosos com Diabetes Mellitus Tipo 2 por 104 Semanas *146*
Inibição de Dipeptidil Peptidase-4 Atenua Esteatose Hepática Induzida por Dieta Ocidental e Resistência
à Insulina Através de Remodelação de Lipídeos Hepáticos e Modulação da Função Mitocondrial Hepática *147*
Estimativa de Custo-Eficácia em Diabetes Tipo 2: O Impacto dos Guidelines de Tratamento e Duração da Terapia *148*
Variabilidade Glicêmica e Retinopatia Diabetica: Um Elo Perdido *148*
Alterações Genéticas e Epigenéticas em Receptor 2 Toll like e Deficiência na Cicatrização de Lesões em Pacientes com Diabetes Tipo 2 ..... *149*
Metformina para Prevenção Primária de Câncer Colorretal em Pacientes com Diabetes:
Um Estudo de Caso-Controle em uma População nos Estados Unidos *149*
Uma Comparação de Custo de Tratamento com Análogos de Insulina de Ação Prolongada vs Tratamento com Insulina
NPH em Pacientes com Diabetes Tipo 2 Usando Dados de Tratamento Primário Reunidos Rotineiramente no Reino Unido *150*
Segurança Relacionada à Diurese e Tolerabilidade de Dapagliflozina em Diabetes Mellitus Tipo 2 ..... *151*
Benefícios de uma Formulação de Proporção Fixa de Dose Diária da Insulina Glargina/Lixisenatida (LixiLan)
vs. Glargina no Diabetes Tipo 2 Inadequadamente Controlado com Metformina *152*
Empagliflozina Comparada com Glimepirida como Adição à Metformina por 2 Anos em Pacientes com Diabetes Tipo 2 ..... *153*
Alterações de Fatores Angiogênicos Próximo ao Parto em Pacientes com Pré-Eclâmpsia e Risco Elevado *154*
Resultados de 5 anos do Projeto "Zoet Zwanger" *155*
Screening *Pós Parto para Diabetes em Mulheres com Diabetes Mellitus Gestacional:* ***Follow Up*** *156*
A Importância Relativa de Índice de Massa Corporal Materna e dos Níveis de Glicose para Previsão de Recém-nascidos Grandes para a Idade Gestacional *158*
Hiperglicemia Diagnosticada no Início da Gravidez é Fenotipicamente Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), e não Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) *159*
Via Molecular Leva a Defeitos Congênitos à Gestação em Pacientes com Diabetes *160*
Níveis Baixos de Hormônio do Crescimento Placentário no Início da Gravidez em Mulheres com
Diabetes Tipo 1 com Bebês Grandes para a Idade Gestacional *161*
Concentrações de IL-6 no Leite Materno em Diferentes Fases da Lactação e Efeito do Diabetes Mellitus Gestacional em Mulheres Japonesas *163*
Informes ***164***
Microbiota Intestinal e DM2 ..... *164*
Redução no GLP-1 Precede Diabetes Tipo 2 ..... *166*
Possíveis Novos Critérios para Diagnóstico de DM1? *167*
Perda de Peso Significativa e Queda na A1c com a Nova Combinação de Lorcaserina e Fentermina *168*
Nova Insulina Glargina 300 Efetiva em DM1 ..... *169*
Sulfoniluréias, Insulina, Metformina e Riscos de Câncer em Pacientes Portadores de DM2 ..... *169*
Sanofi Recebe Aprovação da FDA para a Insulina Basal de Administração Única e Diária. – Toujeo® *170*
Clínicos Gerais Devem Diagnosticar Mulheres com Diabetes Gestacional Caso elas Apresentem Glicemia de Jejum Maior ou Igual a 100 mg/dL,
ou Glicemia 2 horas Pós Sobrecarga Maior ou Igual a 140 mg/dL, de Acordo com o NICE (National Institute for Health and Care Excellence - Grã Bretanha) *172*
Novos Limiares para Diagnóstico do Diabetes durante a Gravidez *172*
Novo Nordisk Anuncia Resultados Positivos para Estudo de Fase 2 com Semaglutide Oral em Indivíduos Portadores de DM2 ..... *173*
Estudo Desvenda como Exercícios Protegem o Pâncreas de Diabético *173*
Especialistas Revisam os Níveis Considerados 'Ótimos' de Glicemia para Crianças com DM1 ..... *175*
Transplante de Ilhotas Pancreáticas Melhora Variabilidade Glicêmica se Comparada à Insulina *176*
Amamentação Intensiva e Prolongada está Associada à Redução do Risco para Desenvolvimento de DM2 Após Diabetes Gestacional *177*
Dados de Análises Post-Hoc Apresentados à EASD Examinam o Perfil de Segurança da Linagliptina em Adultos Portadores de DM2 ..... *178*
Alterações Tireoidianas e Risco de Morte Súbita Cardíaca em Pacientes Diabéticos em Hemodiálise *179*
Insulina Basal Peglispro da Lilly Demonstrou Superioridade em HbA1c Comparada à Lantus® Em Estudos de Fase III em Pacientes Portadores do DM1- *180*
Estudos Sobre Expectativa de Vida e DM1 ..... *182*
Terapia Celular Melhora Quadro de Diabetes em Camundongos *183*
FDA - ***U.S. Food and Drug Administration*** *Alerta Sobre Novos Medicamentos para Diabetes Recém Lançados,*
Inibidores da SGLT2 que Podem Causar Sérias Condições de Grande Acidez no Sangue *185*
Saúde na Imprensa ***186***
Amor Eterno Pelo Colesterol *186*
Um inimigo acuado para sempre *187*
O vaivém do Ovo até a absolvição *188*
Leite é Para Tomar na Adolescência *190*
O Vinho é Amigo do Peito *190*
Oftalmologia a Distância se Torna Realidade *191*
A Trajetória do Café *191*
Produtos e Novidades ***192***
Trabalhos Temas Livres ***196***
Infecção Respiratória Como Fator Precipitante Mais Frequente Associado à Descompensação Diabética:
Implicações para Vacinação Contra Influenza e Pneumococo *196*
Repercussões do Diabetes de Intensidade Grave no Crescimento Corporal e Tolerância à Glicose em Sucessivas Gerações de Ratas *196*
Análise da Assistência Prestada às Pessoas com Diabetes na Perspectiva dos Usuários Cadastrados no Hiperdia *197*
Avaliação da Qualidade de Vida em Mulheres com Diabetes Através do QDOL Questionary *198*
Estratégia Interdisciplinar como Opção para Detecção de Fatores de Risco em Portadores ou Não de Diabetes Mellitus *201*
Efeito de um Suplemento a Base de Quinoa em Adultos Portadores de Diabetes Mellitus com e sem Síndrome Metábolica *201*
Efeito do Tabagismo e do Consumo de Álcool em Ratos Submetidos ao Treinamento Físico Sobre o Peso,
Ingestão e Estado Metabólico *202*
Artigo Original ***203***
Metabolismo dos Carboidratos e Diagnóstico Laboratorial do Diabetes Mellitus *203*
Calendário de Eventos 2015 ..... ***210***

Insulina Regular x Ultra Rápida

Após 40 anos, é tempo de atualizar

Em julho de 2014, durante o 19º Congresso Brasileiro Multidisciplinar em Diabetes, no Simpósio de Políticas de Saúde, em discussão com a CONITEC, foi proposta a substituição da Insulina regular, fornecida pelo Ministério da Saúde pelos análogos ultra rápidos: Lispo, Aspart e Glulisina.

Na sequência das ações e feitas explanações às autoridades de saúde, as Entidades de Diabetes: FENAD, ANAD, SBD, SBP e ADJ, lançaram uma petição, através da AVAAZ, para assinatura eletrônica, que será encaminhada ao Ministério da Saúde.

A FENAD enviou para todas as associações ofício com modelo de abaixo assinado, que também será enviado ao Ministério da Saúde, com a mesma finalidade.

Dentre as várias ações foi realizada audiência pública na Câmara Municipal de São Paulo, com a presença de gestores públicos Federais, Estaduais e Municipais, além das autoridades em Diabetes das Entidades envolvidas, onde foram colocadas as evidências científicas, das vantagens desta substituição.

A posição do Ministério é contrária à esta atualização, baseando-se apenas em custos. No entanto o aparente aumento de custo pode ser drasticamente diminuído na compra em grande escala, encurtando em muito a diferença entre o que o Ministério paga hoje pela regular e o valor da ultra rápida no mercado privado.

Corroborando o anterior, há de se notar de na insulina regular, que vem em apresentação de 10 ml, a ser consumida em 28 dias, via de regra há o desperdício de parte do produto. Ao contrário, na ultra rápida, cuja apresentação é em refis de 3 ml, com a otimização do uso e não havendo desperdício, na realidade é economicamente mais viável, diminuindo mais a diferença de custo entre as duas.

Outro aspecto tanto ou mais importante é a grande diferença de tempo de ação. Veja o comparativo:

Todas as afirmações do quadro estão amplamente amparadas e corroboradas pelos estudos científicos mundiais das maiores Entidades representativas do D.M. e publicadas nas maiores revistas de peso internacional da área.

ANÁLOGO	REGULAR
Imita o funcionamento do pâncreas	Não
Pode ser imediatamente e antes ou após a refeição (caso de criança)	Aplicar 30 minutos antes das refeições
Duração de ação de 2 horas, coincide com o aumento da glicemia pós-refeições. Impede hipoglicemia	Duração de ação de 4 à 6h → risco de hipoglicemia
Picos de ação de curto espaço (1h) = menos hipoglicemia	Soma com picos de ação da NPH - provoca hipoglicemia
Por ter ação somente pós prandial provoca menos hipoglicemia noturna	Quando administrada antes do jantar provoca mais hipoglicemia noturna
Permite prever a administração, em independência da alimentação, já que pode ser administrada pós refeição	Pela obrigatoriedade da aplicação pré prandial, em criança pode gerar hipoglicemia pela imprevisibilidade na alimentação
Menos hipoglicemia = menor custo, menos intervenções, menos riscos, menos incapacitação	Custo da hipoglicemia - incapacitação individual de curto à médio prazo, internações, comas e mortes relacionadas
Menos flutuação da glicemia = melhor controle glicêmico, com menor valor de A1c	Hipoglicemia gera hiperglicemia reacional levando ao descontrole da glicemia, portanto mais insulina e consequentemente mais hipoglicemia
Glicemia compensada, A1c menor, menor risco de complicação	Glicemia descompensada, A1c maior ->risco de complicações futuras

Atenciosamente,

Prof. Dr. Fadlo Fraige Filho
Presidente ANAD - FENAD
Titular Endocrinologista Fac. Med. FMABC
Member IDF Task Force Insulin

Estatinas para Pacientes com Diabetes: ADA

Novos Guidelines retomam tratamento de rotina com Estatina para pacientes com Diabetes maiores de 40 anos.

Autora: *Sarah Wickline Wallan*
Fonte: *MedPage Today*

A partir de 40 anos de idade, essencialmente todos os pacientes com Diabetes devem ser colocados em terapia com estatina. Esta é uma recomendação consistente com outros guidelines de sociedades médicas focadas em cardiologia, de acordo com o guideline da American Diabetes Association (ADA) publicado no Diabetes Care.

Em Junho de 2014, no meeting anual da ADA, especialistas expressaram preocupação sobre as diretrizes nacionais publicadas pelo American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) para o tratamento de lipídios. Porém, o novo Standards of Medical Care da American Diabetes Association agora está em consonância com as recomendações da ACC/AHA.

"A grande diferença aqui é recomendar o início com estatinas de moderada ou alta intensidade com base no perfil de risco do paciente e não no nível de LDL. Posto que todos os pacientes com Diabetes são de alto risco, é só uma questão de decidir começar com doses de moderada ou alta intensidade," comentou em um comunicado de imprensa, Richard W. Grant, MD, MPH, cientista pesquisador no Kaiser Permanente e presidente do Comitê de Prática Profissional da ADA.

Como os pacientes com Diabetes apresentam alto risco de desenvolver doenças cardiovasculares, as novas diretrizes da ADA recomendam que todos os diabéticos com idade entre 40 e 75 anos devem receber terapia com estatina de intensidade pelo menos moderada.

E todos os pacientes diabéticos entre 40 e 75 anos com doença cardiovascular estabelecida, e que apresentem qualquer outro fator de risco para doenças cardiovasculares, devem ser postos em terapia de alta intensidade, com estatina.

"O início do tratamento (e a dose inicial de estatina) é agora determinado principalmente pela situação de risco, ao invés do nível de colesterol LDL," escreveu o comitê.

Outra mudança nas diretrizes da ADA é um relaxamento na meta de pressão arterial diastólica, de 80 mmHg para 90 mmHg, em pacientes com Diabetes. E o novo documento traz uma ligeira mudança nas metas de glicemia: para glicemia pré-prandial, de 80-130 mg/dL ao invés da meta anterior de 70-130 mg/dL.

Uma recomendação completamente nova na seção 14 do documento, conhecido como Standards of Medical Care, antigamente chamado "Clinical Practice Recommendations," tratou da atividade física não só para pacientes com Diabetes, mas também para a população como um todo.

Exercício físico regular sempre foi um ponto importante, mas a nova diretriz agora também orienta que as pessoas se levantem e se movimentem a cada 90 minutos ou menos durante períodos sedentários. Para pacientes com Diabetes em especial, as recomendações incluem treino de resistência pelo menos duas vezes por semana, além de outros exercícios regulares.

Outras alterações no guideline da ADA incluíram reduzir o ponto de corte de IMC de 25 kg/m^2 para 23 kg/m^2 para screening de Diabetes em Americanos de Origem Asiática, devido a pesquisas que sugerem que essa população tem maior porcentagem de gordura corporal quando comparada com outras raças e etnias com o mesmo IMC. Americanos de origem asiática também tendem a acumular maior quantidade de gordura abdominal em comparação com o armazenamento de gordura em membros periféricos, afirmou o relatório.

Estas novas recomendações são consistentes com American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology 2014 Advanced Framework for a New Diagnosis of Obesity as a Chronic Disease, que promoveu uma abordagem abrangente, incluindo ajustes baseados em etnia para pontos de corte de IMC, com base na circunferência abdominal, entre outros fatores de risco metabólico.

Uma nova seção foi adicionada ao guideline este ano para gestão de Diabetes durante a gravidez. Dentro desta seção, a ADA recomenda um teste de screening de uma etapa para Diabetes Gestacional.

Para crianças e adolescentes com Diabetes, as novas normas recomendam uma meta de HbA1c de menos de 7,5%. Isso está em conformidade com Position Statement da ADA publicada previamente em 2014.

"Nós já revisamos nossas recomendações, como fazemos todos os anos, de forma a refletir as melhores e mais recentes pesquisas que influenciam o tratamento de pessoas com Diabetes," Jane Chiang, vice-presidente sênior de assuntos médicos da ADA e divisão de informações da Comunidade, disse em um comunicado de imprensa.

"Prestadores de serviços de saúde sabem que as normas da Associação contêm as informações mais atualizadas. No entanto, queríamos ajudar os leitores a navegar através da sobrecarga de informações e sentimos que um novo formato permitiria um acesso mais fácil," disse ela. ■

Eficácia e Segurança de Trelagliptina, um Novo Inibidor DPP-4 Oral para Uso Semanal: Um Estudo de Fase 3, Duplo-Cego, de Não-Inferioridade em Pacientes Japoneses com Diabetes Mellitus Tipo 2

***Autores**: N. Inagaki, H. Onouchi, H. Sano, S. Kuroda, K. Kaku;*

Histórico e Objetivos: Existem algumas opções de agentes hipoglicêmicos orais para Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). Em pacientes com DM2, melhorar a aderência ao tratamento é importante para manter controle glicêmico favorável durante tratamento a longo prazo e, assim, evitar o aparecimento ou agravamento de complicações. Trelagliptina é um novo inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), que está atualmente sob desenvolvimento como agente hipoglicêmico oral para uso uma vez por semana. Um estudo de fase 1 dose única (3,125 mg a 800 mg) e um estudo de doses múltiplas (100 mg ou 200 mg) em indivíduos adultos saudáveis foram concluídos, e observou-se um aumento dose-dependente nos valores dos parâmetros farmacocinéticos. Uma atividade constante de inibição de DPP-4 até 168 horas após a administração também foi observada. Além disso, um estudo de fase 2 com variação de dose (12,5 mg a 200 mg; uma vez por semana por 12 semanas) em pacientes DM2 mostrou significativa redução de HbA1c em todas as doses, em comparação com o placebo. Com base nestes resultados, foi realizado um estudo de fase 3 em pacientes DM2 para avaliar a eficácia e segurança do tratamento com trelagliptina uma vez por semana, em comparação com um inibidor de DPP-4 de uso diário (alogliptina).

Materiais e Métodos: Este foi um estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, com grupos paralelos, sem inferioridade para avaliar a eficácia e segurança da trelagliptina 100 mg administrada uma vez por semana por 24 semanas versus alogliptina 25 mg, diária como comparador em pacientes japoneses DM2 com controle glicêmico inadequado, independente de terapia com dieta e/ou exercícios. Também foi criado um grupo com placebo como grupo controle. Os pacientes foram randomizados (proporção de alocação 2:2:1) para receber trelagliptina, alogliptina ou placebo. O objetivo primário foi a mudança da linha base em HbA1c no final do período de tratamento.

Resultados: Um total de 243 pacientes foram selecionados para receber trelagliptina (n=101), alogliptina (n=92), ou placebo (n=50). As características base foram as seguintes: média de idade (desvio padrão) de 58,9 (10,39) anos, média de IMC de 24,96 (4,161) kg/m2 e média de HbA1c de 7,78 (0,837) %. Não houve grande diferença entre os grupos de tratamento. No final do período de tratamento, a menor diferença média ao quadrado (trelagliptina - alogliptina) de mudança da linha base de HbA1c foi de 0,11% (95% CI: (-0,054 a 0,281). A não inferioridade do grupo trelagliptina vs. grupo alogliptina foi alcançada. Além disso, HbA1c diminuiu significativamente nos grupos trelagliptina e alogliptina em relação ao grupo placebo no final do período de tratamento ($p<0,0001$). A taxa de inibição da atividade de DPP-4 também foi medida, e o grupo trelagliptina mostrou inibição contínua da atividade de DPP-4 durante todo o período de tratamento. A frequência de eventos adversos no grupo trelagliptina foi semelhante aos grupos alogliptina e placebo. Hipoglicemia não foi relatada no grupo trelagliptina. O tratamento uma vez por semana com trelagriptina foi bem tolerado e nenhuma grande preocupação foi observada.

Conclusão: Neste estudo, o tratamento com trelagliptina uma vez por semana foi tão eficaz quanto um inibidor de DPP-4 diário, alogliptina, e foi bem tolerado por 24 semanas. Ele pode oferecer uma nova opção de tratamento para pacientes DM2. ■

Segurança e Tolerabilidade de Empagliflozina (EMPA) em Estudos de Fase III e Suas Extensões em Pacientes com Diabetes Tipo 2 (DM2)

***Autores:** M. Roden, L. Merker, A.V. Christiansen, F. Roux, S. Hantel, A. Salsali, G. Kim, T. Meinicke, S.S. Lund, T. Hach, H.J. Woerle, U.C. Broedl;*

Histórico e Objetivos: Quatro estudos randomizados de 24 semanas, duplo-cegos, de Fase III, avaliaram a eficácia e segurança de EMPA vs placebo (PBO) como monoterapia, complemento à metformina, complemento à metformina mais sulfonilureia e complemento à pioglitazona ± metformina em pacientes com DM2. Os pacientes tiveram a opção de

	Placebo (N=825)	Empagliflozina 10 mg(N=830)	Empagliflozina 25 mg (N=822)
Pacientes com AE(s), n (%)	ESA (79.2)	655 (78,9)	644(78.2)
Pacientes com AE(s) grave(s), n (%)	89 (10,8)	86(10.4)	72(8.8)
Pacientes com AE(s) que levaram à descontinuação do tratamento, n (%)	48 (5,8)	33 (4,0)	44(5.4)
Pacientes com AE(s) hipoglicêmicos confirmados. n (%)	51 (6,2)	57 (8,1)	58(7.1)
Pacientes com AE(s) hipoglicêmico confirmados que necessitaram assistência, n (%)	2 (0,2)	3(0.4)	1(0.1)
Pacientes com AE(s) consistentes com ITU, n (%)	133(16.1)	127(15 3)	114(13.9)
Mulheres. n/N (%)	1C8/401 (26.9)	107/367 (29 21	96/358 (26,8)
Homens, n/N (%)	25/424 (3,9)	20/463 (4,3)	18/464(3,9)
Pacientes com AE(s) consistentes e com infecção genital, n (%)	12 (1,5)	58(7.0)	54(5.6)
Mulheres, n/N (%)	8/401 (2,0)	38/367(10,4)	42/358(11,7)
Homens, n/N (%)	4/424 (0 9)	20/463 (4,3)	12/454(2,6)

prosseguir em estudos de extensão duplo-cegos de 52 semanas. Avaliamos a segurança e a tolerabilidade de EMPA, usando os dados agrupados nestes ensaios.

Materiais e Métodos: Em cada estudo, os pacientes receberam EMPA 10 mg, EMPA 25 mg ou PBO até que o último paciente a participar das extensões atingisse 76 semanas. Foram reunidos dados de 2477 pacientes (N=825 com PBO, N=830 com EMPA 10 mg, N=822 com EMPA 25 mg), dos quais 68,6% foram tratados nas extensões. Os eventos adversos (EAs) foram avaliados descritivamente em pacientes que tomaram ≥ 1 dose do medicamento do estudo. EAs incluíram EAs hipoglicêmicos confirmados (glicemia ≤70mg/dl e/ou necessitando assistência), EAs consistentes com infecção do trato urinário (ITU), infecção genital e depleção de volume, identificados usando pesquisas prospectivamente definidas de EAs relatados por investigadores com base em 77, 89 e 8 termos preferidos da MedDRA, respectivamente, e eventos hepáticos identificados de 4 questões padronizadas MedDRA.

Resultados: A exposição total foi 1029, 1202 e 1162 paciente-anos nos grupos PBO, EMPA 10 mg e EMPA 25 mg, respectivamente. As porcentagens de pacientes com quaisquer AE(s), com AE(s) graves e com AE(s) levando à descontinuação do tratamento foram semelhantes nos grupos PBO, EMPA 10 mg e EMPA 25 mg (tabela). EAs hipoglicêmicos confirmados foram reportados em porcentagens ligeiramente mais elevadas de pacientes com EMPA 10 mg ou EMPA 25 mg em comparação com PBO, mas muito poucos necessitaram de assistência. Eventos consistentes com ITU foram reportados por percentagens semelhantes de pacientes com PBO, EMPA 10 mg e EMPA 25 mg e mais por pacientes do sexo feminino se comparado a pacientes do sexo masculino. Eventos consistentes com infecção genital foram reportados por um percentual maior de pacientes com EMPA se comparado com PBO, e mais por pacientes do sexo feminino. EAs consistentes com depleção de volume foram reportados por 2 pacientes (0,2%) com PBO, 10 (1,2%) com EMPA 10 mg e 6 (0,7%) com EMPA 25 mg. Fraturas ósseas foram reportadas por 21 pacientes (2,5%) com PBO, 16 (1,9%) com EMPA 10 mg e 10 (1,2%) com EMPA 25 mg. Eventos hepáticos foram reportados por 28 pacientes (3,4%) com PBO, 15 (1,8%) com EMPA 10 mg e 25 (3.0%) com EMPA 25 mg.

Conclusão: Com base na avaliação de EAs, EMPA 10mg e EMPA 25mg como monoterapia ou terapia complementar por ≥76 semanas foram bem tolerados em pacientes com DM2. ■

Risco Reduzido de Eventos Hipoglicêmicos com Dapagliflozina vs Glipizida como Terapia Complementar em Diabetes Mellitus Tipo 2: Dados de 4 Anos de Um Estudo de Fase 3

Autores: *K. Rohwedder, E. Johnsson, S. Parikh;*

Histórico e Objetivos: Dapagliflozina (DAPA), um inibidor seletivo do co-transportador sódio-glicose 2, reduz a glicemia, aumentando excreção de glicose renal. Seu mecanismo independente de insulina resulta em baixo risco de hipoglicemia se comparado com sulfonilureias. Em um estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego de DAPA vs. glipizida combinado com metformina (MET) em adultos com Diabetes Mellitus Tipo 2 inadequadamente controlado apenas por MET (N=814), DAPA foi associado à redução de eventos hipoglicêmicos quando comparado com glipizida por 52 semanas. Relatamos agora os dados de hipoglicemia para 4 anos e demais dados principais de segurança.

Materiais e Métodos: Um ensaio de fase 3, randomizado, duplo-cego comparando DAPA (≤ 10 mg/d) com glipizida (≤ 20 mg/d) em combinação com MET (média 2000 mg/d) foi prorrogado de 52 semanas para 4 anos. DAPA e glipizida foram titulados para baixo se clinicamente indicado.

Resultados: No início do estudo, 406 pacientes foram randomizados para o braço DAPA e 408 pacientes para o braço glipizida. O estudo de 4 anos foi concluído por 161 pacientes no braço DAPA e por 141 pacientes no braço glipizida. Incluindo os dados após resgate, a taxa de hipoglicemia foi ~10 vezes menor com DAPA (Tabela). A maioria dos eventos foram leves (glicose capilar ou em plasma < 3,5 mmol/L [< 63 mg/dL]). A maioria dos eventos de hipoglicemia ocorreu durante o primeiro ano de tratamento: no ano 1, 3,4% vs. 39,7%, ano 2, 1,6%, vs. 23,6%, ano 3, 1,5% vs. 37,2% e no ano 4, 2,2% vs. 28,4% nos braços DAPA e glipizida, respectivamente. A medicação do estudo foi titulada para baixo no ramo DAPA apenas durante o ano 1 e em apenas 2,7% dos pacientes. No ramo glipizida, 15,8% dos pacientes tiveram diminuição da dose no ano 1, 1,9% no ano 2 e 4,8% nos anos 3 e 4. Os principais efeitos adversos também são mostrados na tabela. O efeito do trataento sobre HbA1c atenuou-se ao longo do tempo em ambos os braços, mas DAPA mostrou benefícios mais persistentes em comparação com glipizida até o ano 4 (Tabela).

Conclusão: Uma quantidade menor de pacientes passou por eventos hipoglicêmicos em 4 anos com DAPA se comparado com glipizida como terapia complementar à MET. O tratamento com DAPA combinado com MET foi eficaz e bem tolerado por um período de 4 anos. ■

	Glipizida + MET N=408	DAPA + MET N=406
Eventos adversos[1] Pelo menos 1 evento hipoglicêmico, n (%)	210 (51 5)	22 (5 4)
Evento hipoglicêmico grave, n (%)[2]	3(7 0)	0
Descontinuação devido à hipoglicemia eventos, n (%) Pelo menos 1 AE. n (%)	7(17) 355 (87,0)	0 356 (87,7)
Pelo menos 1 EAG. n (%)	81 (19,9)	75(18 5)
Óbitos, n (%)	5(12)	2 (0,5)
Infecções genitais, n (%)	12(2.9)	58(14.3)
Infecções do trato urinário, n (%)	38 (9,3)	55(13.5)
Infecções renais, n (%)	3(7 0)	1 (0 2)
Eficácia HbA1c. [3] variações na linha base. % Diferença (95% CI)	+0,2	-0,1 -0,30 (-0,51 a -0,09)
Peso, [3] variações na linha base , kg Diferença (95% CI)	+ 1,12	-3,95 -5,07 (-6,21 to -3,93)
PAS [3] variações na linha base, mm Hg Diferença (95% CI)	-0,02	-3,69 -3,67 (-5,92 to -1,41)

AE. evento adverso; EAG. AE grave; PAS, pressão arterial sistólica [1]inclui população de análise de segurança com dados após resgate. [2] Episódio sintomático exigindo ajuda externa com glicose capilar ou no plasma < 3,0 mmol/L (<54 mg/dL); [3] variação média ajustada; [4] excluindo dados após resgate.

Eficácia e Segurança de Dapagliflozina em Dois Anos para Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 e Histórico de Doença Cardiovascular

Autores: *I. Gause-Nilsson, T.W. DeBruin, J. Sugg, S.J. Parikh, E. Johnsson, L.A. Leiter;*

Histórico e Objetivos: Dapagliflozina (DAPA) é um inibidor de cotransportador sódio-glicose 2 com efeitos diuréticos osmóticos e glicoréticos. O perfil risco/benefício de DAPA foi avaliado em um estudo de fase 3 duplo-cego, controlado por placebo (PBO), com pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) inadequadamente controlado com os cuidados habituais e pré-existência de doenças cardiovasculares (DCV). Os resultados primários para 24 semanas mais uma extensão de 28 semanas já foram reportados anteriormente; aqui reportamos os resultados para 104 semanas.

Materiais e Métodos: Pacientes com HbA1c 7-10% foram randomizados 1:1 para receber 10 mg/dia de DAPA ou PBO por 24 semanas, seguido por períodos consecutivos de extensão de 28 e 52 semanas. Os pacientes foram estratificadas por idade (< ou ≥ 65 anos) e pelo uso de insulina (INS); as doses de insulina sofreram redução de 25% na randomização. Os dados de eficácia para 104 semanas (casos observados) são descritivos (média [95% CI]); as metas glicêmicas excluem pacientes que receberam terapia de resgate (DAPA, n=130 [27,5%]; PBO, n=245 [50,5%]).

Resultados: Na população de eficácia (N=962), a média de idade foi 64 anos; 47% tinham 65 anos ou mais. A média de duração de DM2 foi 13 anos. O histórico de DCV era principalmente doença coronária (76,5%); 93% dos pacientes tinham histórico de hipertensão. A maior parte dos pacientes usavam 1 (45,4%) ou 2 (34,7%) agentes orais anti-hiperglicêmicos, 60,5% dos pacientes usavam Insulina, 20% como monoterapia. Dos 964 pacientes randomizados, 157 (33,6%) e 162 (32,5%) nos grupos DAPA e PBO, respectivamente, foram elegíveis para prosseguir no período de extensão de 52 semanas. Ao longo de 104 semanas, DAPA manteve reduções, quando comparado a PBO, em HbA1c, peso corporal (PC), pressão arterial sistólica (PAS), e glicose plasmática em jejum (GPJ) (tabela). Os pacientes no grupo DAPA mostraram diminuição média de 8,7 IU/d na dose diária de Insulina quando comparado com PBO. Uma proporção maior de pacientes atingiu redução combinada

Medição do resultado *n é o número de pacientes (conjunto de análise completa) com linha base completa e valores para 104 semanas	**Placebo** (N=482)	**Dapagliflozina** (N=480)
HbA1c. %		
n*	45	78
Variação da linha base, média ajustada (95% CI)	-0,8 (-0,39 a 0,02)	-0,37 (-0,53 a -0,20)
Diferença vs placebo (95% CI)	-0,18 (-0,44 a 0,07)	
Peso, kg		
n*	133	141
Variação da linha base, média ajustada (95% CI)	-0,62 (-1,25 a 0,00)	-3,35 (-3,96 to -2,75)
Diferença vs placebo (95% CI)	-2,73 (-3,60 to -1,86)	
Pressão arterial sistólica (paciente sentado), mm Hg		
n*	102	103
Variação da linha base, média ajustada (95% CI)	-0,37 (-2,20 a 1,47)	-1,96 (-3,78 a -0,14)
Diferença vs placebo (95% CI)	-1,60 (-4,18 a 0,99)	
Glicose plasmática em jejum, (mmol/L).		
n*	71	74
Variação da linha base, média ajustada (95% CI)	0,09 (-0,46 to 0,63)	-0,56 (-0,98 to -0,14)
Diferença vs placebo (95% CI)	-0,65 (-1,33 to 0,03)	
As análises excluem dados após resgate glicêmico e incluem dados após resgate anti-hipertensivo para HbA1c e GPJ, incluem dados após resgate glicêmico e resgate anti-hipertensivo para metas de peso corporal, e incluem dados após resgate glicêmico e excluem dados após resgate anti-hipertensivo para metas de PAS assentada		

de HbA1c ≥ 0,5%, PC ≥ 3% e PAS ≥ 3 mm Hg com DAPA quando comparados com PBO (4,2% vs 1,1%); as proporções foram mais baixas em ambos os grupos quando comparadas com momentos anteriores. Na população de segurança (N=965), para DAPA vs (vs) PBO, ≥ 1 evento adverso foi observado em 77,0% vs 72,5% dos pacientes, eventos hipoglicêmicos em 30,7% (nenhum grave) vs 29,4% (2 graves) e distúrbios cardíacos em 10,0% vs 13,5% dos pacientes, respectivamente. Eventos de infecção genital foram relatados em 7,7% dos pacientes tratados com DAPA vs 0,4% tratados com PBO; eventos de infecção do trato urinário foram relatados em 11,8% dos pacientes tratados com DAPA vs 6,8% dos tratados com PBO. Para DAPA vs PBO, as variações percentuais médias foram 3,6 vs -2,0 mg/dL no colesterol total, 4,3 vs -1,3 mg/dL em colesterol HDL, e 5,5 vs -1,6 mg/dL em colesterol LDL, respectivamente.

Conclusão: Quando adicionado ao tratamento padrão por 104 semana,em pacientes idosos com DM2 avançado e DCV preexistente, o tratamento com DAPA resultou em redução constante de HbA1c, GPJ, PAS e PC. Segurança e tolerabilidade foram semelhantes ao PBO, exceto por um pequeno excesso de infecções genitais e urinárias. ■

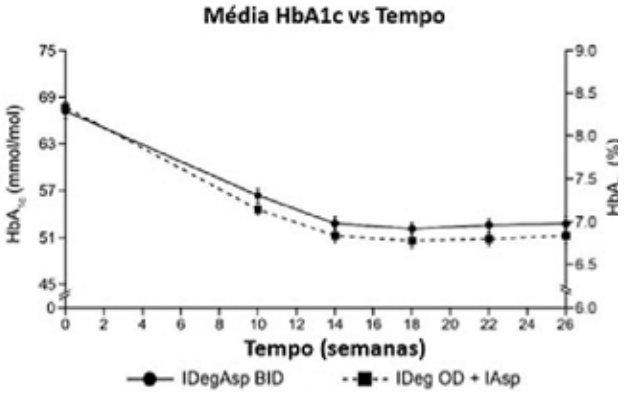
Intensificação do Tratamento com IDegAsp Duas Vezes ao Dia vs IDeg uma Vez ao Dia Associado à IAsp em Pacientes com Diabetes Tipo 2 Tratados com Insulina: Um Ensaio Randomizado, Controlado, de Fase 3

***Autores**: JG Cooper, T.R. Pieber, B. Cariou, L. Endahl, J. Zacho, H.W. Rodbard;*

Histórico e Objetivos: Este estudo comparou a eficácia e segurança de dois regimes no tratamento de adultos com DM2 previamente tratados com insulina basal e necessitando de intensificação de tratamento para melhorar o controle glicêmico no período pós-prandial: (1) IDegAsp (uma combinação fixa e solúvel de 70% insulina degludec IDeg e 30% insulina aspart (IAsp), administrada duas vezes ao dia (BID) e (2) um regime basal-bolus com IDeg uma vez por dia (OD) associada à IAsp 2-4 vezes ao dia.

