ISSN 1517-6428

Diabetes Clínica

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

Impresso Especial
9912298509 DR/SPM
ANAD
CORREIOS

Apoios:

"IDF Centre of Education"

Federação das Associações e Entidades de Diabetes

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

5

DESTAQUES:

- Gerenciamento da Hiperglicemia no Diabetes Tipo 2: Abordagem Centrada no Paciente. Posicionamento da American Diabetes Association (ADA) e da European Association for the Study of Diabetes (EASD) 310
- Uma Terapia Combinada Restaura a Independência da Insulina em Indivíduos com Diabetes Tipo 1 com Falha nas Ilhotas Transplantadas 330
- Estudo não Encontra Risco Aumentado de Câncer ou Doença Cardíaca com o Uso de Insulina Glargina 332
- Estudos não Encontram Aumento no Risco de Câncer com o Uso da Insulina Glargina 333

NESTA EDIÇÃO INFORMES E RESUMOS DOS EVENTOS:

POR QUE DEIXAR PARA DEPOIS O QUE VOCÊ PODE SABER AGORA?

A1CNow+®, o monitor que mede a HbA1c do seu paciente durante a consulta.

BAYER **A1C**Now+®

MONITOR PORTÁTIL DE HbA1c
USO PROFISSIONAL

- O uso do **A1C**Now+® da Bayer permite reavaliações e tomada de decisões no tratamento do Diabetes. [1,2]
- O **A1C**Now+® da Bayer apresenta uma excelente correlação com método de laboratório certificado pelo NGSP*: r=0,988. [3]
- O **A1C**Now+® é anualmente certificado pelo NGSP*.

ADQUIRA O SEU ATRAVÉS DO
0800 0 A 1 C N o w 2 1 2 6 6 9

Em caso de dúvidas, escreva para **a1cnow@bayer.com** ou ligue para **0800 021 2669.**

ponto de criação

L.BR.DC.2011-08-17.0110

1. Standards of Medical Care in Diabetes, 2007, American Diabetes Association. Diabetes Care 2007; 30 (suppl. 1). 2. Miller CD, et al. Rapid A1C availability improves clinical decision making in an urban primary care clinic. Diabetes Care 2003; 26: 1158-1163.
3. Bode BW, et al. Advances in hemoglobin A1C point of care technology. J Diabetes Sci Technol 2007; 1(3): 405-411.
* NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program).

Diabetes Clínica

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO Diabetes, OBESIDADE E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

ISSN 1517-6428

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

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

Diretora Comercial:
Prof.ª Lilian Fanny de Castilho

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

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

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

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

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

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

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

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

Assitente de Marketing:
Heberson da Silva

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

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

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

Diabetes Clínica

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES, OBESIDADE E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

Índice

Ecos do Congresso 302
Tratamento Medicamentoso do DM2: O Ótimo, o Possível e o Viável. A Arte da Escolha 302
Glicemia, Hemoglobina Glicada ou Variabilidade Glicêmica: O que Pesa Mais no Controle do Diabetes Mellitus Tipo 1? 303
Obesidade e Diabetes Mellitus Tipo 1 304
Manifestações Psíquicas: O Equilíbrio Dinâmico entre Corpo e Mente 306
Biossimilares - Vantagens e Riscos 308
"O Papel da Nutrigenômica na Prevenção e Controle da Diabete" 308
Planejamento Dietético, com Base na Pirâmide Alimentar, do Portados DM 309
Diretrizes 310
Gerenciamento da Hiperglicemia no Diabetes Tipo 2: Abordagem Centrada no Paciente. Posicionamento da American Diabetes Association (ADA) e da European Association for the Study of Diabetes (EASD) 310
Resumos 320
Minimizando os Riscos de Hipoglicemia em Pacientes de Alto Risco: Uma Proposta para um Indicador de Tratamento Excessivo da Glicemia 320
Gastos Médicos Associados com o Diabetes: A Mudança nas Duas Últimas Décadas 320
Exercícios Regulares Reduzem o Risco e a Gravidade da Doença Gordurosa Hepática Não Alcoólica, Independente de Obesidade 321
O Aumento da Rigidez Arterial é Independentemente Associada com Infarto Cerebral e Lesões na Substância Branca em Pacientes com Diabetes Tipo 2, Mesmo com Bom Controle da Pressão Arterial e Lipídico 322
Marcadores de Inflamação são Associados com o Desenvolvimento de Albuminúria Anormal em Diabéticos Tipo 1 323
Exenatida, um Agonista do Receptor do GLP-1, Inibe Agudamente a Produção de Lipoproteína Intestinal em Seres Humanos Sadios 324
Aumento na Variabilidade da Glicemia é Independentemente Associada com Internação Mais Longa e com Mortalidade em Pacientes Hospitalizados Não Criticamente Doentes 324
Dados Recentes do DIA-AID 1, um Estudo Clínico Global de Fase III, em Pacientes com Diabetes Tipo 1 Recém Diagnosticados 325
A Canagliflozina Reduz a Glicose e a Insulina Pós Prandial, Retardando a Absorção Intestinal da Glicose em Adição ao Aumento da Excreção Urinária da Glicose 326
Informes 328
A Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. e a Eli Lilly and Company Apresentaram Novos Dados Sobre a Linagliptina Durante as 72nd Scientific Sessions® da American Diabetes Association 328
Uma Terapia Combinada Restaura a Independência da Insulina em Indivíduos com Diabetes Tipo 1 com Falha nas Ilhotas Transplantadas 330
Estudo não Encontra Aumento no Risco de Câncer ou Doença Cardíaca com o Uso de Insulina Glargina 332
Estudos não Encontram Aumento no Risco de Câncer com o Uso da Insulina Glargina 333
As Taxas de Crescimento do Diabetes Aumentam Significativamente entre Jovens Norte-Americanos 334
Crianças com Diabetes Tipo 2 Apresentam Maiores Taxas de Hipertensão, Marcadores Precoces de Doença Renal e Outras Co-Morbidades 335
Um Registro Recém Criado Oferece uma Primeira Análise dos Pacientes com Diabetes Tipo 1 nos Estados Unidos 337
A Lilly e a Boehringer Ingelheim Apresentam Dados nas 72nd Scientific Sessions® da American Diabetes Association (ADA), de Estudos Fase II que Comparam uma Nova Insulina Basal, sob Investigação e a Insulina Glargina 338
Pesquisa Inovadora Identifica Biomarcadores que Podem Prever as Complicações do Diabetes 341
A Canagliflozina Oferece Melhora Glicêmica Substancial e Sustentada, como Monoterapia e em Combinações Add-On em Adultos com Diabetes, em Cinco Estudos de Fase 3 342
Uma Pesquisa Global Constatou que um em Cada Quatro Pacientes com Diabetes Tipo 2 não Toma Insulina Basal como Prescrito e Mais de um Terço Sofre com Hipoglicemia 344
Uma Pesquisa Patrocinada pela JDRF Mostra que Alguns Indivíduos Podem ser Protegidos de Doença Ocular Diabética 345
A Insulina de Longa Duração, Degludec, Reduz as Taxas de Hipoglicemia Noturna em Pacientes DM2 versus Insulina Glargina 346
Estatina: Risco de Hiperglicemia e Diabetes 347
Diabetes Mellitus e Risco de Câncer Gástrico: uma Revisão Sistemática e Meta-Análise de Estudos Observacionais 348
A GSK Anuncia Novos Dados, da Semana 52, de um Estudo Fase III Sobre a Administração de Albiglutide Semanal em Diabetes Tipo 2 349
Saúde na Imprensa 352
Pâncreas Artificial é Nova Promessa Tecnológica para Tratar Diabetes Tipo 1 352
Cresce Uso de Drogas para Epilepsia e Diabetes no Tratamento da Obesidade 353
Gordos em Forma 354
HORMÔNIOS: Eles Comandam Tudo, do Humor ao Emagrecimento 356
Falta de Remédios faz Pacientes de São Paulo e Rio 'Rodarem' Farmácias 358
Curso de Pós Graduação "Latu Senso" para Formação de Educadores de Diabetes 359
Influência do peso, volume e densidade absoluta da placenta no peso dos recém-nascidos de gestantes portadoras de hipertensão arterial ou Diabetes Mellitus 362
Normas de publicação 268
Calendário de eventos 2012/2013 370

Editorial

Irresponsabilidade da Greve da ANVISA

O órgão regulador da saúde no Brasil é a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) e que deveria zelar por essa saúde acima de quaisquer interesses pessoais, políticos ou econômicos, não soube resolver um problema criado por seus funcionários.

Reconhecemos como legítimo o direito à reivindicação por melhores salários, no entanto que isso ocorra de forma a não prejudicar a população e mais que tudo salvaguarde o direito à saúde dessa população. Esse direito (direito de greve) acaba no momento em que se coloca em risco o direito da população de ter medicamentos, tratamentos hospitalares e assistência.

Para exemplificar elencamos alguns fatos:

- Os reagentes para exame de laboratórios não foram liberados, impedindo a realização de provas que auxiliam no diagnostico e no tratamento.
- Os bancos de sangue foram obrigados a desprezar milhares de bolsas do precioso e vital material, por não terem reagentes para qualificar o sangue coletado.
- Inúmeras cirurgias e tratamentos oncológicos foram adiados.
- Insulinas e outros produtos essenciais ficaram retidos na alfândega com estocagem inadequada feita pelos próprios agentes da ANVISA, o que poderia inviabilizar o produto para uso.

Como qualificar este prejuízo?

- Prejuízo material e de vidas humanas.
- Pacientes que não foram tratados.
- Cirurgias que não foram feitas.
- Pacientes cancerosos sem medicação.
- Piora na saúde em geral.
- Piora na doença específica.
- Impossibilidade de recuperação do tempo perdido no tratamento à doença.
- Milhares de produtos (cateteres, reagentes, etc..) perderam seu prazo de validade.

Quando se trata de problemas materiais como é o caso da greve das Universidades Federais, é possível repor as aulas, porém para a saúde, o tempo perdido não pode ser recuperado, gerando assim prognósticos sombrios para aqueles que foram prejudicados.

Antônio Britto, presidente da Interfarma, declarou ao jornal Folha de São Paulo de 15 de Setembro:

"A ANVISA está estrangulando o mercado. Assumiu responsabilidades que não consegue cumprir". Diz também que o desabastecimento é responsabilidade da ANVISA e que não é só pela greve.

Pergunto então:

— Quem é que vai pagar pelo desrespeito e descaso com a vida humana?

O correto seria que surgissem milhares de processos contra ANVISA e Governo Federal que deixaram que essa greve se prolongasse em detrimento da saúde do povo.

ANVISA deve mudar a política de forma a que não deixe o país desabastecido de produtos essenciais à vida, preservando o que é prioritário que não pode entrar no computo geral de uma paralisação por greve de salários.

ANVISA que é toda poderosa e exige tudo de todos, não escuta o Conselhos Federais e Regionais de Medicina, não escuta as Sociedades Médicas, não responde às consultas públicas, fazendo o que bem entende, como no caso dos biossimilares e anorexígenos quando decidiu ditatorialmente os desígnios deste país.

O tempo da ditadura já passou, vivemos, Graças a Deus, numa democracia.

Não eximimos a co-responsabilidade do Governo Federal pela situação de emergência criada, que obrigou Laboratórios e Hospitais a se valerem da justiça para salvar vidas.

É tempo de mudança dos incompetentes.

Este Editorial, está sendo enviado ao Conselho Nacional de Saúde e ao Ministério Público para conhecimento.

Prof. Dr. Fadlo Fraige Filho
Presidente

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

Apresentação da dissertação de mestrado da Drª Rosa Maria Sampaio Vila-Nova de Carvalho, intitulada ***Avaliação de desempenho de um teste laboratorial remoto*** *(point of care)* ***para a determinação de hemoglobina glicada (A1c).*** Mestrado em Epidemiologia e Gestão de Tecnologias em Saúde voltadas para a Atenção Primária do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul teve como orientadora a professora Dra. Maria Inês Schmidt.

A determinação da hemoglobina glicada (A1c) tem sido aceita como o melhor indicador de controle glicêmico no diabetes mellitus e mais recentemente está sendo recomendada também para diagnóstico e detecção de diabetes tipo 2. No entanto, as tecnologias empregadas para a medida da A1c requerem alta precisão e padronização, o que limita a disponibilização do exame; recentenmeste tem sido incorporada ao chamado teste laboratorial remoto (TLR) ou *point of care (POC)* fornecendo resultados rápidos para a tomada oportuna de decisões clínicas.

O objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho de um dispositivo para teste laboratorial remoto (TLR) ou *point of care (POC)* com medida em sangue capilar (**A1CNow+®, Bayer**), contra valores medidos no sangue venoso, usando metodologias de High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) e imunoturbidimetria. O estudo foi realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) em 203 pacientes adultos.

A apresentação demonstrou os objetivos do estudo, metodologia e as correlações entre os diferentes testes assim como análise dos resultados. O estudo mostrou que o teste laboratorial remoto **A1CNow+®, Bayer** apresenta bom desempenho em condições controladas de operação para avaliação do controle glicêmico do diabetes. ■

Tratamento Medicamentoso do DM2: O Ótimo, o Possível e o Viável. A Arte da Escolha

Autor: *Prof. Dr Antonio Carlos Pires-FAMERP*

Atualmente, diante de uma população mundial de sete bilhões de pessoas estima-se que 366 milhões são portadores de diabetes mellitus. De acordo com os dados recentemente publicados pela International Diabetes Federation, a expectativa para o ano 2030 com população mundial projetada de 8,4 bilhões de habitantes, espera-se que tenhamos 552 milhões de pessoas com diagnóstico firmado de diabetes mellitus. Portanto, a sua crescente prevalência, a heterogeneidade fisiopatológica e evolutiva com progressiva falência de células β e as potenciais complicações micro e macro vasculares de longo prazo demandam a escolha perfeita, tanto entre as tradicionais como entre as novas opções para o seu tratamento. Nessa apresentação, como parte do Simpósio Controvérsias no Manejo do DM2:

O Equilíbrio entre a Arte e a Tecnologia, pretende-se discutir opções consagradas e conhecidas de todos, tais como as sulfoniluréias, as glinidas, os inibidores de α-glicosidases, a metformina, a glitazona e também, a insulinoterapia por meio de seus análogos tanto de longa duração para o controle da glicemia basal como os de efeito rápido para o controle da glicemia prandial. Além disso, como novas estratégias para o tratamento do

diabetes mellitus tipo 2 serão apresentadas de forma individual e comparativa as novas alternativas de tratamento, tais como os inibidores de DPP-4 entre eles, a sitaglipitina, a vildaglipitina, a saxaglipitina, a linagliptina e também, a alogliptina que ainda não está disponível no mercado brasileiro. Também, os agonistas de receptores de GLP-1, os inibidores de receptores de SGLT-2 que inibem a reabsorção tubular de glicose, os potenciais inibidores de 11β hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1 com o objetivo de reduzir o cortisol intracelular nos hepatócitos e nosadipócitos. Finalmente, levando-se em consideração a heterogeneidade do diabetes mellitus tipo 2 pretende-se colocar em discussão as diversas opções terapêuticas disponíveis para a prática diária, direcionando-as de forma individual de acordo com as características fisiopatológicas e com os diferentes estágios evolutivos da doença. ■

Glicemia, Hemoglobina Glicada ou Variabilidade Glicêmica: O que Pesa Mais no Controle do Diabetes Mellitus Tipo 1?

Autor: *Prof. Dr. Durval Damiani*

Várias têm sido as maneiras de monitorização do paciente diabético, sendo a glicemia, através de glicosímetros cada vez mais portáteis e fáceis de manusear, a maneira mais comum de se obter um perfil metabólico (glicêmico) do paciente com DM1. Há uma clara correspondência entre as glicemias no decurso dos dias e a hemoglobina glicada, que acaba refletindo uma determinada média glicêmica num certo período de tempo (o que pode ser calculado pela fórmula : Gm = 28,7xHbA1c – 46,7 onde Gm é a glicemia média). (1).

A hemoglobina glicada dá um retrospecto das glicemias nos últimos três meses, sendo mais influenciada pelos valores do último mês, seguindo-se dos valores do segundo e do primeiro meses de avaliação.

As metas no controle do paciente diabético têm sido baseadas no valor da hemoglobina glicada, com sugestões variadas de “alvos” dependendo da entidade proponente. Assim, uma hemoglobina glicada ao redor de 7% tem sido considerada um valor em que se tem certa segurança de que graves efeitos colaterais estejam sendo prevenidos. A chamada “tríade glicêmica” constituída pela glicemia de jejum, glicemia pós-prandial e hemoglobina glicada tem sido considerada o padrão para a monitorizaçào do adequado controle glicêmico do paciente com DM1. Talvez, no entanto, não estejamos dando o devido valos para a “variabilidade glicêmica” (2).Alguns autores sugerem que maior variabilidade glicêmica esteja relacionada a pior qualidade de vida e alterações negativas de humor (3).