Materiais e Métodos: Neste estudo de fase 3b, randomizado, multinacional, de 26 semanas, os participantes (média: 60 anos, HbA1c 8,3%, duração do Diabetes, 13 anos) previamente tratados com insulina basal (insulina glargina [64%]) foram randomizados (1:1) para IDegAsp BID (n=138) ou IDEG OD mais IASP 2-4 vezes por dia (n=136). IDegAsp foi administrada no horário das duas refeições principais do dia.

Resultados: HbA1c foi reduzida com regimes IDegAsp BID e IDeg OD mais IAsp (a 7,0 e 6,8%, respectivamente; veja Figura), sem diferença significativa entre os dois tratamentos. IDegAsp não atingiu não inferioridade, posto que os 95% CI excederam o limite de não inferioridade pré-definidos (Diferença Estimada de Tratamento [DET] 0,18, 95% CI -0,04; 0,41). Uma dose diária total significativamente menor de insulina de 1,11 U/kg para IDegAsp BID vs 1,34 U/kg por IDeg OD mais IAsp (proporção estimada 0,88, 95% CI 0,78; 1,00, p<0,05) foi observada. A mudança do peso corporal (análise LOCF) no final do estudo foi +2,75 kg e +3,76 kg para IDegAsp BID e IDeg OD mais IAsp (DET -1,04, 95% CI -1,99; -0,10, p<0,05). Menos episódios de hipoglicemia confirmados (glicemia auto-relatada <3,1 mmol/L) foram reportados para IDegAsp BID vs IDEG OD mais IASP (11,6 vs 13,6 eventos/paciente/ano exposição [Taxa Relativa (RR) 0,81; 95% CI 0,61; 1,07, p=NS]). Frequência de episódios de hipoglicemia noturna confirmados (ocorridos entre 00.01-05.59 h) foi menor com IDegAsp BID vs IDEG OD mais IASP (1,23 vs 1,55 eventos/paciente/ano exposição , RR 0,80, 95% CI 0,50; 1,29, p=NS).



Conclusão: HbA1c foi reduzida com regimes IDegAsp BID e IDeg OD mais IAsp, sem diferença significativa entre os tratamentos. O intervalo de confiança de 95% para a diferença de tratamento de HbA1c não cruzou a margem de não inferioridade pré-espe-

cificada para a análise primária (no entanto, todas as análises de sensibilidade pré-especificadas atingiram não inferioridade). IDegAsp BID foi associada a doses totais diárias de insulina significativamente menores e menor ganho de peso, com taxas mais baixas não significativas de episódios de hipoglicemia noturna confirmados em comparação com OD IDeg mais IAsp. Portanto, IDegAsp BID oferece potencial para uma alternativa simples para tratamento basal-bolus em pacientes que necessitam de intensificação de tratamento de insulina basal, principalmente em esquemas mais complexos. ■

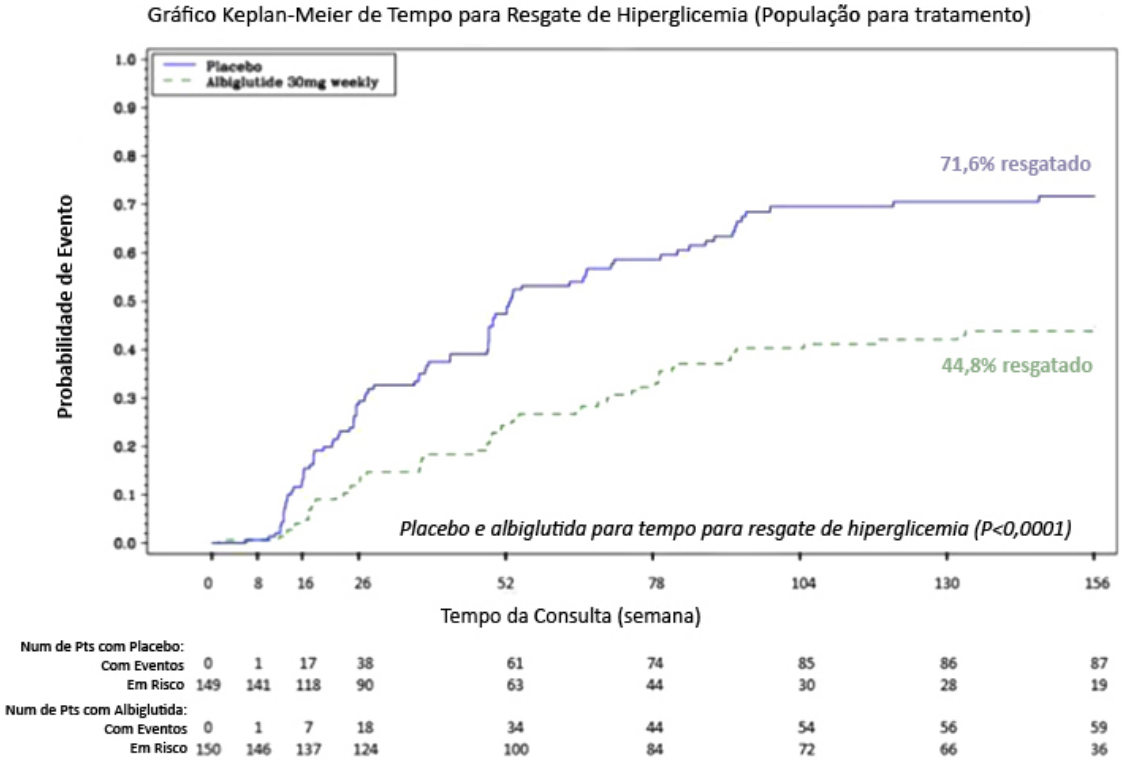
Harmony 1 Resultados de 3 Anos: Albiglutida vs Placebo em Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 não Controlados com Pioglitazona (pio) ± Metformina (met)

Autores: *C.M. Perkins, B.W. Bode, M.W. Stewart, D.T. Cirkel, F. Yang, C.R. Perry, P.D. Ambery;*

Histórico e Objetivos: Este estudo de 3 anos, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (Pbo) avaliou a eficácia e segurança do agonista do GLP-1 albiglutida (Albi) 30 mg vs Pbo em pacientes inadequadamente controlados (A1c 53-85,8 mmol/mol [7-10%]) com Pio ± Met.

Materiais e Métodos: Os pacientes podiam seguir no estudo mesmo se resgate hiperglicêmico fosse necessário. O endopoint primário (PE) foi a variação de A1c entre a linha base e a semana 52.

Resultados: Os dados demográficos iniciais eram semelhantes entre os grupos; média A1c 65 mmol/mol (8,1%); idade 55 anos; 80% em Pio + Met. PE mostrou superioridade da Albi vs. Pbo (diferença de tratamento: -8,2 Mmol/mol [-0,75%], P<0,0001). A redução glicêmica com Albi foi mantida durante os 3 anos: menos pacientes com Albi necessitam de resgate em comparação com o grupo Pbo: 45% vs 72%; P<0,0001. Em pacientes que completaram 3 anos de tratamento, a redução de A1c durou até a semana 156 sem resgate (n=54/26 para Albi/Pbo: -9,5 mmol/mol [-0.87%] Albi, -5,5 mmol/mol [-0,50%] Pbo) e com resgate n=89/83, -9,8 mmol/mol [-0,90%] Albi,-3,0 mmol/mol [- 0,27%] Pbo). As variações de GPJ foram semelhantes para A1c. As variações de peso em 3 anos foi - 0,16 kg para Albi e 1,50 kg para Pbo. Até a semana 156, efeitos adversos (% pacientes) de náuseas e vômitos foram baixos e comparáveis entre Albi/Pbo (12,0%/11,9% e 5,3%/4,0%) en-



quanto diarréia foi maior com Albi (14,7% vs 10,6%). As reações no local da injeção foram maiores para Albi (18,0%) vs Pbo (8,6%). A incidência de hipoglicemia grave e sintomática documentada pré-resgate (≤3,88 mmol/L [70 mg/dL]) foi baixa: 3,3%/1,3% para Albi e 2,0/0% para Pbo.

Conclusão: A terapia combinada com Albi resultou em melhorias glicêmicas duráveis com boa tolerabilidade. ■

Eficácia a Longo Prazo e Segurança de Canagliflozina em Pacientes Idosos com Diabetes Mellitus Tipo 2 por 104 Semanas

Autores: *K. Stenlöf, B. Bode, S. Harris, D. Sullivan, A. Fung, K. Usiskin;*

Histórico e Objetivos: Canagliflozina (CANA), um inibidor de co-transportador sódio glicose 2 (SGLT2) desenvolvido para o tratamento de Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), diminui a glicose plasmática através do aumento da excreção de glicose urinária. Este estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, avaliou a eficácia e segurança a longo prazo de CANA em pacientes idosos com DM2 durante 104 semanas.

Materiais e Métodos: Pacientes com idades entre 55 e 80 anos (N=714) com DM2 inadequadamente controlada em um regime com agente anti-hiperglicêmico estável (AHA) recebeu CANA 100 ou 300 mg ou placebo (PBO) por um período principal de 26 semanas, seguido por uma extensão de 78 semanas (n=624 [87%]). Os endpoints de eficácia foram avaliados em 104 semanas e segurança foi avaliada através de relatórios de eventos adversos (AE).

Resultados: As características médias de linha base foram semelhantes nos grupos (idade, 63,6 anos; HbA1c, 7,7%; glicemia em jejum [GPJ], 8,7 mmol/L; IMC, 31,6 kg/m2; taxa de filtração glomerular estimada [eGFR], 77,5 mL/min/1,73 m2). Em 104 semanas, CANA 100 e 300 mg reduziram HbA1c, GPJ, peso corporal e pressão arterial (PA) sistólica, com pequenos aumentos no colesterol HDL e colesterol LDL em comparação com PBO (tabela). Durante 104 semanas, as taxas gerais de AE foram 88,0%, 89,8% e 86,1% com CANA 100 e 300 mg e PBO,

respectivamente; As taxas de descontinuidade relacionada a AE foram 4,6%, 10,2% e 6,8%, e taxas de AE graves foram semelhantes em todos os grupos. CANA 100 e 300 mg foram associadas a uma maior incidência, em comparação com PBO, de infecções do trato urinário (14,5%, 16,5%, 10,1%) e infecções fúngicas genitais em mulheres (23,9%, 18,7%, 4,3%) e homens (5,6%, 10,9%, 1,4%). Incidência de EAs relacionados à diurese osmótica 9,1%, 12,3%, 5,5% e EAs relacionados com redução do volume intravascular (5,4%, 5,9%, 1,7%) foram maiores com CANA 100 e 300 mg, em comparação com PBO, mas estes EAs levaram a poucos abandonos. A incidência de hipoglicemia documentada (≤3,9 mmol/L) foi modestamente maior com CANA 100 e 300 mg do que com PBO em pacientes com AHA associado a hipoglicemia (54,1%, 61.0%, 48,9%), bem como aqueles com AHA não associado a hipoglicemia (18,3%, 10,9%, 6,6%); as taxas de hipoglicemia grave foram baixas em todos os grupos.

Conclusão: CANA 100 e 300 mg melhoram o controle glicêmico, reduziram o peso corporal e a PA, e foram geralmente bem tolerados em pacientes idosos com DM2 por 104 semanas, o que é consistente com os resultados de 26 semanas; o perfil de AE foi consistente com o observado em uma ampla gama de pacientes tratados com CANA. Tabela →

Tabela Resumo de Resultados de Eficácia na Semana 104 (mITT, LOCF)

Parâmetro'	CANA 100 mg	CANA 300 mg	PBO
variação de HbA1c, %	-0,32 (0,08)	-0,43 (0,08)	0,17(0,08)
Diferença vs PBO	-0,49 (-0,65, -0,32)	-0,60 (-0,77, -0,44)	
% de pacientes atingindo HbA1c<7,0%T	35,8	41,9	20,3
Diferença vs PBO	15,6(7,2,24,0)	21,7(13,0, 30,3)	
variação de GPJ, mmol/L	-0,6 (0,2)	-0,7 (0,2)	0,6 (0,2)
Diferença vs PBO	-1,2 (-1,6, -0,8)	-1,3 (-1,7, -0,9)	
Variação de peso corporal %	-3,0 (0,4)	-3,8 (0,4)	-0,6 (0,4)
Diferença vs PBO	-2,3 (-3,1, -1,6)	-3,2 (-4,0, -2,4)	
Variação de PA sistólica, mmHg	1 2(1.1)	-30(1.1)	4-5 (1.1)
Diferença vs PBO	-5,8 (-8,0, -3,5)	-7,5 (-9,8, -5,2)	
Variação de % de triglicérides	3,5 (4,2)	11,7(4.2)	7,9 (4,2)
Diferença vs PBO	-4,4 (-13,5, 4,8)	3,9 (-5,4, 13,1)	
Variação de colesterol HDL %	6,7 (1,5)	7,8 (1,5)	30(1.5)
Diferença vs PBO	3,6 (0,4, 6,9)	4,8 (1,5, 8,1)	
Variação de colesterol LDL %	8,4 (2,9)	8,1 (3,0)	5,6 (3,0)
Diferença vs PBO	2,8 (-3,7, 9,2)	2,5 (-4,0, 9,0)	
Variação de colesterol LDL/HDL %	3,0 (3,1)	4,7 (3,2)	3,4 (3,2)
Diferença vs PBO	-0,4 (-7,2, 6,4)	1,3 (-5,6, 8,2)	
Variação de colesterol não HDL %	4,0 (2,3)	7,4 (2,4)	3,6 (2,4)
Diferença vs PBO	0,4 (-4,7, 5,5)	3,8 (-1,4, 8,9)	

mITT. intenção de tratamento modificada. LOCF. última observação realizada. LS. quadrados mínimos. SE, erro padrão. ANCOVA, analistas de co-variância. CI. intervalo de confiança 'variação média LS (SE) da linha base usando ANCOVA e PBO-média LS subtraída (95% CI) para todos os parâmetros, exceto % de pacientes atingindo HbA1c <7,0%; [t]% e PBO-% subtraída (95% CI) de pacientes. ■

Inibição de Dipeptidil Peptidase-4 Atenua Esteatose Hepática Induzida por Dieta Ocidental e Resistência à Insulina Através de Remodelação de Lipídeos Hepáticos e Modulação da Função Mitocondrial Hepática

Autores: *Annayya R. Aroor, Javad Habibi, David A. Ford, Ravi Nistala, Guido Lastra, Camila Manrique, Merlow M. Dunham, Kaitlin D. Ford, John P. Thyfault, Elizabeth J. Parks, James R. Sowers e R. Scott Rector.*

Resumo

Novas terapias são necessárias para tratar o aumento da prevalência de esteatose hepática em populações ocidentais. Recentemente foi reportado que inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) seriam capazes de atenuar o desenvolvimento de esteatose hepática, mas os potenciais mecanismos permanecem pouco definidos. Neste estudo ratos C57Bl/6 com quatro semanas de idade foram alimentados com uma dieta ocidental de alta gordura/alta frutose (WD) ou WD contendo o inibidor DPP-4, MK0626, por 16 semanas. O inibidor DPP-4 impediu esteatose hepática induzida pela WD e reduziu a resistência hepática à insulina através do aumento da supressão de insulina sobre a produção de glicose hepática. O acúmulo induzido pela WD do teor de triacilglicerol hepático (TAG) e de diacilglicerol (DAG) foi significativamente atenuado com o tratamento com inibidor DPP-4. Além disso, MK0626 reduziu significativamente a oxidação incompleta mitocondrial de palmitato e aumentou os índices de atividade de piruvato desidrogenase, o fluxo do clico de TCA, e secreção TAG hepática. Além disso, a inibição de DPP4 resgatou reduções induzidas pela WD na expressão hepática de mRNA PGC-1α e CPT-1 e no teor de proteína Sirt1 hepática. E ainda, os níveis plasmáticos de ácido úrico em ratos alimentados com WD foram menores após o tratamento com MK0626. Estes estudos sugerem que a inibição de DPP-4 atenua a esteatose hepática e a resistência à insulina, através da supressão de acú-

mulo de TAG e DAG hepático através do aumento da utilização mitocondrial de carboidratos aprimorados e secreção/exportação de TAG hepático com concomitante redução da produção de ácido úrico. ■

Estimativa de Custo-Eficácia em Diabetes Tipo 2: O Impacto dos Guidelines de Tratamento e Duração da Terapia

Autores: *Phil McEwan, PhD; Jason Gordon, PhD; Marc Evans, MD; Thomas Ward, MSc; Hayley Bennett, MSc; Klas Bergenheim, PhD;*

Objetivos: Os Guidelines clínicos para tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) focam em otimizar o controle glicêmico, com escalonamento de terapia classicamente iniciado dentro de um regime "baseado em falhas". Entre tantos modelos de Diabetes, o escalonamento de terapia baseado nos limites de HbA1c desempenha um papel crucial, controlando a duração da terapia e, consequentemente, custos e benefícios adicionais. O objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre o limiar e tempo de escalonamento de terapia no custo-eficácia previsto de tratamentos para DM2.

Métodos: Este estudo usou o modelo de Diabetes de Cardiff para ilustrar a relação entre custos e resultados de saúde associados a terapias de primeira, segunda e terceira linha em função da duração de cada uma. Foram utilizados dados de rotina clínica para contrastar os custos previstos e os resultados de saúde associados aos valores de escalonamento de terapia de Guideline em comparação com a prática clínica. O impacto de limiares de escalonamento de terapia e HbA1c de base na relação custo-eficácia foi investigado, comparando um inibidor de co-transportador sódio/glicose 2 vs. sulfonilureia acrescentada à monoterapia de metformina.

Resultados: Limites mais baixos são associados a um menor tempo gasto em monoterapia, variando de 1,1 anos (escalonamento com Hbglic 6,5%) a 13 anos (escalonamento em 9,0%) e um aumento no custo do tempo total da terapia. O efeito prejudiciaial relacionado ao tratamento é minimizado com limites mais elevados, pois a progressão para insulina é retardada. Usar metformina combinada com dapagliflozina ou sulfonilureia para alcançar HbA1c de base inferior e/ou limiares mais elevados de escalonamento

de terapia foi associado a maiores proporções custo-eficácia, movidas por uma maior duração da terapia.

Discussão: Uma marcada diferença de custo-eficácia do tratamento foi demonstrada quando comparando a prática clínica com escalonamento de terapia de Guideline. Isso é importante para profissionais de saúde e para a comunidade econômica de saúde em geral no que diz respeito a compreender o verdadeiro perfil de custo-efetividade eficácia de qualquer opção particular de tratamento para DM2. ■

Variabilidade Glicêmica e Retinopatia Diabetica: Um Elo Perdido

Autores: *Cherng-Ru Hsua, Yu-Tsung Chenb, Wayne H.-H. Sheu*

Fonte: *Journal of Diabetes and its Complications.*

Resumo

Variabilidade diária de glicose, como a flutuação de glicemia em jejum ou hiperglicemia pós-prandial, tem sido proposta como contribuinte para complicações macrovasculares relacionadas ao Diabetes. No entanto, seu impacto sobre complicações microvasculares, como retinopatia diabética permanecem controversos. Revisamos as evidências correntes da relação entre variabilidade glicêmica e retinopatia diabética em pacientes com Diabetes Tipo 1 ou Tipo 2. Em geral, a flutuação da glicemia a curto prazo, expressa como o desvio padrão de glicose em jejum ou níveis médios de glicose, pode contribuir para o desenvolvimento ou progressão de retinopatia diabética em pacientes com Diabetes Tipo 2, enquanto que a flutuação de glicemia a longo prazo, refletida pela variação de níveis de HbA1c, pareceu para mostrar uma forte associação com retinopatia diabética em pacientes com Diabetes Tipo 1 e Tipo 2. Essas descobertas ressaltam a necessidade de diminuir a

variabilidade glicêmica através das várias medidas disponíveis para reduzir o desenvolvimento e a progressão da retinopatia diabética em pacientes com Diabetes Tipo 1 e Tipo 2 . ■

Alterações Genéticas e Epigenéticas em Receptor 2 Toll like e Deficiência na Cicatrização de Lesões em Pacientes com Diabetes Tipo 2

Autores: *Kanhaiya Singh, Neeraj K. Agrawal, Sanjeev K. Gupta, Gyanendra Mohan, Sunanda Chaturvedi, Kiran Singh.*

Fonte: *Journal of Diabetes and its Complications.*

Meta: Um microambiente hiperglicêmico persistente em Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) leva ao desenvolvimento de complicações secundárias como deficiência na cicatrização de feridas. A coordenação adequada do sistema imunológico inato desempenha um papel integral na cicatrização de lesões. Receptores Toll-like (TLRs) são contribuintes proeminentes para a indução de resposta imunológica inata e resposta inflamatória. O TLR2 é um membro extracelular importante da família de TLR de mamíferos e tem se mostrado um potente participante do mecanismo de cicatrização de lesões.

Métodos: O status de expressão do TLR2 foi observado em lesões de casos de T2DM no que diz respeito à gravidade de lesões em 110 lesões de extremidades inferiores. O estado de metilação do promotor TLR2 foi também examinado.

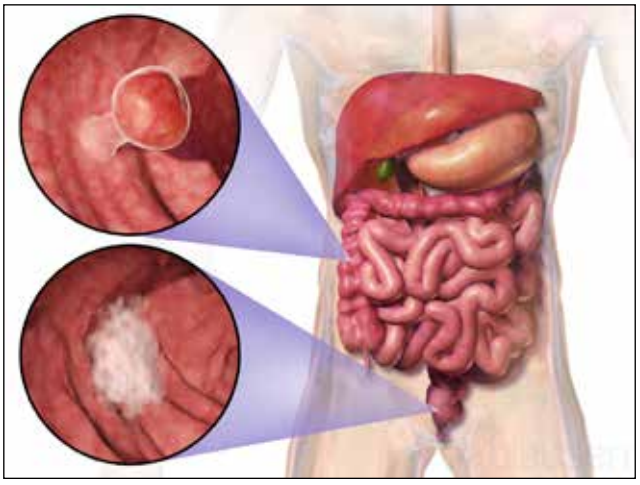
Resultados: Embora transcrições de TLR2 tenham sofrido "downregulation" em feridas em DM2 se comparado ao controle, seus níveis tendem a aumentar com a gravidade de lesões nos pacientes DM2. O estado de metilação do promotor do gene TLR2 não era significativamente diferente entre diferentes tipos de lesões em indivíduos com DM2. Os locais CpG investigados estavam totalmente ou parcialmente metilatados na maioria dos casos DFU.

Conclusão: "Downregulation" de TLR2 em lesões de pacientes com DM2 comparados com pacientes não diabéticos pode levar ao desenvolvimento de úlceras crônicas sem cicatrização. ■

Metformina para Prevenção Primária de Câncer Colorretal em Pacientes com Diabetes: Um Estudo de Caso-Controle em uma População nos Estados Unidos

Autores: *Sehdev A, Shih YC, Vekhter B, Bissonnette MB, Olopade OI, Polite BN.*

Fonte: *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25424411*



Histórico: Evidências emergentes de estudos observacionais sugeriram que metformina pode ser benéfica na prevenção primária de câncer colorretal (CCR). No entanto, até onde os autores sabem, nenhum desses estudos foi realizado em uma população nos Estados Unidos. Posto que fatores ambientais, como a dieta ocidental e obesidade influenciam a incidência de CCR, um amplo estudo de caso-controle foi realizado para avaliar os efeitos da metformina na incidência de CCR em uma população nos Estados Unidos.

Métodos: Bancos de dados MarketScan foram utilizados para identificar pacientes diabéticos com CCR. Um caso foi definido como tendo um diagnóstico de incidente de CCR. Até 2 controles pareados por idade, sexo e região geográfica foram selecionados para cada caso. A exposição à metformina foi avaliada através de rastreamento de receitas no período de 12 meses antes da data index. Regressão logística condicional foi usada para ajustar diversos confundidores potenciais e para calcular odds rato ajustadas (AORs).

Resultados: A média de idade dos participantes do estudo foi 55 anos e 57 anos, respectivamente, nos grupos controle e caso (P=1,0). Aproximadamente 60% dos participantes do estudo eram do sexo masculino e 40% eram do sexo feminino em cada grupo. No modelo multivariável, qualquer uso de metformina foi associado a uma redução de 15% nas chances de CCR (AOR, 0,85; intervalo de confiança de 95%, 0,76-0,95 [P=0,007]). Após o ajuste para uso em tratamento de saúde, o efeito benéfico de metformina foi reduzido a 12% (AOR, 0,88; intervalo de confiança de 95%, 0,77-1,00 [P=0,05]). As análises de resposta a dose não demonstraram qualquer associação significativa com a dose, duração ou exposição total à metformina.

Conclusões: O uso de metformina parece estar associado a um menor risco de desenvolver CCR entre pacientes diabéticos nos Estados Unidos. ■

Uma Comparação de Custo de Tratamento com Análogos de Insulina de Ação Prolongada vs Tratamento com Insulina NPH em Pacientes com Diabetes Tipo 2 Usando Dados de Tratamento Primário Reunidos Rotineiramente no Reino Unido

Autores: *Idris I, Gordon J, Tilling C, Vora J.*

Fonte: *Journal of Medical Economics*

Meta: O objetivo desta análise foi investigar os custos totais do tratamento de saúde, HbA1c, e variações de peso ao longo de um período de 36 meses em pacientes com Diabetes Tipo 2 tratados com NPH ou análogos de insulina de ação prolongada.

Métodos: Dados eletrônicos de pacientes de 479 médicos do Reino Unido (banco de dados THIN) foram examinados para novos usuários de glargina (n= 94), detemir (n=252), ou insulina NPH (n=430). Os custos anuais de tratamentos e os resultados clínicos nos anos 1, 2 e 3 após o início do tratamento com insulina foram quantificados e comparados com a linha de base, usando ANOVA e modelos de regressão linear.

Resultados: Uma diferença significativa (p<0,05) em aumentos de custos totais de saúde no ano 1 em comparação com a linha de base foi observada entre glargina e detemir, e entre detemir e NPH, mas não entre glargina e insulina NPH (aumento: +£486, + £635 e + £420 para usuários de glargina, detemir e insulina NPH, respectivamente). No entanto, os aumentos no ano 3 não foram significativamente diferentes entre as insulinas. Uma análise de tendência comparando insulina NPH e análoga mostrou que, após iniciar tratamento com insulina, os aumentos nos custos foram superiores com análogos de insulina no ano um (+£220), mas essa diferença diminui ao longo do tempo em cada ano subsequente ao início do tratamento com insulina (+£168 e +£146, respectivamente, para os anos 2 e 3). Reduções de HbA1c não foram significativamente diferentes entre os grupos em nenhum momento. As diferenças no ganho de peso entre glargina e insulina NPH foram estatisticamente significativas no ano 1 (0,87 kg vs 1,11 kg) e no ano 3 (1,15 kg vs 1,57 kg), mas outras

estimativas de diferenças entre grupos em ganho de peso não foram significativas.

Conclusões: Após o início de tratamento com insulina, a diferença nos custos do tratamento com análogos de ação prolongada em comparação à insulina NPH foi temporária. No ano 3, as diferenças de custo não foram significativamente diferentes entre os dois tipos, o que é causado por uma redução observada no custo de automonitorização de glicemia (SMBG) no grupo de análogos e um aumento no custo de insulina bolus no grupo NPH. ■

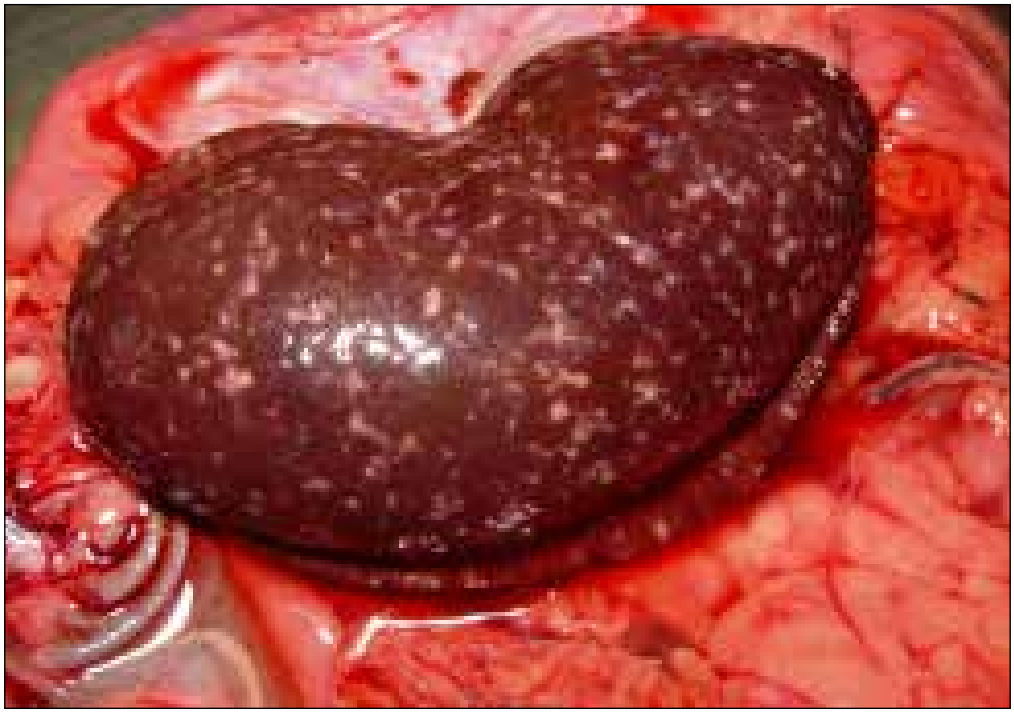
Segurança Relacionada à Diurese e Tolerabilidade de Dapagliflozina em Diabetes Mellitus Tipo 2

Autores: *E. Johnsson, K.M. Johnsson1, T.A. Mansfield, A. Apanovitch2, Y. Yavin, A. Ptaszynska, S.J. Parikh, J.F. List;*

Histórico e Objetivos: Dapagliflozina reduz a glicose do sangue em Diabetes Mellitus Tipo 2, a excreção urinária da glicose, que é acompanhada de moderada diurese osmótica **Materiais e Métodos:** Este *pool* de curto prazo controlado por placebo compreendeu 13 estudos de fase IIb/III duplo cegos de núcleo de até 24 semanas de duração (dapagliflozina 10 mg N=2360; placebo N=2295). **Resultados**: A incidência dos eventos de depleção do volume (eventos de hipotensão, desidratação ou hipovolemia) foi de 1.1% com dapagliflozina e 0.7% com placebo. A maioria dos eventos foi relatada por investigadores como sendo moderados em intensidade (0,7% e 0,4%, respectivamente). Eventos em 3 pacientes administrados com dapagliflozina e 1 paciente com placebo foram relatados como graves pelo investigador. Eventos de depleção do volume levaram à descontinuação em 2 pacientes que receberam dapaglifozina e 1 paciente do grupo de placebo e interrupção da droga de estudo em 1 paciente que recebeu dapagliflozina e 0 paciente de placebo. Os eventos foram ligeiramente mais frequentes para dapagliflozina e placebo nos pacientes que usaram terapias anti-hipertensivas incluindo diuréticos, diuréticos de alça e angiotensina, convertendo inibidores de enzima / bloqueadores de receptor de angiotensina II, em pacientes mais velhos e em pacientes com a linha de base estimada em GFR ≥30-<60 mL/min/1.73m2 (Tabela).

A hipotensão ortostática foi medida em 13.1% de receptores de dapagliflozina e 11.3% de receptores de placebo, mas relatados como um evento adverso em apenas 0.1% e 0.3% respectivamente. Polaquiúria foi relatada em 2.1% e 0.7% de receptores do dapagliflozina e de placebo, respectivamente, e poliúria em 0.9% e em 0.2% dos pacientes, respectivamente.

Conclusão: Eventos de depleção de volume e eventos de volume urinário foram ligeiramente mais comuns com dapagliflozina do que placebo, predominantemente em indivíduos em risco, mas foram em sua maioria moderados e não levaram à descontinuação do estudo. Tabela →



Eventos Adversos de Depleção de Volume* com Dapagliflozina

n/N (%)	Dapagliflozina	Placebo
Geral	27/2360(1.1)	17/2295 (0.7)
Medicação AHT		
Sim	76/1765(1.5)	16H797 (0.9)
Não	1/575(0.2)	1/498 (0.2)
Diurético		
Sim	16/897 (1.7)	9/918(1.0)
Não	17/1463(0.8)	8/1377 (0.6)
Diurético de ansa		
Sim	6/236 (2.5)	4-267(1.5)
Não	21/2124(1.0)	13/2028 (0.6)
Inibidor de ACE/ARB		
Sim	22/1574(1.4)	16/1577 (1.0)
Não	5/786 (0.6)	1/718(0.1)
Idade		
≥75 anos	3/98 (3.1)	1/81 (1.2)
≥65 anos	11/665 (1.7)	6/711 (0.8)
<65 anos	16/1695 (0.9)	11/1584 (0.7)
eGFR		
≥30-<60 mL/ min/1. 73m^2	5/265(1.9)	4/268(1.5)
≥60 mL/ min/1,73m^2	22/2094 (1.1)	13/2025 (0.6)

ACE= enzima conversora de angiotensina AHT- anti-hipertensivo ARB-bloqueador do receptor de angiotensina II, eGFR- GFR estimado;*termos preferidos pré-definidos do Dicionário Médico de Atividades Regulatórias para eventos observados de: hipotensão, síncope, desidratação, pressão arterial reduzida por hipotensão ortostática, fluxo de urina reduzido, saída de urina reduzida e colapso circulatório. ■

Benefícios de uma Formulação de Proporção Fixa de Dose Diária da Insulina Glargina/Lixisenatida (LixiLan) vs. Glargina no Diabetes Tipo 2 Inadequadamente Controlado com Metformina

Autores:: *J. Rosenstock, M. Diamant, L. Silvestre, E. Souhami, T. Zhou, V. Fonseca;*

Histórico e Objetivos: LixiLan é uma formulação de proporção fixa combinando insulina glargina (GLARG) com lixisenatida (Lixi) em um dispositivo único de caneta atualmente em desenvolvimento para a gestão do tipo 2 do Diabetes Mellitus (T2DM). Este estudo randomizado, de rótulo aberto avaliou a eficácia e segurança de LixiLan (GLARG 2 U / Lixi 1 μg) vs GLARG em pacientes com T2DM que nunca haviam tomado insulina com metformina. **Materiais e Métodos:** Os pacientes (linha de base média A1C 8.0%, BMI 32.1 kg/m2, duração do Diabetes 6.7 anos) foram randomizados (n=161) ou GLARG (n = 162) por 24 semanas. O objetivo primário foi de não inferioridade na redução A1c; se não inferioridade atendida, a superioridade estatística foi testada. **Resultados:** Às 24 semanas, a média A1c foi reduzida para 6,3% e 6,5% com LixiLan e GLARG respectivamente, estabelecendo a superioridade estatística de LixiLan (LS diferença média: -0.17% [-0.312% a -0.037%; p=0.0130]), e 84% e 78% alcançaram A1c <7%, respectivamente. Apesar das reduções substanciais de A1c, o peso corporal foi reduzido com LixiLan (p<0.0001), sem qualquer aumento (≤70 mg/dL 3.9 [mmol/L)] em eventos hipoglicêmicos documentados (22% e 23%, respectivamente) e nenhuma hipoglicemia grave. Os desfechos compostos de A1c <7%, sem ganho de peso, ou nenhum ganho de peso e nenhuma hipoglicemia atingiu significativamente com mais frequência com LixiLan. A incidência da náusea e de vômito foi somente 7.5% e 2.5%, respectivamente, com LixiLan. **Conclusão:** LixiLan alcançou reduções robustas de A1c para 6,3%, com perda de peso e nenhum aumento de hipoglicemia vs GLARG, com efeitos adversos gastrointestinais muito baixos em pacientes com T2DM inadequadamente controlados com metformina. ■

Empagliflozina Comparada com Glimepirida como Adição à Metformina por 2 Anos em Pacientes com Diabetes Tipo 2

Autores:: *M. Ridderstråle, K.R. Andersen, C. Zeller, G. Kim4, HJ Woerle, U.C. Broedl*

Histórico e Objetivos: Realizamos uma experimentação da fase III, EMPA-REG H2H-SUTM, para comparar a eficácia e a segurança da empagliflozina (EMPA) e a glimepirida (GLIM) como adição à metformina (MET) nos pacientes com o Diabetes tipo 2 (T2DM). **Materiais e Métodos:** Os pacientes foram randomizados e tratados de forma dupla cega com EMPA 25 (n=765) ou GLIM 1-4 mg (n=780) por 104 semanas (idade média [SD] 55.9 do SD [10.4] anos; BMI 30.1 [5.3] kg/m2). O desfecho primário foi a mudança da linha de base em HbA1c. Desfechos secundários principais foram mudança de base no peso, ocorrência de eventos adversos de hipoglicemia confirmados (AEs; glicose plasmática ≤70 mg/dL e/ou que necessitaram de assistência) e alterações da linha de base na pressão arterial sistólica e diastólica (SBP e DBP). **Resultados:** Na semana 104, EMPA reduziu significativamente HbA1c contra GLIM (Tabela). AEs hipoglicêmicos confirmados foram relatados em 2,5% dos pacientes em EMPA e 24,2% em GLIM (proporção de risco ajustada: 0,102 [IC 95% 0,065, 0,162]; p<0,001); nenhum paciente em EMPA e 2 em GLIM precisou de assistência. EMPA reduziu significativamente o peso e SBP vs GLIM (Tabela). Na semana 104, mudança da média ajustada (SE) da linha de base em DBP foi -1.8 (0.3) mmHg com EMPA em comparação com 0,9 (0.3) mmHg com GLIM (diferença versus GLIM: -2,7 mmHg [IC 95%-3.4,-1.9]; p<0,001). AEs foram relatados em 86,4% e 86,3% dos pacientes em EMPA e GLIM, respectivamente. AEs consistentes com infecção do trato urinário foram relatados em 13.7% e em 13.1% dos pacientes, e AEs consistentes com infecção genital foram relatados em 11.8% e em 2.2% dos pacientes, em EMPA e em GLIM, respectivamente. **Conclusão:** Esta experimentação grande e de longo prazo mostrou que EMPA 25 mg por 104 semanas como adição à MET foi bem tolerada e levou a uma redução maior de HbA1c, perda do peso e redução de BP com um baixo risco de hipoglicemia em comparação com GLIM.

	Glimepirida 1-4 mg	**Empagliflozina** 25mg
Linha de Base HbA1c, %	7,92 (0,03)	7,92 (0,03)
Mudança na linha de base em HbA1c na semana 104, %	-0,55 (0,03)	-0,66 (0,03)
Diferença na mudança da linha de base em HbA1c contra glimepirida, % (95%CI)		-0,11 (-0,19, -0,02)*
Peso corporal da linha de base, kg	83,0 (0,7)	82,5 (0,7)
Mudança da linha de base em peso corporal na semana 104, kg	1,3 (0,1)	-3,1 (0,1)
Diferença na mudança da linha de base em peso corporal contra glimepirida, kg (95% CI)		-4,5 (-4,8, -4,1)***
Linha de base SBP, mmHg	133,5 (0,6)	133,4 (0,6)
Mudança da linha de base em SBP na semana 104, mmHg	2,5 (0,4)	-,31 (0,4)
Diferença na mudança da linha de base em SBP contra glimepiride, mmHg (95% CI)		-5,6 (-6,8, -4,4)***
Os valores da linha de base são médios (SE). As mudanças da linha de base são médias (SE) ajustadas baseadas na ANCOVA em conjunto de análise complete com última observação realizada após imputação; valores depois de medicação de resgate anti-diabética foi excluída da análise do HbA1c, peso corporal e pressão arterial; valores após uma mudança na medicação anti-hipertensiva foram excluídas da análise de pressão arterial. *p<0,025 vs GLIM; *** p<0,001 vs GLIM ■		

Alterações de Fatores Angiogênicos Próximo ao Parto em Pacientes com Pré-Eclâmpsia e Risco Elevado

Autores: *Huhn E.A.[1], Hoffmann I.[1], Schoetzau A.[1], Lapaire O.[1]*
[1]Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital da Universidade de Basel, Basel, Suíça.

Histórico: A proporção tirosina quinase tipo fms solúvel (sFlt-1) / fator de crescimento placentário (PIGF) parece prever com precisão pré-eclâmpsia (PE) precoce e PE grave. Nós testamos se variações de sFlt-1, PIGF e proporção sFlt-1/PIGF imediatamente antes e após o parto podem identificar mulheres em risco de curso puerperal complicado como hipertensão persistente em mulheres com parto antes e após 34 semanas de gestação (WOG).

Métodos: Em um estudo prospectivo, 140 gestações únicas com alto risco de PE, mas com resultado de gravidez normal, e 85 gestações individuais com PE/HELLP foram registradas. Uma coleta sequencial de amostra para PIGF e sFlt-1 foi realizada a cada 3-4 semanas ao longo da gestação. Selecionamos pacientes com amostra coletada dentro de 7 dias antes e 6 horas após o parto. Todos as pacientes escolhidas foram distribuídas em duas janelas de tempo conforme a idade gestacional no parto: < 34 (24+0 - 33+6 WOG) ≥ 34 WOG. PIGF, sFlt-1, proporção sFlt-1/PIGF pré-natal e pós-natal e suas diferenças foram calculadas para todos os quatro grupos. O poder de previsão dos marcadores foram analisados no grupo PE/HELLP ≥ 34+0 quanto à hipertensão persistente em 5 dias de estadia no hospital.

Resultados: 9 gestações com mulheres em risco de PE e 10 com PE, com parto antes de 34 semanas completas de gestação e 26 mulheres de alto risco e 14 mulheres com pré-eclâmpsia, com parto após 34 semanas de gestação foram selecionadas. A composição do grupo de alto risco está resumida na Tabela 1.

As características de todos os quatro grupos foram reportadas na tabela 2. Na janela <34 WOG, a proporção sFlt-1/PIGF dos pacientes PE/HELLP passou de pré-natal com mediana de 338 (IQR 162-1156) a pós-natal 438 (IQR 244-871) e pós-natal significativamente maior em comparação com o grupo de alto risco (p=0,02). A proporção pré-natal ou a diferença de proporção não foram significativamente alteradas.

Tabela 2: Distribuição de risco dos dois grupos de "alto risco"

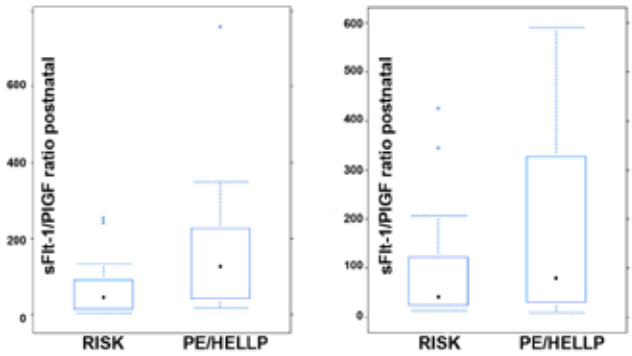
Grupos de alto risco	Alto risco <34 n=9	Alto risco <34 n=26
Diabetes gestacional	3 (33,3)	8 (30,8)
Hipertensão pré-existente	1 (12,5)	2 (7,69)
Hipertensão gestacional	2 (22,2)	4 (15,4)
IUGR / SGA	3 (20)	6 (28,6)
Diabetes pré-existente	0	1 (3,85)
Doença renal pré-existente	0	0
Adipositas (IMC > 29.5kg/m2)	3 (33,3)	6 (24)
Histórico PE / HELLP	0	4 (15,4)

No grupo ≥34 WOG, a proporção sFlt-1/PIGF não aumentou no pós-natal e mostrou apenas uma diferença significativa entre PE/HELLP e pacientes de alto risco pré-natal (p=0,02) (ver também figura 1). Isso pode ter ocorrido devido a valores significativamente mais altos de sFlt-1 pré-natal e diferenças de sFlt-1 no grupo PE/HELLP em relação ao grupo de alto risco (p<0,00 para ambos).

Tabela 1: Características dos Doentes

Grupo	PE/HELLP <34 n=10	Alto risco <34 n=9	PE/HELLP >34 n=14	Alto risco >34 n=26	P total
Idade, a	32,2 (4,50)	33,3 (6,2)	31,4 (3,48)	32,3 (5,4)	n.s
IMC, kg/m2	23,8 (2,48)	25,6 (6,89)	23,2 (3,44)	26,9 (7,12)	n.s
Peso ao nascer, g	1192 (584)	1009 (517)	2822 (715)	2988 (740)	<.00
Idade gesta-cional no parto (dias)	206 (20,8)	211 (208)	265 (15,2)	271 (13,2)	<.00
IUGR, n(%)	3 (33,3)	1 (12,5)	2 (15,4)	6 (28,6)	.01
Etnia, n(%)					.03
- Caucasiana	7 (70,0)	5 (55,6)	12 (85,7)	22 (84,6)	
- Asiática	1 (10,0)	4 (44,4)	0	2 (7,69)	
- Africana	2 (20,0)	0	0	2 (7,69)	
- Outros	0	0	2 (14,3)	0	
- Desconhecida	0	0	0	0	

Figura 1: Proporções sFlt-1/PIGF pré-natal e pós-natal



Nenhum paciente desenvolveu PE/HELLP puerperal. O poder de previsão dos marcadores angiogenéticos para hipertensão persistente só pôde ser analisado no grupo de pacientes PE/HELLP ≥ 34 WOG devido ao desequilíbrio na alocação em todos os outros grupos. Nenhuma significância estatística foi obtida com pacientes PE/HELLP que tiveram hipertensão persistente no dia 5 após o parto quando comparado com a falta de hipertensão persistente em todos os marcadores pré-natal e pós-natal.

Conclusão: A proporção pré-natal sFlt/PIGF pôde identificar mulheres com PE de início tardio. A proporção SFlt-1/PIGF aumentou em pacientes com PE pós-natal precoce. Nenhum marcador angiogênico ou proporção sFlt-1/PIGF funcionou para prever hipertensão persistente no dia 5 após o parto no grupo > 34 WOG. ■

Resultados de 5 anos do Projeto "Zoet Zwanger"

Um programa de prevenção para mulheres com Diabetes gestacional em Flandres, Bélgica

Autores: Verstraete S.1; Muylle F.1; Bonhalima K.2, Decochez K.3; Devlieger R.4; Mathieu C.2; Verhaegen A.5; Wens J.6 1Diabetes Liga Ghent; 2Departamento de Endocrinologia UZ Gasthuisberg, Kortenberg, Leuven; 3Departamento de Endocrinologia, AZ Jan Portaels, Vilvoorde; 4Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospitais da Universidade de Leuven, Leuven; 5Departamento de Endocrinologia, ZNA Jan Palfijnziekenhuis, Merksem; 6Departamento de Tratamento Primário e Interdisciplinar Antuérpia, Universidade de Antuérpia, Antuérpia.

Fonte: The 8th International Symposium on Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome and Pregnancy - 2015.

Histórico e Objetivos: Diabetes gestacional (DMG) prevê fortemente o desenvolvimento futuro de Diabetes Tipo 2. Isso claramente oferece oportunidades únicas para prevenção de Diabetes e diagnóstico precoce. Entretanto, na realidade, este acompanhamento à longo prazo muitas vezes é falho. O projeto 'Zoet Zwanger' foi lançado em outubro de 2009 na região de Flandres, Bélgica, para promover testes regulares de glicemia em centros de tratamento primário e mudanças de estilo de vida em mulheres com Diabetes gestacional prévia.

Métodos: A primeira parte do projeto consiste de uma campanha de sensibilização para conscientizar mulheres com DMG, e todos os prestadores de serviços de saúde envolvidos, quanto à possibilidade singular de prevenção e detecção precoce de Diabetes Tipo 2, com o apoio de uma página de internet www.zoetzwanger.be e de materiais impressos. A segunda parte recomenda às mulheres diagnosticadas com DMG a fazer parte de um registro de retorno com lembretes anuais (carta/e-mail) pedindo-lhes que consulte seu médico para um exame de glicemia em jejum. Os parâmetros coletados incluem conformidade com os exames propostos de glicemia, resultados dos exames e IMC.

Resultados: EXAME 3 MESES APÓS O PARTO - 3,4% (n=72) das mulheres que realizaram um primeiro exame de glicemia 8-12 semanas após o parto (N=2.121) foram reportadas com Diabetes persistente. Algumas dessas mulheres tinham possivelmente Diabetes preexistente desconhecida, diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez.

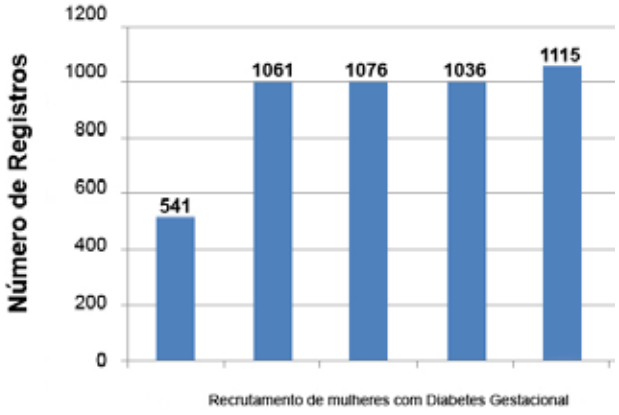
ACOMPANHAMENTO À LONGO PRAZO -
Em 01/10/2014, 3.246 mulheres registradas haviam recebido um primeiro lembrete anual para consultar seu médico para um check-up. 2.055 mulheres já re-

	ANO 1	ANO 2	ANO 3
Mulheres que receberam um lembrete [N]	3.246	2.055	1.103
Taxa de resposta [N, (%)]	2.473 (76%)	1.441 (70%)	738 (67%)
Conformidade com o exame de glicemia proposto [%]			
• com lembretes enviados como um denominador	51%	45%	46%
• com respostas recebidas como um denominador	66%	67%	69%

ceberam um segundo lembrete e 1.103 receberam pelo menos três lembretes anuais.

Tabela 1: Resultados de acompanhamento no registro de retorno Zoet Zwanger (em 1o de Outubro de 2014)

Conclusões: O projeto "*Zoet Zwanger*" oferece uma boa estrutura para promover prevenção e diagnóstico precoce de Diabetes em mulheres com DMG anterior. Nossa iniciativa obteve apoio generalizado entre todos os prestadores de saúde, bem como das próprias pacientes. A conformidade com o exame de glicemia proposto no registro varia entre 47% e 67% nos primeiros 3 anos de acompanhamento. Catorze por cento das 1.110 mulheres que se inscreveram pelo menos há três anos desenvolveram glicemia de jejum alterada ou Diabetes (Tipo 2). Esta é uma oportunidade para implementar mudanças de estilo de vida antecipadamente no curso do Diabetes, a fim de interromper a progressão da doença e reduzir complicações custosas. A continuidade do acompanhamento das mulheres registradas nos fornecerá mais dados de longo prazo sobre a conformidade e possíveis benefícios de saúde.



Apoio de Médicos

Dois terços (67%) dos médicos (N=2.597) informados sobre o registro de sua paciente confirmaram sua participação ativa no projeto. Como o médico tem um importante papel no acompanhamento de longo prazo do risco de Diabetes, isso pode ser considerado um sinal muito positivo. Dependendo do denominador, as taxas anuais de exames variam entre 47% e 67% (Tabela 1).

Setenta e dois por cento das mulheres que receberam seu terceiro lembrete anual (N=1,103) fizeram pelo menos um check-up de glicemia com seu médico nos últimos 3 anos. Das 1110 mulheres que se cadastraram há mais de 3 anos:

- 10,3% (N=114) abandonaram (inacessíveis, ou retirada ativa).
- 10,2% (N=113) desenvolveram glicemia de jejum alterada (IFG 100-125 mg/dl). Essas mulheres têm maior risco de desenvolver Diabetes Tipo 2 nos próximos anos e podem se beneficiar de uma intervenção mais intensiva.
- 4,2% (N=47) desenvolveram Diabetes

Recrutamento

Após 5 anos, 4.929 mulheres inscreveram-se no projeto de acompanhamento. A Fig. 1 mostra os resultados do recrutamento por ano do projeto. A média de idade no momento da inscrição é 32±4,8 anos e a média de IMC é 26±6,17 kg/m^2. ■

Screening Pós Parto para Diabetes em Mulheres com Diabetes Mellitus Gestacional: *Follow Up*

Autores: G. Meregalli1, V. De Mori1, W. Pedrini1, D. Berzi1, A. Balini1, E. Menegola2. A C. Bossi1 1 Ospedale Treviglio. (Treviglio. BG); 2 Università degli Studi di Milano. Itália

Fonte: The 8th International Symposium on Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome and Pregnancy - 2015.

Histórico: Após o parto, as mulheres com Diabetes Mellitus gestacional (DMG) têm maior risco de desenvolver Diabetes no futuro: a maior incidência de Diabetes ocorre durante os primeiros 5 anos após o parto com Diabetes, glicemia de jejum alterada (IFG), ou intolerância a glicose (IGT). Screening pós-parto com OGTT 75 gr é recomendado pelas diretrizes italianas e internacionais para Diabetes. Contudo, os exames de follow up pós-natal de curto e longo prazo são geralmente insuficientes.

Objetivo do Estudo: Avaliar a frequência de screening e resultados pós-parto, bem como a progressão para DM2 entre mulheres com DMG.

Seleção de Pacientes: No Ambulatório da Unidade de Diabetes e Doenças Metabólicas, nós convocados para retorno 255 mulheres caucasianas não grávidas com histórico de DMG, com parto entre janeiro de 2007 e dezembro de 2011 (5,1 anos de acompanhamento); 88 assinaram consentimento informado. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local. Até Março de 2010, o diagnóstico de DMG era feito em conformidade com os

critérios Carpenter and Coustan, com base em OGTT 100 gr. Após essa data, critérios IADPSG foram aplicados e o diagnóstico passou a basear-se em OGTT 75 gr

Métodos: Reunimos o histórico médico, dados antropométricos, análises sanguíneas e estilo de vida. Seu status atual de glicemia foi avaliado por OGTT 75 gr.

Característica Clinica das Pacientes

Mulher (n)	88
Idade (anos)	39,29 (±5)
Peso corporal (Kg)	69,90 (±16)
IMC (Kg/m2)	26,73 (±5)
Circunferência da cintura (cm)	87 (±12)
Circunferência do quadril (cm)	102 (±12)
Gordura corporal (%)	35,32 (±6,42)
Pressão arterial (mmHg)	120 (±25) / 75 (±11)
Glicose em jejum (mg/dL)	103,19 (±30,48)

Status Glicêmico

	Normoglicemia	IGT	Diabetes
Glicemia na Gravidez (mg/dL)	88,80 (±8,45)	94,58 (±22,52)*	118,12 (±26,63)**
Glicemia atual (mg/dL)	84,45 (±15,72)	97,77 (±22,55)	122,14 (±28,98)**
HbA1c na Gravidez (mmol/mol)	35,64 (±3,86)	37,26 (±5,33)	48,33 (±6,31)**
HbA1c atual (mmol/mol)	36,78 (±4,17)	39 (±3,29)	65,66 (±0,57)**

*p<0,05 vs Normoglicemia (Anova e teste Dunnett

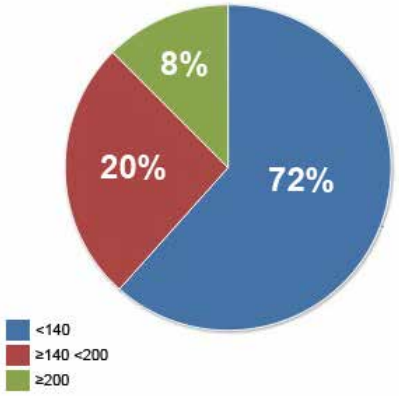
**p<0,01 vs Normoglicemia (Anova e teste Dunnett

HbA1c (mmol/mol)	40,29 (±8,97)
Colesterol total (mg/dL)	194,11 (±37,24)
HDL (mg/dL)	57,28 (±15,42)
Triglicérides (mg/dL)	98,84 (±65,80)

Apenas nove mulheres (10,2%) realizaram adequadamente screening após 6 meses do parto

Resultados:

Progressão para DM2 e IGT



glicemia 2-h OGTT (mg/dL)

Conclusão: Entre mulheres com DMG, o status glicêmico está relacionado ao desenvolvimento de DM2 ou IGF no futuro. O estilo de vida, como tabagismo e ganho de peso durante o follow up, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia também estão associados ao desenvolvimento de DM2. Medidas devem ser tomadas para incentivar OGTT pós-parto entre mulheres com DMG para permitir prevenção e/ou a detecção precoce de DM2 na Itália.

Desenvolvimento de Diabetes e Fatores de Risco: Modelo Multivariável

	B*	SE	x2	DF	P
Idade da gestação	6.550e+02	0,16	9	1	<0,01
Idade atual	6.477e+02	0,12	9	1	<0,01
HbA1c na gravidez	2.232e+01	0,55	7	1	<0,01
IMC antes da gestação*	-9.269e+02	0,05	0	1	0,67
Ganho de peso durante a gestação	-1.054e+02	0,26	10	1	<0,01
Peso atual*	-5.142e+03	0,14	0	1	0,34
IMC atual*	6.068e+03	0,01	8	1	<0,01
Atual circunferência da cintura	1.049e+02	0,26	10	1	<0,01
Colesterol total atual	1.088e+01	0,27	18	1	<0,01
Triglicérides atual	6.443e+00	0,16	8	1	<0,01
Histórico de Diabetes na família	2.606e+02	0,7	0	1	0,99
Paridade	-2.497e+03	0,63	8	1	<0,01
Tabagismo atual	2.054e+0,3	0,05	10	1	<0,01

*log-transformado antes da análise estatística ■

A Importância Relativa de Índice de Massa Corporal Materna e dos Níveis de Glicose para Previsão de Recém-nascidos Grandes para a Idade Gestacional

Autores: Claesson R.1; Anderberg E. 2; Ignell C K.2, Berntorp K.1; 1Departamento de Ciências C Malmö, Universidade de Lund, Suécia. 2Departa Ciências Clínicas, Lund, Universidade de Lund,
Fonte: The 8th International Symposium on Dial Hypertension, Metabolic Syndrome and Pregna

Introdução: O risco de Diabetes Mellitus gestacional (DMG) é elevado com o aumento do índice de massa corporal materna (IMC). DMG e obesidade materna estão independentemente associados a resultados neonatais adversos, em particular macrossomia e recém-nascidos grande para a idade gestacional (LGA). O objetivo deste estudo foi avaliar a importância relativa do IMC materno e dos níveis de glicose na previsão de de nascimentos LGA.

Materiais e Métodos: Informações sobre 10.974 gestações foram obtidas de um registo perinatal na população geral. Um teste oral de tolerância à glicose com 75 g (OGTT) foi realizado na semana 28 da gestação para determinar a concentração de glicose no plasma em 2-h. O IMC foi obtido no primeiro trimestre. A previsão de LGA foi avaliada pelas curvas de característica operacional do receptor (ROC), com LGA definido como peso ao nascer >+2 desvios padrão da média. O conjunto de dados foi dividido em um conjunto de desenvolvimento e conjunto de validação. Usando o conjunto de desenvolvimento, variáveis maternas preditivas foram identificadas através de análise de regressão logística múltipla.

Resultados: Com base no conjunto total de dados, a área sob a curva ROC (AUC) de nível de glicose 2-h para prever LGA foi 0,54 (95% CI 0,48-0,60), indicando desempenho fraco (Figura 1). Usando o banco de dados de validação, a AUC para o modelo múltiplo final foi 0,69 (95% CI 0,66-0.72), o qual foi idêntico à AUC obtida de um modelo que não inclui glicose 2-h (0,69, 95% CI 0,66-0,72) e maior que um modelo que inclui glicose 2-h mas não IMC (0,63, 95% CI 0,60-0,67) (Figura 2).

Conclusões: Tanto o nível de glicose 2-h do OGTT e o IMC materno apresentaram impacto significativo sobre o risco de nascimentos LGA, mas a contribuição relativa foi maior para IMC. As descobertas destacam a importância de se concentrar no peso corporal saudável para mulheres jovens.

Figura 1. Capacidade total de glicose para prever nascimentos grandes para a idade gestacional

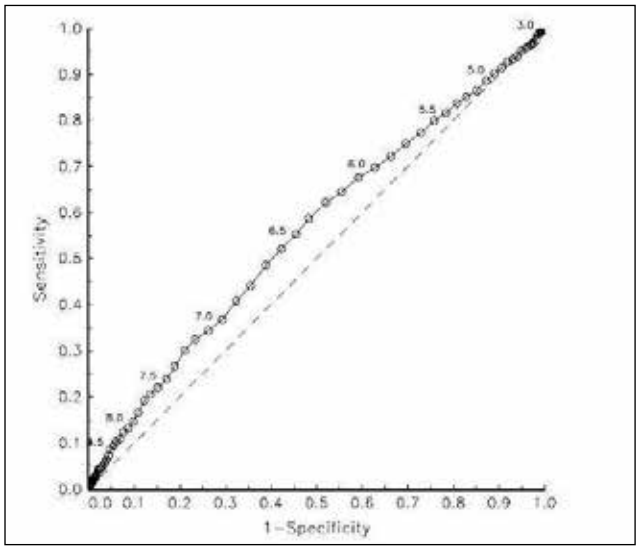
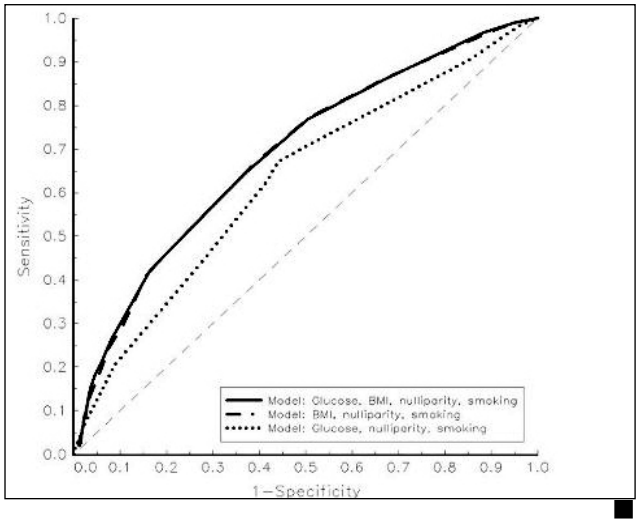


Figura 2.Curvas ROC obtidas após a aplicação dos três modelos de previsão tiveram como base os dados de validação.



Hiperglicemia Diagnosticada no Início da Gravidez é Fenotipicamente Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), e não Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)

Autores: R Agha-Jaffar1, N Oliver1, S Akavarapu2, I *Godsland1, E Greco3, J Terry3, C Yu3, TG Teoh3, H Shaikh2, D Gable2 and S Robinson2 1 Division of Diabetes. Endocrinology and Colloge London.Reino Unido. 2 Department of Medicine end J Department of Obstetrics and Gynaecology, Imperial College NHS Trust. Londres, Reino Unido.* ***Fonte:*** *The 8th International Symposium on Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome and Pregnancy - 2015.*

Histórico e Objetivos:

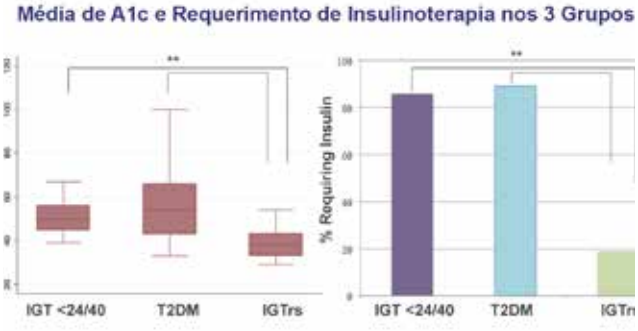
- Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) foi anteriormente definido como "hiperglicemia detectada pela primeira vez na gravidez'; revisões da diretriz da Organização Mundial de Saúde agora recomendam uma categoria distinta para mulheres grávidas com valores de glicemia diagnósticos de Diabetes 2.
- As evidências para isso e os dados relacionados às pessoas diagnosticadas com intolerância à glicose (IGT) precocemente na gravidez são limitados.
- Nosso objetivo é avaliar mulheres diagnosticadas com IGT precocemente na gravidez m e compará-las àquelas com Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) pré-gestacional estabelecida e IGT diagnosticada pelo screening de rotina (IGTrs 26-28 semanas de gestação).

Métodos:

- Trinta mulheres, sem histórico conhecido de DM2 pré-gestacional, as quais foram diagnosticadas com IGT em screening de rotina foram analisadas retrospectivamente (Grupo 1: n=30).
- Dois grupos separados de controle por idade e IMC foram identificados (Grupo 2, DM2 pré-gestacional n=60 e Grupo 3. IGTrs. n=60)

Resultados:

Quadro 1 e 2:
hba1c média e necessidade do uso de Insulina nos 3 grupos



Resultados: Resultado Materno:

- As taxas de parto cesariano não planejado foram semelhantes entre os 3 grupos (29,6%, 25,4% e 33,3% respectivamente).
- Uma proporção significativamente maior de mulheres foram diagnosticadas com DM2 pós-parto no grupo 1 comparado com o grupo 3 (200% vs 3,3%. p=0,001).

Resultados: Resultados Fetais

- O de peso fetal médio ao nascer e percentil do peso ao nascer foram semelhantes entre os três grupos.
- Bebês nascidos de mulheres com IGT detectada no início da gravidez estavam significativamente mais propensos a nascer antes de 37 semanas de gestação (300% versus 9,6% e 9,6%. P=0,014).
- Variações significativas existiram na proporção de bebês nascidos grandes para a idade gestacional (LGA 290º percentil) 37,0%, 28,6% e 14,6% nos Grupos 1-3 respectivamente. p=0,048.
- As taxas de complicação pós-parto foram similares entre os três grupos 16,7%, 13,3% e 3,0%.

Tabela 1: Demografia de referência nos três grupos

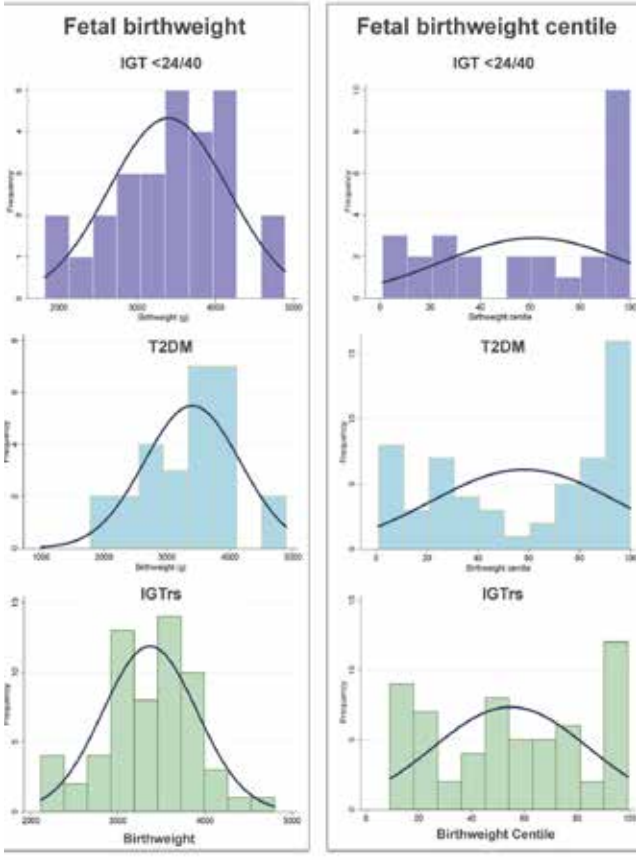
	Grupo 1: IGT <24/40 (n=30)	Grupo 2: T2DM Estabelecida por IGT (n=60)	Grupo 3: Exame de rotina de IGT	P valor
Média (Desvio Padrão) Idade (anos)	33,9 (±5,21)	34,1 (±5,28)	34,5 (±4,88)	0,798
Média (Desvio Padrão) ICM (kg/m2)	32,1 (±5,21)	31,8 (±5,57)	29,9 (±0,69)	0,692
Proporção de etnia não caucasiana	80,0	85,0	80,0	0,917
Proporção com DMG em gravidez anterior (%)	69,0	41,4	50,6	<0,001
Proporção com HTN na avaliação inicial (%)	20,0	19,3	5,0	0,041

p=0.489. Malformações congênitas não foram registradas nesta coorte.

Conclusões:

- Mulheres com IGT diagnosticada precocemente na gravidez fenotipicamente se assemelham àquelas com DM2 tanto em termos de tratamento exigido e resultados.
- Mulheres com alto risco de DM2 devem receber proposta de aconselhamento pré-concepção e a glicemia deve ser avaliada no início destas gestações.

Gráficos 3 e 4: Variações no percentil de peso fetal ao nascer e de peso ao nascer nos três grupos.



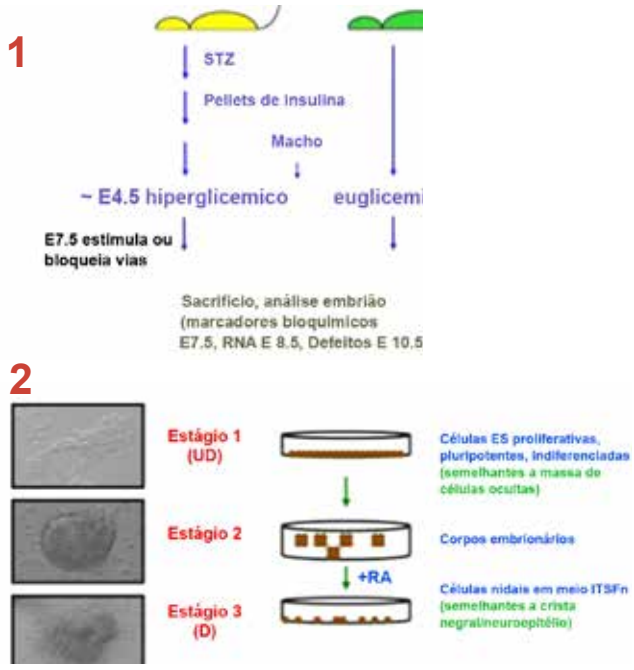
Referências:

1. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee opinion no. 54: screening and diagnosis of gestational Diabetes. Obstetrics & Gynecology. 2011(118):751-3.
2. WHO Guideline Development Group. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. World Health Organisation. 2013. Agradecimentos e Financiamento: Novo Nordisk UK Research Foundation.