Quando fazemos uma “releitura” dos dados do DCCT, verificamos que pacientes com a mesma hemoglobina glicada, pertencente ao grupo de controle intensivo, apresentam menos complicações. Ora, a hemoglobina glicada é a mesma e os riscos são diferentes, o que sugere que algum outro fator esteja respondendo por esses riscos de complicações. No grupo de tratamento intensivo houve evidente redução das excursões glicêmicas e, portanto, houve menor “variabilidade glicêmica” , que pode muito bem ser a explicação para a diferença na taxa de complicações encontradas.

Os mecanismos implicados na glicação protéica excessiva promovem ativação de estresse oxidativo com superprodução de superóxido pela cadeia de transferência de elétrons na mitocôndria:

- Atividade de polióis aumentada
- Aumento da produção de AGEs (produtos de glicação avançada)
- Ativação de proteíno quinase C e fator nuclear KB
- Aumento do fluxo da via de hexosamina

Várias são as evidências de que uma glicemia alta mas estável é menos lesiva à função endotelial do que glicemias que oscilam muito. (4,5,6) .

A pergunta é: nós devemos tentar previnir a variabilidade glicêmica em nossos pacientes diabéticos?

- A variabilidade glicêmica (GS) é um fator de risco independente (micro e macro) para complicações diabéticas além da GJ, GPP, HbA_{1c}/ / Média glicêmica????
- Numa análise do DCCT, com a mesma HbA1c, os pacientes em tratamento intensivo tinham menor risco de retinopatia. Explicação – tinham menor GS (glycemic swings)

Índices de variabilidade glicêmica:

- MAGE (mean amplitude of glucose excursions) é considerado o "gold standard"
- MODD (mean of daily differences) e CONGA (continuous overall net glycemic action) são mais objetivos e válidos para medir GS inter e intra-dia

No paciente com enfermidade grave, como se comporta a variabilidade glicêmica (VG)?

É comum VG no paciente gravemente enfermo – resposta fisiológica ao estresse

- As alterações glicêmicas iniciais representam alostase (adaptação fisiológica)
- Flutuações posteriores relacionam-se a aumentada mortalidade (falha de mec compensatórios)
- Nas fases mais tardias, as flutuações da glicemia prevêem o prognóstico mais do que hiper ou hipoglicemia isoladamente

"Timing" da intervenção – em alguns momentos, a intervenção, tentando "normalizar" a glicemia pode estar em sentido oposto ao que é necessário, naquele momento, para o organismo. Em outros momentos, quando o processo de estresse já permitiu um certo equilíbrio do organismo, aí sim a prevenção da VG pode ser útil. (7)*Rake AJ, et al. Pediatr Crit Care Med 2010;11:1-5).*

Aplicação clínica da VG –

A maioria dos glicosímetros tem softwares que calculam o Desvio-Padrão das glicemias, que é uma medida da variabilidade glicêmica.

Um alvo simples: DP x 2 < média glicêmica
Um alvo ideal: DP x 3 < média glicêmica

Conclusões

Apesar da VC apresentar-se como um potencial instrumento de detecção de complicações, ainda não está claro se um paciente com glicemias muito variáveis está sujeito a um risco diferente que um paciente com a mesma glicemia média, mas muito mais estável

Há evidências " a favor" e "contra" !!! ■

Referências

Lippi G, Targher G. Glycated hemoglobin (HbA1c): old dogmas, a new perspective?*Clin Chem Lab Med 2010;48:609-14*

Zaccardi F, Pitocco D, Ghirlanda G. Glycemic risk factors of diabetic vascular complications: the role of glycemic variability Diabetes Metab Res Rev. 2009;25(3):199-207.

Penckofer S, Quinn L, Byrn M, Ferrans C, Miller M, Strange P. Does glycemic variability impact mood and quality of life? Diabetes Technol Ther. 2012 Apr;14(4):303-10. Epub 2012 Feb 10.

Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, Boemi M, Giugliano D. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. Diabetes. 2008;57(5):1349-54. Epub 2008 Feb 25.

Sun J, Xu Y, Sun S, Sun Y, Wang X. Intermittent high glucose enhances cell proliferation and VEGF expression in retinal endothelial cells: the role of mitochondrial reactive oxygen species.Mol Cell Biochem.2010;343(1-2):27-35.

Sun J, Xu Y, Deng H, Sun S, Dai Z, Sun Y. Intermittent high glucose exacerbates the aberrant production of adiponectin and resistin through mitochondrial superoxide overproduction in adipocytes. J Mol Endocrinol. 2010;44(3):179-85.

Rake AJ, Srinivasan V, Nadkarni V, Kaptan R, Newth CJ. Glucose variability and survival in critically ill children: allostasis or harm?.Pediatr Crit Care Med. 2010;11(6):707-12.

Obesidade e Diabetes Mellitus Tipo 1

Autor: *Prof. Dr. Durval Damiani*

Ao longo do tempo, temos nos acostumado a raciocinar que uma criança diabética é portadora do diabetes mellitus tipo 1 (DM1), ao passo que um adulto diabético é um diabético do tipo 2 (DM2). No entando, podemos ter crianças com DM2 e adultos com DM1 ou a forma autoimune do adulto (LADA).

Ao lado disso, o aspecto clínico que nos vem à mente quando pensamos em um paciente com DM1 é o de uma criança magra, ao passo que quando pensamos num paciente com DM2, imaginamos em princípio, um adulto obeso. Isto, na verdade, ocorre na maioria dos casos, mas não podemos esquecer que esta regra não é universal e podemos ter um paciente magro com DM2 e um paciente obeso com DM1.

Curiosamente, as duas condições podem coexistir no mesmo indivíduo e podemos ter um "diabetes duplo" ou "híbrido" ou "diabetes tipo 3" ou ainda

um “diabetes 1,5”. A nomenclatura é variada mas a mensagem é que estamos com um pâncreas com pouca ou nenhuma capacidade de produção de insulina, ao lado de um quadro de resistência a este hormônio. Evidentemente, este é um complicador para o tratamento e exige a identificação da situação para que possamos oferecer um tratamento mais adequado, tentando atingir nossos objetivos glicêmicos e de controle geral.

Com esta verdadeira pandemia de obesidade, o diabetes tipo 2, tão mais frequente no adulto que na criança (há alguns anos dificilmente se via uma criança ou adolescente com DM2) vem se deslocando para a faixa etária pediátrica e não é incomum que uma criança ou adolescente obeso desenvolva um diabetes tipo 1. Num estudo de 412 adolescentes com DM1 (219 do sexo masculino) Valerio e col. Observaram que 24,5% eram sobrepeso e 3,9% eram obesos (1).

Uma outra observação é que os dois tipos de diabetes (tipo 1 e tipo 2) são geralmente vistos quase como duas doenças diferentes, sem muito em comum além do fato de se ter as “polis” tão características no diabetes mellitus sensu lato. Esta percepção pode não ser verdadeira e cada vez mais vemos características de um tipo de diabetes aparecer no outro tipo. Nos últimos 30 anos tem sido consistentemente demonstrado que a resistência à insulina é uma característica do DM1, mesmo em ausência de obesidade e de síndrome metabólica (2). Vários casos de DM2 apresentam auto-imunidade pancreática (3).

As definições tradicionais de DM 1 e DM2 parecem ser super simplificações de condições que ocorrem ao longo de um espectro e albergam processos fisiopatológicos em comum, fatores de risco semelhantes e características clínicas cada vez mais superponíveis.

A questão que surge é se há alguma ligação mais estreita entre os dois tipos de DM e não apenas ocorra a coincidência de uma situação como obesidade, que leva a resistência à insulina, com o desenvolvimento de anticorpos dirigidos contra as células beta das ilhotas de Langherans. Uma das possibilidades desta ligação não ser fortuita é apresentada no trabalho de Tsui e col. Anormalidades nos neurônios sensoriais aferentes primários, afetando diretamente a sensibilidade à insulina,ligam autoimunidade e anomalias neurológicas afetando tanto DM1 e DM2 (4).

Um receptor conhecido como TRPV-1(transient receptor potential vanilloid) é membro fundador de uma família de sensores neuronais complexos que, INESPERADAMENTE, descobriu-se jogar um papel importante no modelo de DM1 no camundongo diabético não obeso (NOD mouse). Na ilhota, alteração deste receptor leva a um estado de estresse crônico e inflamação da célula beta.

No camundongo diabético não obeso (NOD) o hiperinsulinismo do pré-diabetes leva a um estresse catabólico na ilhota e aumenta a captura de insulina pelas células apresentadoras de antígeno. Um circuito neuroendócrino aberrante alimenta um estresse e inflamação crônicos que acaba promovendo a destruição auto-imune da ilhota.

O circuito TRPV-1 /célula β leva a hiperinsulinismo e, para manter a glicemia, aumenta a resistência à insulina (um cenário do DM2!!!) Enquanto no DM1 as ilhotas são o alvo primordial do processo inflamatório crônico, no DM2 a gordura visceral ocupa este papel, com seu processo inflamatório propagando e generalizando um estado de resistência à insulina Os adipócitos humanos expressam TRPV-1 e sua estimulação produz citocinas inflamatórias e fatores angiogênicos. Embora ainda em estágio inicial, um modelo que envolva neurônios sensoriais regulando a homeostase da glicose pode ser um elo entre o DM1 e o DM2 e o “diabetes duplo”teria uma explicação unicista.

Isto, se confirmado, abre novas estratégias terapêuticas para este verdadeiro “espectro” de diabetes mellitus. ■

Referências:

Valerio G, Iafusco D, Zucchini S, Maffeis C; the Study-Group on diabetes of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). Abdominal adiposity and cardiovascular risk factors in adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Res Clin Praact 2012 Feb 13 (Epub ahead of print)

Cleland SJ. Cardiovascular risk in double diabetes mellitus-when two worlds collide. Nat Rev Endocrinol 2012 Apr 10 (Epub ahead of print.)

Badaru A, Pihoker C. Type 2 diabetes in childhood: clinical characteristics and role of β-cell autoimmunity. Curr Diab Rep 2012;12(1):75-81

Tsui H, Paltser G, Chan Y, Dorfman R, Dosch HM. “Sensing”the link between type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2011;27(8):913-8

Manifestações Psíquicas: O Equilíbrio Dinâmico entre Corpo e Mente

Autora: *Dra. Silvana DellaNina Raffo Pereda*
Preceptora do Curso de formação em acupuntura pela AMBA/IAMEC. Membro do Commitee of Cosmetology of World Federation of Chinese Medicine Societies – Beijin. Membro da Diretoria do Colégio Médico de Acupuntura do Estado de São Paulo – CMAESP gestão 2012 a 2014.

Resumo

Dentro dos conceitos da Medicina Tradicional Chinesa, será apresentada uma analise do Elemento Baço-Pâncreas focando nas suas funções mentais, nos alimentos que possam agredi-lo e nos estilos de vida que geram desequilíbrio orgânico levando ao aparecimento da Diabetes Mellitus. Para tanto, faz-se uma breve explanação sobre os três pilares da MTC: a Teoria Yin e Yang, dos Cinco Elementos e dos Órgãos e Vísceras com suas funções psicossomáticas. Podemos assim dar elementos para que o paciente entenda seu processo de adoecimento e se comprometa para uma melhora e bem estar físico e mental.

A Medicina Tradicional Chinesa (MTC) é baseada na filosofia Taoista. Para os chineses, o universo apresenta-se como uma rede infinita de fluxos de energia que se intercomunicam, se interdependem e só tem existência e significado dentro do contexto de todo, e em cada parte aparentemente isolada, um todo é reproduzido e modificado. Esse movimento ou caminho dá origem e sentido a tudo que é existente, vivo, e enuncia o TAO, que pressupõe que o mundo que cerca o homem é fruto da sua imaginação e, portanto, qualquer interpretação da realidade é falsa. O fundamento da MTC apoia-se na existência de duas forças opostas e complementares e todos os fenômenos da natureza foram classificados em dois polos: YIN(passiva ou negativa) e YANG(ativa ou positiva). Da mesma maneira, pode-se ter o olhar do corpo humano como uma combinação da Energia Yin e Yang que são opostas mas complementares, dinamicamente interdependentes em que uma se transforma ou se transmuta em outra para manter o equilíbrio Energia-matéria e ou físico-mental.

A seguir segue o esquema figurativo dos 5 elementos associados a natureza e associados aos órgãos.

A partir do momento que ocorre um desequilíbrio do Yin e do Yang, surgem os estágios de adoecimento. Manifestam-se primeiramente no nível Energético onde muitas vezes, sem saber o porquê, não nos sentimos bem mas não há alterações bioquímicas ou celulares que comprovem tal desconforto. Se este estágio permanecer crônico, começam a surgir as alterações funcionais e por último as celulares que podem tornar-se irreversíveis.

Os processos de adoecimento pela MTC tem origem em três fatores. O externo é a Natureza(frio, calor, umidade, vento) que por si só, pode afetar a saúde. Como exemplo tem-se as epidemias dependentes das estações climáticas. Um segundo fator é um grande grupo classificado como os de origem externas que afetam o interno(corpo ou mente) como traumas físicos, acidentes com animais, alimentação inadequada, uso excessivo de medicações, envenenamentos e excesso de atividade física ou sexual. O terceiro engloba os fatores de etiologia interna, ou seja, os desequilíbrios emocionais.

A patologia da Diabetes Mellitus, tanto na Medicina Ocidental como na MTC, é provocada por um processo multifatorial, onde não há uma causa predominante. Na MTC define-se três fatores desencadeantes: alimentar, mental e fatores que acometem a função Renal sendo estes de natureza genética e os adquiridos(excesso de trabalho, enfermidades crônicas e distúrbios do sono).

No âmbito alimentar, o estudo da alimentação e a utilização dos alimentos como um recurso terapêutico na MTC têm tradição e extrema importância para a manutenção do equilíbrio. Tem-se na alimentação uma das formas do ser humano se relacionar com o macrocosmo(pessoas e o meio ambiente) e o microcosmo(funcionamento orgânico). Cada sabor tem afinidade e representa um órgão: o ácido pelo

Juntos Yin e Yang, a Teoria dos 5 elementos (Madeira, Fogo, Terra, Metal e Água) e dos Órgãos com suas respectivas Vísceras acopladas(Fígado e Vesícula Biliar, Coração e Intestino Delgado, Baço/Pâncreas e Estômago, Pulmão e Intestino Grosso, Rim e Bexiga) formam os 3 pilares básicos da MTC.

Fígado, o amargo pelo Coração, o doce pelo Baço/Pâncreas, o picante pelo Pulmão e o salgado pelo Rim. O consumo excessivo de um sabor além de indicar um desequilíbrio daquele órgão, também prejudica suas funções. O horário inadequado das refeições, alimentos gordurosos e de natureza úmida(leite e seus derivados) e líquidos gelados, geram um desequilíbrio no órgão Baço/Pâncreas, podendo ser um dos causadores do Diabetes.

No aspecto psíquico, pode-se classificar as emoções com polaridade Yang(ansiedade, raiva, revolta) e as de polaridade Yin(preocupação, tristeza, medo). Estas ultimas, são as responsáveis por levar a desarmonia dos órgãos Baço/Pâncreas, Pulmão e Rim respectivamente o que leva ao sofrimento do mundo pessoal bem como à distorção dos seus relacionamentos. Por fim, também poderá acometer funcionalmente estes órgãos com o aparecimento do Diabetes.

Pela visão da MTC, é no Rim que se inicia a produção Energética(Yin e Yang) de todo o nosso organismo. Poderíamos fazer uma comparação com a Medicina Ocidental como o elemento responsável pela correta embriogênese. Portanto nas desarmonias Energéticas e ou funcionais do elemento Rim, o elemento Baço/Pâncreas também poderá sofrer alguma consequência, como por exemplo o aparecimento do Diabetes Mellitus.

Cada um de nós, nascemos com uma tendência ou um predomínio característico de cada elemento ou órgão. Fazer o paciente entender suas tendências e o seu processo de adoecimento faz com que perceba em que aspecto, físico ou mental, está negligenciado seu bem estar. ■

Bibliografia

Xinnong Cheng. Acupuntura e Moxabustão - Editora Roca, São Paulo, 1999.

Steven Clavey, Fisiologia e patologia dos fluidos na MTC- Editora Roca- Sao Paulo, 2000.