Via Molecular Leva a Defeitos Congênitos à Gestação em Pacientes com Diabetes

Autora: Mary R. Loeken; Section on Islet Cell and Regenerative Biology; Joslin Diabetes Center, Boston, MA USA;
Fonte: The 8th International Symposium on Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome and Pregnancy - 2015.

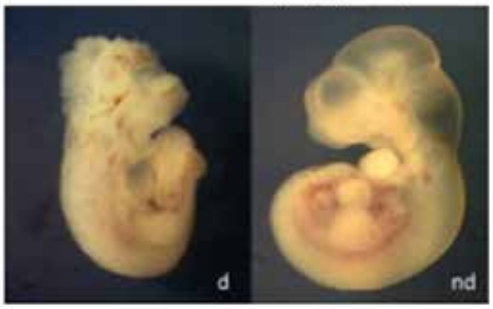
Introdução: O Diabetes materno prévio à gestação aumenta significativamente o risco de malformações congênitas, principalmente defeitos do tubo neural (DTN) e distúrbios do trato saída de fluxo cardíaco (DTSC). Nós usamos um modelo laboratorial de gestação diabética, preparado a partir de testes com ratos, para investigar se o Diabetes materno perturba a expressão dos genes que regulam o desenvolvimento do tubo neural e do trato de saída de fluxo cardíaco. Recentemente, também usamos células-tronco embrionárias (CTE) de ratos como modelo in vitro para complementar nossos estudos in vivo.



1 Modelo, preparado com testes em ratos, de gravidez diabética induzida por STZ. Produtos químicos ou manipulações podem ser usados em E 7.5 para estimular ou inibir as vias afetadas pelo Diabetes materno ou pela hiperglicemia materna. 2 Modelo CTE de diferenciação de precursores neuronais. As vias podem ser estimuladas ou inibidas durante a Fase 3.

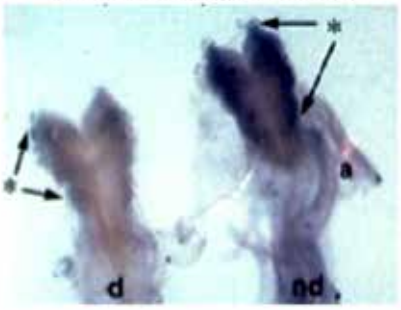
Resultados:

Embriões de ratos diabetico desenvolve NTD que se assemelha a Pax-3 sp/sp (Splotch)



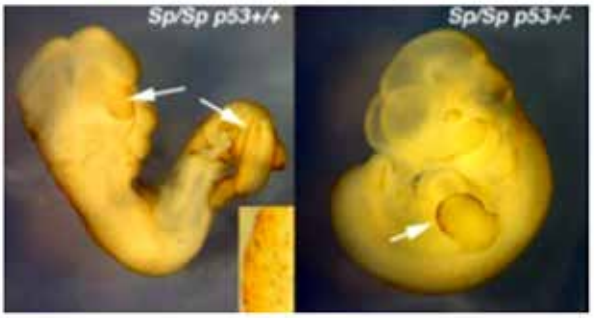
E 10.5

Diabetes materno inibe a expressão do *Pax-3* => *fenocópias Pax--3*$^{sp/sp}$



E 8.5

Pax3 regula o fechamento do tubo neural através da inibição da atividade da p53



Vias/Conclusões:

↑ Glicose ao embrião → transporte via Glut2 →↑ metabolismo da glicose → ↑ consumo de O2 → estresse por hipóxia → estresse oxidativo →↑ AMPK, atividades Dnmt3b →↓ expressão Pax3 →
↑ estabilidadep53 →↑ apoptose → NTD, COTD

Referências:

Phelan, etal. Diabetes. 1997; 46:1189
Pani. et al., Genes and Development. 2002.16:676
Li. et al., Am J Physiol Encrinol Metab. 2005; 289:E591
Zabihi & Loeken. BDRA. 2010; 88:779 Wang, et al. PLoS ONE. 2011;6:e29379
Wu. et al.. Diabetologia. 2012; 55: 245
Jung, et al. Stem Cells Trans Med. 2013; 2:929 Wei and Loeken. Diabetes. 2014; 63:3512.

■

Níveis Baixos de Hormônio do Crescimento Placentário no Início da Gravidez em Mulheres com Diabetes Tipo 1 com Bebês Grandes para a Idade Gestacional

Autores: *1,2,3Lene Ringholm, 4,5Anders Juul, 4,6Ulrik Pedersen-Bjergaard, 4,6Birger Thorsteinsson, 2,4,7Peter Damm, 1,2,4Elisabeth R. Mathiesen;*
Departamentos de Endocrinologia 1 5Crescimento e Reprodução, 7 Obstetrícia, Rigshospitalet, Dinamarca 2Centro para Mulheres Gestantes com Diabetes, Rigshospitalet, Dinamarca, 3Centro Steno de Diabetes, Dinamarca, 4Faculdade de Saúde e Ciências Médicas, Universidade de Copenhague, Dinamarca, 6Departamento de Endocrinologia, Hospital de Hillerød, Dinamarca.

Fonte*: The 8th International Symposium on Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome and Pregnancy - 2015.*

Histórico, Objetivo e Métodos:

Contexto: O atraso no crescimento precoce pode ocorrer no primeiro trimestre na gravidez de mulheres com Diabetes. Os níveis de Fator I de Crescimento semelhante à insulina (IGF-I) são mais elevados em mulheres com fetos menores que o esperado na idade gestacional em comparação com mulheres com fetos de tamanho normal. Os níveis de hormônio de crescimento placentário no final da gestação estão associados ao crescimento fetal.

Objetivo: Avaliar se níveis maiores de hormônio de crescimento placentário e IGF-I estão associados ao desenvolvimento de bebês grandes para a idade gestacional (LGA) em mulheres com Diabetes Tipo 1.

Materiais e Métodos: O estudo observacional consecutivo de 107 mulheres grávidas com Diabetes Tipo 1, incluídas com média 8 semanas (intervalo 5-13) de gestação. Em 8, 14, 21, 27 e 33 semanas, uma amostra de sangue foi coletada para dosagem de hormônio de crescimento placentário. IGF-I e HbA1c. O ganho de peso gestacional precoce foi calculado como: Diferença entre o peso materno nas semanas 14 e o peso antes da gravidez

O ganho de peso gestacional total foi calculado como: Diferença entre o último peso na gestação e o peso antes da gestação. LGA foi definido como peso ao nascer >90*' percentil.

Resultados:

Tabela 1. Dados clínicos de 107 mulheres grávidas com Diabetes Tipo 1

Mediana (intervalo) ou n (X)	Com Bebê LGA	Bebê Sem LGA	Valor P
Número	51 (48%)	56(52%)	-
Tempo de Diabetes (anos)	15 (1-29)	16 (1-36)	0,18
Idade gestacional na inclusão (dias)	60 (37-89)	62,5 (42-94)	0,26
IMC antes da gestação (kg/m2)	24,6 (17,3-33,7)	23,9 (19,2-43,8)	0,82
Ganho precoce de peso gestacional (até 14 semanas, kg)	4,3 (-1,5-13,7)	4,2 (-1,7-12,1)	0,81
Paridade ≥ 1	34(67%)	20(35%)	0,001

Tabela 2. Resultados da gravidez em 107 mulheres com Diabetes Tipo 1

Mediana (intervalo) ou n (%)	Com Bebê LGA	Bebê Sem LGA	Valor p
Número	51 (44%)	56 (52%)	-
Idade gestacional no parto (dias)	245 (241-274)	244 (220-276)	0,20
Peso ao nascer (g)	3930 (3295-5420)	3194(2040-3440)	<0,0001
Peso ao nascer índice Z	2,22(1.34.7)	0,12 (-1.8-1.1)	<0,0001
Parto prematuro	10(19,4%)	13 (23,2%)	0,65

Tabela 3. Análise de regressão logística multivariável de preditores para LGA em 107 mulheres grávidas com Diabetes Tipo 1.

	Proporção das chances (95% CI)	Valor p
Níveis de hormônio de crescimento placentário em 8 semanas	0.4 (0.2-0.9)	0,03
Ganho de peso gestacional total	1,7 (1,1-2,7)	0,04
Paridade ≥1	3,5 (1,5-8,3)	0,004

Figura 1. Os níveis de hormônio de crescimento placentário durante a gravidez em mulheres com Diabetes Tipo 1 com (linhas escuras) ou sem (linhas tracejadas) bebês LGA. Níveis significativamente menores foram detectados em 8 semanas em mulheres com LGA.

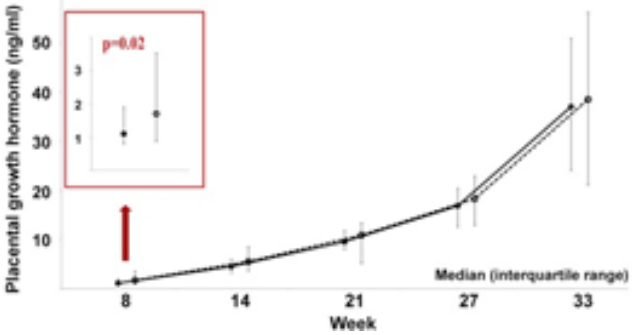


Figura 2. Níveis similares de IGF-I durante a gravidez em mulheres com Diabetes Tipo 1 com (linhas escuras) ou sem (linhas tracejadas) bebês LGA.

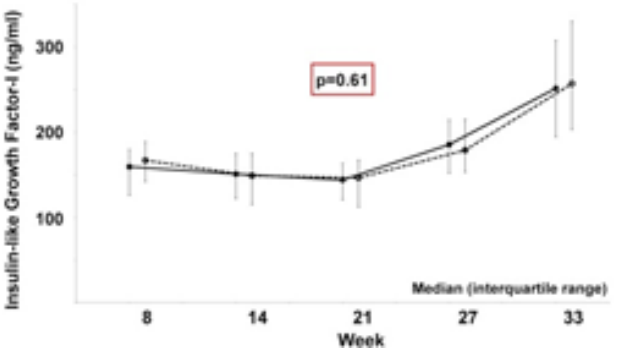
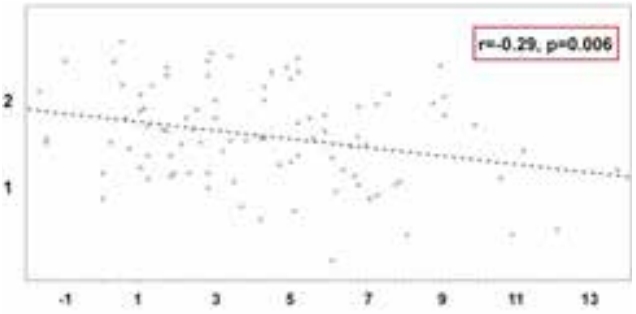


Figura 3. Correlação entre níveis de hormônio do crescimento placentário com 14 semanas e ganho de peso no início da gravidez (até 14 semanas) em 107 mulheres com Diabetes Tipo 1.



Interpretação:

Uma duplicação dos níveis de hormônio de crescimento placentário em 8 semanas implica em um risco 60% menor risco de se ter um bebê LGA.

Um aumento de 5 kg de ganho de peso gestacional total implica um risco 70% maior de se ter um bebê LGA.

Paridade ≥1 implica um risco 3,5 vezes maior de se ter um bebê LGA, em comparação com uma mulher primípara.

Conclusão: Inesperadamente, níveis elevados de GH ou IGF-I placentário não contribuíram para o desenvolvimento dos bebês LGA nesse agrupamento de mulheres com Diabetes Tipo 1. Em contrapartida, mulheres que tiveram bebês LGA apresentaram níveis mais baixos de hormônio de crescimento placentário no início da gravidez. Fatores de crescimento e ganho de peso no início da gravidez podem desempenhar um papel importante para o crescimento saudável do feto. ■

Concentrações de IL-6 no Leite Materno em Diferentes Fases da Lactação e Efeito do Diabetes Mellitus Gestacional em Mulheres Japonesas

***Autores**: Iwao Y1, Watanabe H2, Iwakura K3, Masuda H4, Cossu D5, Adachi K1, Momotani E5 1Faculdade de Ciências da Saúde, Ciências de Enfermagem, Universidade Metropolitana de Tóquio, 2Divisão de Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina da Universidade de Osaka 3Hospital Iwakura,4Maternidade Saigusa, 5Faculdade Tohto de Ciências da Saúde.*

***Fonte**: The 8th International Symposium on Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome and Pregnancy - 2015.*

Introdução: A inflamação é um componente importante da síndrome metabólica (MetS) que pode ser a ligação entre o metabolismo e as consequências cardiovasculares desta condição. A Diabetes Mellitus gestacional (GDM) é reconhecida como um fator de risco significativo para MetS e um componente de inflamação tem sido descrito nesta doença1. Citocinas secretadas pelo tecido adiposo, como a IL-6, causas de resistência à insulina, são consideradas como agravando MetS2.

Objetivo do Estudo: Os objetivos deste estudo foram avaliar os níveis de IL-6 no leite materno humano e a ingestão dietética em mulheres japonesas com ou sem DMG.

Materiais e Métodos: Este estudo de caso-controle foi realizado num hospital obstétrico privado entre julho e dezembro de 2014. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde de Tohto. Participantes diagnosticadas com (n=11) ou sem (n=11) DMG foram incluídas no estudo. Screening para DMG foi realizado durante a rotina de cada participante em 24 a 28 semanasdo pré-natal usando um teste de tolerância à glicose oral de 50g (OGTT) e 75g OGTT; nenhuma das mulheres com DMG necessitou de tratamento com insulina, realizando apenas tratamento com dieta. Leite materno foi coletado de mulheres que foram diagnosticadas com ou sem DMG 3 e 10 dias após o parto.

Resultados:

Tabela 1: ***Características demográficas e clínicas do estudo de coorte***

Characteristcs	GDM (n=11)	NorGDM (r
Matemalage,Y	1169±159,1	113,4±51,2
Delivery mode		
Vaginal	11	11
Panity		
Primiparous	4	3
Multiparous	7	8
Matemal pregnancy BMI,kg/m^2	219±3,5	23,5±6,3
Matemal pregnancy weight gain, kg	7,6±3,8	8,6±3,8
Gestational age of infant	39w2d±4d	38w3d±7d
Infant birth weight,g	2859±286	3,078±478
Infant birth length,cm	526±1,4	52,5±17

Tabela 2: ***Concentração de IL-6 de leite humano de mulheres comparadas com e sem DMG***

	Mean±SD		Marin-Whitney U test	
	GDM (n=11)		NonGDM (n=11)	
3days, pg/mL	1169±591	ns	1134±512	* ns
10 days, pg/mL	1411±197,0		524±403	ns

*pared t test p <0.05

Conclusões

Nossos resultados revelaram que o leite materno é um exame útil para detectar IL-6. Estudos realizados em com uma amostra ampla são necessários para compreender a cinética da expressão de IL-6 no leite materno. ■

Microbiota Intestinal e DM2

***Autor**: Brett Moskowitz, MA[1].*

[1]Revisado por Clifton Jackness, MD, Médico Responsável em Endocrinologia e Medicina Interna no Hospital Lenox Hill e no Centro Médico Mount Sinai em Nova Iorque, NY.

Diversos fatores de risco contribuem para o Diabetes Tipo 2, incluindo idade, histórico familiar, dieta, estilo de vida sedentário e obesidade. Atualmente, pesquisas emergentes estão examinando como a microbiota intestinal pode contribuir para o risco de Diabetes Tipo 2. A microbiota intestinal povoa densamente todo o trato digestivo, exercendo uma função crucial na estrutura normal e desenvolvimento de um sistema imune das mucosas e afetando a absorção de nutrientes, regulação do metabolismo, angiogênese e desenvolvimento do sistema nervoso entérico. A microflora intestinal é um bem saudável e benéfico, mas alguns componentes podem se tornar um ponto fraco caso associem-se a uma suscetibilidade genética a certas enfermidades. Nestas circunstâncias, a microflora pode contribuir com a patogênese de diversos distúrbios intestinais e ter um impacto sistêmico na inflamação, por exemplo.

Um estado metabólico específico combinado com uma certa microbiota intestinal pode facilitar inflamação de baixo grau, caso fragmentos de bactérias gram -negativas (endotoxinas) sejam capazes de atravessar a mucosa intestinal para adentrar a circulação. Pacientes com Diabetes Tipo 2 são particularmente suscetíveis a uma maior circulação de endotoxinas associada a mudanças dietéticas anormais. Na realidade, alguns especialistas defendem a normalização da microflora intestinal através de mudanças dietéticas.

Estudos já associaram o consumo de carne vermelha ao desenvolvimento do Diabetes. Porém, descobertas recentes em outras áreas aumentaram o interesse na potencial ligação entre a microbiota intestinal e o Diabetes Tipo 2. Enquanto estudos anteriores mostraram que um consumo regular de carne vermelha está associado a uma expectativa de vida mais curta, um grande estudo sugeriu recentemente uma relação entre as funções da microbiota intestinal após consumo de carne vermelha e aumento do risco de doença cardiovascular e eventos cardíacos. As descobertas apóiam a teoria de que a microbiota intestinal pode desempenhar um papel chave nas doenças metabólicas.

Os pesquisadores determinaram que, comparados a veganos ou vegetarianos, pacientes cujas dietas incluíam carne vermelha—rica em L-carnitina (uma trimetilamina)— produziam mais N-óxido de trimetilamina (TMAO). TMAO é produzido à partir de L-carnitina nos intestinos humanos pela microbiota intestinal e é conhecido por acelerar a aterosclerose em roedores. Neste estudo, o nível de L-carnitina em quase 2600 pacientes que se alimentam de carne, ao submeter-se à avaliações cardíacas, previu aumento do risco de doenças cardiovasculares e infarto do miocárdio, AVC, ou morte, porém, apenas dentre os pacientes que também apresentavam altos níveis de TMAO. Esta descoberta levantou a possibilidade de que a microbiota intestinal possa explicar ao menos algumas das associações entre o consumo de carne vermelha e risco cardiovascular.

Como estudos como este aplicam-se ao acompanhamento de pacientes com Diabetes Tipo 2? A resposta não está clara, mas estudos menores já demonstraram que o Diabetes Tipo 2 em humanos está associado com uma composição de microbiota intestinal diferente quando comparada com a de indivíduos sem Diabetes, principalmente nos níveis de filo e classe. Um grupo de pesquisadores estudou a microbiota intestinal de 36 homens com uma variedade de índices de massa corporal (IMCs), metade dos quais apresentavam Diabetes Tipo 2. Comparados ao grupo controle, proporções fecais do filo Firmicutes e da classe Clostridia foram significativamente reduzidas entre os indivíduos portadores de Diabetes. A proporção entre Bacteroidetes e Firmicutes e relação entre o grupo Bacteroides-Prevotella e grupo retal C coccicoides-E foram significativamente e positivamente correlacionados com os níveis de glicemia mas não ao IMC. Além disso, a classe Betaproteobacteria estava altamente enriquecida em indivíduos diabéticos comparados a não-diabéticos e positivamente correlacionada com a glicemia.

Avanços como estes levaram a consideráveis expectativas entre os pesquisadores. “Estes são tempos emocionantes do ponto de vista da pesquisa clínica,” diz Stanley L. Hazen, MD, PhD, e co-autor no estudo sobre L-carnitina e presidente do Departamento de Medicina Celular e Molecular; chefe de seção de Cardiologia Preventiva e Rehabilitação; e vice presidente de pesquisa translacional, Lerner Research Institute na Cleveland Clinic. “Há 5 anos eu jamais imaginaria que pudesse haver uma cone-

xão mecanicista entre microbiota intestinal, doença cardíaca e Diabetes Tipo 2."

Ao menos um estudo está em andamento para avaliar o uso de probióticos para reduzir níveis de endotoxinas e respostas inflamatórias em pacientes com Diabetes Tipo 2. Os pesquisadores levantaram a hipótese de que prebióticos/probióticos oferecerão uma intervenção adicional para o tratamento destes pacientes.

À luz das descobertas de que a microbiota intestinal possa diferir entre populações de pacientes com diferentes anomalias metabólicas, pesquisas futuras precisarão descobrir estratégias terapêuticas direcionadas para estas diferentes populações. "Estamos muitos passos mais próximos dos futuros grandes avanços em novos e poderosos exames diagnósticos e intervenções terapêuticas para prevenção e tratamento de enfermidades cardiometabólicas," diz Dr. Hazen. "Mas ainda é cedo para transformar esta informação em medidas de ação de tratamento para nossos pacientes."

Referências:

Alokail MS, Sabico S, Al-Saleh Y, et al. Effects of probiotics in patients with Diabetes Mellitus Type 2: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. (Efeitos de pro bióticos em pacientes com Diabetes Mellitus do Tipo 2: protocolo de estudo para um experimento aleatório, em dupla ocultação, controlado com placebos). Trials. 2013;14:195.

O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. (A flora intestinal como órgão esquecido.) EMBO Rep. 2006;7:688-693. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. (O Metabolismo de L-carnitina, um nutriente da carne vermelha, pela microbiota intestinal promove aterosclerose.) Nat Med. 2013;19:576-585.

Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, et al. Gut microbiota in human adults with Type 2 Diabetes differs from non-diabetic adults. (A microbiota intestinal em adultos portadores de Diabetes do Tipo 2 difere da mesma em adultos não-diabéticos.) PLoS One. 2010;5:e9085. ■

Redução no GLP-1 Precede Diabetes Tipo 2

Este pode ser um motivo para não se usar um DPP-4 em pacientes com Diabetes de longa data.

Autor: *Færch K et al.*
Fonte: *Diabetes 2015;doi:10.2337/db14-1751*

Redução do GLP-1 aparentemente ocorre antes do desenvolvimento de Diabetes Tipo 2 e obesidade, de acordo com uma pesquisa recém-publicada.

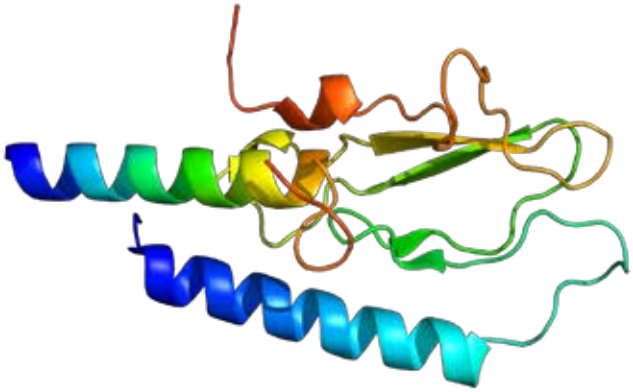
A pesquisadora Kristine Færch, PhD, pesquisadora sênior no Steno Diabetes Center em Gentofte, Dinamarca, disse em um comunicado oficial que, "Descobrimos que o GLP-1 encontra-se reduzido em até 25% em indivíduos com pré-Diabetes e em até 20% em obesos quando comparado a indivíduos com peso normal." "Isto indica que a redução do GLP-1 não é uma consequência do Diabetes Tipo 2, mas surge muito precocemente no desenvolvimento da enfermidade e pode predispor ao desenvolvimento de Diabetes Tipo 2."

A Drª. Færch e colegas avaliaram a resposta do GLP-1 à administração oral de glicose em um grande estudo populacional com indivíduos magros e obesos, tanto em homens como em mulheres com tolerância normal e alterada à glicose. Utilizando-se de um teste oral de tolerância à glicose (OGTT), concentrações circulantes de glicose, insulina e GLP-1 foram avaliadas em participantes do estudo Dinamarquês ADDITION-PRO (n=1,462) com tolerância normal à glicose (n=774), pré-Diabetes (n=523) ou Diabetes Tipo 2 diagnosticado (n=163).

Os resultados indicaram que a resposta do GLP-1 ao OGTT foi 25% menor em mulheres com pré-Diabetes ou Diabetes Tipo 2 *versus* tolerância normal à glicose. Similarmente, concentrações de GLP-1 em 120 minutos foram de 16 a 21% menores tanto homens como em mulheres com pré-Diabetes ou Diabetes Tipo 2, independentemente de idade ou presença de obesidade.

Em participantes obesos e com sobrepeso, a resposta do GLP-1 ao OGTT foi 20% menor, se comparada com a de participantes de peso normal.

Dados também associaram respostas maiores do GLP-1 à melhor sensibilidade à insulina e função de



células beta, idade avançada e menor grau de obesidade.

O que mostrou-se inesperado foi a verificação de diferenças mais pronunciadas na secreção de GLP-1 entre homens e mulheres Foi observado uma maior resposta do GLP-1 entre mulheres do que entre homens, mas quando a tolerância à glicose piora, a diminuição da secreção do GLP-1 é mais pronunciada em mulheres do que em homens.

Estes resultados poderiam ter potenciais implicações clínicas também, afirmaram os pesquisadores, lembrando que análogos de GLP-1 podem auxiliar no retardo do início de Diabetes Tipo 2.

Adicionalmente pode ser que, para portadores de Diabetes Tipo 2 de longa data, apresentando redução do GLP-1, um DPP-4 que ajude a prevenir a destruição do GLP-1 pode não ser tão efetivo e para estes pacientes deve-se muito provavelmente iniciar tratamento com um de GLP-1.

"Nós deveríamos utilizar as descobertas sobre estratégias de prevenção para o Diabetes Tipo 2, e eu espero ver resultados de estudos longitudinais no futuro, quando poderemos seguir o desenvolvimento na secreção de GLP-1 ao longo tempo em pessoas que desenvolvem Diabetes", afirmou Dr. Jørgensen em comunicado oficial.

Practice Pearls (Pontos Importantes do Estudo):

Uma redução GLP-1 parece ocorrer antes do desenvolvimento do Diabetes Tipo 2 e obesidade. Essa é uma boa razão para iniciar tratamento com um composto GLP-1 nos pacientes com Diabetes Tipo 2 de longa data, em vez de com um composto DPP-4. E possivelmente, utilizando-se o GLP-1 para prevenir a progressão para Diabetes naqueles em quadro de pré-Diabetes. ■

Possíveis Novos Critérios para Diagnóstico de DM1?

Através de exame minucioso dos critérios diagnósticos atualmente utilizados, pesquisadores avaliaram a possibilidade de se diagnosticar Diabetes Tipo 1 mais precocemente.

***Autor**: Sosenko JM, Skyler JS, DiMeglio LA, et al.*
***Fonte**: Diabetes Care 2015; 38:271-276.*

Atualmente, critérios diagnósticos para o Diabetes Tipo 1 incluem glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL e glicemias de ≥ 200 mg/dL após 2h. Estas glicemias foram escolhidas uma vez que as mesmas correspondem aos limites observados para a ocorrência de retinopatia diabética. Porém, estes achados são geralmente observados em adultos e nem sempre são apropriados à população infantil. Isto se aplica predominantemente ao Diabetes Tipo 1, o qual geralmente manifesta-se em crianças. Um estudo recente foi conduzido para avaliar novos critérios diagnósticos para o Diabetes Tipo 1.

Pesquisadores avaliaram se a história individual de positividade para auto-anticorpos pode ou não levar ao diagnóstico mais precoce se comparada aos critérios diagnósticos atuais.

Os autores colheram dados dos estudos Diabetes Prevention Trial-Type 1 (DPT-1) e TrialNet Natural History Study (TNNHS). Entre estas populações de estudo, os autores utilizaram um índice metabólico (index60), testes orais de tolerância à glicose de 2h (OGTTs), dosagem de Peptídeo C em jejum e em 60 min. e valor de glicemia em 60 min. OGTTs com index60 ≥ 2,00 e glicemia após 2h de < 200 mg/dL (Ind60+Only) foram comparados com OGTTs de index60 < 2,00 e glicemia após 2h de ≥ 200mg/dL (2hglu+Only) como critérios para Diabetes Tipo 1. A perda de Peptídeo C em todos os participantes desde o OGTT Ind60+Only até ao diagnóstico foi avaliada individualmente.

Resultados:

Observou-se Index60 significativamente mais alto do que a glicemia após 2h (P < 0,001 para ambos DPT-1 e TNNHS).

Nos critérios diagnósticos a sensibilidade foi maior para Ind60+Only quando comparada ao 2hglu+Only nos OGTTs (0,44 vs. 0,15 no DPT-1; 0,26 vs. 0,17 no TNNHS). A especificidade foi maior para OGTTs de 2hglu+Only no DPT-1 (0,97 vs. 0,91) porém similar no TNNHS (0,98 vs. 0,98).

Foram observados valores preditivos positivos e negativos mais altos para os OGTTs de Ind60+Only. Em ambos os estudos, as dosagens de Peptídeo C diminuíram em cada ponto de tempo do OGTT no diagnóstico padrão (Variação -22 a 33% no DPT-1 e -14 a 27% no TNNHS).

Os padrões de Peptídeo C e glicemia mostraram-se diferentes entre os OGTTs Ind60+Only e 2hglu+Only.

Os autores concluem que pode haver uma possibilidade do uso de novos critérios diagnósticos baseados na predição e história natural para o Diabetes Tipo 1.

Practice Pearls (Pontos Importantes do Estudo):

- Baseando-se na predição e história natural para indivíduos, o Diabetes Tipo 1 pode ser diagnosticado mais precocemente.
- Este resultado aplica-se apenas a parentes com auto-anticorpos positivos de pacientes com Diabetes Tipo 1.
- Mais estudos são necessários a fim de confirmar este resultado. ■

Perda de Peso Significativa e Queda na A1c com a Nova Combinação de Lorcaserina e Fentermina

Uma nova combinação de dois medicamentos aprovados pela FDA demonstrou uma média de perda de peso de 8,7% e redução de 1 ponto na A1c em apenas 12 semanas.

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

Embora a FDA já tenha aprovado os dois produtos separadamente, ainda não aprovou a combinação dos dois. Em um estudo de segurança com duração de 3 meses, o tratamento farmacológico para perda de peso com combinação de Lorcaserina (LOR) (Belviq) e Fentermina (phen) de liberação imediata (IR) não exacerbou quaisquer dos eventos adversos serotonérgicos observados com o uso isolado de Lorcaserina.

O tratamento farmacológico para perda de peso pode envolver combinações de medicamentos que tem como alvo diferentes vias de sinalização. Este estudo piloto foi planejado para avaliar o objetivo primário do impacto de lorcaserina (LOR), um agonista específico do receptor 5Ht2c e fentermina em eventos adversos (AEs) potencialmente serotonérgicos (5HT) pré-selecionados comparados à LOR isolado.

Um total de 238 pacientes com IMC>30 ou >27 associado à comorbilidade, porém sem DM2, foram randomizados em um estudo de duração de 12 semanas comparando LOR 10mg isolado 2 vezes ao dia, LOR 10mg 2 vezes ao dia com phenIR 15mg 1 vez ao dia (LOR/phen QD) e Lor 10mg 2 vezes ao dia com phenIR 2 vezes ao dia(Lor/phen BD). Todos receberam uma dieta padrão e participaram de um programa de exercícios com aderência autorreportada pelos sujeitos de estudo. O desfecho primário avaliou se um tratamento a curto prazo com LOR/phen está associado com a exacerbação de potenciais AEs 5HT comparado à utilização isolada de LOR. Objetivos secundários incluíram segurança, tolerabilidade, farmacocinética e perda de peso (WL).

Os resultados mostraram que 37,2% (LOR), 42,3% (LOR/phen QD), e 40,8% (LOR/phen BD) dos pacientes reportaram potenciais AEs 5HT. 5,1% (LOR), 2,6% (LOR/phen QD), e 10,1% (LOR/phen BD) descontinuaram o programa devido a AEs. Alterações médias em 12 semanas na PA (sistólica/diastólica) e frequência cardíaca (bpm) foram de -5.5/-2.5/-1.9 (LOR), -3,3/-1,4/1,1 (LOR/phen QD) e -3,4/-1,7/3,1 (LOR/phen BD). Alteração média a partir da linha de baseinicial de WL (kg/%) nos indivíduos que completaram o estudo foi de 4,0/3,8 (LOR), 7,6/7,3 (LOR/phen QD) e 8,9/8,7 (LOR/phen BD). 33,3% (LOR), 68,2% (LOR/phen QD) e 84,2% (LOR/phen BD) dos pacientes atingiram ≥5% de perda de peso(indivíduos que completaram as 12 semanas do estudo).

Concluiu-se que o tratamento com LOR combinado à phen não está associado com a exacerbação de potenciais AEs 5HT comparado à utilização isolada de LOR. AEs comuns durante o estudo foram consistentes com experiências anteriores com estes agentes. A combinação de LOR BID e phen BID mais que dobrou a perda de peso quando comparada à utilização isolada de LOR.

Em outro estudo sobre a mesma combinação medicamentosa, um pequeno estudo observacional com 22 pacientes, conduzido pelo Dr. Robert Huster e Dr. Louis Aronne, os resultados mostraram uma taxa perda de peso impressionante de 1% por semana durante 12 semanas, mostrando uma perda de peso final de 11,8% sem efeitos colaterais significativos. A Universidade do Dr. Aronne foi um dos centros do estudo Eisai, concluído em Novembro de 2014.

O efeito sinérgico desta combinação foi observado em testes pré-clínicos animais como referido na patente Arena, a qual cobre esta combinação terapêutica. Dado que animais e humanos possuem as mesmas vias para apetite e saciedade, os resultados do Bel-Phen Study observados pelo Dr. Huster e Dr. Aronne são esperados e consistentes ou melhores dos que os observados com a combinação fen-phen. (fenfluramina-fentermina) ■

Nova Insulina Glargina 300 Efetiva em DM1

Glargina 300 é mais efetiva que glargina 100 atualmente disponível

***Fonte**: Diabetes in Control.*

Dois estudos de dose única foram conduzidos no Japão e Europa para comparar os perfis farmacocinéticos (PK) e farmacodinâmicos (PD) da nova insulina glargina 300U/ml (Gla-300) e insulina glargina 100U/ml (Gla-100) em indivíduos portadores de Diabetes Mellitus Tipo 1.

Em dois estudos em duplo-cegos, randomizados e cruzados, 18 participantes japoneses (com idades entre 20 e 65 anos) e 24 participantes europeus (com idades entre 18 e 65 anos) apresentando níveis de hemoglobina glicada ≤9,0% (≤75 mmol/mol) receberam doses únicas subcutâneas de Gla-300, 0,4, 0,6 e 0,9 U/kg (0,9 U/kg somente no estudo europeu), e Gla-100, 0,4 U/kg. Um clamp euglicêmico de 36h foi conduzido após cada dose.

A dosagem sérica de insulina glargina (INS) e taxa de infusão de glicose (GIR,) evoluíram de maneira mais gradual para perfis mais constantes e prolongados com a administração de Gla-300 do que com Gla-100. Para fundamentar estes dados, os tempos para 50% de exposição à glargina e atividade de insulina foram mais longos em todas as doses de Gla-300 do que nas doses de Gla-100 durante o período do clamp de 36h, indicando uma exposição mais uniformemente distribuída e efeito metabólico que ultrapassa 24h. A exposição à insulina glargina e utilização de glicose foram menores com as doses de 0,4 e 0,6 U/ml de Gla-300 em ambos os estudos, comparadas com a dose de 0,4 U/ml de Gla-100. A atividade de redução de glicose foi detectada durante até 36h em todas as doses de Gla-300.

Concluiu-se que as injeções em dose única de Gla-300 apresentaram perfis de PK e PD mais constantes e prolongados se comparados às injeções de Gla-100, mantendo o controle da glicemia durante mais de 36h durante os clamps euglicêmicos em participantes japoneses e europeus portadores de DT1.

Practice Pearls (Pontos Importantes do Estudo):

- Foi estudada a eficácia da nova insulina glargina 300 U/mL (Gla-300) comparada à insulina glargina 100 U/mL (Gla-100) em pacientes portadores de DT1. Em dois pequenos estudos duplo-cegos, randomizados e cruzados, a concentração de insulina glargina e taxas de infusão de glicose foram mais constantes e prolongadas com a aplicação de Gla-300. A atividade da dose foi detectada durante até 36h com Gla-300.
- Injeções em dose única de Gla-300 produziram efeitos mais constantes e prolongados do que as de Gla-100.

Diabetes Obes Metab 2014 Dec 22; M Shiramoto, Single-Dose New Insulin Glargine 300 U/ml Provides Prolonged, Stable Glycaemic Control in Japanese and European People With Type 1 Diabetes. ■

Sulfoniluréias, Insulina, Metformina e Riscos de Câncer em Pacientes Portadores de DM2

A metformina pode reduzir o risco de câncer em portadores do DT2

***Fonte**: Diabetes in Control.*

Em estudos anteriores, a metformina demonstrou redução do risco de câncer em pacientes portadores de Diabetes Tipo 2. Uma meta-análise recente apresentou uma redução de 34% na incidência de qualquer câncer e uma redução de 33% na mortalidade por câncer; entretanto, tais estudos tenderam a apresentar viés e falharam em confirmar os resultados dos estudos observacionais.

Nesse estudo, pesquisadores alemães focaram em evitar vieses de análises anteriores, comparando casos de câncer em pacientes em tratamento com sulfoniluréia, insulina e demais medicamentos para Diabetes, a casos de câncer em pacientes em tratamento com metformina.

Foram incluídos 22.556 pacientes portadores de Diabetes Tipo 2 da base de dados do German Disease Analyzer. Foram feitas duas comparações no estudo: intenção de tratamento (comparou pacientes que fizeram uso de sulfoniluréia, insulina ou outros medicamentos, exceto metformina, como seu tratamento inicial para o Diabetes a pacientes que fizeram uso de metformina como tratamento inicial para o Diabetes) e monoterapias (comparou pacientes em monoterapia com sulfo-

niluréia, insulina ou outros medicamentos, exceto metformina a pacientes em monoterapia com metformina).

Ao comparar as terapias iniciais, os estudos detectaram reduções de risco nos usuários de metformina: 21% (sulfoniluréia vs. metformina), 32% (insulina vs. metformina), e 26% (outros medicamentos para Diabetes vs. metformina). Para monoterapias, as reduções de risco foram detectadas como segue: 33% (sulfoniluréia vs. metformina), 41% (insulina vs. metformina), e 38% (outros medicamentos para Diabetes vs. metformina).

Aproximadamente 1446 (6,4%) dos pacientes vieram a desenvolver câncer em uma média de 4,8 anos durante o acompanhamento. Ao coletar todos os dados de todos os centros, as proporções de risco foram 1,09 (95% CI 0,87–1,36) para monoterapia com sulfoniluréia, e 0,94 (95% CI 0,67–1,33) para outros medicamentos para Diabetes comparados à monoterapia com metformina.

Concluiu-se que, "Em uma análise retrospectiva da base de dados, levando em consideração potenciais vieses relativos ao tempo, nenhuma redução de risco foi observada em usuários de metformina. Para esclarecer a associação entre a essa medicação para Diabetes e o risco de câncer, estudos futuros observacionais e randomizados controlados são necessários."

Practice Pearls (Pontos Importantes do Estudo):

- Nesse estudo, os dados mostraram que o risco de câncer não foi reduzido através do uso de metformina em comparação a outros medicamentos para Diabetes.
- Pacientes que fizeram uso de metformina como seu tratamento inicial para Diabetes apresentaram menos complicações microvasculares, mais hipertensão, dislipidemia e obesidade do que pacientes que fizeram uso de outros medicamentos iniciais para Diabetes.
- A metformina foi principalmente utilizada como medicamento de primeira linha de tratamento. Em contrapartida, sulfoniluréia e insulina foram utilizadas como medicamentos de segunda ou terceira linhas de tratamento. Os médicos devem sempre discutir os riscos e benefícios destes medicamentos com seus pacientes.

Bernd Kowall. Are Sulfonylurea and Insulin therapies associated with a larger risk of cancer than metformin therapy? A retrospective database analysis. Diabetes Care Jan. de 2015; 38: 59-65. ■

Sanofi Recebe Aprovação da FDA para a Insulina Basal de Administração Única e Diária. – Toujeo®

***Fonte**: Sanofi Media-Press.*

Paris, França - 2015 – A Sanofi anunciou que a Food and Drug Administration dos E.U.A. (FDA) aprovou o Toujeo® (injeção de insulina glargina [origem rDNA], 300U/mL), uma insulina basal de administração única e diária de ação prolongada, para controle glicêmico em adultos com o Diabetes Tipo 1 e 2. Espera-se que esteja disponível nos E.U.A. no início do segundo trimestre de 2015.

"A Sanofi se orgulha de sua longa herança Diabetes e em tratamentos à base de Insulina, incluindo Lantus® a qual vem ajudando pacientes no controle do Diabetes por mais de uma década. Com a aprovação de Toujeo pela FDA, a Sanofi aumenta seu forte legado e espera ansiosamente para poder levar esta nova opção de tratamento aos indivíduos portadores de Diabetes", afirmou Pierre Chancel, VP Sênior, Global Diabetes, Sanofi.

A aprovação da Toujeo pelo FDA foi baseada na avaliação dos resultados do programa de estudos clínicos EDITION, que foram compostos por uma série de estudos internacionais de Fase III, avaliando a eficácia e segurança de Toujeo em mais de 3500 adultos portadores de Diabetes (Tipo 1 e 2) de populações amplas e diversas. No programa de estudos clínicos que conduziu à aprovação, o uso diário de Toujeo uma vez ao dia foi comparado ao uso diário do Lantus uma vez ao dia (injeção de insulina glargina [origem rDNA], 100 U/mL) em um estudo aberto, randomizado, de ativo-controlado, paralelo e "treat-to-target" de até 26 semanas de duração com extensão de segurança de 6 meses de duração.

"Cerca de 50% dos indivíduos com Diabetes permanecem descompensados", afirmou John Anderson, MD, especialista em medicina interna e Diabetes da First Clinic of Nashville, TN, e ex-presidente da American Diabetes Association. "Apesar da eficácia comprovada da insulina, garantir a titulação e manutenção efetivas pode vir a ser um desafio para os pacientes e profissionais de saúde, devido a preocupações com a hipoglicemia. Toujeo oferece uma nova opção para ajudar os pacientes a controlar o Diabetes".

Todos os estudos do programa EDITION atingiram seus objetivos primários de maneira bem sucedida, demonstrando controle de glicemia similar com Toujeo vs. Lantus. Os eventos adversos mais comuns (excluindo-se hipoglicemia) reportados para Toujeo incluíram nasofaringite (12,8% em pacientes portadores de Diabetes Tipo 1 e 7,1% em pacientes portadores de Diabetes Tipo 2) e infecção das vias respiratórias superiores (9,5% em pacientes portadores de Diabetes Tipo 1 e 5,7% em pacientes portadores de Diabetes Tipo 2).

Informações Farmacocinéticas/Farmacodinâmicas (PK/PD,) de Toujeo e suas taxas documentadas de hipoglicemia sintomática grave estão contidas em sua bula

Toujeo estará disponível como Toujeo SoloSTAR®, uma caneta descartável pré-preenchida que contém 450 unidades de Toujeo e requer um terço de volume de injeção para disponibilizar o mesmo número de unidades de insulina comparando-se à Lantus Solo STAR®. A dose máxima de injeção única de 80 UI atende às necessidades da grande maioria dos pacientes em tratamento com insulina basal nos E.U.A., os quais necessitam de 80 IU ou menos por dia. A autorização de comercialização para o Toujeo ainda está pendente junto à European Medicines Agency (EMA) e outras autoridades de saúde ao redor do mundo.

Sobre a Toujeo

Toujeo, um medicamento de prescrição, é uma insulina de ação prolongada utilizada para tratar adultos portadores do Diabetes Tipo 2 e Tipo 1 para o controle de hiperglicemia. Deve ser administrado uma vez ao dia no mesmo horário, todos os dias.

Não administrar Toujeo para tratar cetoacidose diabética.

Informações de Segurança Importante para a Utilização de Toujeo (Injeção de Insulina Glargina [Origem rDNA]) 300 Unidades/mL (U-300).

Não administar Toujeo durante episódios hipoglicemia ou em pacientes alérgicos à insulina ou quaisquer dos ingredientes inativos do medicamento. Toujeo não foi aprovado para administração em menores de 18 anos.

NÃO diluir ou misturar Toujeo com qualquer outra insulina ou solução. Toujeo deve ser administrada somente se a solução estiver límpida e incolor sem partículas visíveis em suspensão.

O efeito colateral mais comum de qualquer insulina, incluindo Toujeo, é hipoglicemia

Para Informações de Prescrição completas para Toujeo: http://products.sanofi.us/Toujeo/Toujeo.pdf.

Sobre a Lantus

Lantus, um medicamento de prescrição, é uma insulina de ação prolongada utilizada para tratar adultos portadores do Diabetes do Tipo 2 e adultos e pacientes (em idade de 6 anos ou mais) portadores do Diabetes do Tipo 1 para o controle da glicemia alta. Deve ser administrado uma vez ao dia no mesmo horário, todos os dias, para diminuir a glicemia.

Não administre Lantus para tratar cetoacidose diabética. ■

Fonte: NICE Pathway on Diabetes in Pregnancy.

Novos Limiares para Diagnóstico do Diabetes durante a Gravidez

Clínicos Gerais Devem Diagnosticar Mulheres com Diabetes Gestacional Caso elas Apresentem Glicemia de Jejum Maior ou Igual a 100 mg/dL, ou Glicemia 2 horas Pós Sobrecarga Maior ou Igual a 140 mg/dL, de Acordo com o NICE (National Institute for Health and Care Excellence - Grã Bretanha)

O Guideline atualizado sobre o Diabetes durante a gravidez reduz os limiares glicêmicos para diagnóstico e incluem novas recomendações de cuidados com a própria saúde para mulheres portadoras de Diabetes Tipo 1.

Aproximadamente 35000 mulheres apresentam Diabetes pré-existente ou gestacional por ano na Inglaterra e País de Gales.

Cerca de 90 por cento das mulheres que apresentam Diabetes durante a gravidez, têm Diabetes gestacional, a qual pode ou não ser sanada após o término da gestação. As taxas aumentaram nos últimos anos devido ao crescimento da taxa de obesidade entre a população em geral e um número crescente de gestações entre mulheres mais velhas.

Das demais mulheres portadoras de Diabetes durante a gravidez, 7,5 por cento têm Diabetes Tipo 1, e o restante, Diabetes Tipo 2, os quais também sofreram aumento recentemente.

Resultado de uma variedade de progressos, tais como novas tecnologias e pesquisa em diagnóstico e tratamento de Diabetes gestacional, o NICE atualizou suas orientações sobre o Diabetes durante a gravidez.

Diagnóstico

Dentre as novas recomendações, a mulher deve ser diagnosticada com Diabetes gestacional se apresentar glicemia em jejum de 5.6 mmol/litro ou acima, ou glicemia 2 horas pós sobrecarga de 7.8 mmol/litro ou acima.

O NICE informa que estes parâmetros podem ajudar a deter a variação nos valores glicêmicos utilizados para diagnosticar Diabetes gestacional, e podem levar a um aumento no número de mulheres diagnosticadas.

Cuidados pré-natais e pós-parto

O NICE recomenda que clínicos gerais, parteiras e outros profissionais de cuidados primários devem aconselhar às gestantes que apresentem quaisquer forma do Diabetes a manter sua glicemia capilar abaixo dos níveis pré-determinados, caso seja possível, sem hipoglicemia.

Os níveis recomendados são: 5,3 mmol/litro (90mg/dL) para jejum, 7,8 mmol/litro (140mg/dL) 1 hora após as refeições, ou 6,4 mmol/litro (115mg/dl) 2 horas após as refeições.

Outras recomendações são direcionadas a mulheres portadoras de Diabetes gestacional cujas glicemias retornaram ao normal após o parto.

o NICE recomenda que, para estas mulheres, deve-se oferecer orientações sobre estilo de vida que

incluam controle de peso, dieta e exercícios, e um exame de glicemia em jejum de 6 a 13 semanas após o parto para excluir a possibilidade de ser portadora de Diabetes.

O NICE recomenda que testes orais de tolerância à glicose (OGTT) não devem ser oferecidos rotineiramente às mulheres que foram diagnosticadas com Diabetes gestacional e cujas glicemias retornaram ao normal após o parto.

Além disso, às mulheres que foram diagnosticadas com Diabetes gestacional e que normalizaram seus níveis glicêmicos após o parto, deve-se oferecer um exame de HbA1c anual.

Ademais, o NICE recomenda que às mulheres portadoras de Diabetes Tipo 1 que planejam engravidar deve-se oferecer fitas de teste para cetonemia e um aparelho medidor. Deve-se aconselhar às mulheres que testem sua cetonemia caso apresentem quadro hipoglicêmico ou sintam-se mal.

Enquanto que a prescrição de fitas de teste para cetonemia e exames HbA1c possam levar a custos adicionais, o NICE afirma que estes podem ser compensados através de economias potenciais e benefícios tais como redução de complicações durante gravidez e parto, redução de consultas ao clínico geral e ambulatórios anteriores ao diagnóstico e melhora de cuidados dispensados à mãe e ao bebê. ■

Novo Nordisk Anuncia Resultados Positivos para Estudo de Fase 2 com Semaglutide Oral em Indivíduos Portadores de DM2

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

Bagsværd, Dinamarca, 20 de Fevereiro de 2015 – A Novo Nordisk anunciou que completou de maneira bem sucedida a fase 2 dos testes para OG217SC; uma formulação oral de semaglutide: um análogo do GLP-1 de eficácia prolongada, investigando intervalos de dose, intensificação, eficácia e segurança de uma dose de uma vez ao dia de semaglutide oral, quando comparada a placebo também e semaglutide administrado de maneira intravenosa uma vez por semana em cerca de 600 indivíduos portadores de Diabetes Tipo 2 tratadas por 26 semanas. ■

Estudo Desvenda como Exercícios Protegem o Pâncreas de Diabético

***Fonte**: FAPESP.*

Um estudo conduzido na Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) mostrou que uma substância secretada pelos músculos em resposta ao exercício físico – a interleucina 6 (IL-6) – aumenta a sobrevivência das células pancreáticas produtoras de insulina em um modelo de Diabetes do Tipo 1.

Os resultados foram divulgados **em artigo** publicado no The FASEB Journal. Também mereceram **destaque** na seção "Research Highlights" da revista Nature Reviews Endocrinology.

"Além de reforçar a importância da atividade física no controle do Diabetes, a descoberta abre caminho para o desenvolvimento de drogas que simulem a ação da IL-6 no pâncreas", disse Claudio Cesar Zoppi, pesquisador do Laboratório de Pâncreas Endócrino e Metabolismo do Departamento de Biologia Estrutural e Funcional da Unicamp e um dos autores do artigo.

O Diabetes do Tipo 1 é provocado pelo ataque autoimune às células beta produtoras de insulina, explicou o pesquisador. À medida que as células morrem, a produção do hormônio vai se tornando insuficiente para controlar os níveis de açúcar no sangue.

Estudos recentes já haviam mostrado que, em portadores de Diabetes do Tipo 1 e também do Tipo 2 (casos em que a produção de insulina é elevada, porém há resistência de certas células à ação do hormônio), a adoção de um programa de treinamento físico melhora tanto a sobrevivência como a função das células beta.

Resultados da literatura científica também indicam que a atividade física não apenas torna o ambiente do pâncreas mais favorável à sobrevivência das células – reduzindo, por exemplo, a glicemia, a inflamação e os triglicérides – como também induz adaptações diretas nas células beta.

"A pergunta que tentamos responder neste estudo foi: quais mecanismos moleculares e intracelulares são alterados nas células beta pelo exercício físico e como esse sinal chega até o pâncreas?", disse Zoppi.

Para desvendar o enigma, diversos experimentos foram realizados durante o pós-doutorado de Flávia Maria Moura de Paula, realizado com **Bolsa** da FAPESP e supervisão do professor Antonio Carlos Boschero, da Unicamp. Boschero e Zoppi também estão ligados ao **Centro de Pesquisa em Obesidade e Comorbidades** (OCRC, na sigla em inglês), um dos Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão (CEPIDs) da FAPESP.

Em um dos modelos, camundongos saudáveis foram submetidos durante dois meses a um programa de treinamento físico de resistência, ou seja, de longa duração e baixa intensidade. Após esse período, os pesquisadores coletaram amostras de ilhotas pancreáticas, estrutura nas quais se situam as células beta produtoras de insulina.

"O passo seguinte foi simular, in vitro, o ataque autoimune às células beta de forma semelhante à que ocorre em portadores de Diabetes Tipo 1. Para isso, incubamos as ilhotas dos camundongos com as citocinas pró-inflamatórias interferon-gamma e interleucina 1-beta, as mesmas secretadas pelas células de defesa", explicou Zoppi.

As ilhotas dos camundongos treinados apresentaram taxa de mortalidade 50% menor que as dos camundongos sedentários, pertencentes ao grupo controle. Além disso, os pesquisadores observaram que havia uma menor produção de óxido nítrico e da proteína caspase 3 clivada, substâncias que sinalizam para a célula que é hora de entrar em processo de apoptose (morte celular programada).

"Mas as ilhotas pancreáticas possuem outros tipos de células, dentre elas a alfa e a delta. Precisávamos mostrar mais especificamente o efeito do exercício sobre as células beta", disse Zoppi.

Experimentos in vitro foram então feitos com duas linhagens celulares de células beta: a INS-1E (proveniente de rato) e a MIN-6 (proveniente de camundongo). O estímulo do exercício físico foi simulado farmacologicamente, explicou o pesquisador.

"Incubamos uma linhagem de célula muscular com uma droga conhecida por induzir as mesmas adaptações promovidas pelo exercício de resistência. Em seguida, incubamos as linhagens de células beta apenas com o meio de cultura dessas células musculares 'treinadas' farmacologicamente. Em outro experimento, as linhagens de células beta foram incubadas com soro dos animais submetidos ao treinamento de resistência. Dessa forma, foi possível simular o ambiente celular de um animal treinado", disse.

Os resultados foram semelhantes ao observado no experimento feito com as ilhotas. A mortalidade das células INS-1E "treinadas" foi 50% menor que na situação controle.

"Ainda faltava descobrir qual molécula seria a interlocutora nessa conversa entre o músculo e as células beta. Imaginamos que uma possível candidata seria a IL-6, pois as contrações musculares estimulam a liberação de grandes quantidades dessa citocina", contou Zoppi.

Além disso, acrescentou o pesquisador, estudos recentes haviam mostrado que a IL-6 é um importante sinalizador entre tecidos, principalmente aqueles envolvidos no controle glicêmico, enviando sinais dos músculos para órgãos como o fígado e o hipotálamo.

Para testar a hipótese, os pesquisadores repetiram os experimentos iniciais e observaram que, quando um inibidor farmacológico da IL-6 era acrescentado no meio de cultura, o efeito protetor do exercício era abolido.

Para reforçar os resultados, o grupo usou um modelo de camundongo modificado geneticamente para não

expressar a IL-6. Os animais foram submetidos ao treinamento e, após dois meses, ilhotas de animais controle (sedentários) foram tratadas, nas mesmas condições anteriores, com o soro de animais treinados que não expressavam a IL-6.

"Repetimos o mesmo experimento e, nesse caso, o exercício físico não teve nenhum efeito protetor sobre as células beta", contou Zoppi.

Novas drogas

Atualmente, De Paula realiza experimentos com ilhotas de doadores humanos no Laboratório de Medicina Experimental, da Universidade Livre de Bruxelas, na Bélgica, para tentar repetir os resultados observados em camundongos. O grupo da Unicamp também planeja um estudo para prospectar moléculas capazes de ativar a mesma via de sinalização da IL-6 no pâncreas.

"Acredito que não poderemos usar diretamente a IL-6 como tratamento, pois ela apresenta múltiplas ações e, dependendo do contexto, pode ter ação anti ou pró-inflamatória. Talvez possamos encontrar um análogo com efeito terapêutico", explicou Zoppi.

A pesquisa está sendo realizada no âmbito do Projeto Temático **"Mecanismos moleculares envolvidos na disfunção e morte de células beta pancreáticas no Diabetes Mellitus: estratégias para a inibição desses processos e para a recuperação da massa insular em diferentes modelos celulares e animais",** coordenado por Boschero. ■

Especialistas Revisam os Níveis Considerados 'Ótimos' de Glicemia para Crianças com DM1

Os níveis alvo foram reduzidos, mas pacientes jovens necessitam de um cuidado individualizado, segundo Guideline da ADA (American Diabetes Association)

***Fonte**: Health Day.*

Especialistas da American Diabetes Association aconselham a diminuir os níveis glicêmicos alvo para crianças e adolescentes portadores de Diabetes Tipo 1.

De acordo com a ADA, pacientes menores de 19 anos devem tentar manter seus níveis de A1C menores que 7,5%, de acordo com o novo Position Statement.

"Os novos níveis-alvo devem ajudar a redobrar os esforços em melhorar o controle de glicemia neste grupo de pacientes, que mostra-se como o mais desafiador -- adolescentes," afirmou o Dr. Robert Rapaport, diretor da divisão de endocrinologia pediátrica e Diabetes no Kravis Children's Hospital, Mount Sinai, Nova Iorque.

Anteriormente, os níveis-alvo para hemoglobina clicada poderiam chegar a 8,5% para crianças menores de 6 anos, 8% para crianças de 6 a 12 anos e 7,5% para adolescentes de 13 a 19 anos. Estes limites mais elevados foram definidos devido ao medo das consequências da hipoglicemia.

Entretanto, pesquisas recentes mostraram hiperglicemia mantida e prolongada pode levar ao desen-

volvimento de complicações graves em crianças, incluindo doenças cardíacas e renais, mesmo em crianças mais jovens .

Os limites para controle de glicemia foram, portanto, um pouco reduzidos, explicou a ADA.

O novo limite de glicemia para jovens portadores de Diabetes Tipo 1, divulgado na reunião anual da ADA ocorrida em São Francisco em 2014, corresponde às orientações da "International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes"

"A evidência mostra que há um maior risco advindo da hiperglicemia prolongada, se as crianças forem mantidas com uma A1C de 8,5%", afirmou a co-autora e diretora Drª. Jane Chiang, vice-presidente sênior de interesses médicos e comunitários da ADA em comunicado oficial à imprensa.

"Isso não quer dizer que não estamos mais preocupados com a hipoglicemia, mas sim que agora temos ferramentas mais acuradas para monitorá-la", ela adicionou.

Embora o novo limite de 7,5% esteja baseado em evidências levantadas por estudos sérios, "nós queremos enfatizar que a glicemia e os limites de A1C devem ser individualizados para alcançar os melhores resultados com segurança", adicionou Chiang.

"Considerando-se o risco de hipoglicemia em crianças pequenas, o controle deve ser personalizado", afirmou Dr. Siham Accacha, diretor do programa de Diabetes pediátrico no Winthrop-University Hospital, em Mineola, N.Y. "Mais do que qualquer outra enfermidade, tratar crianças portadoras do Diabetes requer considerações especiais", ele afirmou.

Ele e Rapaport concordaram que o advento de melhores medicamentos e de tecnologias médicas significa que a hipoglicemia representa um risco um pouco menor hoje do que no passado. Tais avanços incluem bombas de insulina sofisticadas e "sensores de glicemia que têm a habilidade de reconhecer mais rapidamente níveis glicêmicos tanto altos como baixos", explicou Rapaport.

Em conjunto com a educação de pacientes jovens sobre os riscos da hipoglicemia estes avanços "podem ajudar a diminuir a incidência de hipoglicemia severa e, ao mesmo tempo, permitir às crianças e adolescentes alcançar suas metas com menos dificuldade", afirmou Accacha.

"O Diabetes do Tipo 1 requer um controle de insulina intensivo, diferindo de como o Tipo 2 é controlado", afirmou a Dra. Anne Peters, Professora na Keck School of Medicine na University of Southern California em comunicado à imprensa.

"Pessoas portadoras do Tipo 1 necessitam de mais suprimentos e devem monitorar seus níveis de glicemia com maior frequência. Esta não é uma doença com uma única solução, e é importante que nós reconheçamos isto.", ela adicionou.

Mais informações:
Maiores informações sobre o Diabetes Tipo 1 na Juvenile Diabetes Research Foundation.

http://consumer.healthday.com/Diabetes-information-10/misc-Diabetes-news-181/experts-revise-optimum-blood-sugar-level-for-kids-with-type-1-Diabetes-688666.html ■

Transplante de Ilhotas Pancreáticas Melhora Variabilidade Glicêmica se Comparada à Insulina

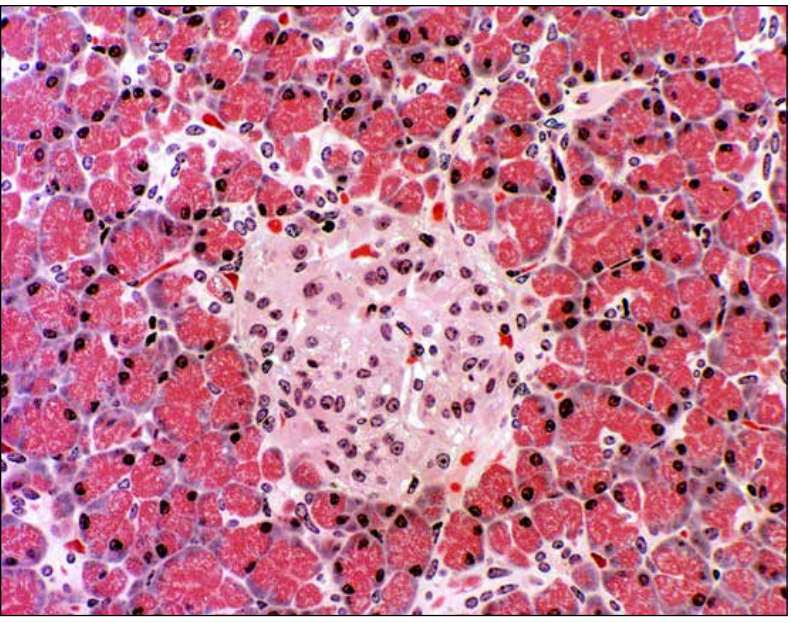
***Autor**: James Shaw, MBChB, MRCP, PhD*

74th scientific sessions
JUNE 13-17, 2014 · SAN FRANCISCO, CA

O transplante de ilhotas pancreáticas pode ser superior à terapia medicamentosa no controle da variabilidade glicêmica, de acordo com dados apresentados no 74º Congresso da American Diabetes Association.

"Mesmo pessoas que apresentam controle glicêmico muito bom ainda têm variações importantes em seus níveis glicêmicos; esta variabilidade tornou-se um interesse clínico significativo", afirmou Peter Senior, MD, PhD, professor adjunto, divisão de endocrinologia, departamento de medicina do University of Alberta's Diabetes Institute no Canadá, em palestra no Congresso. "Este estudo foi planejado para tentar responder à questão sobre a possibilidade do transplante de ilhotas pancreáticas ter desempenho superior à, e se vai além da, terapia insulínica moderna."

Utilizou-se um sistema de monitoração contínua de glicose (CGM), iPro2 (Medtronic) em 17 pacientes que receberam transplantes de ilhotas pancreáticas e em 12 pacientes portadores de Diabetes Tipo 1 que fazem uso de terapia insulínica intensiva (IIT). O sistema CGM foi utilizado para comparar a variabilidade glicêmica, de acordo com Senior.



Oito entre 17 receptores de ilhotas pancreáticas não eram dependentes de insulina. De acordo com os dados, os pacientes receptores de transplante de ilhotas pancreáticas eram mais idosos (idade de 54 anos vs. 28,6 anos) com mais longa duração do Diabetes (38,5 anos vs. 10,2 anos).

O CGM de receptores de transplante de ilhotas pancreáticas apontou menor glicemia (7,3 mmol/L contra 8,7 mmol/L, P=.03); variabilidade glicêmica significativamente menor com base no desvio-padrão no GCM (1,7 mmol/L contra 2,97 mmol/L, P=.0001); e os pacientes passaram menos tempo em hiperglicemia (% de tempo >10 mmol/L), de acordo com os dados.

Dados adicionais indicaram que nenhum grupo passou qualquer período de tempo importante em hipoglicemia (<3 mmol/L), de acordo com Senior.

O grupo que recebeu transplante de ilhotas pancreáticas também demonstrou um menor índice de variabilidade glicêmica (1,8 mmol/L contra 1,9 mmol/L, P=.001) e uma menor ação glicêmica em rede de sobreposição contínua, conforme constatações feitas.

"O transplante de ilhotas é superior à melhor terapêutica medicamentosa e a restauração da secreção de insulina endógena pode ser muito importante para melhorar o controle glicêmico e potencialmente melhorar complicações crônicas." afirmou Senior. ■

Amamentação Intensiva e Prolongada está Associada à Redução do Risco para Desenvolvimento de DM2 Após Diabetes Gestacional

A amamentação intensiva e prolongada reduziu o risco da mulher para desenvolvimento do Diabetes Tipo 2 após a gravidez na qual apresentaram Diabetes gestacional, de acordo com palestra na American Diabetes Association's 74th Scientific Sessions.

"Nossas constatações mostram que as taxas de aleitamento foram inversamente proporcionais à incidência do Diabetes em 2 anos", disse Erica Gunderson, PhD, MPH, MS, da divisão de pesquisa, Kaiser Permanente Northern California, durante sua palestra. "O aleitamento que tende à alta intensidade, de 6 a 9 semanas pós-parto, foi associado a um risco para desenvolvimento do Diabetes 40% a 60% menor em mulheres e uma maior duração foi também da mesma magnitude. A severidade da intolerância à glicose durante a gravidez ou quaisquer outros fatores de risco relacionados ao estilo de vida não modificaram as associações".

No “Study of Women, Infant Feeding and Type 2 Diabetes after GDM pregnancy, (SWIFT Study), pesquisadores conduziram um estudo observacional prospectivo de 2008 a 2014 que reuniu uma coorte de 1010 mulheres (com idades entre 20 e 45 anos) apresentando Diabetes gestacional recente para determinar o impacto da amamentação no desenvolvimento de Diabetes do Tipo 2”.

“As mulheres não apresentavam Diabetes pré-existente ou Diabetes de 6 a 9 semanas pós-parto”, disse Gunderson, “e determinou-se, no momento da inscrição, que elas fossem alocadas em grupos de aleitamento intensivo (<6 oz/dia de fórmula) ou alimentação intensiva por fórmula (>17 oz/dia)”.

O estudo consistiu em três exames presenciais de 6 a 9 semanas (linha de base), 1 ano e 2 anos pós-parto, os quais incluíram teste oral de tolerância à glicose de 2h com 75 g. Além disso, as participantes receberam 10 correspondências mensais durante o primeiro ano e três contatos telefônicos, uma pré-natal e duas no pós-parto, no 1º e no 6º mês. No período de 2 anos, houve 106 casos incidentes de Diabetes (11%), disse Gunderson

Após ajuste para IMC anterior à gravidez, raça, resultado do OGTT de 3 horas pré-natal e tratamento para Diabetes gestacional, mulheres que realizaram amamentação exclusiva de 6 a 9 semanas pós-parto mostraram uma redução de risco de 61% na incidência de Diabetes em 2 anos (risco relativo (RH)=0,39; 95% CI, 0,22-0,77) e aquelas que realizaram amamentação em uma frequência qualquer mostraram uma redução de aproximadamente 40% (alimentação mista RH=0,61; 95% CI, 0,34-1,08; amamentação como fonte principal de alimento RH=0,66; 95% CI, 0,41-1,07); P-trend=.04.

A duração do aleitamento também foi associada à redução do risco de incidência de Diabetes no período de 2 anos do estudo, demonstrou Gunderson. As mulheres que amamentaram por um período de 2 a 6 meses reduziram seu risco em 30%; aquelas que o fizeram por um período de 6 a 14 meses reduziram o risco em 42%; e aquelas que o fizeram por um período superior a 14 meses reduziram seu risco em 58% (RHs=0,70, 0,58, 0,42, respectivamente; P-trend=.05). ■

Dados de Análises Post-Hoc Apresentados à EASD Examinam o Perfil de Segurança da Linagliptina em Adultos Portadores de DM2

Duas análises combinadas de dados provenientes de estudos clínicos em adultos portadores de Diabetes, incluindo idosos apresentando de função renal normal a insuficiência renal grave, determinaram incidência similar de eventos adversos da linagliptina quando comparada ao placebo.

A Boehringer Ingelheim e Eli Lilly and Company (Lilly; NYSE: LLY) divulgaram resultados de duas análises combinadas post-hoc de dados de estudos clínicos controlados por placebo, os quais avaliaram a segurança do inibidor da enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) linagliptina em adultos portadores de Diabetes Tipo 2 (DM2). Estes dados foram apresentados no “49th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)” A Linagliptina, comercializada como TRAYENTA®, é apresentada em comprimidos de 5 mg a ser administrado uma vez ao dia associado à dieta e exercícios a fim de melhorar o controle da glicemia em adultos portadores de Diabetes Tipo 2. A Linagliptina não deve ser administrada a pacientes portadores do Diabetes Tipo 1 ou para o tratamento de cetoacidose diabética. A administração de TRAYENTA não foi estudada em pacientes que apresentam histórico de pancreatite, e é desconhecido se pacientes que apresentam histórico de pancreatite encontram-se em risco aumentado de desenvolver pancreatite enquanto fazendo uso de TRAYENTA.

Análises de Segurança Geral

Os resultados de uma análise combinada post-hoc de dados de segurança de 22 estudos clínicos de linagliptina com 7400 adultos portadores de DM2 (4810 receberam linagliptina e 2590 receberam placebo) incluem:

- A taxa de incidência de hipoglicemia para linagliptina quando comparada ao placebo foi de 11,5% contra 14%, respectivamente.
- A incidência geral de eventos adversos (AE) ou eventos adversos graves (SAE) com linagliptina

foi similar à do placebo (AE 56,5% contra 61,2%, e SAE 4,8% contra 6,3%, respectivamente).

"A segurança do medicamento é uma consideração importante na seleção de tratamentos apropriados para adultos portadores de Diabetes Tipo 2, já que diferentes populações frequentemente podem apresentar contraindicações às drogas e necessitar de ajustes de dose para controlar sua doença", afirmou Prof. Nikolaus Marx, Professor de Medicine e Cardiologia, University Hospital of Aachen na Alemanha. "Os resultados apresentados examinam o perfil de segurança da linagliptina".