Carneiro N.M. – Fundamentos da acupuntura médica – Editora Sistema, 2001

Yamamura I. – Acupuntura Tradicional – A arte de inserir – Editora Roca, 1993.

Maciocia G. Os Fundamentos da Medicina Chinesa – Editora Roca, São Paulo, 1996.

Ross J. Zang Fu – Editora Roca, São Paulo, 2003.

Shangai College of Traditional Medicine. Acupuntura – Um Texto Compreensivo - Editora Roca, São Paulo, 1987.

Bonica J.J., Yaksh T., Liebeskind Jc et Col – Biochemistry and modulation of nociception and pain, em: Bonica J.J. – The management of pain, 2nd edition, vol. 1, Malvern, Lea e Febiger; 1990-95-121.

Carvalho W.A., Lemonica L. – Mecanismos centrais de transmissão e de modulação da dor – Atualização terapêutica – Rev. Bras. Anestesiol., 1998; 48:3; 221-240.

Teixeira M. J. – Dor, conceitos gerais – Manoel Jacobson Teixeira, Cláudio Fernandes Correa e Cibele Andrucioli de Mattos Pimenta. São Paulo: Limay, 1994.

ROSS, Jeremy. Zang Fu. Sistemas de Órgãos e Vísceras da medicina Tradicional Chinesa. Versão Ysao Yamamura. São Paulo: Roca, 1994.

TZU, Lao. Tão-Teking. 15 ed. São Paulo: Pensamento, 1978.

Biossimilares - Vantagens e Riscos

Autor: *Dr. Domingos Malerbi*

À medida que vão vencendo as patentes dos produtos farmacêuticos biológicos originados de moléculas protêicas, haverá uma tendência cada vez maior de chegarem ao mercado os medicamentos biossimilares, cuja natureza, propriedades e potencial de efeitos adversos diferem muito em relação aos medicamentos genéricos comuns. A literatura médica - e particularmente a endocrinológica, por ter sido área pioneira nesse terreno - vem se ocupando cada vez mais desse tema.

A utilização terapêutica de biossimilares pode produzir uma ampla gama de efeitos adversos novos em relação aos produtos que os originaram, variando de nenhum efeito à reações imunológicas sérias.

Para minimizar a possibilidade de danos aos pacientes, cabe aos médicos ter conhecimento disto e tomar as precauções necessárias, às indústrias montar sistemas de farmacovigilância e manejo de riscos associados à sua comercialização, e às agências regulatórias produzir regras específicas para sua produção, venda e consumo. ■

"O Papel da Nutrigenômica na Prevenção e Controle da Diabete"

Autora: *Dra. Maura Marcia Boccato Corá Gomes*

Muitas doenças crônicas, como obesidade, diabete tipo 2, doenças cardiovasculares e síndrome metabólica, têm sua patogênese relacionada a fatores genéticos e ambientais.

A progressão de um fenótipo sadio a um fenótipo de disfunção crônica pode ser explicada pelas modificações na expressão gênica ou por diferenças nas atividades de proteínas e enzimas, sendo que os componentes da alimentação regulam a expressão da informação genética (LOPES-MARQUES et al., 2004).

A ciência que estuda a influência dos nutrientes na expressão gênica e como regulam os processos biológicos é chamada de "Nutrigenômica" e abre um vasto campo no entendimento e consequentemente na prevenção e no tratamento de várias doenças já citadas anteriormente.

O padrão alimentar pode contribuir na incidência e gravidade dessas doenças crônicas e por outro lado podem ter um efeito modulador nos fenótipos dependentes da variação genética.

Estudos de interação gene/nutriente são relevantes, pois:

- Identificam a influência de um determinado gene sobre um fenótipo em uma população com diferentes hábitos alimentares que podem afetar esse fenótipo.
- Avaliam a resposta de uma intervenção dietética entre indivíduos com diferentes genótipos.

A partir desses estudos podemos decidir:

QUE GENES QUEREMOS EXPRESSAR? QUE GENES QUEREMOS SILENCIAR? ■

Planejamento Dietético, com Base na Pirâmide Alimentar, do Portados DM

Autora: *Profa. Dra. Sonia Tucunduva Phillipi*

Por que Pirâmide para representar os alimentos? Historicamente, primeiro trabalho que introduz o conceito de porções, medida usual de consumo e peso em gramas das preparações culinárias e das unidades; Resgata grupos dos feijões (incentiva mistura arroz e feijão); Propõe nova nomenclatura para os grupos (arroz, pão, massa, batata, mandioca; verduras e legumes; feijões, leite, queijo, iogurte); Populariza a linguagem de porções equivalentes e é utilizada como instrumento de avaliação e orientação no atendimento nutricional individual e em grupos. A Metodologia utilizada foi um levantamento bibliográfico – representação gráfica (EUA, 1992); foram estabelecidas 3 dietas padrão, como alimentos típicos e do hábito alimentar distribuídos em 6 refeições; foram estabelecidas porções em medidas usuais de consumo e em gramas e construídas Tabelas de alimentos com os equivalentes em energia para substituições. Os alimentos estão distribuídos na Pirâmide em 8 grupos de 4 níveis, de acordo com o nutriente que mais se destaca na sua composição. Para cada nível da pirâmide foram estabelecidas as porções dos alimentos que são equivalentes em energia (kcal). Os alimentos de um grupo não podem ser substituídos pelos de outros grupos. Todos os alimentos são importantes e todos são necessários.

Por que o ícone Pirâmide para representar os alimentos? A Pirâmide dos Alimentos apresenta os princípios básicos de variedade, moderação e proporcionalidade e ainda orienta a população por meio de um guia alimentar prático e fácil. Exemplo de uma Dieta de 2000 kcal com os respectivos grupos alimentares: Grupo do arroz... 6 porções; Grupos dos legumes e verduras: 3 porções; Grupos das frutas... 3 porções; Grupos do leite... 3 porções; Grupo das carnes... 1 porção; Grupo dos óleos... 1 porção e Grupos de açúcares... 1 porção. A distribuição energética (kcal) da dieta de 2000 kcal proposta é a seguinte: café da manhã (22%). Lanche da manhã (5%), almoço (35%), lanche da tarde (7%), jantar (26%) e lanche da noite (5%). Para cada grupo de alimentos foram definidas as melhores escolhas alimentares para o portador de DM evidenciando o maior consumo do grupo das frutas, verduras e legumes, cereais integrais, carnes magras, leite desnatado e cuidado no consumo de doces, açucares, frituras, observando sempre o tamanho das porções. É importante que a pirâmide alimentar, para ser um guia prático de orientação nutricional para o portador de DM, seja sempre avaliada e adaptada em função dos objetivos a que se destina, respeitando-se a disponibilidade de alimentos, os hábitos alimentares e as necessidades do paciente portador de DM. ■

DOI 10.1007/s00125-012-2534-0

ADAPTADO DO POSICIONAMENTO EASD/ADA PARA O TRATAMENTO DA HIPERGLICEMIA NO DIABETES TIPO 2

Gerenciamento da Hiperglicemia no Diabetes Tipo 2: Abordagem Centrada no Paciente. Posicionamento da American Diabetes Association (ADA) e da European Association for the Study of Diabetes (EASD)

S. E. Inzucchi & R. M. Bergenstal & J. B. Buse & M. Diamant & E. Ferrannini & M. Nauck & A. L. Peters & A. Tsapas & R. Wender & D. R. Matthews

Terapia Anti-hiperglicêmica

Metas Glicêmicas

As recomendações da ADA, chamadas de 'Standards of Medical Care in Diabetes' recomendam redução de HbA1c para <7.0% na maioria dos pacientes, visando reduzir a incidência de doença microvascular. Isso pode ser atingido com média de glicose plasmática de ~150–160 mg/dl; idealmente, glicose de jejum e pré-refeição deverá ser mantida <130 mg/dl e a glicose pós-prandial <180mg/dl. Metas mais rígidas de HbA1c (e.g. 6.0–6.5%) podem ser consideradas em pacientes selecionados (com duração curta da doença, expectativa de vida longa, sem DVC) caso tal meta possa ser atingida sem hipoglicemia significativa ou outros efeitos adversos do tratamento. Por outro lado, metas HbA1c menos rígidas — 7.5–8.0% ou discretamente maiores — são apropriadas para pacientes com histórico de hipoglicemia severa, expectativa de vida limitada, complicações em estado avançado, co-morbidades graves e os que têm muita dificuldade de atingir as metas mesmo com educação de autogerenciamento intensiva, aconselhamento constante e efetivas doses de múltiplos agentes hipoglicemiantes, incluindo insulina.

Os resultados acumulados dos ensaios sobre doença cardiovascular em diabetes tipo 2 sugerem que nem todos os pacientes se beneficiam com um controle glicêmico agressivo. Mostram também que é importante individualizar as metas de tratamento. Os elementos que podem orientar o médico na escolha da melhor meta HbA1c, para um paciente em específico, são mostrados na Figura 1.

Os desejos e valores do paciente também precisam ser levados em consideração, já que o alcance de qualquer grau de controle glicêmico demanda uma participação ativa e comprometimento do paciente. Na verdade, qualquer meta deverá refletir um acordo entre o paciente e o médico. Um importante conceito relacionado é que a dificuldade com que metas mais intensivas são obtidas influencia nas decisões de tratamento; logicamente, metas mais baixas são as mais atrativas, se puderem ser atingidas com regimes menos complexos e com nenhum efeito adverso ou o mínimo de efeitos adversos. É importante mencionar que a utilização da percentagem de pacientes diabéticos com HbA1c <7.0%, como um indicador de qualidade, como promulgada por várias organizações de saúde, é inconsistente com a ênfase da individualização das metas de tratamento.

Opções Terapêuticas

Mudanças no Estilo de Vida

As intervenções no estilo de vida concebidas para impactar nos níveis de atividade física do indivíduo e no consumo alimentar são elementos críticos para o gerenciamento do diabetes tipo 2. Todos os pacientes devem receber educação geral padronizada sobre o diabetes (individualmente ou em grupo, preferencialmente usando um currículo aprovado), com um foco específico em intervenções na dieta e na importância de aumentar a atividade física. Enquanto encorajar mudanças terapêuticas no estilo de vida é muito importante já no diagnóstico, deve ser integrado também, ao programa de tratamento, um aconselhamento periódico do paciente.

A redução de peso, obtida com dieta isolada ou com a ajuda de medicamentos ou intervenção cirúrgica, melhora o controle glicêmico e outros fatores de risco cardiovascular. Uma perda de peso modesta (5–10%) contribui significativamente para a melhora do controle glicêmico. Similarmente, o estabelecimento de uma meta para redução de peso ou, pelo menos, manutenção do peso, é recomendado.

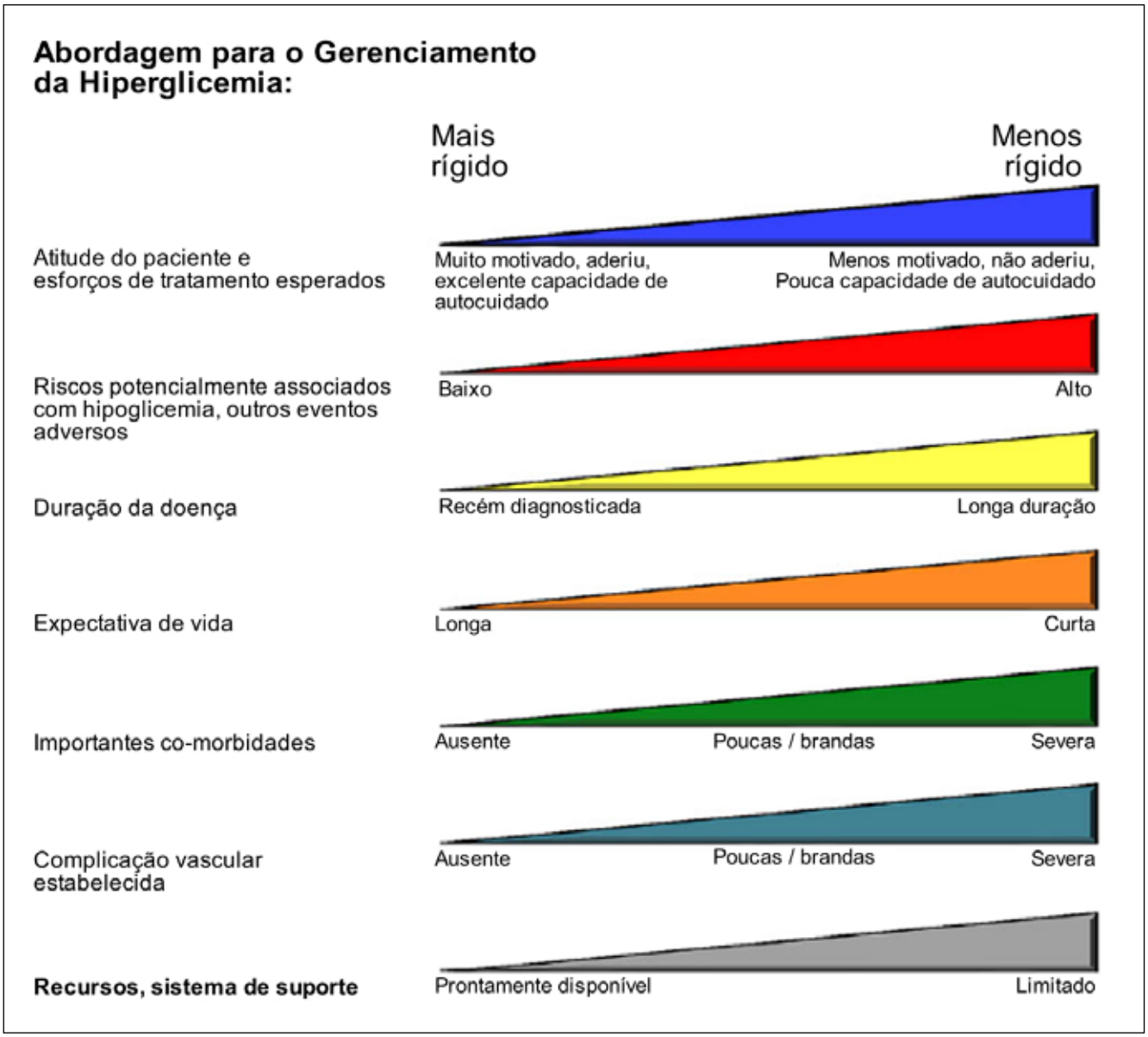


Fig. 1 Descrição dos elementos para tomada de decisão usados para determinar os esforços apropriados para atingir as metas glicêmicas. As maiores preocupações sobre um domínio em particular são representadas por aumento da inclinação da rampa. Assim, as características/classes na esquerda justificam esforços mais rígidos para Hba1c mais baixa, enquanto mais para a direita a compatibilidade é com esforços menos rígidos. Onde possível, tais decisões devem ser tomadas junto com o paciente, refletindo suas preferências, necessidades e valores. Essa 'escala' não deve ser aplicada rigidamente, mas de maneira mais ampla, para ajudar na tomada de decisões clínicas. Adaptado com a permissão de Ismail-Beigi et al [20]

O aconselhamento sobre a dieta deve ser personalizado. Os pacientes devem ser encorajados a comer alimentos saudáveis, consistentes com as recomendações de dieta prevalecente para a população em geral e com as preferências individuais e culturais. Alimentos ricos em fibras (vegetais, frutas, produtos integrais e legumes), laticínios com baixo teor de gorduras e peixe fresco devem ser enfatizados. Alimentos com alto teor energético, incluindo os ricos em gorduras saturadas e sobremesas e lanches doces devem ser consumidos com menor frequência e em menor quantidade. Os pacientes que, eventualmente, perdem peso e conseguem manter seu peso, geralmente, só o conse-

guem depois de vários ciclos de perda de peso e recaídas. A equipe de saúde deverá manter uma atitude não julgadora, mas persistente, revisando e encorajando as mudanças no estilo de vida frequentemente, caso seja necessário.

É preciso promover a atividade física, tanto quanto possível, objetivando, pelo menos, 150 minutos por semana de atividade moderada, incluindo exercícios aeróbicos, de resistência e de flexibilidade. Em indivíduos mais velhos ou com problemas de mobilidade, desde que tolerado em termos cardiovasculares, qualquer aumento nos níveis de atividade é vantajoso.

No diagnóstico, pacientes altamente motivados com HbA1c já perto da meta (e.g. <7.5%) podem tentar apenas mudar seu estilo de vida, por um período de 3-6 meses, antes de embarcar em farmacoterapia (geralmente metformina). Os que apresentam hiperglicemia moderada ou quando se antecipa que as mudanças no estilo de vida não serão bem sucedidas, devem começar imediatamente com agente anti-hiperglicêmico (também geralmente metformina) já no diagnóstico, o que pode mais tarde ser modificado ou até descontinuado se as mudanças de estilo de vida forem bem sucedidas.

Agentes Orais e Injetáveis não-insulina

As propriedades dos diferentes agentes anti-hiperglicêmicos exercem importante papel na escolha do(s) medicamento(s) para cada um dos pacientes. Em última análise, os objetivos do controle de glicemia são: evitar os sintomas agudos osmóticos da hiperglicemia, evitar instabilidade na glicose sanguínea ao longo do tempo e prevenir / retardar o desenvolvimento de complicações do diabetes sem afetar de maneira adversa a qualidade de vida do paciente. Informações sobre que agentes específicos têm essa habilidade são insuficientes no momento; respostas para essas perguntas necessitam ensaios clínicos de larga escala e longo prazo — não disponíveis para a maioria dos medicamentos. Os efeitos sobre medidas substitutas para o controle glicêmico (e.g. HbA1c) geralmente refletem mudanças na probabilidade de desenvolver doença microvascular, mas não necessariamente complicações macro-vasculares. Particularmente, do ponto de vista do paciente, a estabilidade do controle metabólico, com o tempo, pode ser outra meta específica.

A metformina, uma biguanida, permanece o medicamento de primeira linha mais amplamente usado no tratamento do diabetes tipo 2; seu mecanismo de ação predominante envolve a redução da produção de glicose hepática . Ela é, geralmente, considerada como neutra em termos de peso com o uso crônico e não aumenta o risco de hipoglicemia. A metformina foi associada com efeitos colaterais gastrintestinais iniciais e deve ser usada com cuidado para que não seja administrada em pacientes com risco de acidose lática (e.g. em insuficiência renal avançada, alcoolismo), uma rara complicação da terapia. Pode haver alguns benefícios cardiovasculares com esse medicamento mas os dados de ensaios clínicos não são robustos.

A mais antiga classe de agentes orais é a de secretagogos de insulina, as sulfoniluréias. Através do fechamento de canais de potássio ATP-sensível, nas células beta, esses medicamentos estimulam a liberação da insulina . Enquanto efetivo no controle dos níveis de glicose, seu uso está associado com um modesto ganho de peso e com o risco de hipoglicemia. Ainda, os estudos demonstraram um taxa de falha secundária que pode exceder outros medicamentos, atribuídos a uma exacerbação da disfunção das ilhotas. Secretagogos de curta duração, as meglitinidas (ou glinidas), estimulam a liberação da insulina através de mecanismos similares, mas podem ser associadas com menor número de episódios de hipoglicemia . Porém, elas necessitam uma dosagem mais frequente.

As tiazolidinedionas (TZDs) são ativadores do PPAR γ que melhoram a sensibilidade à insulina no músculo esquelético e reduzem a produção de glicose hepática. Elas não aumentam o risco de hipoglicemia e podem ser mais duráveis em sua efetividade, se comparadas com as sulfoniluréias e com a metformina. A pioglitazona parece oferecer um benefício modesto para os eventos cardiovasculares em um grande ensaio que envolveu pacientes com manifesta doença macro-vascular. Outro agente dessa classe, a rosiglitazona, já não é mais utilizada em razão da preocupação com o risco aumentado de infarto do miocárdio. A pioglitazona tem sido, recentemente, associadoa com o possível aumento do risco de câncer de bexiga.

Dentre os efeitos colaterais reconhecidos das TZDs citamos o ganho de peso, retenção de líquidos que levam à edema e/ou insuficiência cardíaca em indivíduos pré-dispostos e risco aumentado de fraturas ósseas.

Os medicamentos que se concentram no sistema incretina foram introduzidos mais recentemente . Os agonistas receptor GLP-1 injetáveis imitam os efeitos do GLP-1 endógeno, portanto estimulando a secreção de insulina pancreática de uma maneira glicose-dependente, suprimindo a produção de glucagon pancreático, reduzindo o esvaziamento gástrico e diminuindo o apetite. Sua principal vantagem é a perda de peso, que é modesta na maioria dos pacientes, mas pode ser significativa em alguns. Um efeito colateral limitante é a náusea e o vômito, particularmente no começo do tratamento. Ainda existe uma preocupação grande com o risco de pancreatite e este ponto ainda precisa ser esclarecido. Os inibidores da enzima dipeptidil peptidase IV (DPP-4) melhoram as concentrações circulantes de GLP-1 ativo e GIP . O mais importante efeito parece ser na regulação da secreção de insulina e glucagon; eles são neutros para o peso. Tipicamente, nenhuma classe relacionada à incretina causa hipoglicemia por si só.

Dois agentes não frequentemente usados nos EUA e na Europa são os inibidores α-glucosidase (AGIs), que retardam a absorção de carboidratos pelo intestino e o colesevelam, um sequestrante do ácido biliar cujo mecanismo de ação glicose-redutor permanece pouco entendido e cujo maior benefício adicional é a redução do colesterol LDL . Os dois apresentam efeitos gastrintestinais, principalmente flatulência com AGIs e constipação com o colesevelam.

O agonista de dopamina, a bromocriptina é disponibilizado apenas nos EUA como agente anti-hiperglicêmico. Seu mecanismo de ação e papel preciso permanecem obscuros. O agonista da amilina, a pramlintida, é tipicamente reservada para paciente tratados com terapia intensiva de insulina, geralmente com diabetes mellitus tipo 1; o medicamento diminui as excursões de glicose pós-prandial, inibindo a secreção de glucagon e retardando o esvaziamento gástrico .

A efetividade de agentes orais redutores de glicose, é maior com a metformina, sulfoniluréias, TZDs e agonistas GLP-1 (redução esperada em HbA1c ~1.0–1.5%) e geralmente menor que com as meglitinidas, inibidores DPP-4, AGIs, colesevelam e bromocriptina (~0.5–1.0%). Porém, medicamentos mais antigos já foram testados em estudos clínicos com participantes com HbA1c na linha de base mais alta, o que é associado também com maiores reduções glicêmicas, independente do tipo de terapia. Em estudos head-to-head, quaisquer efeitos diferenciais no controle glicêmico são pequenos. Portanto, propriedades agente ou paciente específicas, tais como a frequência da dose, perfis de efeitos colaterais, custos e outros benefícios, com frequência, orientam a escolha da droga.

Insulina

Em razão da progressiva disfunção das células beta que caracteriza a evolução do diabetes tipo 2, o uso da terapia com insulina é frequentemente necessário. É importante ressaltar que a maioria dos pacientes mantém alguma secreção endógena de insulina mesmo nos últimos estágios da doença. Portanto, tipicamente não são necessárias estratégias mais intensas e complexas como as usadas no diabetes tipo 1.

Idealmente, o princípio do uso de insulina é a obtenção de um perfil glicêmico mais próximo do normal possível, sem ganho de peso ou hipoglicemia inaceitáveis. Como terapia inicial, a menos que o paciente seja notadamente hiperglicêmico e/ou sintomático, adiciona-se, tipicamente, só a insulina 'basal'. A insulina basal oferece uma cobertura relativamente uniforme durante todo o dia e também durante a noite no controle da glicemia, principalmente através da supressão da produção de glicose hepática entre as refeições e durante o sono. Podem ser usadas formulações de ação intermediária (Neutral Protamin Hagedorn [NPH]) ou de longa duração (insulina glargina ou insulina detemir). Essas duas últimas estão associadas com uma modesta redução de hipoglicemia noturna (insulina glargina, insulina detemir) se comparado com a NPH e, possivelmente, menor ganho de peso (insulina detemir), mas são mais caras. É digno de nota o fato que as doses desses análogos de insulina basal podem diferir, com a maioria dos ensaios comparativos indicando uma medida maior de unidades para quem é tratado com a insulina detemir .

Embora a maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 que necessita insulina possa ser tratada com sucesso só a insulina basal por algum tempo, em razão da diminuição de sua capacidade secretora de insulina, necessitará em algum momento insulina prandial, com insulinas de curta duração. Isso é tipicamente oferecido na forma de análogos de insulina rápida, insulina lispro (B28Lys,B29Pro insulina humana), insulina aspart (B28Asp insulina humana) ou insulina glulisina (B3Lys, B29Glu insulina humana), que podem ser administradas logo antes da refeição. Elas resultam em um controle melhor da glicose pós-prandial, se comparadas com a insulina regular humana, que é mais barata, mas cujo perfil farmacocinético a torna menos atrativa nesse contexto.

Idealmente, um programa de tratamento com insulina deverá ser concebido especificamente para cada indivíduo, para combinar o fornecimento de insulina com sua rotina diária de dieta e exercícios e padrões de glicose, como revelado em seu auto-monitoramento. Os potenciais efeitos da redução da glicemia devem ser contra-balanceados com a conveniência do tratamento e metas individuais do paciente (Fig. 1).

Apropriada educação do paciente, com relação ao monitoramento de glicemia, técnica de injeção de insulina, armazenamento de insulina, reconhecimento/tratamento da hipoglicemia e regras para dias em que estão doentes são imperativos. Quando disponíveis, educadores certificados em diabetes podem ser de grande valia para orientar o paciente durante esse processo.

Pontos Chave

- Metas glicêmicas e terapias de redução de glicose devem ser individualizadas.
- Dieta, exercícios e educação ainda são a base para o programa de tratamento do diabetes tipo 2.
- A menos que existam contra-indicações, a metformina é o medicamento de primeira linha de tratamento.
- Depois da metformina, temos poucos dados que nos orientem. A terapia combinada com 1–2 agentes orais ou injetáveis adicionais pode ser sensata, na intenção de minimizar os efeitos colaterais, onde possível.
- Em última análise, muitos pacientes vão necessitar de terapia com insulina isolada ou em combinação com outros agentes para controle da glicemia.
- Todas as decisões de tratamento, sempre que possível, devem ser tomadas junto com o paciente, concentrando-se em suas preferências, necessidades e valores.
- Uma ampla redução do risco cardiovascular deverá ser um foco central da terapia.

Estratégias de Implementação

Terapia inicial medicamentosa. É consenso que a metformina, se não for contra-indicada e se for bem tolerada, é o medicamento inicial de preferência e é o mais custo-efetivo (Fig. 2). O tratamento é iniciado imediatamente ou logo depois do diagnóstico, especialmente em pacientes que mudaram seus estilos de vida, mas sem sucesso para o controle glicêmico ou ainda para pacientes que provavelmente não conseguirão atingir as metas de HbA1c. Em razão dos frequentes efeitos colaterais gastrintestinais, o tratamento deverá começar com uma dose baixa, com titulação gradual. Pacientes com HbA1c de linha de base alta (e.g. ≥9.0%) têm uma probabilidade menor de alcançar a meta de quase normo-glicemia com a monoterapia. Por essas razões, pode ser justificável nessas circunstâncias começar diretamente com uma combinação de dois agentes orais ou já iniciar com insulina. Se um paciente apresentar sintomas hiperglicêmicos significativos e/ou concentrações de glicose plasmática dramaticamente elevadas (e.g. >300–350 mg/dl]) ou HbA1c (e.g. ≥10.0–12.0%), a terapia com insulina deverá ser seriamente considerada já de início. Tal tratamento é mandatório quando ocorrerem indícios catabólicos ou, claro, em caso de cetonúria, sendo que essa última comprova uma profunda deficiência de insulina.

É importante dizer que, a menos que exista evidência da presença de diabetes tipo 1, com o alívio dos sintomas, a glicotoxicidade se resolve e o estado metabólico se estabiliza, pode ser possível diminuir parcialmente ou inteiramente a insulina, transferindo o paciente para agentes anti-hiperglicêmicos não insulínicos, talvez em combinação.

Se não for possível usar a metformina, outro agente oral pode ser escolhido, tal como sulfoniluréia/gli-

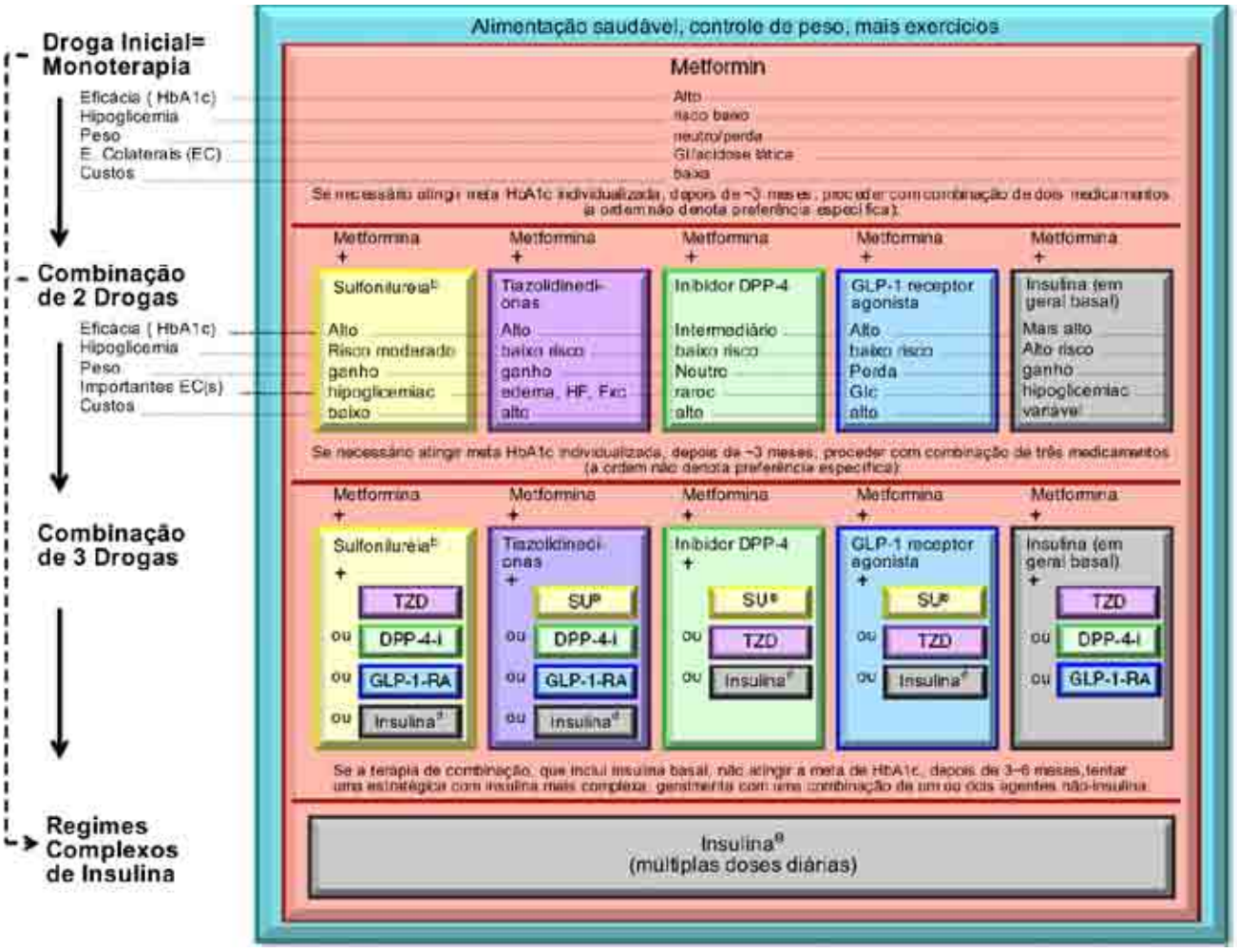


Fig. 2 A terapia anti-hiperglicêmica no diabetes tipo 2: recomendações gerais. Movendo-se de cima para baixo, na figura e as potenciais sequências da terapia anti-hiperglicêmica. Na maioria dos pacientes, começa com a mudança no estilo de vida; adicionada a monoterapia com metformina, no diagnóstico ou logo depois dele (a menos que existam contra-indicações explícitas). Se a meta de HbA1c não for atingida dentro de ~3 meses, considerar um dos cinco tratamentos em potencial com metformina: a sulfoniluréia, a TZD, inibidor DPP-4, agonista do receptor GLP-1 ou insulina basal. (A ordem no quadro é determinada pela introdução histórica e rota de administração e não significa ou denota qualquer preferência.) A escolha baseia-se nas características do paciente e do medicamento, com a meta central de melhorar o controle glicêmico e, ao mesmo tempo, minimizar os efeitos colaterais. A tomada de decisão compartilhada com o paciente pode ajudar na seleção das opções terapêuticas. A figura mostra os medicamentos mais comumente usados, nos EUA e na Europa. Um secretagogo de ação rápida (meglitinidas) pode ser usado para substituir as sulfoniluréias. Outros medicamentos não demonstrados (inibidores α-glucosidase, colesevelam, agonistas de dopamina, pramlintida) podem ser usados onde disponíveis, em pacientes selecionados, mas eles têm uma eficácia modesta e/ou efeitos colaterais limitantes. Em pacientes apresentando intolerância ou com contra-indicações ã metformina, a seleção do medicamento inicial deve ser feita dentre as outras classes de medicamentos mostradas, de maneira apropriada. Nessa circunstância, enquanto ainda não foram publicados ensaios suficientes, é razoável considerar as combinações de 3 medicamentos, excluindo a metformina. A insulina pode ser mais efetiva, se comparada com outros agentes, como uma terapia de Terceira linha, especialmente quando a HbA1c for muito alta (por exemplo, ≥9.0%). O regime terapêutico deverá incluir insulina basal, antes de passar para estratégias com insulina mais complexas (ver Fig. 3). As flechas do lado esquerdo da figura mostram a opção com progressão mais rápida, de uma combinação de dois medicamentos diretamente para doses diárias e múltiplas de insulina, em pacientes com hiperglicemia severa (e.g. HbA1c ≥10.0–12.0% . aConsiderar o início deste estágio em pacientes com HbA1c muito alta (e.g. ≥9%). bConsiderar secretagogo de ação rápida, não sulfoniluréia (meglitinidas) em pacientes com rotinas para as refeições muito irregulares ou que acabam por desenvolver hipoglicemia pós-prandial tardia com o uso de sulfoniluréias. dGeralmente, a insulina basal (NPH, glargina, detemir) em combinação com agentes não-insulina. eCertos agentes não insulina podem continuar a ser administrados junto com a insulina (ver o texto). Ver Fig. 3 para maiores detalhes sobre os regimes. Considerar o começo desse estágio se o paciente apresentar hiperglicemia severa (≥300–350 mg/dl; HbA1c ≥10.0–12.0%) com ou sem indícios catabólicos (perda de peso, cetose, etc.). DPP-4-i =inibidor DPP-4; Fx,=fratura óssea; GI =gastrintestinal; GLP-1-RA = agonista receptor GLP-1; ICC=insuficiência cardíaca; SU=sulfoniluréia