Segurança Renal em Idosos

Resultados de outra análise post-hoc avaliaram dados colhidos de sete estudos clínicos randomizados, controlados por placebo, de fase III incluindo 1293 adultos portadores de DM2 maiores de 65 anos mostraram:

- A função renal global, como avaliada por taxa de filtração glomerular estimada (eGFR), não foi significativamente alterada pelo tratamento com linagliptina da linha de baseà semana 24 quando comparada ao placebo (média ajustada de ± SE eGFR de −1,8 ± 0,7 mL/min para linagliptina vs. −1,1 ± 0,9 mL/min para o placebo). A maioria dos pacientes no grupo tratado com linagliptina apresentava insuficiência renal leve, acompanhada de proporções similares de insuficiência renal leve, moderada e grave observada no grupo placebo.
- AEs renais e urinários foram vivenciados por 5,5% e 4,3% dos pacientes que receberam linagliptina e placebo, respectivamente.
- A incidência de hipoglicemia definida pelo pesquisador foi menor em pacientes do grupo linagliptina quando comparada ao grupo placebo (21,3% contra 24,7%), com a maioria dos eventos ocorrendo em estudos que incluíram sulfoniluréia ou insulina basal como tratamento base.
- Insuficiência renal aguda ocorreu em 0,5% e 0,2% dos pacientes tratados com linagliptina e placebo, respectivamente.

"Os resultados destas análises combinadas continuaram a demonstrar que a linagliptina é uma opção de tratamento para uma vasta gama de adultos portadores de Diabetes Tipo 2, incluindo idosos e indivíduos com insuficiência renal" afirmou Christophe Arbet-Engels, MD, PhD, vice presidente, de desenvolvimento clínico do metabolismo e assuntos médicos, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. "Estes resultados muniram prestadores de cuidados à saúde de informações necessárias para ajudar a controlar o crescente número de adultos portadores de Diabetes Tipo 2 que tratam diariamente."

A "Food and Drug Administration (FDA)" "European Medicines Agency (EMA)" e diversas outras autoridades reguladoras ao redor do mundo aprovaram a linagliptina para tratar adultos portadores de DM2 tanto como monoterapia quanto em combinação com metformina, metformina + sulfoniluréia, e como terapia combinada à insulina. Para a linagliptina, nenhum ajuste de dose se faz necessário independentemente de insuficiência da função renal ou hepática. ■

Alterações Tireoidianas e Risco de Morte Súbita Cardíaca em Pacientes Diabéticos em Hemodiálise

***Fonte**: Renal & Urology News*

Hipertireoidismo subclínico e Síndrome do Eutireoidiano Doente podem aumentar o risco de morte súbita cardíaca em pacientes diabéticos em hemodiálise (HD), como demonstrado por um estudo prospectivo.

O estudo, conduzido por Christiane Drechsler, MD, PhD, do University Hospital Wurzburg, em Wurzburg, Alemanha, e colegas incluíram 1000 pacientes diabéticos em hemodiálise, dos quais 78,1% apresentavam eutireoidismo, 13,7% apresentavam hipertireoidismo subclínico, 1,6% apresentavam hipotireoidismo sub-clínico e 5,4% apresentavam síndrome do eutireoiano doente.

Comparados com pacientes em eutireoidismo, aqueles que apresentavam hipertireoidismo subclínico e síndrome do eutireoidiano doente apresentavam risco de morte súbita cardíaca de curto-prazo (dentro de 12 meses) aumentado de 2,0 a 2,7 vezes, respecti-

vamente, de acordo com relatório publicado na American Journal of Kidney Diseases (2014;63:988-996).

Os resultados mostraram que a síndrome do eutireoidiano doente estava associada com um aumento em 3 vezes do risco de mortalidade à curto prazo, mas não apresentava risco aumentado à longo prazo (de 2 a 4 anos). O hipotireoidismo subclínico não foi associado a eventos cardiovasculares ou mortalidade por qualquer causa. Distúrbios da tireóide não tiveram qualquer efeito significativo sobre os riscos de infarto do miocárdio e AVC. ■

Insulina Basal Peglispro da Lilly Demonstrou Superioridade em HbA1c Comparada à Lantus® Em Estudos de Fase III em Pacientes Portadores do DM1-

O programa de estudos clínicos de Fase III está completo; BIL demonstrou uma superioridade em HbA1c consistente contra comparativos

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

A insulina basal peglispro (BIL) da Eli Lilly and Company (NYSE:LLY) demonstrou estatisticamente taxas de hemoglobina glicada A1C (HbA1c) significativamente mais baixas quando comparada à insulina glargina (Lantus®) em 26 semanas e 52 semanas, respectivamente, nos estudos clínicos de Fase III IMAGINE-1 e IMAGINE-3 com pacientes portadores de Diabetes Tipo 1. Os pacientes destes estudos também foram tratados com insulina pré-prandial. Notavelmente, pacientes do IMAGINE-1 continuaram o tratamento além das 26 semanas regulamentares, e a superioridade em HbA1c da BIL foi mantida em ambas as semanas 52 e 78.

O objetivo primário de eficácia de não-inferioridade de HbA1c no estudo de comparação com insulina glargina foi alcançada em ambos os estudos IMAGINE-1 e IMAGINE-3, e a superioridade foi provada. Além disso, significativamente mais pacientes em tratamento com a BIL comparados àqueles em tratamento com insulina glargina alcançaram HbA1c menor de 7%, um limite para controle de glicemia estabelecido pela "American Diabetes Association".

Ambos estudos também mostraram que a taxa de hipoglicemia noturna foi significativamente menor em pacientes em tratamento com BIL do que com insulina glargina. Em ambos os estudos – nos quais aos pacientes recebiam tanto insulina basal quanto prandial– deu-se um aumento estatisticamente significativo na taxa de hipoglicemia total nos pacientes em tratamento com BIL comparada ao tratamento com insulina glargina devido à maior taxa de eventos hipoglicêmicos diurnos. No estudo aberto IMAGINE-1, pacientes em tratamento com BIL reportaram uma taxa estatisticamente significante de eventos hipoglicêmicos graves. Entretanto, no estudo maior e cego IMAGINE-3 a taxa de eventos hipoglicêmicos graves para o tratamento com BIL foi numericamente menor quando comparado ao tratamento com insulina glargina, porém não foi estatisticamente significante.

Além disso, ambos os estudos mostraram uma diferença estatisticamente significativa no peso. Pacientes em tratamento com BIL apresentaram perda de peso - mesmo com HbA1c mais baixa - comparada a ganho de peso em pacientes em tratamento com insulina glargina.

"Todos os pacientes portadores de Diabetes Tipo 1 dependem da insulina para alcançar e manter seus limites de glicemia. Para uma quantidade destes pacientes, as opções atuais de insulina podem não ser ótimas – particularmente naqueles que apresentam hipoglicemia noturna ou ganho de peso", afirmou David Kendall, M.D., vice presidente, Assuntos Médicos, da Lilly Diabetes. "A insulina basal peglispro pode oferecer uma opção útil para ajudar a enfrentar estes desafios".

Os resultados destes dois estudos também mostraram que pacientes em tratamento com BIL apresentaram alterações em seus parâmetros lipídicos, incluindo um pequeno aumento, porém estatisticamente significativo dos triglicerídeos em ambos os estudos. No IMAGINE-3, houve reduções e pequeno aumento, porém estatisticamente significativos, respectivamente, nos colesteróis HDL e LDL nos pacientes em tratamento com BIL comparado com com insulina glargina. Além disso, o IMAGINE-3 mostrou que pacientes em tratamento com BIL apresentaram aumentos pequenos, porém estatisticamente significativos na pressão arterial tanto sistólica quanto diastólica comparados ao grupo com insulina glargina (menos de 2 mmHg de diferença média em 52 semanas). Diferenças estatisticamente significativas nos colesteróis HDL e LDL e pressão arterial não foram observadas no IMAGINE-1. Não houve eventos cardí-

acos adversos maiores (MACE) no IMAGINE-1, e no IMAGINE-3, a taxa de eventos MACE+ (morte cardíaca, acidente vascular cerebral não-fatal, IM (infarto do miocárdio) não-fatal e hospitalização devido à angina instável) foi mais baixa em pacientes em tratamento com BIL comparado ao grupo com insulina glargina.

Em ambos os estudos, o tratamento com BIL foi associado com uma incidência maior e estatisticamente significativa de pacientes com mais de três vezes o limite máximo do limite normal da enzima hepática ALT (alanina aminotransferase) comparado ao grupo com insulina glargina. Não ocorreram casos de lesão hepática grave ("Hy's Law", indicador de prognóstico) em nenhum dos estudos. Em um subgrupo de pacientes cuja esteatose hepática foi mensurada utilizando-se de ressonância magnética, pacientes tratados com BIL apresentaram um aumento estatisticamente significativo na quantidade de gordura no órgão quando comparado a pacientes do grupo glargina.

Em ambos os estudos observou-se significativamente mais reações locais às injeções em tratamento com BIL comparadas à insulina glargina.

Programa de Estudos Clínicos de Fase III

Além destes, o estudo IMAGINE-7—um estudo de dosagem flexível de BIL em pacientes portadores de Diabetes Tipo 1— e o estudo IMAGINE-6, que avaliou a comparação da BIL com a insulina NPH em pacientes portadores de Diabetes Tipo 2, foram ambos finalizados. O IMAGINE-7 mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa na HbA1c entre a BIL injetada à mesma hora todos os dias comparada à injeção em horários variados. O IMAGINE-6 alcançou seu objetivo primário de eficácia de redução não-inferior na HbA1c comparada à insulina NPH em 26 semanas e também demonstrou uma superioridade em HbA1c da BIL comparada à insulina NPH. Não houve alertas de segurança novos em nenhum dos estudos e os eventos adversos foram similares àqueles observados nos outros estudos IMAGINE.

O programa de estudos clínicos de Fase III de BIL – que consistiu de sete estudos IMAGINE em pacientes portadores de Diabetes Tipo 1 e 2 – está agora completo e a superioridade em HbA1c para BIL foi observada em todos os seis estudos de Fase III que foram conduzidos comparando-a a comparadores ativos.

Uma análise ao longo de todos os estudos clínicos em pacientes portadores de Diabetes Tipo 1 e 2 mostrou que as taxas de eventos cardiovasculares maiores entre pacientes em tratamento com BIL e dentre aqueles tratados com insulina glargina ou insulina NPH foram similares, com uma razão de risco baixo de 1 e um limite máximo abaixo de 1,4 no intervalo de confiança de 95%.

Divulgação de Dados e Planos para Solicitações de Aprovação Regulatória

Resultados detalhados dos estudos para todos os estudos de Fase III têm lançamento previsto para 2015.

A Lilly planeja solicitar revisão regulatória para a BIL à Food and Drug Administration dos E.U.A. e à European Medicines Agency ao fim do primeiro trimestre de 2015.

Sobre os Estudos Clínicos IMAGINE

IMAGINE-1 é um estudo aberto de Fase III de 78 semanas de duração, planejado para comparar a BIL (n=295) com a insulina glargina (n=160) em associação com injeções de insulina às refeições em pacientes portadores de Diabetes Tipo 1.

IMAGINE-3 é um estudo de Fase III de 52 semanas de duração, duplo-cego, randomzado, planejado para comparar a BIL (n=664) com a insulina glargina (n=450) em associação com injeções de insulina às refeições em pacientes portadores de Diabetes Tipo 1.

IMAGINE-6 é um estudo aberto de Fase III de 26 semanas de duração, planejado para comparar a BIL (n=428) com a insulina NPH (n=213) em pacientes não previamente expostos à insulina, portadores de Diabetes Tipo 2.

IMAGINE-7 é um estudo de FASE III, de 36 semanas de duração, randomizado, cruzado, planejado para comparar a BIL (n=182) administrada uma vez ao dia nos mesmos horários à BIL administrada em horários variados em pacientes portadores de Diabetes Tipo 1.

Sobre a Insulina Basal Peglispro

A insulina basal peglispro (BIL), que foi descoberta e desenvolvida nos Laboratórios de Pesquisa Lilly, está atualmente na Fase III de estudos clínicos, e está entre as diversas moléculas para tratamento do Diabetes em estágio final de testes na linha de medicamentos Lilly. A BIL está sob estudo para servir como tratamento diário à ser administrado uma vez ao dia para o Diabetes dos Tipos 1 e 2. ■

Estudos Sobre Expectativa de Vida e DM1

Durante décadas, os estudiosos vêm pesquisando a associação entre DM1 e redução de expectativa de vida. Porém recentes estudos pretendem lançar uma nova luz sobre o DM1 e a mortalidade a longo prazo.

Um estudo realizado entre 1998 e 2001, com 33.915 pacientes DM1 incluídos no Registro Nacional de D.M da Saúde foi publicado no New England Journal of Medicine. Este estudo, denominado Glycemic Control and Excess Mortality in Type 1 Diabetes, avaliou como os diferentes graus de controle glicêmico influem sobre o risco de morte, tanto por qualquer causa como especificamente por doenças cardiovasculares, ao se comparar com a população em geral.

Concluiu-se que em comparação com a população em geral, indivíduos com DM1 correm um risco maior de morte prematura. Descobriram que a causa de morte mais frequente em pacientes com mais de 30 anos são as doenças cardiovasculares, inclusive naqueles com um bom nível de controle glicêmico,

O risco é duas vezes mais alto do que na população em geral.

Segundo resultados do estudo "Calculo de Expectativa de Vida em Escoceses com DM1 - 2008-2010", a expectativa de vida de pacientes com DM1 na Escócia é diminuída em 11 anos para homens e 13 para as mulheres em comparação com a população geral.

Um terceiro estudo "Associação entre 7 Anos de Tratamento Intensivo em DM1 e Mortalidade à Longo Prazo", relata como o tratamento intensivo, no início da doença está associado a uma menor mortalidade , comparada à terapia convencional. Nesse estudo foram seguidos, a longo prazo, 1441 pacientes de idade entre 13 e 39 anos, dentro do "Estudo sobre Controle do Diabetes e suas Complicações" entre 1983-1993, pelo grupo de investigação DCCT/EDIC.

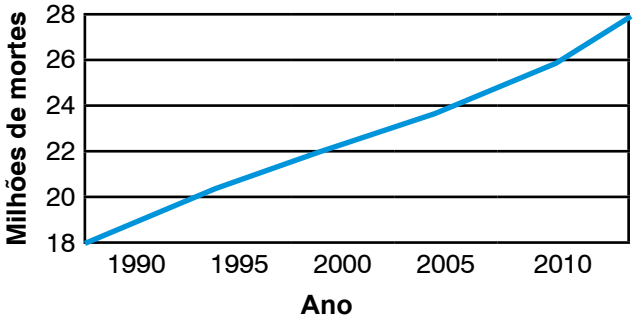
É Necessário Empreender Ações Urgentes Contra as D.N.T

O aumento dos índices de doenças cardíacas, câncer, Diabetes e outras doenças não transmissíveis (D.N.T), em países em desenvolvimento, custará US$ 21,3 bilhões nas próximas duas décadas, informa o Conselho de Relações Exteriores (CRE).

Investigadores descobriram que os índices de D.N.T nos países mais pobres, cresce mais rapidamente em uma população jovem, e apresentam piores prognósticos que nos países mais ricos.

Em 2014 as D.N.T mataram 8 milhões de indivíduos com menos de 60 anos nos países em desenvolvimento, segundo o CRE.

Figura. Mortes causadas por D.N.T em países com renda média e baixa.



Fonte: Diabetes Voice, maio 2015, volume 60, nº 01. ■

Terapia Celular Melhora Quadro de Diabetes em Camundongos

Fonte: FAPESP.

Após induzir o desenvolvimento de Diabetes Tipo 2 em camundongos com uma dieta rica em gordura, pesquisadores da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) trataram os animais com injeções de células-tronco mesenquimais.

A terapia, além de diminuir o processo de morte das células produtoras de insulina no pâncreas, aumentou a sensibilidade a esse hormônio no organismo dos roedores e reduziu de forma prolongada as taxas de glicemia no sangue.

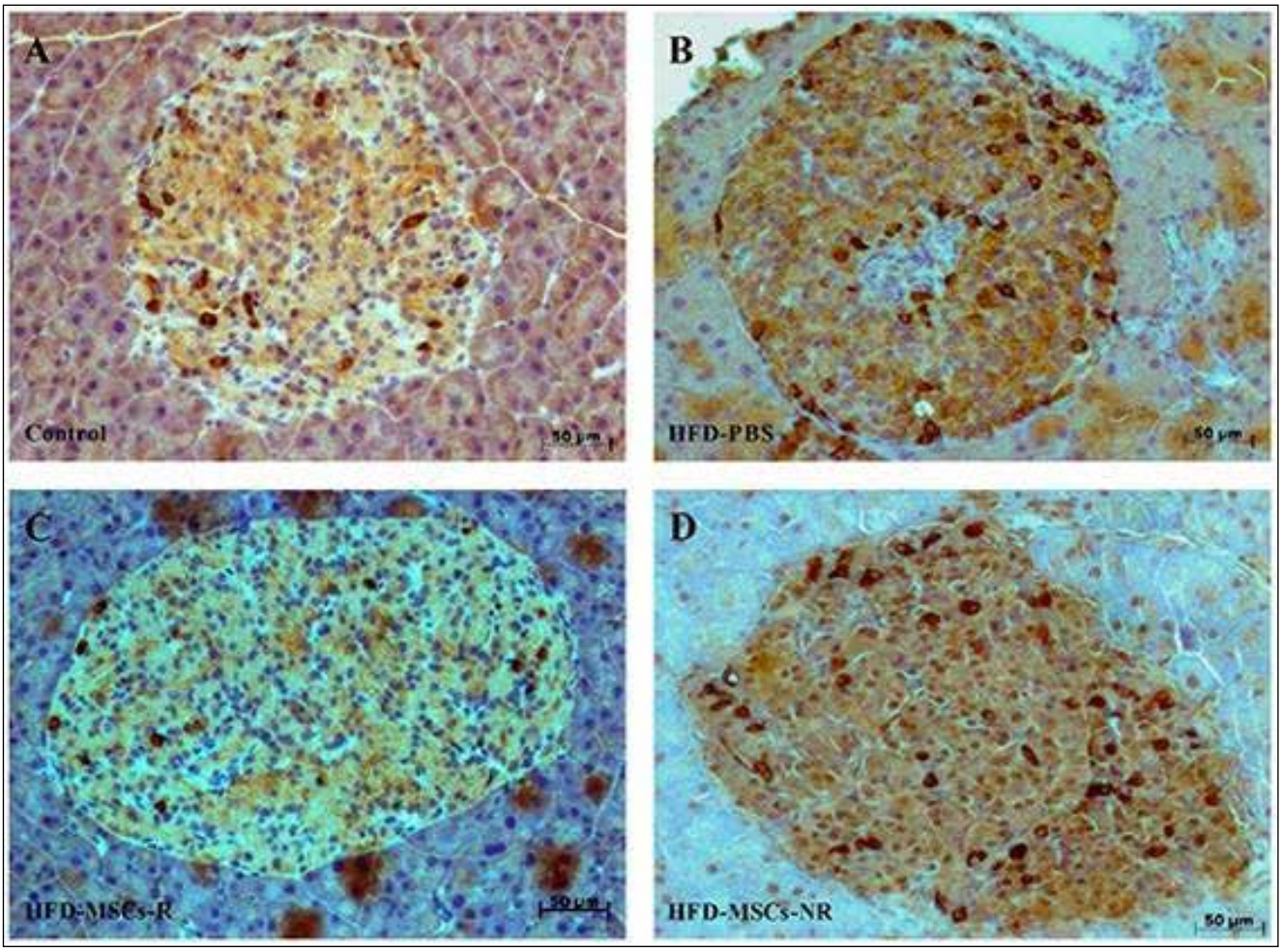
O experimento foi conduzido durante o doutorado de Patricia de Godoy Bueno, no âmbito de um **projeto apoiado** pela FAPESP e coordenado pela professora Ângela Merice de Oliveira Leal, do Departamento de Medicina da UFSCar.

Os resultados foram divulgados no fim de abril, em **artigo publicado** na revista PLoS One.

"As células mesenquimais são muito interessantes do ponto de vista terapêutico, pois têm propriedades anti-inflamatórias, antiapoptóticas (evitam a morte celular) e imunomoduladoras. Elas costumam migrar para locais do corpo onde há inflamação. Outra vantagem é que o organismo não reage a elas como se fossem corpos estranhos, ou seja, não induzem rejeição", explicou Leal.

Tanto em humanos como em roedores, essas células estão presentes em múltiplos órgãos, auxiliando no suporte e na sobrevivência dos tecidos e produzindo fatores tróficos (que garantem nutrição adequada para crescimento). Podem ser facilmente obtidas da medula óssea ou do tecido adiposo e expandidas em cultura de laboratório.

"As células mesenquimais se diferenciam em outros tipos de célula, como as de osso ou cartilagem. Mas os estudos feitos até agora sugerem que, no nosso



caso, elas provavelmente não vão se diferenciar em células beta pancreáticas (produtoras de insulina). O que se acredita é que elas possam agir secretando fatores anti-inflamatórios e diminuindo a resistência à insulina nos tecidos periféricos", disse Leal.

Modelo de Estudo

No Diabetes Tipo 2, frequentemente associado à obesidade, o pâncreas produz insulina em níveis até mais elevados que o normal, mas as células dos tecidos periféricos, como fígado, tecido adiposo e músculos, tornam-se resistentes à ação do hormônio. O fenômeno pode ser explicado em parte pela inflamação induzida por moléculas secretadas pelo tecido adiposo.

As células beta do pâncreas também são afetadas pela inflamação e pelo excesso de trabalho provocado pela resistência à insulina. Além de ter sua função alterada, tendem com o tempo a entrar em processo de apoptose ou morte celular programada, o que leva à diminuição da massa celular.

"Muitos estudos buscam simular o Diabetes Tipo 2 com o uso de animais geneticamente modificados ou administrando a roedores uma droga chamada streptozotocina, que destrói as células beta. Mas não é esse o processo da doença nos humanos obesos. Então, induzimos a doença nos camundongos administrando apenas uma dieta hiperlipídica", contou Leal.

Na quarta semana de vida, os animais passaram a receber a dieta com 60% de gordura. Cerca de oito semanas depois já apresentavam aumento do peso, resistência à insulina e hiperglicemia. Foram então divididos em dois grupos. Metade foi tratada com placebo e, os demais, receberam quatro injeções das células mesenquimais com intervalos de uma semana.

Por serem mais fáceis de cultivar em laboratório, os pesquisadores optaram por usar células mesenquimais de rato e não de camundongo.

"Injetamos as células no espaço peritoneal (entre as camadas do peritônio, membrana que reveste a parte interna da cavidade abdominal e recobre as vísceras). É uma forma de administração pouco invasiva. Alguns estudos infundem via intravenosa, mas há risco de as células migrarem para o pulmão e causarem embolia", disse a pesquisadora.

Os animais foram então avaliados semanalmente ao longo de quatro meses. No final do experimento, a sensibilidade à insulina estava aproximadamente 30% maior no grupo tratado. Já a taxa de glicemia em jejum caiu significativamente em 72% dos roedores que receberam a terapia celular.

"Também avaliamos a presença no pâncreas de uma proteína chamada caspase-3, envolvida na cascata de reações químicas que levam à apoptose. Observamos que o processo de morte celular programada foi menor nos animais tratados com as células mesenquimais", disse Leal.

O nível de secreção de insulina no soro, porém, não se alterou em relação ao grupo não tratado. Segundo a pesquisadora da UFSCar, os resultados sugerem que a taxa de glicemia caiu em consequência de uma melhora na ação do hormônio nos tecidos periféricos. Os mecanismos por trás desse efeito ainda estão sendo estudados por seu grupo.

"Estamos investigando o que aconteceu em cada tecido no que diz respeito à ação da insulina. E também estamos testando a terapia em camundongos usando células mesenquimais humanas", contou Leal.

Em outro projeto, também **apoiado pela FAPESP** e coordenado por Leal, o grupo da UFSCar avalia a eficácia das células-tronco mesenquimais no tratamento da neuropatia diabética, uma complicação comum da doença que pode causar dor, parestesia (sensações como formigamento ou queimação) e perda de sensibilidade, principalmente em pés e pernas.

No exterior, estão em andamento pelo menos três ensaios clínicos que avaliam a eficácia da terapia com células-tronco no Diabetes Tipo 2. O grupo da UFSCar, juntamente com a equipe da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP), submeteu um protocolo de estudo em humanos com Diabetes Tipo 2 para a avaliação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) em 2012 e ainda aguarda julgamento.

"No caso de tratamento em humanos, não seria ideal usar células-tronco do próprio paciente diabético, pois há evidências de que elas possam ter suas propriedades afetadas pela hiperglicemia. Deveríamos recorrer a outras estratégias", explicou Leal.

O artigo Metabolic and Pancreatic Effects of Bone Marr (doi: 10.1371/journal.pone.0124369), de Ângela Leal e outros, pode ser lido em http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0124369. ■

FDA - *U.S. Food and Drug Administration* Alerta Sobre Novos Medicamentos para Diabetes Recém Lançados, Inibidores da SGLT2 que Podem Causar Sérias Condições de Grande Acidez no Sangue

***Fonte**: Endocrinology Advisor.*

No dia 15 de maio de 2015, o FDA fez um alerta que este tipo de medicação: Canaglifozina, Dapaglifozina e Empaglifozina, pode levar à cetoacidose, condição séria, em que o organismo produz ácidos em excesso e cetonas que podem levar à hospitalizações.

Esses medicamentos estão em uso corrente no Brasil e os pacientes deverão ser alertados para sintomas destas complicações, tais como: dificuldade de respiração, náuseas, vômitos, dores abdominais, confusão, fadiga não usual e sonolência.

Os pacientes deverão procurar seus médicos que avaliarão a presença de cetoacidose com estes sintomas. Se confirmada, deverá ser corretamente tratada e ter descontinuado o uso desses medicamentos.

20 casos identificados de cetoacidose em tratamento com os medicamentos foram referidos e reportados ao FDA - *Event Report System* (FAERS).

O agravante no Brasil, é que estes medicamentos estão sendo consumidos por pessoas obesas, não diabéticas, para emagrecer.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Fadlo Fraige Filho
Titular Endocrinologista Fac. Med. FMABC
Presidente ANAD - FENAD
Chefe Serv. Endocrinologia Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo

Amor Eterno Pelo Colesterol

Durante décadas, alimentos como o ovo foram tratados ora como vilões, ora como mocinhos. Pesquisas recentes põem fim a essa gangorra. – a mais conhecida (e condenada) das gorduras não faz mal quando é levada ao organismo por meio da alimentação

O Departamento de Agricultura dos Estados Unidos, liberou o consumo de ovo, embora seja um alimento de origem animal abundante em colesterol

A liberação se estende a outros alimentos ricos em colesterol, como camarão, coxa de frango (com pele), coração de galinha, lula e bacalhau. A novíssima norma pode representar uma extraordinária reviravolta nos hábitos à mesa. Ela põe por terra a orientação de cautela no consumo de ovos, para permanecer didaticamente com o mais claro sinônimo de colesterol ingerido, em vigor desde a década de 60. A quantidade de colesterol levado à boca não podia, até agora, ultrapassar 300 miligramas diários, o equivalente a um ovo e meio (ou a uma coxinha de frango).

O documento americano é um cartapácio de 571 páginas. A alforria do colesterol aparece na 17ª e, em pouco mais de discretas cinco linhas, abre o sinal verde, com uma recomendação que desde já começa a fazer barulho pela força de sua assertividade. “Não há evidência disponível que mostre alguma relação significativa entre uma dieta com colesterol e os níveis de colesterol sanguíneo. O consumo excessivo de colesterol não é motivo de preocupação.” À pergunta inescapável - o colesterol dos alimentos faz mal ao coração? - cabe agora uma única resposta: Não. Um não eterno. O colesterol danoso é tratado sobretudo com medicamentos (estatinas) e atividade física.

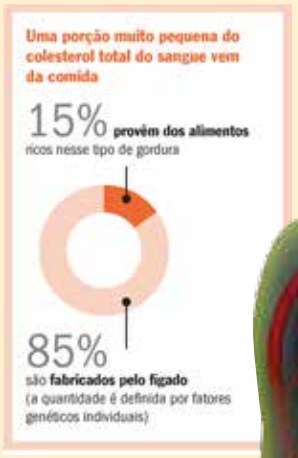
Cerca de 80% do colesterol circulante no organismo é produzido pelo fígado - o restante vem da alimentação. Em doses normais, o colesterol (seja o alimentar, seja o hepático) tem um papel importantíssimo no funcionamento do corpo humano, participando da síntese de hormônios e mantendo a integridade das membranas das células. Em excesso, porém, danifica as paredes das artérias, o que o faz ser também a causa principal dos problemas cardiovasculares, como o infarto e o derrame. O embate, este que agora se encerra, tentava esclarecer qual era a responsabilidade do colesterol ingerido e qual era a parcela do colesterol naturalmente fabricado pelo ser humano. Duas recentes conclusões dos cientistas desempataram o jogo renhido.

A primeira: Apenas uma pequena parte do colesterol alimentar é absorvida pelo organismo – cerca de 30%. Graças a um fascinante mecanismo de defesa, três proteínas (NPC1L1, ABCG5 e ABCG8), responsáveis pela metabolização do composto, tornam-se ineficientes ante quantidades muito elevadas de colesterol alimentar, o que o faz circular muito modestamente. O segundo achado, fruto de acúmulo de conhecimento científico, foi o que selou de vez a certeza comprada pelos pesquisadores do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos. Um trabalho publicado na revista científica da *American Society for Nutrition*, a maior referência em estudos de nutrição, quantificou, em números precisos, o impacto do colesterol que vem dos alimentos sobre o colesterol fabricado pelo fígado. Uma análise detalhada comprovou que a relação entre os dois é salutar. O colesterol alimentar influencia pouquíssimo os níveis de LDL (o colesterol ruim) no sangue. A conta é exata: 100 miligramas (o equivalente a meio ovo) aumenta 1,9 miligrama do colesterol LDL do sangue. É pouco. A gordura saturada, presente na picanha, na manteiga e no toucinho, por exemplo, provoca o dobro de expansão.

Se não causar danos preocupantes, o colesterol alimentar tem uma característica que, ao contrário, entrega benefícios – ele protege o coração. A substância eleva significativamente a taxa de HDL (o colesterol bom), aquele que limpa a gordura das artérias. O cálculo: Meio ovo aumenta 0,4 miligramas do HDL no sangue. Ele faz isso estimulando a produção da principal proteína (Apo A1) multiplicadora de HDL tanto nos intestinos quanto no fígado. O impacto é brutal.

Um inimigo acuado para sempre

Por que o colesterol contido em alimentos deixou de ser um problema na dieta, de acordo com os resultados de duas décadas de investigação minuciosa



A absorção do colesterol alimentar é modesta...

- Quando o colesterol chega ao trecho final do **intestino delgado**, apenas uma pequena parte dele é absorvida – 30%. Num engenhoso mecanismo de defesa, as proteínas, responsáveis pela absorção, torna-se ineficiente diante de quantidades muito elevadas de colesterol alimentar.
- Ainda no **intestino**, o colesterol alimentar estimula a produção da principal proteína fabricada de HDL, o colesterol bom.
- A porção absorvida pelo intestino cai na **corrente sanguínea** e se junta ao colesterol circulante.
- No **fígado**.

...e os danos, pequenos

Proporcionalmente, o colesterol alimentar **aumenta pouco o colesterol ruim** (LDL), e ainda faz **crescer o colesterol bom** (HDL)

O consumo de 100 miligramas de **colesterol alimentar...**

...aumenta 1,9 miligramas o **LDL (ruim)**

A gordura saturada provoca o dobro de aumento do LDL

...aumenta 0,4 miligrama **o HDL (bom)**

A atividade física intensa, como correr três vezes por semana durante um mês, causa o mesmo efeito no HD

O vaivém do Ovo até a absolvição

Os avanços no conhecimento da fisiologia e na ciência da nutrição levaram à liberação definitiva do alimento mais rico em colesterol

Os estudos que validaram o alimento

Os estudos que condenaram o alimento

1910

O patologista russo **Nicolai Anichkov** descreveu por meio de experimentos com coelhos a associação do colesterol alimentar com a obstrução arterial

COMENTÁRIO
O coelho não é o animal indicado para esse tipo de experimento – é supersensível ao colesterol. Além disso, o médico misturou alimentos ricos em colesterol com gordura saturada

1960

A Associação Americana do Coração restringiu o consumo de alimentos ricos em colesterol. A recomendação passou a ser de 300 miligramas por dia, o equivalente a um ovo e meio

COMENTÁRIO
A instituição, porém, tomou como base estudos feitos não só com o ovo, mas com a manteiga, um alimento riquíssimo em gordura saturada, confundindo, portanto, as informações

1980

Surgiram as estatinas, os medicamentos mais eficazes contra o colesterol

COMENTÁRIO
O furor em torno do sucesso das estatinas (os remédios reduzem, em média, 40% do colesterol ruim, o LDL) fez com que fossem deixados de lado os estudos sobre o colesterol alimentar

1990

Um volumoso estudo observacional iniciado na década de 40 em Massachusetts afirmou pela primeira vez que o colesterol alimentar "pode não ter" impacto tão grande sobre a saúde das artérias

COMENTÁRIO
A classe médica começou a ter menos preconceito contra o alimento. Iniciaram-se os estudos que revelariam, na mesma década, a modesta absorção no organismo do colesterol alimentar

1990

Um volumoso estudo observacional iniciado na década de 40 em Massachusetts afirmou pela primeira vez que o colesterol alimentar "pode não ter" impacto tão grande sobre a saúde das artérias

COMENTÁRIO
A classe médica começou a ter menos preconceito contra o alimento. Iniciaram-se os estudos que revelariam, na mesma década, a modesta absorção no organismo do colesterol alimentar

2000

O maior estudo já conduzido sobre o consumo do ovo avaliou dezesseis trabalhos que envolveram cerca de 600 000 pessoas. Os pesquisadores constataram que o risco cardiovascular é igual entre os que consomem um ovo por semana e aqueles que comem mais de um ovo por dia

COMENTÁRIO
O estudo mostrou que, ao longo de dez anos, o risco de infarto foi de 3%, independentemente da quantidade de ovos ingerida

2010

Estudo feito pela Universidade Western, no Canadá, concluiu que o consumo frequente de ovos – três ou mais por semana – pode aumentar significativamente o acúmulo de placas de gordura nas artérias

COMENTÁRIO
A pesquisa incluiu os portadores de diabetes tipo 1, que tendem a absorver mais o colesterol alimentar. A doença acomete cerca de 1% da população

2015

O grupo consultivo que atualiza as diretrizes alimentares a cada cinco anos recomendou o fim do limite do colesterol na dieta

COMENTÁRIO
Pela primeira vez, pesquisadores renomados na área da saúde derrubam a restrição ao consumo de colesterol alimentar

Estes Agora dá Para Comer Sem Culpa...

Os alimentos com colesterol muitas vezes são constituídos também por gordura saturada, o lipídio nocivo às artérias do coração. Quando a quantidade de **gordura saturada** é alta (acima de 4 gramas), eles devem ser consumidos com moderação, independentemente do total de colesterol.

O limite de consumo

Colesterol - O teto de 300 miligramas acabou de ser derrubado

Gordura saturada - Até 20 gramas por dia (em uma dieta de 2.000 calorias)

Ovo (uma unidade) **Colesterol** - 200 miligramas **Gordura saturada** - 1,3 gr.		**Bacalhau** (uma posta) **Colesterol** - 112 miligramas **Gordura saturada** - 0,9 gr.	
Camarão (um prato de sobremesa) **Colesterol** - 241 mgr. **Gordura saturada** - 0,4 gr.		**Pintado** (uma posta média) **Colesterol** - 126 miligramas **Gordura saturada** - 1,8 gr.	
Coxa de Frango (duas unidades) **Colesterol** - 215 miligramas **Gordura saturada** - 3,1 gramas		**Lula** (um prato de sobremesa) **Colesterol** - 260 miligramas **Gordura saturada** - zero	
Coração de Frango (cinco unidades) **Colesterol** - 280 mgr. **Gordura saturada** - 3,5 gr.			

...Mas com Estes Ainda é Melhor ir com Calma

Por serem alimentos ricos em gordura saturada

Queijo amarelo (três fatias) **Colesterol** - 106 miligramas **Gordura saturada** - 19,7 gramas		**Linguiça** (duas unidades) **Colesterol** - 85 miligramas **Gordura saturada** - 10 gramas	
Picanha (uma fatia grossa) **Colesterol** - 100 miligramas **Gordura saturada** - 7,9 gramas		**Costela de porco** (três pedaços) **Colesterol** - 69 miligramas **Gordura saturada** - 7,4 gramas	
Toucinho (um prato de sobremesa) **Colesterol** - 82 miligramas **Gordura saturada** - 20 gramas		**Manteiga** (uma colher de sopa) **Colesterol** - 33 miligramas **Gordura saturada** - 8,2 gramas	

Leite é Para Tomar na Adolescência

O leite já foi vítima da gangorra das conclusões dos estudos científicos. Um dos pontos mais discutidos é o fato de a bebida favorecer alergias. Mas a propriedade principal do leite, a de ser uma farta fonte de cálcio e magnésio, acaba sempre superando qualquer entrevero acadêmico. E o leite virou certeza. A restrição ao consumo, claro, é para as pessoas que têm intolerância a lactose.

Um único copo de leite contém cerca de 250 mg de cálcio. A média recomendada de ingestão do mineral é de 1300mg diários, o equivalente a cerca de cinco copos da bebida. O cálcio é essencial para a manutenção de um esqueleto forte. Ele deve ser estocado pelo organismo até o fim da adolescência. Depois disso, o tecido ósseo deixa de absorvê-lo com a mesma eficiência. A baixa ingestão do mineral na juventude aumenta em 20% o risco de osteoporose na idade adulta. Recentemente, descobriu-se outra propriedade positiva do leite. Seu alto teor de potássio e magnésio tem efeito vasodilatador, um atalho para o aumento do fluxo de sangue aos órgãos. Há ainda proteínas na bebida que inibem a ação de enzimas associadas ao aumento de pressão arterial.

Fonte: *Revista Veja, edição 2427, ano 48, nº. 21.*

O Vinho é Amigo do Peito

Uma taça diária para as mulheres e duas taças para os homens. Essa é a dose de vinho recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A indicação surgiu de estudos epidemiológicos franceses conduzidos na década de 80. Desde então, nada mudou. Bebedores regulares (e moderados) de vinho tinto são menos propensos a sofrer de problemas cardiovasculares. O consumo diário da bebida tem efeito vasodilatador e aumenta a taxa sanguínea de HDL, o colesterol bom. Na matemática da longevidade, esse hábito saudável confere três anos a mais de vida ao apreciador de tintos, em especial, roses e brancos. O segredo do vinho está no resveratrol, composto fitoquímico presente na casca da uva. O resveratrol impede a ação dos radicais livres, as moléculas associadas ao envelhecimento celular. Isso é feito por meio de dois mecanismos. No primeiro, o resveratrol se liga a essas moléculas, desativando-as. No segundo, anula as enzimas responsáveis pela formação dos radicais livres.

Fonte: *Revista Veja, edição 2427, ano 48, nº. 21*

A Trajetória do Café

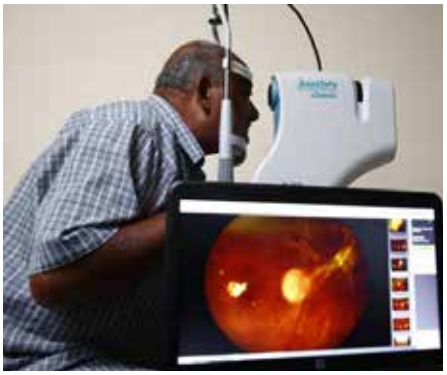
O café recebeu o aval das instituições de pesquisa depois de três décadas de incertezas

1980 Pesquisadores da Universidade Harvard, nos EUA, coordenados pelo epidemiologista Brian Mac Mahon, afirmam que o café estaria relacionado ao câncer de pâncreas.	O câncer de pâncreas é até hoje um dos maiores desafios da medicina. Na década de 80, sabia-se menos ainda sobre os mecanismos desse tumor agressivo.
1982 Estudo conduzido pela Universidade de Boston, nos EUA, revelou que não há relação entre consumo de café e deformidades no feto.	Dois anos antes, o FDA, órgão que regula alimentos nos EUA, havia recomendado à mulheres grávidas que consumissem pouco café devido a possíveis problemas com o feto.
1990 Um trabalho feito na universidade Stanford, nos EUA, conclui que as pessoas que trocam o café tradicional pelo descafeinado têm o colesterol ruim (LDL) aumentando em 7%.	Apesar de ter sido conduzido por uma instituição de primeira linha, o estudo era minúsculo – apenas 188 pessoas participaram da pesquisa.
2010 Pesquisadores da Universidade Kuopio, na Firlândia, revelaram que o consumo de café poderia prevenir o Alzheimer na velhice.	O estudo foi conduzido ao longo de 21 anos, com visitas frequentes dos médicos a todos os participantes do experimento.
2015 Trabalho coordenado por pesquisadores da Universidade Johns Hopkins, nos EUA comprovou que pessoas que bebem de três a cinco xícaras de café por dia têm suas artérias mais protegidas de obstruções do que as que ingerem quantidades menores da bebida.	No total, 25.100 pessoas de perfil bem diferente participaram do trabalho – homens, mulheres, fumantes, não fumantes, obesos, magros, jovens e idosos.

Fonte: *Revista Veja, edição 2427, ano 48, nº. 21.*

Oftalmologia a Distância se Torna Realidade

Com máquina que fotografa olho, três médicos zeraram, em São Paulo e em Rondônia, fila do atendimento oftalmológico



Projeto segue experiência da Índia, que virou polo de diagnóstico médico à distância.

Uma nova abordagem de diagnóstico à distância em oftalmologia pode ser útil para ajudar milhares de pessoas em regiões distantes – e até mesmo esvaziar as filas em grandes cidades.

A tecnologia médica já permite que um profissional de saúde tire uma foto do fundo do olho de um paciente com um aparelho. Um oftalmologista, que pode estar em qualquer lugar do mundo, acessa a foto, faz o diagnóstico e elabora o laudo. Após isso, o paciente pode sair até com um encaminhamento para uma cirurgia corretiva a laser, por exemplo.

No Brasil, essa tecnologia já está sendo utilizada em Monte Negro, em Rondônia, cidade a 250 km de Porto Velho. Pacientes de Monte Negro que aguardavam atendimento oftalmológico já o conseguiram – (a espera era de mais de três anos). Em São Paulo conseguiu-se zerar a fila em 45 dias.

Com as fotos, é possível diagnosticar doenças como degeneração macular, retinopatia diabética, tumores e glaucoma. Como o operador tira uma foto da frente do olho, aparecem também catarata e tumores de pálpebra.

A rápida ampliação dos mecanismos de medicina a distância pode ajudar a ampliar o atendimento em regiões distantes, driblando a carência de médicos nesses lugares.

Fonte: *Folha de São Paulo, saúde ciência, março de 2015.*

FLORMEL

Creme de Avelã com Cacau Diet

- **Apresentação:**
  Creme de Avelã com Cacau Crocante
- **Edulcorantes:** Sucralose;
- **Embalagem:** Pote de 150g;
- **Sem adição de açúcar**
- ***Com Selo de Qualidade e Confiança ANAD***

TIVVA

Mini Fusilli Kids Mix de Sabores

- **Apresentação:**
  Macarrão de Milho Mix de sabores
- **Embalagem:** 500g
- **Sem adição de açúcar**
- **Não contém Glúten**
- ***Com Selo de Qualidade e Confiança ANAD***

QUALIDADE ANAD Associação Nacional de Assistência ao Diabético CONFIANÇA

LOWÇUCAR

Chá Verde de Abacaxi com Hortelã

- **Apresentação:** Bebida em pó para diluição sem adição de açúcares
- **Edulcorantes:** Sucralose e Ciclamato de sódio e sacarina sódica
- **Embalagem:** Envelopes com 8g;
- **Sabor:** Chá Verde de Abacaxi com Hortelã
- **Sem adição de açúcar**
- ***Com Selo de Qualidade e Confiança ANAD***

STREFA

Agulhas para Canetas Droplet

- **Apresentações:**
  29G - 0,33 x 10 mm
  - 0,33 x 12 mm
  31G - 0,25 x 5 mm
  - 0,25 x 6 mm
  - 0,25 x 8 mm
  32G - 0,23 x 4 mm
  - 0,23 x 5 mm
  - 0,23 x 6 mm
  - 0,23 x 8 mm
- **Caixa com 100 unidades**
- ***Com Selo de Qualidade e Confiança ANAD***

ACCU-CHEK® Connect

Roche

Sistema de gestão do diabetes Accu-Chek Connect

Conectado para melhores decisões

Aplicativo Accu-Chek Connect

Monitor Accu-Chek Performa Connect

Sistema Accu-Chek Connect Online

3 produtos em um único sistema

Aproveite todas as vantagens do sistema de gestão do diabetes Accu-Chek Connect

Converse com o seu médico sobre este monitor!

Fácil. A tecnologia Bluetooth Smart transfere automaticamente os dados de glicemia do monitor Accu-Chek Performa Connect para o celular.

Bluetooth SMART

Interativo. O aplicativo Accu-Chek Connect disponibiliza os dados onde e quando seu paciente precisar. Os pacientes também podem compartilhar os dados com você e com os cuidadores por meio de um portal web.

Baixe o app* Accu-Chek Connect

Crie uma conta em www.accuchekconnect.com.br

Online. O portal Accu-Chek Connect, transforma dados em informações úteis que podem ser acessadas a qualquer momento. Os pacientes podem compartilhar as informações com você, para dar suporte a melhores decisões - para melhores resultados no controle do diabetes.

Cálculo de Bolus Accu-Chek Connect

Facilita o cálculo de insulina para as refeições e correções - um jeito comprovado de melhorar o controle glicêmico sem aumentar o risco de hipoglicemia[1]

* Disponível para alguns celulares. Visite www.accuchekconnect.com.br/compatibilidade para saber se o aplicativo Accu-Chek Connect é compatível com seu aparelho.

[1] Ziegler R, Cavan DA, Cranston I, et al. Use of an Insulin Bolus Advisor Improves Glycemic Control in Multiple Daily Insulin Injection (MDI) Therapy Patients with Suboptimal Glycemic Control: First results from the ABACUS trial. Diabetes Care. 2013;36:3613-3619. 2 Polonsky W, Fisher L, Schikman C, et al. Structured Self-Monitoring of Blood Glucose Significantly Reduces A1C Levels in Poorly Controlled, Noninsulin-Treated Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2011;34:262-267.

ACCU-CHEK, ACCU-CHEK CONNECT e ACCU-CHEK PERFORMA CONNECT
são marcas registradas Roche. ©2015 Roche. Reg. ANVISA 10287411061.

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

ACCU-CHEK®

ANBED
ASSOCIAÇÃO NACIONAL BRASILEIRA
DE EDUCADORES EM DIABETES

Informamos para seu conhecimento e solicitamos divulgação para os profissionais de saúde de seu conhecimento.

Curso de Pós Graduação para Formação de Educadores em Diabetes da ANBED

(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 do 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

MATRÍCULAS ABERTAS

Atenciosamente,

Profa. Lilian Fanny de Castilho
Presidente

20º CONGRESSO BRASILEIRO MULTIDISCIPLINAR EM DIABETES®

23, 24, 25 e 26 DE JULHO DE 2015

Organização:

ANAD Associação Nacional de Assistência ao Diabético
SUA SAÚDE É A NOSSA META
IDF "Centre of Education"
International Diabetes Federation
IDF Centre of Education 2009-2013

Apoio Científico:

FM ABC Faculdade de Medicina do ABC

UNIP Universidade Paulista

Só para profissionais da saúde Nível Universitário

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

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

O MAIS COMPLETO EVENTO DE DIABETES

"Traduzindo a atualização científica para a prática"

PROGRAMAÇÃO PRELIMINAR

- Políticas Públicas Relacionadas ao Cuidado da Pessoa com D.M.
- Emergência em D.M.
- Tratamento da Hipertensão no D.M. com Insuficiência Renal
- Avanços na Tecnologia em D.M
- A Doença Vascular Periférica no D.M.
- Enfermagem no D.M.
- Novos Medicamentos - Novas Insulinas
- Obesidade e D.M.
- Simpósio Allergam
- Simpósio Roche
- Problemas Cardiovasculares e Dislipidemias
- Laboratórios em D.M.: Conheça e Atualize-se
- Simpósios de Nutrição em D.M.
- D.M, Obesidade e Manejo de Comorbidades
- Pé Diabético
- Resistência à Insulina e Mecanismos Moleculares
- Simpósio SBD
- Sistema Integrado Bomba de Insulina e Monitorização Contínua de Glicose (CGM) - Medtronic
- DMT1
- Diabetes Gestacional
- D.M. e Sexualidade
- Simpósio Sanofi
- Feridas Diabéticas Infectadas
- Nutrição Enteral - Novos Conceitos
- Reabilitação Cardio-vascular e Fisiologia de Exercicio no D.M.
- A Psicologia e o D.M.
- Oftalmologia em D.M.
- Farmácia em D.M.
- O Direito Aplicado na Saúde
- A Fisioterapia em D.M.

- **Cursos Específicos:** Contagem de Carboidratos; Medicina Molecular Aplicada à Prática Endocrinológica; Curso de Educação em Diabetes; Curso Básico em D.M.; Jornada de Atualização em Podólogia; Curso de Capacitação para Prescrição e Acompanhamento do Exercício em D.M.; Fórum de Debates; Curso de Diabetes em Odontologia;

- **Oficinas:**
  Pé Diabético; Enfermagem; Educação em D.M.; Nutrição Enteral;

- **OBS.:** Congresso Pontuado pela Comissão Nacional de Acreditação. Associação Medica Brasileira - Conselho Federal de Medicina. Processo nº. **109.118 / 2015**.

Inscrições para TEMAS LIVRES
Prêmio R$2.000,00

Informações:

ANAD - Associação Nacional de Assistência ao Diabético
Rua Eça de Queiroz, 198 - Vila Mariana
CEP: 04011-031 - São Paulo - SP - Tel.: (11) 5572-6559
Web Site: www.anad.org.br/congresso
E-mail: congresso2015@anad.org.br

Local:

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

Infecção Respiratória Como Fator Precipitante Mais Frequente Associado à Descompensação Diabética: Implicações para Vacinação Contra Influenza e Pneumococo

Autores: *TOLEDO, Laura Priscila N.; CONDE, Carla R.; CODOGNO-GALEGO, Camila F.; SANTOMAURO, Ana Teresa M.G.; FRAIGE Fº, Fadlo.; NAVARRETE, Ricardo E.T.;*

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS: Cetoacidose diabética (CAD) e coma hiperosmolar hiperglicêmico (CHH) são as complicações agudas e mais graves do Diabetes Mellitus, estando associadas a elevadas taxas de morbi-mortalidade. Nesse contexto, definir o perfil dos pacientes e reconhecer os principais fatores precipitantes destas condições torna-se imperativo como medida preventiva para o surgimento dessas emergências hiperglicêmicas. **MATERIAL E MÉTODOS:** Estudo retrospectivo envolvendo todos pacientes diabéticos atendidos em Pronto Socorro de hospital de grande porte entre Outubro de 2010 a Janeiro de 2014 e encaminhados à Unidade de Terapia Intensiva com o diagnóstico de descompensação diabética. **RESULTADOS:** Ao todo, foram 163 episódios, sendo 27% (n=44) CAD, 44% (n=72) CHH, 21% (n=34) CAD/CHH e 8% (n=13) alteração glicêmica simples. Entre os pacientes (n=103), 18 DM1 e 85 DM2. Entre os diabéticos Tipo 1, 41% dos episódios era descompensação glicêmica recorrente. Entre os fatores precipitantes, as infecções predominaram no CHH (75%), enquanto que na CAD, a interrupção da insulinoterapia isoladamente (36,3%) ou em associação com quadros infecciosos (29,5%) liderou sobre as outras causas (34,2%). No geral, o acometimento das vias aéreas constituiu 64,1% das infecções. **DISCUSSÃO:** Os resultados encontrados evidenciam inadiável educação no paciente diabético, sobretudo naqueles do Tipo 1, alertando para a omissão ou redução deliberada das doses das insulinas, principalmente nas doenças intercorrentes. Ainda que a população diabética seja beneficiada pelas campanhas governamentais de vacinação contra influenza, a alta prevalência encontrada de infecções respiratórias justifica a implementação de programas preventivos inovadores, no sentido de reduzir significativamente as internações por descompensação glicêmica aguda, acima de tudo, reduzir as taxas de morbidade e mortalidade decorrentes dessas agudizações. ■

Repercussões do Diabetes de Intensidade Grave no Crescimento Corporal e Tolerância à Glicose em Sucessivas Gerações de Ratas

Autoras: *MACEDO, Nathália C.D.; CORVINO, Silvana Barroso; NETTO, Aline Oliveira; CALDERON, Iracema Mattos Paranhos; RUDGE, Marilza Vieira Cunha; DAMASCENO, Débora Cristina;*

INTRODUÇÃO: Diabetes Mellitus (D.M) é uma desordem crônica causada pela falta de síntese de insulina pelas células beta (β)-pancreáticas ou pelo defeito na ação da insulina nas células-alvo. O aumento das concentrações de glicose materna leva ao aumento das concentrações de glicose na circulação fetal e estimula a secreção de insulina pelo feto. Como resultado, mulheres com D.M apresentam maior proporção de recém-nascidos classificados como grandes para idade de gestação e macrossômicos. Devido às questões éticas e às variáveis incontroláveis em estudos com seres humanos e visando ampliar a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas alterações decorrentes de um ambiente intrauterino desfavorável causado pelo D.M, há a necessidade de se utilizar ensaios experimentais. Nosso grupo de pesquisa verificou que ratas adultas com Diabetes induzido por droga beta-citotóxica (streptozotocin) apresentaram glicemia superior a 300 mg/dL (Diabetes grave), alterações no perfil lipídico (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e baixos níveis de HDL-colesterol), disfunção no hipotálamo, hipófise e gônadas e diminuição da fertilidade. Com relação à sua prole, houve maior proporção de recém-nascidos classificados como pequenos para idade de gestação e microssômicos como consequência dos níveis de hiperglicemia materna, a qual levou à diminuição da secreção de insulina causada pela exaustão do pâncreas fetal. As alterações no crescimento fetal (macrossomia ou microssomia) causadas pelo D.M materno predispõem ao aparecimento de diversas doenças na fase adulta. Estudos prévios mostram que filhotes de mães com Diabetes grave apresentaram resistência à insulina, hipoinsulinemia e baixa

circulação de aminoácidos. Na vida adulta, esta prole apresentou menor peso quando comparado com animais controle, aumento na massa do pâncreas endócrino e resistência à insulina. Devido às alterações causadas pela hiperglicemia no organismo materno, nossa hipótese é que o Diabetes grave leve à consequências no desenvolvimento embriofetal e pós-natal dos descendentes que possam comprometer as gerações subsequentes. **OBJETIVOS:** O objetivo do presente estudo é avaliar as repercussões do Diabetes grave sobre a tolerância à glicose e o crescimento corpóreo em sucessivas gerações de ratas. **METODOLOGIA:** O Diabetes foi induzido por streptozotocin (STZ) em ratas fêmeas adultas da linhagem Wistar. O STZ foi dissolvido em tampão citrato (0,1M, pH 4,5) e administrado via intravenosa na dose de 40 mg/kg de peso corpóreo. O Diabetes grave (DG) foi confirmado quando a glicemia das ratas que receberam o STZ foi superior a 300 mg/dL. As ratas do grupo controle (não-diabéticas) receberam somente o veículo em volume equivalente ao administrado às ratas diabéticas. Após a indução do Diabetes, as fêmeas foram acasaladas com machos não-diabéticos para obtenção de recém-nascidos (geração F1). Todos os recém-nascidos foram classificados como pequenos, adequados ou grandes para a idade de prenhez. Os recém-nascidos fêmeas advindos de mães diabéticas e classificados como pequeno para idade de prenhez (PIP) e os advindos de mães controle com peso classificado como adequado para idade de prenhez (AIP) foram mantidos até a idade adulta. Durante a fase adulta, glicemia e peso corpóreo foram determinados a cada 30 dias para investigar o período de aparecimento de possível hiperglicemia. No 90º dia de vida, foi realizado o Teste de Tolerância à Glicose (TTG) para avaliação do desenvolvimento de alterações do metabolismo glicêmico. Os animais da geração F1 passaram pela fase de acasalamento para obtenção de recém-nascidos da geração F2 que também foram classificados de acordo com o peso ao nascimento. Os resultados foram apresentados como média ± desvio padrão. Foi considerado como significância estatística $p<0,05$. **RESULTADOS:** Foi observado que os recém-nascidos de ratas com Diabetes grave (glicemia acima de 300 mg/dL) induzido por streptozotocin nasceram pequenos para a idade de prenhez comparados aos descendentes de ratas não-diabéticas (controle). Na vida adulta, durante o TTG, as ratas PIP (geração F1), advindas de mães diabéticas, apresentaram níveis glicêmicos acima de 140 mg/dL em três pontos da curva do teste, confirmando que estes animais apresentaram intolerância à glicose. Além disso, houve um aumento no número ratas com atraso no dia do nascimento dos filhotes. As ratas da geração F1 classificadas com peso corpóreo AIP, advindas de mães normoglicêmicas, na vida adulta obtiveram maior proporção de descendentes classificados como AIP. Com relação à geração F2, houve maior porcentagem de recém-nascidos classificados como PIP e grandes para idade de prenhez (GIP) no grupo de mães PIP quando comparada ao de mães AIP. **CONCLUSÃO:** Pode-se concluir que as ratas com Diabetes grave apresentaram atraso no dia do nascimento de sua prole, comprometimento do crescimento corporal de seus filhotes e, na vida adulta, esta prole apresentou intolerância à glicose e comprometimento do crescimento corpóreo de seus descendentes, mostrando que um ambiente intrauterino desfavorável pode repercutir em sucessivas gerações. Portanto, é importante ressaltar a necessidade do controle glicêmico antes e durante a gestação para um bom prognóstico perinatal e, consequentemente, ao longo da vida deste indivíduo. ■

Análise da Assistência Prestada às Pessoas com Diabetes na Perspectiva dos Usuários Cadastrados no Hiperdia

Autores: *FAVARO, Leda Cristina; SANTOS, Aliny L.; SILVA, Nataly Cristina B.; MODUS, Daiane M.; VASCONCELOS, Amanda O.; MARCOLINO, Eloir; MARCON, Sonia S.;*

INTRODUÇÃO: Para o alcance da melhoria dos efeitos dos serviços na saúde da população, é preciso prestar mais atenção à qualidade da assistência. Com esta finalidade enfatiza-se a importância da avaliação como uma forma de verificar as condições em que as ações de saúde são desenvolvidas. **OBJETIVO:** Apresentar dados parciais da assistência prestada pelas equipes da Estratégia Saúde da Família no município de Maringá-PR, na perspectiva de pessoas com Diabetes. **METODOLOGIA:** Estudo transversal do tipo pesquisa avaliativa, que faz parte de um inquérito populacional em andamento com amostra total de 403 indivíduos com Diabetes assistidos pela equipe da Estratégia Saúde da Família de Maringá,

Pr. Até o presente momento, foram incluídos no estudo 198 indivíduos, sendo aplicado questionário estruturado construído pelas pesquisadoras. **RESULTADOS:** Os 198 indivíduos tiveram idade média de 66,8 anos (34 a 88 anos), a maioria do sexo feminino (71,6%), da cor branca (80,9%) e com ensino fundamental completo (64,8%). O tempo médio de diagnóstico da doença foi de 9,4 anos, e de anos que são atendidos pela mesma equipe foi de 9,3 anos, sendo que 62,8% já precisou procurar serviço especializado complementar. Quanto à periodicidade do atendimento, o mesmo ocorre trimestralmente (77,2%), por meio de triagem e consulta médica individual (62,2%), sendo a maioria atendida pelo mesmo médico (64,2%) e pelo mesmo enfermeiro (65,6%). Ao necessitarem de consulta de rotina, 40,8% relataram precisar esperar entre sete e 10 dias, e 93,1%, mais de 90 dias para consultas especializadas. Durante a consulta de Hiperdia, foi relatado haver a verificação da pressão (96,3%), da glicemia capilar (83,7%), do peso (78,1%) e da circunferência abdominal (42,8%); são questionados sobre o uso correto da medicação (74,3%), da prática de atividade física (75,6%) e da alimentação adequada (63,1%). Em menor proporção, é feita a ausculta cardíaca (15,3%), avaliação dos pés (14,4%) e dos olhos (5,1%). São oferecidas palestras sobre uso correto da medicação (83,5%), necessidade de mudança de comportamentos (58,9%), a doença (34,8%) e suas complicações (23,4%). **CONCLUSÕES:** Apesar de realizar verificação de sinais vitais, triagem, consulta médica individual e oferta de orientações sobre a doença, a assistência prestada às pessoas com Diabetes ainda necessita de melhorias, visto que aspectos importantes como a ausculta cardíaca, avaliação dos pés e dos olhos, entre outros, ainda não é tão frequente como deveria. ■

Avaliação da Qualidade de Vida em Mulheres com Diabetes Através do QDOL Questionary

Autoras: *DOMINGUES, Juliana R.B.B.; ASSIS, Liamara C.;*

INTRODUÇÃO: O Diabetes Mellitus (D.M) é uma patologia de etiologia complexa, caracterizada pelo nível aumentado de glicose no sangue, resultante da insuficiência de secreção de insulina pelo pâncreas ou uma incapacidade da insulina em realizar sua ação no organismo. A insulina, hormônio fabricado pelas células beta do pâncreas, é essencial para o metabolismo energético, onde atua transporte da glicose para os tecidos, aminoácidos para as célula, excita a produção de triglicérides e impede a circulação de gorduras do tecido adiposo para o sangue. No D.M, em consequência da incapacidade da insulina em exercer adequadamente seus efeitos, ocorrem alterações do metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) e Associação Americana de Diabetes (ADA) o D.M é classificado em: DMT1, DMT2, outros tipos específicos de D.M e Diabetes Mellitus Gestacional. O DMT2 é decorrente da destruição das células beta do pâncreas, com insuficiência completa na produção de insulina. É mais comum na infância e adolescência, porém pode atingir pessoas de qualquer idade. Representa 10 a 20% dos casos de D.M. Está relacionada a fatores auto -imunes na maioria dos casos, porém há casos em que é atribuída como idiopática. A incapacidade do pâncreas em produzir insulina gera o aumento do nível de glicose no sangue incluindo os sintomas poliúria, polidpsia, perda de peso, astenia. Câimbras nas pernas à noite e visão turva podem ocorrer. Para controlar o nível glicêmico é necessário o uso diário de injeções de insulina. O DMT2 se inicia após os 30 anos, e atinge cerca de 80 a 90% dos pacientes. Nela, o pâncreas produz insulina normalmente, porém há uma resistência a ela, ou seja, redução da sensibilidade dos tecidos alvo aos efeitos metabólicos da insulina. Assim, a glicose não consegue entrar para as células e fica na corrente sanguínea. O individuo não necessita de insulina para manter a normoglicemia. Não está claro quanto ao fator precipitante, porém há uma forte predisposição genética. Sedentarismo, obesidade, o avanço da idade, hipertensão, doenças vasculares e dislipdemia podem contribuir para o desenvolvimento do DMT2. O D.M Gestacional (DMG) é uma condição de intolerância a glicose detectada no começo da gravidez. De caráter temporário, é comum que o nível de glicose seja normalizado no período de seis semanas após o nascimento do bebê. O DMG acomete a mãe e o feto, provoca o aumento do desenvolvimento do feto e um quadro clínico desfavorável do recém nascido, como alterações respiratórias o aumento da concentração de bilirrubina no sangue, deficiência de cálcio. Outros tipos específicos de D.M, com menor incidência, onde os fatores causadores podem ser reconhecidos, sendo eles: defeitos genéticos na função das células beta, defeitos genéticos na

ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino, endocrinopatias e infecções. Com o crescente aumento do número de pessoas com D.M, a OMS caracterizou a doença como uma problemática global. Por ano, 7 milhões de pessoas são acometidas pelo D.M. A Federação Internacional de Diabetes (IDF), prevê que o D.M atinge mais de 245 milhões de pessoas, e a perspectiva e que até 2028 atinja 328 milhões de pessoas. As complicações do D.M podem ser classificadas em agudas e crônicas, oriundas quando a glicemia não está controlada. As complicações agudas incluem a hipoglicemia, Lipodistrofia insulínica, cetoacidose e coma hiperosmolar. Na hipoglicemia, o nível de glicose está abaixo de 60 mg/dL cuja manifestações são fome, palidez, aumento do suor, tremores, sonolência, cansaço, visão dupla, tonturas, convulsões, diminuição do nível de consciência e coma. Nos locais de aplicação, pode ocorrer a lipodistrofia insulínica, ou seja, o enfraquecimento do tecido subcutâneo após sucessivas aplicações do hormônio. O risco de morte está presente quando ocorre o aumento demasiado de corpos cetonicos na corrente sanguínea (cetoacidose) em virtude da insuficiência da insulina, níveis elevados dos hormônios glucagon, epinefrina, norepinefrina, cortisol e hormônio do crescimento, resultando no aumento da glicemia. O quadro clínico se caracteriza pelo aumento do volume urinário, aumento da sede, desidratação, podendo evoluir para a perda do nível de consciência. O coma hiperosmolar, é uma complicação com maior índice de mortalidade, relacionado a processos infecciosos, infarto do miocárdio, acidentes encefálicos e estresse, apresentando também poliúria e desidratação. Dentre as complicações crônicas, estão inclusos a macroangiopatia, nefropatia, neuropatia, retinopatia, pé diabético. A macroangiopatia causa o comprometimento vascular pelo enrijecimento da parede dos grandes vasos, resultando na diminuição do calibre por arterosclerose. São tipos de macroangiopatia: doença vascular periférica e doença coronária. A nefropatia leva a uma insuficiência renal por elevação da pressão arterial, e pela presença de proteína na urina. As atividades de vida diária se tornam difíceis de serem realizadas, pela neuropatia. A perda visual existe quando há o comprometimento da retina (retinopatia) após longo período de doença. Lesões cutâneas profundas podem ocorrer nos pés por processos infecciosos e alterações neurológicas e circulatórias, caracterizando o pé diabético. Não há uma aceitação entre os autores sobre o conceito de qualidade de vida (QV). O conceito de QV envolve diferentes dimensões, relacionados aos aspectos econômicos, socioculturais, à experiência pessoal e estilos de vida. Segundo a OMS, a QV é definida como: "A percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e do sistema de valores em que vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações". Estudos sugerem que, o D.M interfere na QV, já que há uma resistência em aceitar o tratamento, visto que o mesmo, demanda mudanças no modo de vida. As alterações advindas do D.M, não se limitam apenas em modificações na condição física, como também, interfere em outras dimensões como o estado emocional e social. Visto que as complicações decorrentes do D.M representam elevadas taxas de morbidade e mortalidade, é imprescindível compreender a grandeza do impacto da doença na QV, para a conscientização desses pacientes quanto a promoção e prevenção da saúde, proporcionando alternativas à primazia da QV. Analisar a qualidade de vida desses indivíduos é relevante na prática clínica e na formação de conhecimento na área de saúde. **OBJETIVO:** Avaliar a qualidade de vida em mulheres com D.M com relação satisfação pessoal, impacto, preocupações sociais e vocacionais, através do questionário validado QDOL Questionnaire. **MÉTODO:** Foi realizado um estudo transversal, nas mulheres usuárias das Unidades Básicas de Saúde (UBS) da cidade de Assis. Este trabalho foi aprovado Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) em 08/05/2014, sob protocolo nº 641.316. Fizeram parte deste estudo, 100 mulheres com DMT2, com idade entre 40 e 60 anos, com ausência de incontinência urinária, e período gestacional, sendo o recrutamento feito por meio dos prontuários de cada unidade. Nesta pesquisa não foram incluídas mulheres com idade abaixo de 40 ou acima de 60 anos, com qualquer outro tipo de D.M, pacientes que apresentavam incontinência urinária e gestantes. Após a aprovação do CEP, a coleta de dados foi realizada em todas as Unidades Básicas de Saúde (UBS) do município de Assis que totalizam sete, através de investigação de prontuários. As mulheres participaram da pesquisa na própria UBS a que pertencem e no dia de sua consulta. Foi explicado o objetivo e os procedimentos da pesquisa, orientações no sentido do que é o D.M, suas consequências, para conscientizar esse paciente da importância do tratamento, que depende só dele o seu bem estar e melhor qualidade de vida. Também foi verificado o interesse em participar do estudo. Após concordarem em participar da pesquisa, assinaram o Termo de Consentimento Livre esclarecido (TCLE). Em

seguida, as pacientes responderam ao questionário investigativo QDOL QUESTIONNAIRE (ANEXO I) para a avaliação da QV das mesmas em relação a D.M. O questionário QDOL foi elaborado pelo grupo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), originalmente em língua inglesa, para pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) e, posteriormente, utilizado também para Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). É direcionado para aplicação em adolescentes e adultos, em tratamento para D.M. A versão em português do Diabetes Quality of Life Measure (DQOL-Brasil) apresenta aspectos de confiabilidade e validade adequados para sua utilização como instrumento de medida da QV em pacientes adultos com DM2. Este questionário é composto por 44 questões de múltipla escolha dispostas em quatro campos: satisfação (15 questões), impacto (18 questões), preocupações sociais/vocacionais (7 questões) e preocupações relacionadas ao Diabetes (4 questões). As respostas estão organizadas em uma escala Likert de 5 pontos. A satisfação foi distribuída em uma escala de intensidade (1 = muito satisfeito; 2 = bastante satisfeito; 3 = médio satisfeito; 4 = pouco satisfeito; 5 = nada satisfeito). As respostas dos domínios de impacto e das preocupações estão distribuídas em uma escala de frequência (1 = nunca; 2 = quase nunca; 3 = às vezes; 4 = quase sempre; 5 = sempre) (15). Nessas escalas, quanto mais próximo a 1 estiver o resultado, melhor a avaliação da qualidade de vida. O instrumento é útil não somente para conhecer a realidade do paciente em determinado momento do tempo, como também para avaliar mudanças após uma intervenção terapêutica, seja educativa ou farmacológica. Após a coleta dos questionários, as participantes foram informadas sobre tratamento fisioterapeutico especializado, a fim de minimizar os sintomas e complicações da patologia. Os dados foram avaliados por ambiente excell e pacote para estatística simples e foi realizado o score para cada questão. **RESULTADOS:** Nas questões referentes a satisfação quanto ao tempo de controle, tempo de exames e tempo para verificar glicemia 50% das participantes responderam estarem bastante satisfeitas, enquanto que 26% responderam nada satisfeitas. As questões que apresentaram maior escore na escala de intensidade bastante satisfeito foram as associadas a satisfação com sua vida social e amizades (77%), conhecimento sobre D.M (62%), com tratamento atual (63%), trabalho, escola ou atividades domésticas (57%), lazer (53%), atividade sexual e sono (41%), sua vida em geral (46%). A maior insatisfação está relacionada a flexibilidade da dieta onde 60% das mulheres responderam que não estão nada satisfeitas com essa situação. Quanto a aparência do seu corpo e com o tempo que gastam fazendo exercícios físicos, 41% mostraram-se nada satisfeitos. Em relação ao tratamento, 32% responderam que sempre sentem dor associada ao tratamento do Diabetes, 37% às vezes se sentem fisicamente doentes, e 52% às vezes se sentem mal consigo mesmo. Quanto a alimentação, 59% responderam que sempre se sentem restringido pela dieta, e 31% sempre comem algo que não deveriam. Para 99% das participantes, contar a outros sobre seu D.M, e tratar a D.M em público não é constrangimento, porém 46% responderam que sempre se sentem incomodadas por ter D.M. A D.M nunca interfere na vida sexual para 69%, nunca limita sua vida social e amizades (93%), nunca interrompe suas atividades de lazer (82%), e 64% nunca faltam ao trabalho, escola, ou responsabilidades domésticas por causa de seu Diabetes. Quanto a explicar a si mesmo o que significa ter Diabetes, 33% das entrevistadas as vezes pensam sobre isso, enquanto que 62% nunca pensam sobre o assunto. No domínio preocupações sociais/ vocacionais, nenhuma das mulheres demonstrou preocupação em relação se irá casar, ter filhos, arrumar emprego, concluir estudos. Sempre se preocupam se terão complicações em razão do seu Diabetes 32% das participantes. Se vai vir a desmaiar nunca é uma preocupação para 77% das entrevistadas. Nunca nenhuma das mulheres se preocupam se alguém não sairá com elas por causa do seu D.M, e 90% nunca se preocupam se o seu corpo parece diferente porque elas tem D.M. **CONCLUSÃO:** A avaliação da QV foi considerada positiva entre as participantes. Embora apresentem D.M, e estejam insatisfeitas com alguns aspectos de sua vida como aparência do corpo, controle alimentar exigido no tratamento, dor, e às vezes se sentirem fisicamente doentes, este estudo demonstrou que as entrevistadas estão bastante satisfeitas com seu trabalho, responsabilidades domésticas, vida social e amizades, lazer, sexo, fatores estes que beneficiam a QV. Este trabalho identificou alguns dos fatores que influenciam a QV, de forma positiva ou negativa na vida das mesmas. Acreditamos que este estudo possa contribuir para o desenvolvimento de ações de promoção e prevenção da saúde, proporcionando melhora a qualidade desses indivíduos. ■