nida, pioglitazona ou um Inibidor DPP-4; em casos ocasionais, onde a perda de peso é um aspecto essencial da terapia, o tratamento inicial com um agonista receptor GLP-1 pode ser útil. Onde disponível, medicamentos menos comumente usados (AGIs, colesevelam, bromocriptina) também podem ser considerados para pacientes selecionados, mas seus modestos efeitos glicêmicos e perfis de efeitos colaterais os tornam candidatos menos atrativos. É preciso também levar em consideração, na seleção do medicamento as preferências específicas do paciente, suas características, suas susceptibilidades aos efeitos colaterais, potencial para ganho de peso e hipoglicemia .

Avançando para a terapia de combinação dupla, a Figura 2 também mostra as potencias sequências de escalonamento da terapia para redução da glicose, além do uso da metformina. Se apenas a monoterapia não conseguir atingir ou manter a meta HbA1c por ~3 meses, o próximo passo é a adição de um segundo agente oral, um agonista receptor GLP-1 ou insulina basal. Notadamente, quanto mais alta for a HbA1c, maior será a probabilidade do uso de insulina. Em média, qualquer segundo agente é, tipicamente, associado com uma redução da HbA1c na ordem de ~1% . Se a redução glicêmica não for clinicamente significativa (i.e. 'não-responsivos'), então, é preciso investigar a aderência do paciente com o tratamento e se o agente deve ser descontinuado e se outro mecanismo de ação pode substituí-lo. Com uma distinta escassez de ensaios de longo termo, que comparem a efetividade, não é possível oferecer recomendações uniformes sobre o melhor agente para a combinação com a metformina. Assim, as vantagens ou desvantagens dos medicamentos devem ser consideradas para cada indivíduo.

Alguns medicamentos anti-hiperglicêmicos resultam em ganho de peso. Isso pode ser associado com piora dos marcadores de resistência insulina e risco cardiovascular. Uma exceção podem ser as TZDs; o ganho de peso associado com essa classe ocorre em associação com uma diminuição da resistência à insulina. Embora não haja evidência uniforme que o aumento de peso observado com certas terapias se traduzam em aumento substancial do risco cardiovascular, permanece importante evitar ganho de peso através da otimização da medicação e titulação da dose.

Para todos os medicamentos, é preciso considerar também a tolerabilidade em geral. Mesmo em caso de hipoglicemia ocasional, ela pode ser devastadora se for severa ou só irritante se for branda. Os efeitos colaterais gastrintestinais podem ser tolerados por alguns, mas não por outros. A retenção de fluídos pode ser um problema clínico ou, meramente estético. O risco de fratura óssea pode ser outra preocupação para mulheres na pós-menopausa.

Deve ser reconhecido também que os custos do tratamento são também importantes para a seleção dos agentes redutores de glicose, em muitas situações. Onde os recursos forem modestos, devem ser escolhidos os agentes mais baratos. Porém, deve ser dada a devida consideração para os efeitos colaterais e a necessidade de monitorização, como seus próprios custos. Ainda, a prevenção de complicações mórbidas de longo prazo pode, provavelmente, reduzir as despesas de longo termo atribuídas a essa doença.

Avançando para a terapia que combina três medicamentos, alguns estudos mostram vantagens na adição de um terceiro agente não-insulina à combinação de outros dois medicamentos, para indivíduos que ainda não atingiram ou já não atingem mais a meta glicêmica. Não é surpresa, porém, nessa conjuntura, que a resposta mais robusta será, geralmente, o uso da insulina. Realmente, como o diabetes está associado com a perda progressiva das células beta, muitos pacientes, especialmente os que já têm a doença por muito tempo, vão, eventualmente, precisar usar insulina, o que deve ser preferido em circunstâncias onde o grau de hiperglicemia (e.g. ≥8.5%) torna improvável que qualquer outro medicamento possa oferecer benefícios suficientes. Se for tentada a terapia com combinação de três medicamentos, o paciente deverá ser monitorado com atenção e a abordagem deverá ser imediatamente reconsiderada se provar-se ineficiente. Muitos meses de hiperglicemia não controlada devem ser especificamente evitados.

Com a combinação de três medicamentos, a consideração essencial é, obviamente, o uso de agentes com mecanismos de ação complementares (ver Fig. 2). O aumento do número de medicamentos aumenta o potencial para efeitos colaterais e interações medicamentosas, aumenta os custos e impacta, negativamente, a adesão do paciente ao tratamento. Os benefícios e efeitos colaterais de

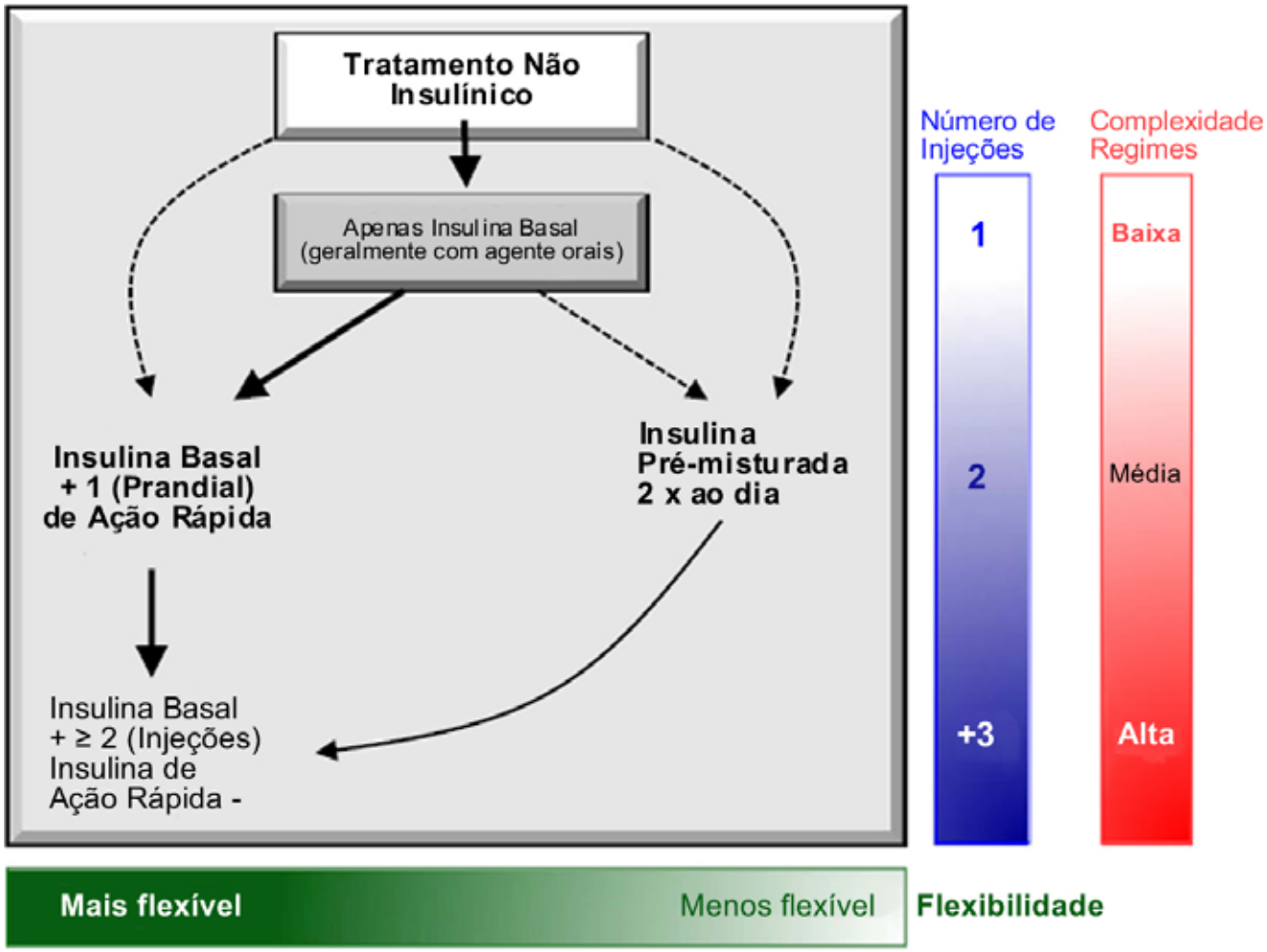


Fig. 3 Estratégias sequenciais com insulina no tratamento do diabetes tipo 2. Somente insulina basal é, geralmente, o melhor regime inicial, começando com 0.1-0.2 U/kg peso corporal, dependendo do grau de hiperglicemia. É, geralmente, prescrita junto com um ou dois agentes não-insulina. Em pacientes que aceitam fazer mais de uma injeção e com níveis HbA1c altos (≥9.0%), duas injeções diárias de insulina pré-misturada ou uma basal associada à insulina prandial também podem ser considerados (linhas de flechas curvas). Quando a insulina basal for titulada para uma glicose de jejum aceitável, mas a HbA1c permanecer acima da meta, considerar o uso de basal associada à insulina prandial, consistindo de uma a três injeções de análogos de ação rápida (veja texto com detalhes). Uma alternativa menos estudada – a progressão da insulina basal para um regime com duas injeções diárias de insulina pré-misturada também deve ser considerado (linha de flechas reta); se isso não funcionar, passar para basal mais insulina prandial. A figura descreve o número de injeções necessárias em cada estágio, junto com a relativa complexidade e flexibilidade. Quando uma estratégia for iniciada, a titulação da dose de insulina é importante, com os ajustes da dose baseados nos níveis de glicose prevalecentes, como reportado pelo paciente. Os agentes não-insulina podem ser continuados, embora os secretagogos de insulina (sulfoniluréias, meglitinidas) sejam, tipicamente, suspensos com o início de regimes mais complexos, além da insulina basal. Uma educação profunda com relação à auto-monitorização da glicose, dieta, exercícios prevenção e tratamento em caso de hipoglicemia são essenciais para qualquer paciente sendo tratado com insulina. Mod= moderate

cada medicamento devem ser discutidos com o paciente. As características clínicas dos pacientes mais ou menos propensos a responder à determinadas combinações específicas infelizmente não estão bem definidas.

As transições e a titulação de insulina. A maioria dos pacientes parece relutante em começar uma terapia injetável, mas, se o médico achar que essa transição é importante, o encorajamento e a educação podem, geralmente, superar essa reticência. A insulina é iniciada, tipicamente, numa dose baixa (e.g. 0.1–0.2 U kg–1 dia–1), embora quantidades maiores (0.3–0.4 U kg–1 dia–1) são razoáveis em hiperglicemia mais severa. A estratégia mais conveniente é uma única injeção de uma insulina basal, como a hora de administração dependendo da rotina do paciente e o perfil geral de glicose (Fig. 3).

Embora instruções de dosagem de insulina estejam bem além do escopo desse posicionamento, a maioria dos pacientes pode aprender a titular (uptitrate) sua própria dose de insulina, com base em diferentes algoritmos, cada um essencialmente envolvendo a adição de uma pequena dose a mais se a hiperglicemia persistir. Por exemplo, a adição de 1–2 unidades (ou, nos que já recebem doses maiores, incrementos de 5–10%) na dose diária, uma ou duas vezes por semana, quando os níveis de glicose em jejum estiverem acima da meta concordada, é uma abordagem sensata. Quanto mais próximo da meta, os ajustem podem ser mais modestos e ocorrer com menor frequência. O ajuste para baixo é aconselhável se ocorrer hipoglicemia. Durante a auto-titulação, pode ser necessário um contato frequente (telefone, e-mail) com o médico. Os próprios médicos podem, claro, também titular a insulina basal, mas isso envolveria um contato mais intenso com o paciente do que a prática clínica rotineira tipicamente disponível. O auto-monitorização diária da glicemia é de importância óbvia durante essa fase. Depois de estabilizada a dose de insulina, a frequên-cia do monitorização pode ser revista.

Deve-se considerar também a adição de cobertura de insulina prandial ou “insulina de refeição” quando ocorrerem excursões significativas da glicose pós-prandial (e.g. >180 mg/dl). Isso é sugerido quando a glicose de jejum estiver na meta, mas a HbA1c permanecer acima da meta depois de 3–6 meses de titulação de insulina basal. O mesmo se aplica se ocorrerem quedas significativas nos níveis de glicose durante a noite ou entre as refeições as-sociadas com o aumento da dose de insulina basal. Nesse cenário, a dose de insulina basal precisa ser simultaneamente reduzida, na medida em que a insulina prandial é iniciada. Embora a insulina é titulada, primariamente em relação à glicemia de jejum, geralmente independente da dose total e os médicos devem se conscientizar sobre a necessidade da terapia com insulina prandial, na medida em que a dose basal diária exceda 0.5 U kg–1 dia–1, especialmente ao se aproximar de 1 U kg–1 dia–1. O objetivo com a insulina prandial é o de atenuar as excursões glicêmicas pós prandiais, que são extremas em alguns indivíduos, resultando em um controle deficiente durante o dia. Tal cobertura pode ser oferecida por um dos seguintes dois métodos.

Uma cobertura prandial mais precisa e flexível é possível com terapia ‘basal-bolus’, envolvendo a adição de análogo de insulina de ação rápida, pré-refeição, ao tratamento com a insulina basal. Uma abordagem gradual é a adição de insulina prandial antes da refeição responsável pela maior excursão de glicose - tipicamente com o maior consumo de carboidratos sendo, geralmente, mas não sempre, a refeição noturna . Subsequentemente, uma segunda injeção pode ser administrada com a próxima refeição significativa (geralmente o café da manhã). Por fim, uma terceira injeção pode ser adicionada antes da menor das refeições (geralmente o almoço). Os reais benefícios, em termos glicêmicos, desses regimes mais avançados, depois da insulina basal, são, no geral, modestos em pacientes típicos . Assim, mais uma vez, a individualização da terapia é muito importante, incorporando o grau de hiperglicemia que precisa ser tratado e as capacidades gerais do paciente. É importante lembrar também que as tendências glicêmicas obtidas através da auto-monitorização, podem ser particularmente úteis para a titulação das insulinas e suas doses, para otimizar o controle dentro desses regimes mais avançados.

Um segundo método, mais conveniente, porém mais difícil de ser adaptado, envolve insulina ‘pré-misturada’, consistindo em uma combinação fixa de uma insulina intermediária com uma insulina regular ou análogo de ação rápida. Tradicionalmente, é administrado duas vezes ao dia, antes das

refeições da manhã e noite. Em geral, ao comparar com a administração de apenas uma insulina basal, os regimes de pré-misturas tendem a apresentar uma HbA1c mais baixa, em um amplo espectro, mas também tem uma incidência um pouco maior de hipoglicemia e ganho de peso. As desvantagens incluem a dificuldade para titulação dessas formulações. Portanto, essa estratégia é, de certa maneira, inflexível, mas pode ser apropriada para certos pacientes que se alimentam regularmente e podem precisar de uma abordagem simplificada, além da insulina basal. (Uma variação mais antiga e menos usada dessa estratégia com duas injeções é conhecida como 'split-mixed', envolvendo uma quantidade fixa de insulina intermediária com uma quantidade variável de insulina regular ou um análogo rápido misturadas pelo próprio paciente. Isso permite uma flexibilidade maior na dosagem.)

As mensagens importantes de dúzias de ensaios comparativos do uso de insulina, no tratamento do diabetes tipo 2, incluem o seguinte:

1. Qualquer insulina vai diminuir a glicose e aHbA1c.
2. Todas as insulinas estão associadas com certo ganho de peso e risco de hipoglicemia.
3. As doses maiores e uma titulação mais agressiva reduzem ainda mais a HbA1c, mas frequentemente com uma maior possibilidade de efeitos adversos.
4. Geralmente, os análogos de insulina de longa duração reduzem a incidência da hipoglicemia noturna e os análogos de insulina de ação rápida reduzem as excursões de glicose pós-prandial, se comparados com as correspondentes insulina humanas

(NPH, Regular), mas geralmente não reduzem, com significado clinico, a HbA1c.

A metformina continua a ser administrada com a adição da insulina basal e os estudos demonstram um menor ganho de peso quando os dois agentes são usados juntos. Secretagogos aparentemente não oferecem redução adicional de HbA1c ou previnem hipoglicemia ou ganho de peso, depois de iniciada a insulina, especialmente depois de a dose ser titulada e estabilizada. Quando insulina basal é usada, a manutenção de secretagogos pode minimizar a deterioração inicial do controle glicêmico. Porém, devem ser evitado quando se empregar regimes de insulina prandial. As TZDs devem ter reduzidas a dose (ou suspensas) para evitar edema e ganho de peso excessivo, embora em certos indivíduos com demandas maiores de insulina, em razão de resistência insulínica severa, esses sensibilizadores de insulina podem ser muito úteis para reduzir a HbA1c e minimizar a dose de insulina necessária. Os dados relacionados com os benefícios glicêmicos da terapia baseada em incretina, combinada com a insulina basal acumulam-se; a combinação com o agonista do receptor GLP-1s pode ser útil em alguns pacientes. Mais uma vez, os custos desses regimes combinados, mais elaborados, devem ser cuidadosamente considerados. ■

Minimizando os Riscos de Hipoglicemia em Pacientes de Alto Risco: Uma Proposta para um Indicador de Tratamento Excessivo da Glicemia

Autores: *CHIN-LIN TSENG, ORYSYA SOROKA, MIRIAM MANEY, DAVID C. ARON, LEONARD M. POGACH, East Orange, NJ, Newark, NJ, Cleveland, OH.*

Fonte: *Congresso ADA 2012.*

Resumo

A avaliação do diabetes tem se concentrado no tratamento deficiente da doença. Porém, a hipoglicemia é um risco comum, potencialmente sério e evitável da terapia. A insulina (I) e as sulfoniluréias (SU) foram associadas com o aumento das hospitalizações em pacientes mais velhos. Fatores de risco conhecidos incluem a diminuição da função renal, prejuízo cognitivo/demência e controle glicêmico rígido. Embora o National Committe for Quality Assurance tenha isentado estes pacientes de alto risco de atingir uma meta de hemoglobina glicada <7%, não existe supervisão desses indivíduos vulneráveis que apresentam níveis de A1c <7%. Nosso objetivo foi avaliar a prevalência de um possível super-tratamento/ tratamento excessivo entre veteranos que receberam cuidados da Veterans Administration em 2009. Nossa população de estudo era de veteranos que receberam I ou SU em 2009 com uma das seguintes características: idade >70 anos, creatinina soro >1,7 mg/dl, ou CID-9CM diagnóstico de prejuízo cognitivo/demência em 2009. O potencial tratamento excessivo foi avaliado usando limiares para A1c de <7%, <6,5% e <6%, com base no último valor A1c em 2009.

Dos 286.904 indivíduos de alto risco identificados (26% de todos os veteranos com diabetes), 98,7% eram homens, 82,7% tinham mais de 70 anos, 26,2 % tinham creatinina no soro de >1,7 mg/dl e 14,8% tinham alterações cognitivas ou demência. Um pouco menos da metade (47,4%) estava em uso de insulina e o resto com SU, mas não insulina. No geral, 48,4%, 27,2%, e 10,5% dos pacientes apresentaram como último valor de A1c, em 2009, algo abaixo de 7%, 6,5% e 6%, respectivamente. As taxas foram mais altas entre os pacientes tratados com SU, mas não com insulina: 57,9%, 33,0% e 12,3%, enquanto mais baixas nos pacientes tratados com I: 37,9%, 20,7% e 8.6%. A diferença nas taxas entre os grupos I e SU foram significativas (p<0,001) para os três limiares A1c. Adicionalmente, nós avaliamos um subgrupo de pacientes (n=62,055) que tinham mais de 70 anos e apresentavam prejuízo cognitivo/demência ou creatinina no soro >1.7 mg/dl. As taxas para os três limiares diferentes foram de 51,4% (<7%), 30,2 5 (<6,5%) e 12,3 % (<6%). Resumindo, as taxas de potencial tratamento excessivo, foram marcadamente elevadas entre os pacientes de alto risco. ■

Gastos Médicos Associados com o Diabetes: A Mudança nas Duas Últimas Décadas

Autores: *XIAOHUI ZHUO, PING ZHANG, KAI M. BULLARD, RUI LI, EDWARD GREGG, Atlanta, GA.*

Fonte: *Congresso ADA 2012.*

Resumo

Os avanços no desenvolvimento de medicamentos antidiabéticos e tecnologias médicas têm modificado substancialmente a maneira como os pacientes diabéticos são tratados, mas o impacto dessas mudanças, com relação aos gastos médicos, ainda não foi bem documentado.

Usando a pesquisa National Medical Expenditure Survey (N=22538), de 1987 e a pesquisa Medical Expenditure Panel Survey dos anos 1997-98 (N=57652) e 2007-08(N=44815), nós realizamos estimativas, nacionalmente representativas, sobre a utilização e os gastos médicos atribuídos ao diabetes em pessoas com idade ≤90 anos, em três períodos diferentes. Foi usado um modelo com duas partes para estimar os gastos médicos e um modelo zero-inflated Poisson foi usado para estimar os números de visitas ambulatoriais, hospitalizações e prescrição de medicamentos para pessoas, com ou sem diabetes auto-relatado. Os gastos e utilizações em excesso, em função do diabetes, foram calculados como efeitos incrementais de se ter diabetes, nas regressões. Nós também estimamos gastos médicos em excesso para os que tinham e não tinham complicações macrovasculares.

Os gastos totais caíram se compararmos 1987 a 1998 e, agora, permanecem perto dos níveis vistos

em 1998 (ver tabela). De 1987 a 2008, a porção de custos com pacientes internados diminuiu em razão da redução das hospitalizações. Porém, a prescrição de medicamentos aumentou substancialmente em razão do aumento do uso de medicamentos por paciente. Os gastos anuais diminuíram em 29%, para os pacientes sem complicações macrovasculares, mas aumentou em 13% nos pacientes com complicações macrovasculares.

Gastos médicos (Ano 2008 $)	Ano 1987	Ano 1997-98	Ano 2007-08
Total	5692	4560*	4621*
Paciente Internado	3967 (70%)	1913* (42%)	1500* (32%)
Paciente Ambulatório 1023(18%)	901* (20%)	742* (16%)	
Presc. Medicamento 474(8%)	1391* (31%) 2121* (46%)		
Outros	227 (4%)	355* (8%)	258 (6%)
indivíduos sem complicações			
macrovasculares	3856	2662*	2735*
Pessoas com complicações			
macrovasculares	7939	8334*	8986*

Tabela,*: p <0.05, a referência é o ano 1987. Não foi vista diferença entre 2007-08 e 1997-98.

Em conclusão, de 1987 a 2008, os gastos médicos atribuídos ao diabetes, para pessoas sem complicações macrovasculares, caiu na primeira década e pouco se modificou na segunda década. ■

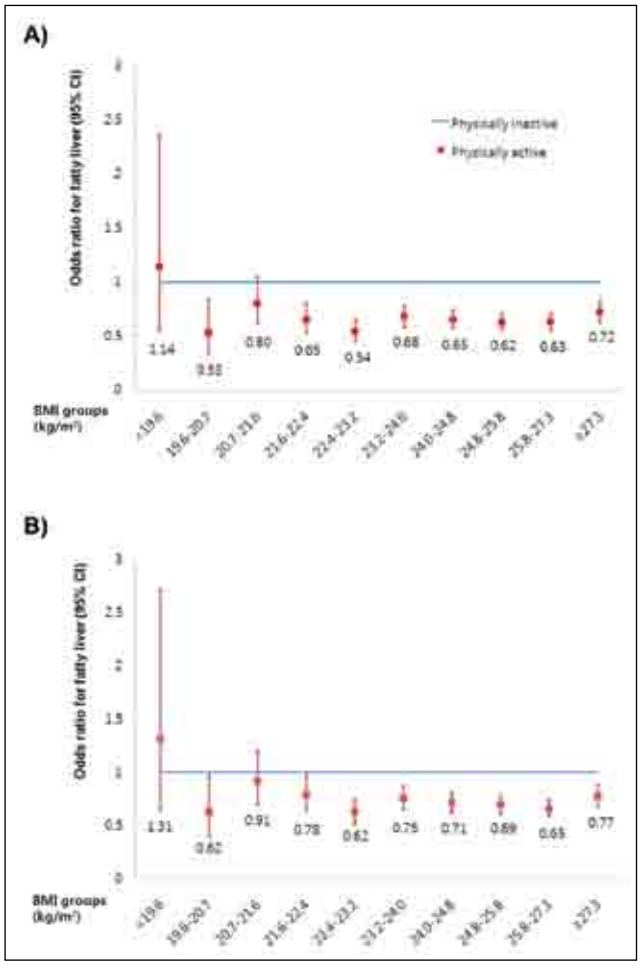
Exercícios Regulares Reduzem o Risco e a Gravidade da Doença Gordurosa Hepática Não Alcoólica, Independente de Obesidade

Autores: *JI CHEOL BAE, JAE HYEON KIM, JI YOUNG JOUNG, KWANG-WON KIM, SUN-MI PARK, SANG-MAN JIN, YOON YOUNG CHO, MOON KYU LEE, Seoul, Korea, Republic of.*

Fonte: *Congresso ADA 2012.*

A doença gordurosa hepática não alcoólica (NAFLD) é associada com a resistência à insulina e a obesidade. Nós avaliamos o papel da atividade física em relação à obesidade e resistência à insulina como um fator contribuinte primário no desenvolvimento e progressão da NAFLD. Foi feita uma análise seccional-cruzada com 72.359 adultos saudáveis sem diabetes que participaram de um check-up de saúde completo. Todos os indivíduos foram categorizados em decils baseados em seus níveis IMC. Nós estimamos odds ratio (ORs) para ter NAFLD de acordo com a atividade física também em decils.

Entre todos os indivíduos, os pacientes com NAFLD (n=19.921), comprovada por ultra-sonografia, foram analisados separadamente para avaliar ORs, para altos níveis de enzima hepática, com base em atividade física. O risco de NAFLD foi, significativamente, reduzido, em grupos fisicamente ativos com ajuste de idade e sexo, ORs de 0,62-0,78 para todos os decils IMC exceto em grupos IMC de <19,6 e 20,7-21,6 kg/m2. Não foram vistas diferenças no IMC entre os indivíduos fisicamente ativos e os inativos em todos os decils IMC.



Porém, os valores de percentagem de gordura corporal e fatores de risco metabólico diferiram entre os indivíduos ativos e os inativos em todas as categorias de IMC. Entre os pacientes NAFLD, os indivíduos fisicamente ativos apresentaram um risco menor para elevação das enzimas hepáticas, com OR ajustado multivariável de 0,85 (95 % CI 0,74-0,99, para AST) e 0,74 (95 % CI 0,67-0,81, para ALT), se comparados com indivíduos fisicamente inativos. Os exercícios regulares foram associados com risco reduzido de ter NAFLD e gravidade da doença diminuída e essa relação apresentou-se independente da obesidade. ■

O Aumento da Rigidez Arterial é Independentemente Associada com Infarto Cerebral e Lesões na Substância Branca em Pacientes com Diabetes Tipo 2, Mesmo com Bom Controle da Pressão Arterial e Lipídico

Autores: *ESBEN LAUGESEN, PERNILLE HØYEM, BRIAN S. GRØN, ANDERS MIKKELSEN, WON Y. KIM, SAMUEL THRYSØE, MOGENS ERLANDSEN, JENS S. CHRISTIANSEN, SØREN T. KNUDSEN, KLAVS W. HANSEN, TROELS K. HANSEN, PER L. POULSEN, Aarhus, Denmark*

Fonte: *Congresso ADA 2012.*

Resumo

Pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) têm risco aumentado de doença cardiovascular (DCV), incluindo derrame. O risco de DCV é, tradicionalmente, avaliado usando uma pressão sanguínea (PA) de consultório e perfil lipídico. O aumento da rigidez arterial é um preditor de eventos cardiovasculares na população em geral. Nós investigamos se a rigidez arterial foi associada com doença cerebrovascular em pacientes com DM2 em controles de mesmo sexo e idade.

Foram examinados 90 pacientes com DM2 recém diagnosticado e 90 controles de mesmo sexo e idade. A rigidez arterial foi avaliada por velocidade de onda de pulso aorta (PWV) e doença cerebrovascular, por infartos cerebrais e severidade de lesões na substância branca (WMLs) em scans MRI do cérebro. Um revisor, cego, avaliou WMLs a.m. Breteler (nenhuma/pouca mudança=0, moderada=1, severa=2).

O tratamento anti-hipertensivo e tratamento hipolipemiante foram mais frequentes em pacientes diabéticos, que, consequentemente, apresentaram PA de consultório mais baixa (126+/- 12 versus 131+/-14 mmHg sistólica, p=0.01) e menores níveis de lipídios. Mesmo assim, os pacientes diabéticos apresentaram PWV significativamente mais alta, se comparados com os controles, (9,2+/-2,0 versus 8,0+/-1,6 m/s, p<0,0001). PWV mais alta em pacientes com infartos cerebrais (9,9 versus 8,5 m/s, p=0,002) e PWV aumentado em todas as categorias Breteler (8,2+/- 1,7 versus 9,3+/-2,0 versus 9,4+/-2,1 m/s, p<0,001 para tendência).

A PWV permaneceu independentemente associada com a severidade de lesão de substância branca (p<0,01) e infartos cerebrais, (p<0,02) depois do ajuste para as seguintes covariáveis: idade, sexo, diabetes, média de pressão arterial, fumo, estatinas e IMC em regressão multivariável.