Estratégia Interdisciplinar como Opção para Detecção de Fatores de Risco em Portadores ou Não de Diabetes Mellitus

Autores: *SANTOS, Cinthia F.S.; DE MENEZES Fº, Raimundo S.; ANDRADE, Itana G.A.; CARVALHO, Vanessa C.B.; BARRETO, Crisia D.S.;*

INTRODUÇÃO: A prevalência do DMT2 está aumentando de forma exponencial. Metade dos indivíduos portadores da doença desconhecem o diagnóstico e cerca de um quinto dos que conhecem não realizam qualquer tipo de tratamento. **OBJETIVOS:** Observar, dentro uma subpopulação, o número de indivíduos portadores de Diabetes, verificar fatores de risco para doença e subvertentes como diabéticos controlados e não-controlados. **METODOLOGIA:** Estudo transversal, realizado com 261 indivíduos, durante campanha específica de detecção de Diabetes em maio de 2014, no município de Boquim/SE. Os indivíduos foram acolhidos pela equipe interdisciplinar, onde foi aplicado questionário padronizado com fatores de risco para a doença, realizados exame de glicemia capilar e avaliação antropométrica. Os pacientes que apresentaram alteração na glicemia de jejum foram atendidos por endocrinologistas. Utilizou-se glicemia de jejum como padrão. Os dados foram analisados no software SPSS versão 20.0. **RESULTADOS:** A média de idade foi 57,69 anos, sendo 55,9% dos entrevistados do gênero feminino. Dos entrevistados 30,3% referiram ser portadores do Diabetes e já está em uso de algum tratamento. Destes todos apresentaram glicemia de jejum alterada, sendo 73,9% entre 100-200mg/dL (p=0,000) e 26,1% acima de 200mg/dL. Além disso, observou-se que a maior parte destes entrevistados apresentavam-se acima do peso sendo 29,1% com sobrepeso (IMC>=25<30) e 41,8% obesos (IMC>=30) (p=0,079). Constatou-se também que a maior parte dos entrevistados (68,4%) tinham alteração na pressão arterial (p=0,000). Quanto à renda familiar, 24% recebiam até um salário mínimo e 74% relataram receber entre um e três salários. Nestes indivíduos observou-se ainda um consumo diário de frutas e verduras em 55,8% dos indivíduos (p=0,025). Em relação à atividade física, 58,2% relataram praticar atividade física no mínimo 3x/semana. Entre os indivíduos que referiram não ter Diabetes (69,7%), 45 indivíduos (58,4 %) tiveram glicemia de jejum acima de 100mg/dL (p=0,000) e foram direcionados a realizar exames bioquímicos específicos a fim de diagnosticar ou não o Diabetes. **CONCLUSÃO:** Esse estudo mostra a importância de trabalhos interdisciplinares com o objetivo de diagnosticar novos portadores do Diabetes no período inicial da doença a fim de evitar a progressão das suas complicações. Bem como reforça a importância de avaliar o controle da doença nos portadores a fim de evitar a morbi-mortalidade. ■

Efeito de um Suplemento a Base de Quinoa em Adultos Portadores de Diabetes Mellitus com e sem Síndrome Metábolica

Autoras: *TIENGO, Andréa; CRUZ, Juliani P.; SILVA, Ana Stela P.; SOARES, Lismeia R.;*

INTRODUÇÃO: O Diabetes Mellitus (D.M) caracteriza-se pela presença de hiperglicemia crônica. A síndrome metabólica (SM) é um transtorno complexo, representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular. A quinoa (Chenopodium quinoa) possui teor elevado do aminoácido lisina, geralmente limitante em cereais. Além disso, este cereal destaca-se pelo seu conteúdo de vitaminas como tiamina, riboflavina, niacina e piridoxina e minerais como magnésio, zinco, cobre, ferro, manganês, potássio e sua composição de fibra supera os cereais comumente consumidos. **OBJETIVO:** Verificar os efeitos da quinoa nos parâmetros bioquímicos, antropométricos e nos fatores de risco cardiovascular que caracterizam a SM em adultos diabéticos. **MÉTODOS:** Estudo quantitativo, analítico, intervencional, longitudinal, prospectivo e randomizado, realizado com 89 portadores de DMT2, de ambos os gêneros, atendidos num serviço público de saúde mantido pela prefeitura Municipal de Pouso Alegre. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Vale do Sapucaí e foi realizada após assinatura do termo de consentimento pelos diabéticos. A população estudada foi dividida em grupo estudo (n=49), sendo 27 pacientes com SM e 22 sem SM e grupo controle (n=40), sendo 20 pacientes com SM e 20 sem SM. O grupo estudo recebeu uma suplementação de quinoa durante 8 semanas, enquanto o controle recebeu orientações nutricionais. Foram estuda-

das as variáveis socioeconômicas, antropométricas e clínicas. **RESULTADOS:** No grupo estudo observou-se redução na taxa de colesterol total (p<0,05) nos pacientes com e sem SM e redução da glicose (p<0,05) nos pacientes com SM. No grupo controle observou-se redução na taxa de glicose (p<0,05) e redução da circunferência da cintura (p<0,05) nos pacientes com SM, e redução na taxa de triglicerídeos (p<0,05) nos pacientes sem SM. Quando comparados os grupos entre si, não verificou-se diferença estatística. Foram analisados 89 indivíduos, sendo que destes 47 possuíam SM e 42 eram isentos da mesma. A faixa etária variou de 33 a 83 anos, na qual 50,6% (n=45) eram do gênero feminino e 49,4% (n=44) do gênero masculino. Na população com SM, a prevalência da mesma, foi maior no gênero feminino, 57,4% (n=27) quando comparado ao masculino, 42,5% (n=20). **CONCLUSÃO:** A partir dos dados apresentados, sugere-se que o consumo de quinoa pode melhorar o estado nutricional dos pacientes portadores de D.M com e sem SM. ■

Efeito do Tabagismo e do Consumo de Álcool em Ratos Submetidos ao Treinamento Físico Sobre o Peso, Ingestão e Estado Metabólico

Autores: *MORENO, Ana Caroline R.; FLORIDO NETO, Armando R.; AGOSTINI, Lucas; DUTRA, Taís B.; SERAPHIM, Patrícia M.;*

INTRODUÇÃO: Consumo excessivo de álcool e/ou tabagismo são fatores de risco para desenvolvimento de quadro de resistência à insulina e desenvolvimento de Diabetes Mellitus Tipo II. A prática regular de atividade física é uma ferramenta importante para reversão de quadros de resistência à insulina e melhora da condição diabética. **OBJETIVO**: Verificar o efeito do treinamento físico sobre a análise comparativa de peso, parâmetros metabólicos e consumo de ração em ratos machos tabagistas e alcoolizados. **METODOLOGIA**: O estudo foi composto por 4 grupos: os fumantes FE e FAE que foram expostos à combustão de 4 cigarros, 1 h/dia, 2 vezes/dia, 5 dias/semana; os alcoólicos AE e FAE, aos quais foi ofertada uma mistura de 10% v/v de álcool em água; o controle exercitado CE. O treinamento consistiu em protocolo de esteira rolante 10m/min, 1 h/dia, 5x/semana. Para a avaliação da sensibilidade à insulina foi feito o teste TTI (teste de tolerância à insulina) e TTG (Teste de Tolerância à Glicose). No TTI, o sangue foi coletado por punção caudal previamente à administração de insulina regular (1U/Kg PC) correspondendo ao nível basal de glicemia ou tempo "zero" do estudo. Posteriormente à administração de insulina foi coletado sangue nos tempos 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos. No TTG o sangue foi coletado por punção caudal no tempo "zero" do estudo (antes da administração de glicose. Posteriormente foram administrados 1,5g glicose/Kg PC em solução a 20% de glicose, e coletados sangue nos tempos de 5, 10, 15, 30, 60 e 120 minutos. Para comparação dos valores do teste de análise de variância - foi utilizada One Way com o teste de Tukey post-hoc, quando necessário. O nível de significância foi pré-determinado para P<0,05. **RESULTADOS**: Na evolução do peso e GTT não houve diferença entre os grupos, porém o consumo de ração nos grupos FAE e AE foi, respectivamente, 26% e 20% menor em relação ao CE, e 25% e 20% menor em relação ao FE. Já no TTI, o grupo FAE e AE obtiveram 74% e 69% menores que o CE. Nos grupos alcoólicos, o tecido pulmonar foi 54% menor em AE e 57% menor em FAE em comparação ao CE. **CONCLUSÃO**: Mesmo diante da exposição ao tabagismo e alcoolismo, o treinamento conseguiu manter um metabolismo eficaz, não havendo alteração significante no peso corporal dos animais e TTG. Porém, o álcool etílico, por possuir característica hidrossolúvel e sendo rapidamente absorvido pelos tecidos, causou alteração no peso pulmonar e na constante de decaimento da insulina (kITT). ■

Metabolismo dos Carboidratos e Diagnóstico Laboratorial do Diabetes Mellitus

Carbohydrate Metabolism and Laboratory Diagnosis of Diabetes Mellitus

Metabolismo de los Carbohidratos y Diagnóstico de Laboratorio de La Diabetes Mellitus

Autor: *Nairo Massakazu Sumita*[1].

[1]Professor Assistente Doutor da Disciplina de Patologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Diretor do Serviço de Bioquímica Clínica da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da FMUSP. Assessor Médico em Bioquímica Clínica do Fleury Medicina e Saúde. Diretor Científico da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial.

Endereço para correspondência:

Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155, Prédio dos Ambulatórios, 2º. Andar, bloco 9. Cerqueira César, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 05403-010.

e-mail: nairo.sumita@hc.fm.usp.br

Título abreviado:

Metabolismo dos carboidratos e diagnóstico laboratorial do Diabetes Mellitus

Fontes de contribuição ao artigo:

Não aplicável

Resumo

A glicose constitui-se numa importante fonte de energia no metabolismo das células. A glicose provém da degradação de hidratos de carbono na dieta, bem como através de síntese endógena a partir de proteínas e glicerol. O excesso é convertido em gordura e glicogênio e armazenado no tecido adiposo, fígado e músculo. O nível de glicose é regulado por hormônios, tais como insulina, glucagon, somatostatina, cortisol, hormônio do crescimento e epinefrina.

O Diabetes Mellitus é uma doença resultante de distúrbios metabólicos decorrente da subutilização da glicose, resultando num quadro de hiperglicemia.

Este artigo tem por objetivo revisar os conhecimentos acerca do metabolismo do carboidratos, a fisiologia e os critérios para o diagnóstico laboratorial do Diabetes Mellitus.

Palavras chave: carboidratos, metabolismo, glicose, Diabetes Mellitus, critérios diagnósticos

Abstract

The glucose is an important source of energy for cell metabolism. The glucose is derived from the breakdown of carbohydrates in the diet, as well as by endogenous synthesis from proteins and glycerol. The excess is converted to fat and glycogen for storage in adipose tissue, liver or muscle. The glucose level is regulated by hormones, such as insulin, glucagon, somatostatin, cortisol, growth hormone and epinephrine.

Diabetes Mellitus is a group of metabolic disorders of carbohydrate metabolism in which glucose is underutilized producing hyperglycemia.

This article aims to review the knowledge of the carbohydrate metabolism, physiology and criteria for laboratory diagnosis of Diabetes Mellitus.

Key word: *carbohydrates, metabolism, glucose, Diabetes Mellitus, diagnostic criteria*

Resumen

La glucosa es una fuente importante de energía para el metabolismo celular. La glucosa se deriva de la descomposición de los carbohidratos en la dieta, así como por síntesis endógena de las proteínas y glicerol. El exceso se convierte en grasa y glucógeno para su almacenamiento en el tejido adiposo, hígado o músculo. El nivel de glucosa está regulada por hormonas, como la insulina, glucagón, somatostatina, cortisol, hormona del crecimiento y epinhephrine.

La Diabetes Mellitus es una enfermedad que resulta en trastornos metabólicos debido a la infrautilización de la glucosa, lo que resulta en el la hiperglucemia.

Este artículo tiene como objetivo revisar el conocimiento del metabolismo de los carbohidratos, la fisiología y los criterios para el diagnóstico de laboratorio de la Diabetes Mellitus.

Palabras clave:

carbohidratos, metabolismo, glucosa, Diabetes Mellitus, criterios de diagnóstico

Palavras chave para indexação do artigo:

carbohydrates, metabolism, glucose, Diabetes Mellitus

Metabolismo dos carboidratos [1,4]

Carboidratos: caracterização química

O termo carboidrato ou hidrato de carbono relaciona-se ao fato da fórmula química de alguns compostos como a glicose e a lactose sugerir uma relação entre a molécula de água e os átomos de carbono presentes:

Glicose: $C_6 (H_2O)_6$

Lactose: $C_{12} (H_2O)_{11}$

Estes compostos, na realidade, não são considerados como hidratos no sentido químico usual do termo. Podem ser definidos como derivados aldeídos ou cetônicos de álcoois poli-hidratados. Os derivados aldeídos dão origem às aldoses como, por exemplo, a glicose e os derivados cetônicos, às cetoses, como a frutose.

Os carboidratos são classificados como:

- Monossacarídeos são as unidades básicas dos carboidratos e não são polimerizados, por isso, não sofrem hidrólise. Os monossacarídeos são classificados de acordo com a natureza química do grupo carbonila e pelo número de seus átomos de carbono. Os monossacarídeos composto por grupos aldeídicos são denominados de aldoses e os que tem grupos cetônicos de cetoses. Os monossacarídeos com três átomos de carbono são denominados de trioses, com quatro átomos de tetroses, com cinco, pentoses, com seis hexoses.
- Dissacarídeos e oligossacarídeos: dissacarídeos são açúcares constituídos por duas unidades de monossacarídeos unidos por uma ligação glicosídica (como a maltose, a lactose e a sacarose). São denominados oligossacarídeos os açúcares pequenos, formados pela união de dois a seis monossacarídeos, geralmente hexoses. O prefixo oligo deriva do grego e quer dizer pouco. Os oligossacarídeos mais importantes são os dissacarídeos. Alguns exemplos de dissacarídeos são:

  - Maltose = glicose + glicose

  - Lactose = glicose + galactose

  - Sacarose = glicose + frutose.
- Polissacarídeos são compostos macromoleculares (moléculas gigantes), formadas pela união de muitos (centenas) monossacarídeos. Os três polissacarídeos mais conhecidos dos seres vivos são amido, glicogênio e celulose.

Fisiologia

Um adulto normal, possui, em média, cerca de 370 gramas de carboidratos no organismo, estocados como glicogênio. Considerando-se o fato de que os carboidratos são a fonte de energia mais facilmente utilizável, essa quantidade pode ser considerada baixa. Quando a ingestão calórica excede as necessidades metabólicas imediatas, os carboidratos são convertidos em alguma substância que possa ser estocada para uso futuro.

Os processos gerais do metabolismo dos carboidratos são definidos por alguns termos específicos:

- **Glicogênese:** é a conversão da glicose em glicogênio.
- **Glicogenólise:** é a conversão do glicogênio em produtos intermediários e em glicose.
- **Gliconeogênese:** é a formação de glicose a partir de compostos não carboidratos, tais como aminoácidos, glicerol e ácidos graxos.
- **Glicólise:** é a conversão da glicose ou outras hexoses em lactato ou piruvato.

- **Lipogênese:** é a formação de gordura a partir de carboidratos.

O glicogênio e o amido presentes nos alimentos são parcialmente digeridos por ação da amilase salivar, formando dextrinas intermediárias e maltose. No intestino delgado, a amilase pancreática continua a digestão das dextrinas, porduzindo maltose. Outros dissacarídeos presentes, tais como lactose e sacarose, são cindidos pelas enzimas lactase e sacarase, presentes na luz intestinal, dando origem aos monossacarídeos que os compõem: glicose, galactose e frutose.

A absorção desses açúcares é quase completa e parece ocorrer por transporte ativo específico, havendo diferenças significativas na velocidade de absorção dos diferentes monossacarídeos. No enterócito, pequena quantidade de frutose é convertida em glicose. Ao atingirem o fígado, os açúcares são utilizados na dependência das necessidades orgânicas do momento. Dessa forma, poder ser:

- Convertidos em glicogênio e estocados no fígado;
- Metabolizados, produzindo gás carbônico e água, com liberação de energia;
- Convertidos em cetoácidos, aminoácidos ou proteínas;
- Convertidos em gorduras e liberados para a circulação sistêmica.
- Mecanismos complexos envolvendo sistemas receptores e efetores, atuam conjunta, simultânea e complementarmente, de forma a manter a glicemia em intervalo fisiológico, garantindo o fornecimento energético adequado a todas as células do organismo.

Hormônios que regulam o metabolismo dos carboidratos

O pâncreas é composto por dois tipos principais de tecidos, os acinos que são responsáveis pela secreção do suco digestivo no duodeno, e as ilhotas de Langerhans, compostas pelas células alfa que secretam o glucagon, pelas células beta que secretam a insulina e pelas células delta que secretam a somatostatina.

Insulina e Peptídeo C: A insulina é sintetizada como uma pré–proinsulina no retículo endoplasmático rugoso. Esse pré-pro-hormônio inicial é clivado no reticulo endoplasmático rugoso para formar a proinsulina. A maior parte desta proinsulina é clivada para formar insulina e fragmentos peptídicos, denominado de peptídeos C. A insulina e o peptídeo C são armazenados nos grânulos da célula beta e liberados em concentrações equimolares. Do ponto de vista clínico, a dosagem do peptídeo C tem utilidade na determinação da reserva de insulina endógena. Isso porque o peptídeo C serve como marcador de reserva funcional de células beta em pessoas nas quais a dosagem de insulina fica prejudicada pelo uso de insulina exógena.

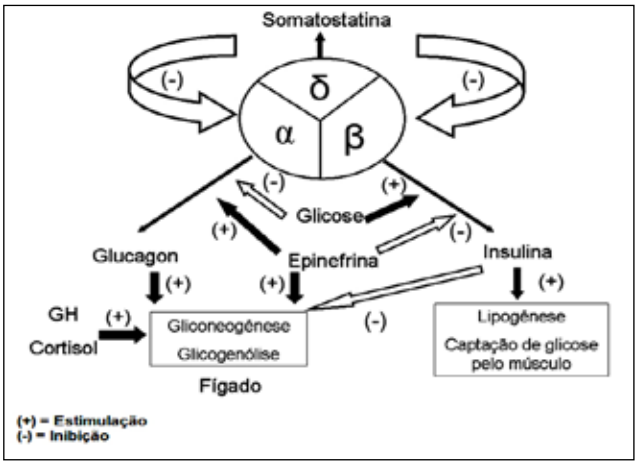
Imediatamente após a refeição rica em carboidratos, a glicose absorvida para o sangue induz a secreção de insulina. Por sua vez, a insulina causa rápida captação, armazenamento e utilização da glicose por quase todos os tecidos do corpo, porém particularmente pelos músculos, pelo tecido adiposo e pelo fígado. A insulina promove a glicogênese e lipogênese e aumenta a permeabilidade das membranas celulares à glicose.

Glucagon: Sua ação mais conhecida é aumentar o nível de glicose no sangue, contrapondo-se aos efeitos da insulina. As células alfa das ilhotas de Langerhans secretam o glucagon em resposta à hipoglicemia, o qual estimula a produção de glicose no fígado através da glicogenólise e gliconeogênese.

Somatostatina: É um hormônio que intervém indiretamente na regulação da glicemia, inibindo a secreção da insulina e glucagon. A secreção da somatostatina é regulada pelos altos níveis de glicose, aminoácidos e de glucagon.

A interação dos diversos hormônios que atuam na regulação do nível de glicose no sangue está representada na figura 1.

Figura 1. ***Regulação hormonal da glicose sanguínea.***



O cortisol, hormônio do crescimento (GH) e a epinefrina exercem ação antagônica ao efeito da insulina.

Outros hormônios que atuam sobre o metabolismo dos carboidratos:

- Hormônios do crescimento e adrenocorticotrófico: são secretados pela adeno-hipófise e ambos possuem ação antagônica ao da insulina.
- Oxiesteróides (hidrocortisona): secretados pelo córtex adrenal sob ação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), também possuem, ação antagônica à insulina, sendo referidos, algumas vezes, como hormônios diabetogênicos.
- Epinefrina: secretada pela medula da adrenal, estimula a glicogenólise, promovendo aumento da glicemia.
- Tiroxina (T4): é um dos hormônios da tiróide, parece estimular a glicogenólise e aumentar a velocidade de absorção da glicose no intestino.

Distúrbios relacionados ao metabolismo dos carboidratos[1,2,3,4]

A doença mais frequentemente relacionada ao metabolismo dos carboidratos é o Diabetes Mellitus, caracterizada por insuficiência absoluta ou relativa de insulina.

- Diabetes MellitusTTipo 1: Neste tipo de Diabetes, os pacientes apresentam deficiência absoluta da insulina e necessitam de reposição. Este tipo de Diabetes decorre da destruição mediada por anticorpos das células beta do pâncreas, responsáveis pela produção, armazenamento e liberação de insulina. Ocorre em cerca de 10% dos diabéticos.
- Diabetes Mellitus Tipo 2: É o tipo mais comum de Diabetes, atingindo cerca de 90% dos pacientes, os quais apresentam concentração de insulina plasmática normal ou mesmo elevada, mas insuficiente para a manutenção de níveis adequados de glicemia. Há uma deficiência relativa na atividade da insulina, estando associados defeito na secreção de insulina e ao desenvolvimento de resistência à sua atuação nos tecidos periféricos. Frequentemente, a obesidade está associada a esse tipo de Diabetes.
- Diabetes gestacional: Corresponde a qualquer grau de intolerância à glicose com início ou primeiro reconhecimento durante a gravidez.
- Outros tipos de Diabetes: Tipos específicos de Diabetes devido a outras causas. Exemplos: Diabetes monogênicas tais como o Diabetes neonatal e o Diabetes do adulto de início no jovem ou *maturity onset Diabetes of the Young* (MODY), na língua inglesa, doenças do pâncreas exócrino como na fibrose cística e Diabetes induzidas quimicamente ou por drogas como no tratamento do HIV ou após transplante de órgãos.

Diagnóstico laboratorial do Diabetes Mellitus no adulto não gestante[3]

A glicemia de jejum é o exame recomendado e o valor de referência é de 70 a 99 mg/dL.

Os critérios para o diagnóstico do Diabetes Mellitus são:

1. Resultado de hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5% dosado por método certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP).
2. Glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dL em mais de uma ocasião, confirma o diagnóstico de Diabetes Mellitus. O estado de jejum corresponde à abstenção de ingestão calórica por, pelo menos, 8 horas.
3. No adulto não gestante, glicemia igual ou superior a 200 mg/dL aos 120 minutos após uma sobrecarga oral com 75 gramas de glicose oral, firma o diagnóstico de Diabetes Mellitus.
4. Paciente com os sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica, com uma glicemia colhida ao acaso maior ou igual a 200 mg/dL.
5. Na ausência de uma hiperglicemia inequívoca, os critérios de 1 a 3 devem ser confirmados com um segundo teste.

Para a realização do teste de sobrecarga oral de glicose, o paciente deve tomar os seguintes cuidados: ingerir pelo menos 150 gramas de carboidratos por dia, durante os três dias que antecedem a prova; exercer suas atividades físicas habituais e manter regime alimentar usual; não fazer uso de medicação que, sabidamente, interfira no metabolismo de carboidratos e manter-se em repouso e sem fumar durante o teste. A prova deve ser realizada pela manhã, com jejum de 8 a 10 horas.

O termo pré-Diabetes é utilizado em três situações:

- glicose de jejum entre 100 e 125 mg/dL;

- glicemia aos 120 minutos após sobrecarga oral entre 140 e 199 mg/dL;
- hemoglobina glicada entre 5,7 e 6,4%.

No pré-Diabetes, os pacientes apresentam maior risco de desenvolvimento de Diabetes e necessitam de acompanhamento mais rigoroso.

Diagnóstico laboratorial do Diabetes Mellitus na gestante[3]

O Diabetes Mellitus gestacional é definido como qualquer grau de intolerância à glicose com início ou primeiro reconhecimento durante a gravidez. São preconizadas duas diferentes estratégias para o diagnóstico do Diabetes gestacional.

- Conforme consenso do *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG). O teste é realizado entre a 24ª e 28ª semana da gestação e deve ser realizado no período da manhã, após jejum de 8 horas:
  - Sobrecarga de 75 g de glicose e coleta de amostras antes da dose, uma e duas horas após.
  - Valores alterados:
    - jejum: ≥92 mg/dL
    - uma hora: ≥180 mg/dL
    - duas horas: ≥153 mg/dL
- Diagnóstico: Pelos menos uma glicemia igual ou superior ao limite descrito.
- **Conforme consenso do *National Institutes of Health* (NIH):**
- Este consenso preconiza a realização do teste em duas fases.
- Na primeira fase, o teste é realizado com uma sobrecarga de 50 gramas de glicose oral e uma única coleta de sangue após 1 hora. O teste é realizado entre a 24ª e 28ª semana da gestação para as mulheres que não foram previamente diagnosticadas e não requer a necessidade do jejum.
- Se na primeira fase nível de glicose for superior a 140 mg/dL, a paciente deve realizar o teste completo com 100 gramas de glicose oral (segunda fase), após jejum de 8 horas.
- Na segunda fase, o diagnóstico de Diabetes gestacional é confirmado quando, pelo menos, dois dos resultados de glicose plasmático ultrapassam os níveis descritos na figura 2 (jejum, 1 hora, 2 horas e 3 horas após a sobrecarga).

Figura 2: *Critérios diagnósticos para o Diabetes gestacional, conforme consenso do National Institutes of Health (NIH)*

Sobrecarga com 100 gramas de glicose	Concentração de glicose (mg/dL)	
	Carpenter/Coustan	NDDG*
Jejum	95	105
1 hora	180	190
2 horas	155	165
3 horas	140	145

*NDDG: National Diabetes Data Group

Bibliografia:

1.ANDRIOLO A. Hidratos de Carbono.In: ANDRIOLO, A.; CARRAZZA, F.R. Diagnóstico laboratorial em pediatria. 2ªed. São Paulo, Sarvier, 2007; p.83-89.

2. ANDRIOLO A, VIEIRA, JGH. Diagnóstico e acompanhamento laboratorial do Diabetes Mellitus. In: ANDRIOLO A. (org.). Guias de medicina laboratorial e hospitalar / medicina laboratorial. 1ª ed. São Paulo, Manole, 2008; p.37-42.

3. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes — 2015. Diabetes Care 2015; 38 (Suppl 1):S1-S94. Disponível em: http://professional.Diabetes.org/admin/UserFiles/0%20-%20Sean/Documents/January%20Supplement%20Combined_Final.pdf
Acesso em: 24 Jan 2015.

4. SACKS DB. Carbohydrates. *In*: BURTIS CA, ASHWOOD ER, BRUNS DE, editors. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 5th ed. St. Louis, Elsevier Saunders, 2012. Cap. 26; p.709-30. ■

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.

2015

Maio

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

7th International Symposium on the Diabetic Foot
Local: The Hague, Netherlands
Data: 20 à 23 Maio
Informações: +31 (0)88 0898100
Site: http://diabeticfoot.nl
E-mail: diabetifoot@congressbydesign.com

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

XXXVI Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo - SOCESP
Local: São Paulo, SP
Data: 04 à 06 de Junho
Site: www.socesp2015.com.br/
E-mail: socesp@socesp.org.br
Telefone: (11) 3179-0044

Julho

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

Outubro

XVII Congresso da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica - SBCBM
Local: Belém,PA.
Data: 20 à 23 de Outubro
Informações: www.sbcbm2015.org.br

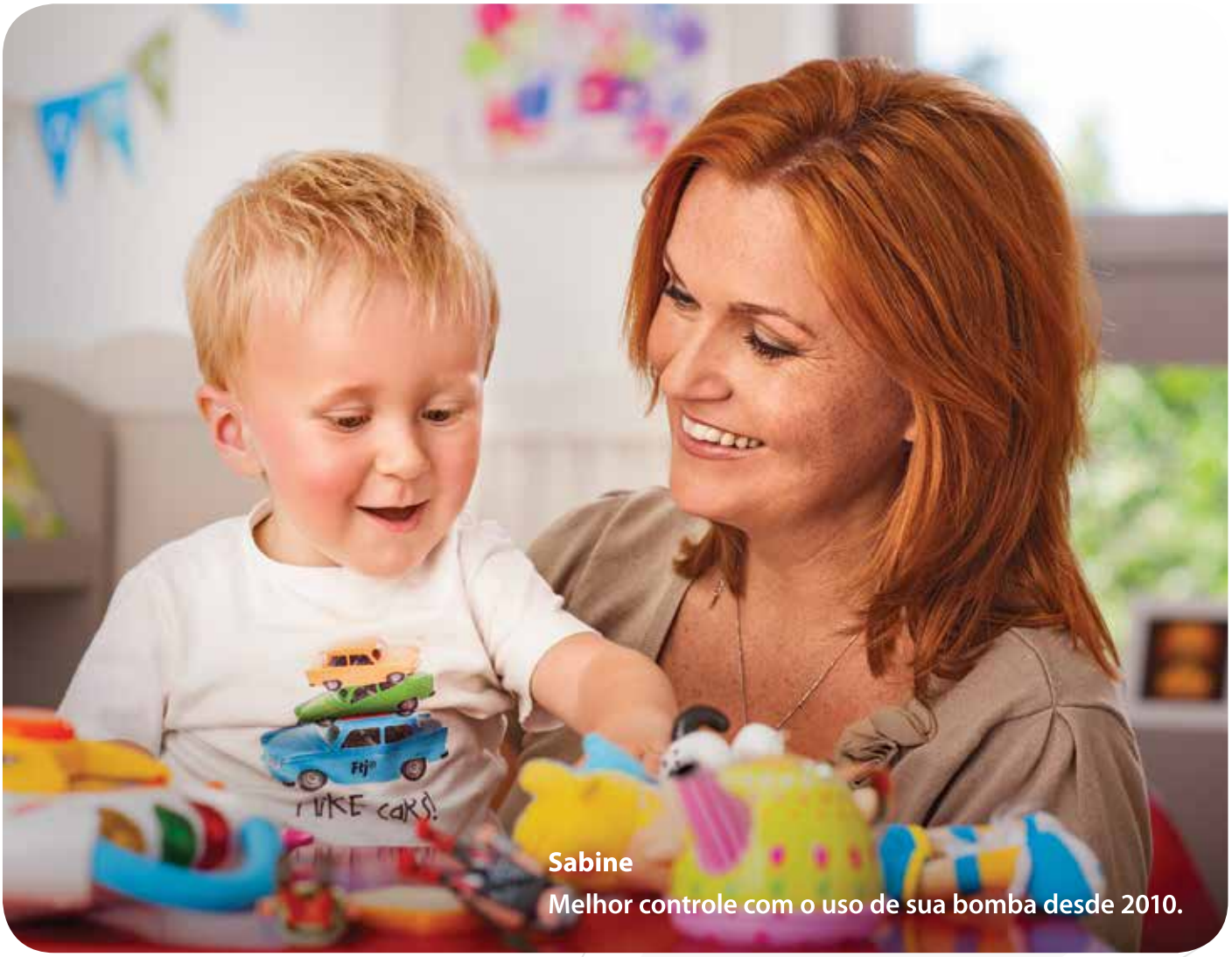
Novembro

XX Congresso da Sociedade Brasileira de Diabetes
Local: Porto Alegre, RS.
Data: 11 à 13 de Novembro
Informações: www.diabetes2015.com.br

9º Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia
Local: São Paulo, SP.
Data: 19 à 21 de Novembro
Informações: www.gerp2015.com.br

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



Sabine
Melhor controle com o uso de sua bomba desde 2010.

O QUE POSSO FAZER PARA TER UMA GESTAÇÃO SAUDÁVEL COM DIABETES TIPO 1?

"Há dois anos, decidimos que queríamos ter um filho. Infelizmente, meus níveis de glicose no sangue não eram muito bons na época, o que foi uma grande decepção. Depois, meu médico recomendou uma terapia com bomba de insulina, para me ajudar a atingir a HbA1c necessária. Bem, depois de pouco tempo com a bomba, meus valores ficaram tão bons que ele disse que eu poderia começar a tentar. E, pouco tempo depois, eu engravidei! Eu considero a minha bomba como um pequeno milagre. Mas, claro, o verdadeiro milagre é meu filho lindo e saudável."

Sabine, Holanda

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.

2111411009-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