Assim, em conclusão, mesmo com boa PA e controle lipídico, a PWV foi substancialmente mais alta em pacientes DM2. A PWV é independentemente associada com WMLs e infartos cerebrais. A PWV pode representar um parâmetro clinicamente relevante para a avaliação do risco de DCV em DM2. ■

Marcadores de Inflamação são Associados com o Desenvolvimento de Albuminúria Anormal em Diabéticos Tipo 1

Autores: *MARIA F. LOPES-VIRELLA, NATHANIEL L. BAKER, KELLY J. HUNT, PATRICIA A. CLEARY, GABE VIRELLA, DCCT/EDIC GROUP OF RESEARCHERS, Charleston, SC, Washington, DC.*

Fonte: *Congresso ADA 2012.*

Resumo

Nós mensuramos marcadores inflamatórios em 641 diabéticos tipo 1 na linha de base do DCCT e estudamos a associação desses marcadores com albuminúria anormal durante 14-20 anos de follow-up em DCCT/EDIC. Desse total, 426 (67%) pacientes apresentaram taxas de excreção de albumina (AER) de <40 mg/24 h, na linha de base e durante o acompanhamento (albuminúria normal persistente); 155 (24%) apresentaram AER <40 mg/24 h, na linha de base e progrediram para ≥40 mg/24 h, mas permaneceram em menos de 299 mg/24 h durante o acompanhamento (micro-albuminúria); e 60 (9%) progrediram para AER >299 mg/24 h (macro-albuminúria). Para testar a associação dos biomarcadores transformados log, foram usados modelos de regressão logística de multinomial amostra-pesada onde albuminúria normal, micro e macro foram os resultados de interesse. Os modelos foram ajustados para grupo de tratamento DCCT, grupo retinopatia na linha de base, idade, sexo e medições de linha de base de AER, LDL, HDL e HbA1c %. Um aumento de 1 unidade na medição transformada log de Proteina C reativa foi associado com um aumento de 32 % nas probabilidades de desenvolvimento de macro-albuminúria e um aumento de 1 unidade na medição de E-selectina resultando em um aumento de quase 59 % nas probabilidades de desenvolver macro-albuminúria (Tabela). Adicionalmente, os níveis aumentados de ICAM I e TNFR 2, na linha de base, foram considerados como indicativo de probabilidades aumentadas para o desenvolvimento de albuminúria anormal durante DCCT/EDIC. Altos níveis de PCR, E-selectin, ICAM I e TNFR 2 foram associados com probabilidades aumentadas de desenvolvimento de albuminúria anormal. Nosso estudo indica que altos níveis de marcadores inflamatórios, incluindo PCR, E-selectin, ICAM I e TNFR 2 são importantes preditores de albuminúria anormal em pacientes com diabetes tipo 1.

Os modelos incluem o grupo de tratamento DCCT, grupo retinopatia na linha de base, idade, sexo, HDL-C, LDL-C, AER e HbA1c % como variáveis de ajustes. Qualquer medição ≥ 40 é listada como albuminuria anormal e qualquer medição ≥ 300 como macroalbuminuria. Os biomarcadores são logaritmos naturais transformados e individualmente inseridos em modelos separados. Foi usado SAS Proc Surveylogistic para calcular os parâmetros de regressão pesada e os associados 95% intervalos de confiança. ■

American Diabetes Association. 72nd scientific sessions JUNE 8-12, 2012 • PHILADELPHIA, PA

Table. Odds of abnormal albuminuria as compared to persistent normal albuminuria for a 1 unit increase in biomarkers listed

Biomarkers	n	Micro Albuminuria	Macro Albuminuria
CRP	608	1.01 (0.89-1.14)	1.32 (1.04-1.67)*
E-selectin	631	1.11 (0.85-1.44)	1.59 (1.02-2.48)*
ICAM 1	635	1.56 (1.01-2.41)*	0.90 (0.45-1.83)
Interlukin 6	583	0.83 (0.63-1.08)	0.98 (0.64-1.53)
PAI 1 Active	622	0.93 (0.75-1.16)	0.89 (0.57-1.39)
PAI 1 Total	639	1.10 (0.82-1.48)	0.98 (0.52-1.85)
TNFR 1	636	1.13 (0.81-1.58)	0.99 (0.54-1.81)
TNFR 2	639	1.76 (1.03-3.01)*	1.85 (0.79-4.33)

Models include DCCT Treatment group, baseline retinopathy cohort, age, gender, HDL-C, LDL-C, AER and HbA1c % as adjustment variables. Any Measure ≥ 40 is listed as abnormal albuminuria and any measure ≥ 300 as macro albuminuria. Biomarkers are natural logarithm transformed and individually entered into separate models. SAS Proc Surveylogistic was used to calculate the weighted regression parameters and associated 95% Confidence Intervals.
*p<0.05

Tabela – probabilidades de albuminuria anormal, se comparado à albuminuria normal persistente para um aumento de 1 unidade nos biomarcadores listados.

Exenatida, um Agonista do Receptor do GLP-1, Inibe Agudamente a Produção de Lipoproteína Intestinal em Seres Humanos Sadios

Autores: *CHANGTING XIAO, ROBERT H.J.. BANDSMA, SATYA DASH, LINDA SZETO, GARY F. LEWIS, Toronto, ON, Canada, Groningen, Netherlands*

Fonte: *Congresso ADA 2012.*

Resumo

Terapias baseadas em incretina, para o tratamento do diabetes tipo 2 melhoram os perfis plasmáticos de lipídeos e a lipemia pós-prandial, mas seu exato mecanismo de ação permanece não esclarecido. Aqui examinamos o efeito agudo do agonista do receptor GLP-1, a exenatida, na produção e liberação intestinal e hepática de lipoproteína rica em triglicérides (TRL) em humanos sadios. Quinze homens normolipidêmicos e normoglicêmicos foram submetidos a dois estudos cada (s.c. 10 ug exenatida versus placebo), com 4-6 semanas de intervalo, em ordem aleatória, onde a cinética da partícula TRL foram examinadas com uma infusão prime e constante de leucina deuterada e foram analisados em modelo multi-compartimentar, sob clamp pancreático. Um estado de alimentação foi mantido durante cada estudo, através de uma infusão constante de fórmula líquida, macro-nutriente, com alto teor de gordura, diretamente no duodeno, através de uma sonda naso-duodenal. A exenatida suprimiu significamente a concentração plasmática (exenatida 1,83 ± 0,30 versus placebo 1,24 ± 0,19 mg/L, $P<0.05$) e taxa de produção (exenatida 0,12 ± 0,02 versus placebo 0,08 ± 0,02 mg/kg/dia, $P<0,05$) de TRL-apoB-48. As concentrações de TRL-apoB-100 e taxas de produção não foram significativamente diferentes entre a exenatida e o placebo. Esses resultados sugerem um possível efeito direto da exenatida na produção de partícula lipoproteína intestinal, independente das mudanças no peso corporal e saciedade como visto em estudos crônicos e independente de mudanças no esvaziamento gástrico. Esse achado expande nosso entendimento sobre os efeitos da exenatida na regulação metabólica além do papel terapêutico primário na regulação da homeostase da glicose. ■

Aumento na Variabilidade da Glicemia é Independentemente Associada com Internação Mais Longa e com Mortalidade em Pacientes Hospitalizados Não Criticamente Doentes

Autores: *CARLOS E. MENDEZ, KI-TAE MOK, ASHAR ATA, ROBERT J. TANENBERG, Albany, NY, Greenville, NC.*

Fonte: *Congresso ADA 2012.*

A variabilidade aumentada da glicose (GV) foi associada in vitro com dano de estresse oxidativo. Num ambiente de cuidados intensivos, os pacientes com GV alta tiveram mortalidade aumentada. Os estudos que avaliam a correlação entre a GV e uma estada mais longa no hospital (LOS) ou com mortalidade aumentada, em pacientes que não estão em estado crítico, são limitados.

Nesse estudo retrospectivo, nós incluímos pacientes hospitalizados admitidos para tratamento ou cirurgia, de 2008 a 2010. Nós analisamos 56.777 valores glicêmicos, de um total de 4.262 visitas a pacientes internados. Foram selecionados os que tiveram monitorização glicêmica constante, duas vezes ao dia. Foram excluídos pacientes em UTIs, que necessitavam de tratamentos longos e pacientes cujas estadas no hospital ultrapassavam 60 dias. O Desvio Padrão de Glicose (GSD) foi calculado como um substituto à GV. Foram usadas regressão logística e regressão linear para avaliar os efeitos do GSD na LOS e mortalidade.

Foi vista uma associação positiva entre GSD e LOS. Para cada 10 unidades de incremento em GSD, a LOS aumenta em 6,03%. Não foram vistas diferenças significativas entre pacientes diabéticos e não diabéticos ou entre grupos que estavam no hospital para tratamento e os que estavam para cirurgias. Essa correlação foi demonstrável mesmo quando a amostra foi estratificada através de ocorrência de glicemia e hipoglicemia. O GSD também foi positivamente associado com mortalidade, aumento das probabilidades de óbito de 8% para cada 10 unidades de incremento em GSD.

Esses resultados sugerem que a GV está, independentemente, associada com LOS aumentada e mortalidade em pacientes que não estão em estado crítico. Estudos prospectivos com medições precisas de GV são necessários para confirmar esses resultados e para elucidar os fatores que podem influenciar a GV. ■

Efeito do GSD em LOS	Efeito (graduação log)	Valor P	95%	Intervalo de Confiança
Todos os Pacientes (n=962)	6,03	<0,001	4,20	7,85
Com Diabetes (n=818)	6,31	<0,001	4,28	8,33
Sem Diabetes (n=144)	5,94	0,008	1,59	10,29
Cirurgia (n=179)	6,82	0,008	1,77	11,87
Tratamento (783)	6,04	<0,001	4,08	7,99
Efeito do GSD na Mortalidade	Odds Ratio	Valor P	95%	Intervalo de Confiança
Todos os Pacientes (n=962)	1,08	<0,001	1,04	1,13

Resumo dos Resultados

Dados Recentes do DIA-AID 1, um Estudo Clínico Global de Fase III, em Pacientes com Diabetes Tipo 1 Recém Diagnosticados

Autores: *SHLOMO DAGAN, ANETTE G. ZIEGLER, PAOLO POZZILLI, THOMAS LINN, GUNTRAM SCHERNTHANER, FRANÇOIS BONNICI, DANA ELIAS, RACHEL EREN, IRUN R. COHEN, ITAMAR RAZ, 901 STUDY GROUP, Yavne, Israel, Munich, Germany, Rome, Italy, Giessen, Germany, Vienna, Austria, Cape Town, South Africa, Rehovot, Israel, Jerusalem, Israel*

Fonte: *Congresso ADA 2012.*

Resumo

O DIA-AID 1 é um estudo aleatório, duplo cego, placebo controlado, de fase III, para avaliar a segurança e eficácia do DiaPep277® em pacientes com diabetes tipo 1 (DM1) recém diagnosticados.

Principais critérios de inclusão: idade 16-45, não mais que 3 meses depois do diagnóstico de DM1, peptídeo C em jejum de > 0.2 nmol/L e auto-anticorpos de ilhota positivos.

Os indivíduos receberam 1 mg de DiaPep277® ou placebo nos meses 0, 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18 e 21. O endpoint primário de eficácia foi definido como mudança desde a linha de base até o final do estudo, na área sob a curva para secreção estimulada de-peptídeo C (AUC) mensurada por teste estímulo com glucagon.

Endpoints secundários importantes incluem mudança desde a linha de base até o final do estudo para secreção AUC peptídeo C estimulada por refeição-mista; a proporção de indivíduos que mantiveram HbA1c treat-to-target de ≤ 7%, no final do estudo e mudança desde a linha de base em peptídeo C basal de jejum.

Quatrocentos e cinquenta e sete pacientes foram distribuídos aleatoriamente. A população alvo para eficácia incluiu indivíduos que entraram no estudo de acordo com os principais critérios para inclusão e exclusão e que receberam, pelo menos, 1 dose do medicamento do estudo (população MITT, n = 422).

Os resultados dos pacientes tratados com DiaPep277® mostraram uma preservação significativa dos níveis de peptídeo C, se comparado com o pla-

cebo (23,4 % mudança relativa, p=0,037). Essa preservação é ainda mais significativa em pacientes que completaram dois anos de terapia em total conformidade com o protocolo do estudo (29% mudança relativa, p=0,011). Ainda, a percentagem de pacientes que mantiveram os níveis de HbA1c ≤ 7% no final do estudo foi significativamente maior no grupo tratado com DiaPep277®, se comparado com o grupo que recebeu placebo (56% versus 44%, p= 0,035). Esses resultados iniciais indicam que o estudo satisfez seu endpoint primário. Os dados adicionais estão sendo, atualmente, avaliados.

O DiaPep277® foi bem tolerado. Não foram vistas diferenças significativas em termos de efeitos adversos relacionados com o medicamento entre o grupo de tratamento e o grupo que recebeu placebo.

Está sendo conduzido agora um Segundo estudo clinico, confirmatório, fase III, o DIA-AID 2, feito em todo o mundo com pacientes DM1 adultos recém diagnosticados. ■

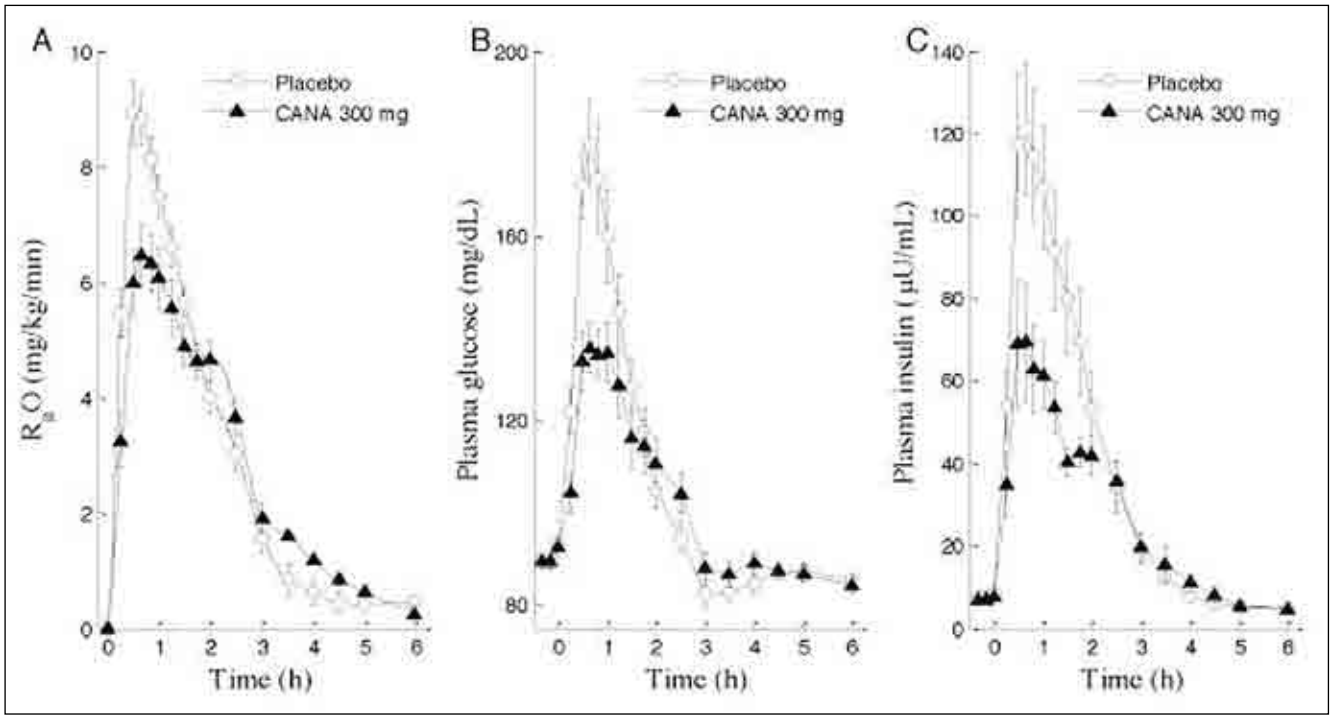
A Canagliflozina Reduz a Glicose e a Insulina Pós Prandial, Retardando a Absorção Intestinal da Glicose em Adição ao Aumento da Excreção Urinária da Glicose

Autores: *DAVID POLIDORI, SUE SHA, SUNDER MUDALIAR, THEODORE P. CIARALDI, ATALANTA GHOSH, NICOLE VACCARO, KRISTIN FARRELL, PAIVI M. BURKE, PAUL ROTHENBERG, ROBERT R. HENRY, San Diego, CA, Raritan, NJ.*

Fonte: *Congresso ADA 2012.*

Resumo

A canagliflozina (CANA), um potente inibidor do co-transportador sódio-glicose Tipo 2 (SGLT2) é também um inibidor SGLT1 de baixa potência; os níveis de CANA intestinais pós dose podem ser suficientemente altos para inibir transitoriamente a SGLT1 intestinal. Um estudo cruzado de 2 períodos foi realizado com 20 indivíduos saudáveis (média±SD idade=26±6 anos, Peso=78±10 kg) para avaliar os efeitos de uma única dose de 300 mg de CANA na absorção da glicose (G) intestinal usando um método traçador duplo (3H-G EV e 14C-G oral). Foi administrado placebo (PBO) ou



CANA, 20 minutos antes de um teste de tolerância refeição-mista de 600 kcal contendo 75 g de Glicose. Foram mensurados G plasmático, 3H-G, 14C-G e insulina, periodicamente, por 6 horas; esses valores foram usados para calcular a taxa de aparição no plasma de G oral (RaO), produção endógena de G e disposição de G. A CANA foi bem tolerada. A CANA retardou a RaO (Figura A) e reduziu a aparição cumulativa de G oral (AUC RaO) em 31%, em 1 h (média geométrica PBO=381 versus CANA = 264 mg/kg, p<.001) e em 20% em 2 h (PBO=723 versus CANA = 576 mg/kg, p=.002); isso foi quase igualado pelo aumento de RaO ao longo de 2-6 h, de maneira que a AUC RaO ao longo de 0-6 h foi <6% mais baixa para CANA, se comparada com PBO (PBO=1018 versus CANA = 960 mg/kg, p=.003), consistente com ausência de má absorção notável. A CANA também aumentou a excreção urinária de glicose (UGE) ao longo de 0-2 h (PBO<0,2 g; CANA=6±3 g), e 2-6 h (PBO<0.1 g; CANA=12±4 g). Disposição total de G ao longo de 0-6 h foi similar para PBO e CANA. Em conclusão, a CANA reduz a glicose plasmática pós prandial e a insulina, aumentando o UGE (em razão da inibição renal de SGLT2) e retardando a RaO (provavelmente em razão da inibição intestinal de SGLT1). ■

OUTUBRO ROSA

Nós Apoiamos esta ideia

O mês de Outubro é considerado oficialmente o mês da campanha mundial em prol da divulgação e prevenção ao Câncer de Mama, e que tornou-se um movimento popularmente conhecido como **OUTUBRO ROSA.**

A **Lowçucar e Magro** adotaram esta ideia e por isso durante o **mês de Outubro os adoçantes Lowçucar e Magro** estarão caracterizados nas cores da campanha.

Adote esta ideia você também e participe, se você tem mais de 40 anos, procure seu médico.

Lowçucar® MAGRO

www.lowcucar.com.br

A Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. e a Eli Lilly and Company Apresentaram Novos Dados Sobre a Linagliptina Durante as 72nd Scientific Sessions® da American Diabetes Association

Fonte: *Congresso ADA 2012*

Dois estudos de fase 3 e uma análise post-hoc oferecem dados adicionais avaliando a eficácia e segurança da linagliptina

A Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. e a Eli Lilly and Company (NYSE:LLY) apresentaram resultados de ensaios clínicos, aleatórios, de fase 3 e de uma análise post-hoc com a linagliptina, durante as 72nd Scientific Sessions® da American Diabetes Association (ADA). Os novos estudos oferecem dados adicionais que avaliam a eficácia e segurança da linagliptina (sozinha ou em combinação com outras terapias antidiabéticas), no tratamento de adultos com diabetes Tipo 2. A linagliptina, comercializada nos EUA como Tradjenta®, (e no Brasil como Trayenta®) é um comprimido, de dose única diária, associado à dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico em adultos com diabetes Tipo 2.

O TRAYENTA não deve ser usado para o tratamento de pacientes com diabetes Tipo 1 ou para o tratamento de cetoacidose diabética. O TRAYENTA ainda não tem estudos publicados em combinação com insulina.

"Os pacientes com diabetes Tipo 2, muito frequentemente, necessitam de mais uma terapia para melhorar o controle glicêmico," conta o Dr. Lance A. Sloan, MD, FACE, President and Chief Medical Officer, Texas Institute for Kidney and Endocrine Disorders. "Esses novos estudos oferecem dados adicionais para melhor avaliar a eficácia e segurança da linagliptina, sozinha ou em combinação, em adultos com diabetes tipo 2 que experimentavam controle glicêmico insuficiente com outros tratamentos."

Os resultados temporários do primeiro estudo de fase 3 (Efficacy and Safety of Linagliptin as Add-On Therapy to Basal Insulin in Patients With Type 2 Diabetes) foram apresentados no Congresso, e mostram que a adição de linagliptina, em um tratamento base com insulina basal – sozinha ou em combinação com metformina e/ou pioglitazona – demonstraram uma redução placebo-ajustada na hemoglobina A1c (HbA1c ou A1C) de 0,65%, da linha de base de 8,3% em 24 semanas versus adição de placebo, em adultos com diabetes Tipo 2.

Em um segundo estudo de fase 3, (Efficacy and Safety of Linagliptin in Elderly Patients (≥ 70 Years) With Type 2 Diabetes), a linagliptina apresentou uma redução de 0,64%, placebo-ajustada, em A1c ($p<0,0001$) em 24 semanas, da linha de base (A1C=7,8%) em pacientes mais velhos (média de idade 74,9 anos), insuficientemente controlados mesmo com tratamento prévio com metformina e/ou sulfoniluréia e/ou terapia com insulina. Foram vistos episódios de hipoglicemia em 24,1% dos pacientes recebendo linagliptina versus 16,5% em pacientes recebendo placebo.

Um terceiro resumo foi uma análise post-hoc (Linagliptin is More Effective than Glimepiride at Achieving a Composite Outcome of A1C Target with No Hypoglycemia and No Weight Gain Over 2 Years in Mildly Hyperglycemic T2D Patients on Metformin) em que os pacientes com A1C não controlada, com histórico de tratamento com metformina, foram aleatoriamente distribuídos para terapia add-on (complementar) com linagliptina ou glimepirida. Uma análise exploratória do endpoint na semana 104 foi feita para avaliar as proporções de obtenção da meta A1C<7% sem ganho de peso (definido como <1 kg de aumento no peso corporal versus linha de base) e sem hipoglicemia. Depois de 104 semanas de tratamento, com linagliptina ou glimepirida, os níveis médios de A1C foram reduzidos em 0,6%, da linha de base (linha de base: 7,2% linagliptina, 7,3% glimepirida) e 76% dos pacientes, nos dois grupos atingiram a meta de A1C <7%. As análises se basearam em uma população por-protocolo, em tratamento depois de 104 semanas sem o uso de medicação de resgate. Poucos pacientes recebendo linagliptina versus glimepirida experimentaram hipoglicemia e ganho de peso durante o período de ensaio (6% versus 42% e 22% versus 55%, respectivamente). Uma proporção significativamente maior no grupo linagliptina, se comparado

com o grupo glimepirida, atingiu o endpoint composto (54% versus 23%, respectivamente).

"Efficacy and Safety of Linagliptin as Add-On Therapy to Basal Insulin in Patients With Type 2 Diabetes"

Esse estudo de 52 semanas, multicêntrico, aleatório, placebo-controlado, de fase 3, avaliou a eficácia e segurança da linagliptina como uma terapia add-on (complementar) à terapia de insulina basal isolada, ou em combinação com metformina e/ou pioglitazona, em adultos com diabetes Tipo 2. O estudo incluiu 1.261 pacientes que tinham controle glicêmico inadequado com uma dose estável de insulina basal, com ou sem metformina e/ou pioglitazona (i.e. insulina glargina, insulina detemir ou insulina NPH). Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente, para receber 5 mg de linagliptina ou placebo, em dose única diária. O endpoint primário para eficácia foi a média de mudança em A1C da linha de base até a semana 24 e durante esse período as doses de insulina basal e a metformina e/ou pioglitazona permaneceram estáveis.

A frequência geral de eventos adversos (linagliptina 71,8% versus placebo, 72,5%) e hipoglicemia (linagliptina, 25,7% versus placebo, 27,3%) foi similar nos dois grupos. Ainda, o peso corporal não mudou significativamente, se comparado os valores com a linha de base (-0,17kg ± 0,11 versus +0,13kg ± 0,12; p=0,07) nos grupos linagliptina e placebo, respectivamente.

"Efficacy and Safety of Linagliptin in Elderly Patients (≥ 70 Years) With Type 2 Diabetes"

Esse estudo aleatório, placebo-controlado, duplo cego, de fase 3, avaliou a eficácia e a segurança da linagliptina, dose diária de 5mg, em 241 pacientes mais velhos (74,9 anos ± 4,3 anos) com diabetes Tipo 2, que apresentaram controle glicêmico insuficiente mesmo com o tratamento com metformina, sulfoniluréia e/ou terapia com insulina. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber 5 mg de linagliptina, uma vez ao dia ou placebo como terapia add-on (complementar) à terapia estável de base, por 24 semanas. Os pacientes estavam recebendo metformina (84,9%), sulfoniluréia (57,6%) ou terapia com insulina (21,0%). O A1C de linha de base era de 7,8% e 7,7% para os grupos linagliptina e placebo, respectivamente. Os eventos adversos relacionados com os medicamentos foram relatados por 21,0% e 13,9% dos pacientes recebendo linagliptina e placebo, respectivamente. A hipoglicemia ocorreu em 24,1% e 16,5% dos pacientes, respectivamente (p=0,1625).

"Linagliptin is More Effective than Glimepiride at Achieving a Composite Outcome of A1C Target with No Hypoglycemia and No Weight Gain Over 2 Years in Mildly Hyperglycemic T2D Patients on Metformin"

Uma análise exploratória de um estudo de 104 semanas avaliou as proporções de pacientes adultos com diabetes Tipo 2, tratados com linagliptina versus glimepirida, tratados anteriormente com metformina, que atingiram meta glicêmica de A1C <7%, sem ganho de peso (definido como aumento de <1kg no peso corporal versus linha de base) e sem hipoglicemia (evento definido por protocolo).

As análises basearam-se em uma população por-protocolo em tratamento, depois de dois anos sem o uso de medicamento de resgate (de acordo com glicose plasmática em jejum e limiares A1C). Um total de 504 pacientes foi avaliado (233 linagliptina; 271 glimepirida). Níveis A1C, na linha de base, foram similares nos dois grupos (linagliptina, 7,2% e glimepirida 7,3%)3. 6% dos pacientes recebendo linagliptina experimentaram hipoglicemia versus 22% recebendo glimepirida e 22% experimentaram ganho de peso versus 55% no grupo glimepirida. Consequentemente, uma proporção significativamente maior no grupo linagliptina, se comparado com o grupo glimepirida, atingiu o endpoint composto (54% versus 23%, respectivamente).

O TRAYENTA é o primeiro membro da classe inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) a ser aprovado com potência para uma dose. Entre muitas considerações, ao tratar pacientes com diabetes Tipo 2, aproximadamente 40% dos indivíduos apresentaram algum grau de insuficiência renal. Com o TRAYENTA, não foi necessário qualquer ajuste de dosagem, independente do grau de declínio da função renal ou de insuficiência hepática. ■

Uma Terapia Combinada Restaura a Independência da Insulina em Indivíduos com Diabetes Tipo 1 com Falha nas Ilhotas Transplantadas

Fonte: *Congresso ADA 2012.*

Estudo financiado pela JDFR mostra que a combinação de sitagliptina e pantoprazol melhora o controle glicêmico em pacientes com diabetes Tipo 1, que receberam transplante de ilhotas e que começam a apresentar os primeiros sinais de insuficiência das ilhotas transplantadas

Pesquisadores patrocinados pela JDRF, da Universidade de Alberta, no Canadá, encontraram uma maneira de restaurar a independência da insulina em indivíduos com diabetes Tipo 1 (DM1), cujo controle da glicose sanguínea começou a apresentar problemas, depois de um procedimento de transplante de células de ilhotas. Foi apresentado durante as 72nd Scientific Sessions® da American Diabetes Associations (ADA), na Filadélfia, um estudo clínico que demonstrou que a terapia combinada dos medicamentos sitagliptina e pantoprazol foi muito bem sucedida em promover a função das ilhotas transplantadas, em pacientes com DM1, depois de seis meses de tratamento.

O transplante de células de ilhotas é um procedimento raro, mas um tratamento útil para o DM1, onde ilhotas isoladas são transplantadas de um pâncreas doador para a pessoa com DM1. As ilhotas transplantadas começam a produzir insulina de maneira que o paciente DM1 não precise mais depender de injeções de insulina para sobreviver, pelo menos, por um determinado período de tempo. Por uma ampla gama de possíveis razões, nem todas as células de ilhotas sobrevivem ao transplante, fazendo com que alguns transplantados experimentem insuficiência das células transplantadas e, assim, precisem voltar a usar ou aumentar a dose de insulina. Com base em pesquisas prévias, o estudo da Universidade de Alberta foi concebido para determinar se a combinação de sitagliptina e pantoprazol poderia melhorar o funcionamento das ilhotas transplantadas, em tais pacientes, com a esperança de restaurar a independência da insulina.

A sitagliptina, ao bloquear a degradação da GLP-1, age promovendo os efeitos benéficos da GLP-1 nas células β sobreviventes e saudáveis. O pantoprazol, também se demonstrou capaz de promover a formação de novas células beta em modelos animais, quando administrada em altas doses. O mecanismo preciso pelo qual a gastrina exerce esse efeito nas células beta não é conhecido, mas parece promover a formação de novas células β, possivelmente a partir de precursores de células beta no pâncreas.

Baseado nessas informações, o Dr. Peter Senior, diretor médico do Clinical Islet Transplant Program, na Universidade de Alberta e sua equipe se dispuseram a investigar se a combinação desses medicamentos pode prevenir a perda de células β e formar, potencialmente, novas células β, de um transplante com ilhotas já deficientes.

Oito indivíduos receberam a terapia combinada com 100 mg de sitagliptina e 40 mg de pantoprazol, diariamente, por seis meses. Durante esse período os pesquisadores avaliaram o controle de glicose sanguínea dos pacientes e a função do transplante. Os indivíduos toleraram bem os medicamentos do estudo e não experimentaram aumento nos episódios de hipoglicemia. Depois de seis meses de tratamento, cinco, dos oito participantes, recobraram a independência da insulina. Porém, o controle glicêmico desses pacientes não se manteve por mais de três meses, depois do tratamento ser suspenso.

Os achados mostram que a sitagliptina e o pantoprazol podem oferecer suporte saudável e sustentar a função das células β em transplantados, quando a função destas células começar a se deteriorar. A falta de um efeito duradouro depois da descontinuação da terapia sugere que os medicamentos não promoveram a formação de células β funcionais e/ou qualquer recém formada célula beta necessitará ser continuamente protegida de estresse em caso de transplante.

"Para que a independência da insulina dure nos pacientes que receberam o transplante de ilhotas, parece que a quantidade de células de ilhotas é um fator determinante," explica o Dr. Albert Hwa, PhD, gerente sênior para terapias de cura do programa científico da JDRF. "Quanto maior for a população de células de ilhotas remanescentes, maior será a probabilidade da independência de insulina se manter. A sobrevivência das células β é um ponto central da pesquisa da JDRF em busca da cura do diabetes Tipo 1, independente dessas células β serem transplantadas ou serem do próprio indivíduo. Essa pesquisa oferece uma visão melhor sobre o potencial uso desses medicamentos, como parte de uma cura para o diabetes Tipo 1."

O JDRF também oferece apoio adicional para pesquisas clínicas sobre uma terapia combinada similar, para determinar se ela poderia melhorar a sobrevivência das células beta em pessoas recém diagnosticadas com DM1.

Sobre a JDRF

A JDRF é uma organização líder global que se concentra em pesquisas sobre o diabetes Tipo 1. Conduzida por voluntários conectados com crianças, adolescentes e adultos com a doença, a JDRF é a maior organização de caridade a apoiar pesquisas relacionadas com o DM1. A meta da JDRF é a de melhorar a vida de todas as pessoas afetadas pelo DM1, acelerando o progresso das oportunidades mais promissoras para a cura, melhor tratamento e prevenção do DM1. A JDRF colabora com uma ampla gama de parceiros que compartilham esse mesmo objetivo. Desde sua fundação, em 1970, a JDRF já distribuiu mais de $1,6 bilhões para pesquisas relacionadas com o DM1. Mais de 80% dos gastos da JDRF são com apoio às pesquisas e educação relacionada a pesquisas. Esforços de pesquisa anteriores da JDRF já ajudaram muito a melhorar os cuidados para com os indivíduos com a doença e já difundiram importantes entendimentos científicos sobre o DM1. A JDRF não descansará até que o DM1 seja completamente conquistado. Para maiores informações, por favor, visite o site www.jdrf.org. ■

Estudo não Encontra Aumento no Risco de Câncer ou Doença Cardíaca com o Uso de Insulina Glargina

Fonte: *Congresso ADA 2012*

As injeções diárias de insulina glargina, quando iniciadas nos estágios iniciais do Diabetes tipo 2, não aumentam e nem reduzem o risco de doenças cardiovasculares, derrames, câncer ou mortalidade relacionada com doenças cardiovasculares, dizem os pesquisadores de um grande e longo estudo, publicado durante as 72nd Scientific Sessions® da American Diabetes Association.

O estudo Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention (ORIGIN) englobou mais de 12.500 indivíduos, distribuídos aleatoriamente, sob alto risco, ou já nos primeiros estágios de diabetes Tipo 2, recebendo injeção diária de insulina glargina ou cuidados padrão (sem insulina), em média por 6,2 anos. Os pesquisadores não encontraram diferenças entre os dois grupos, em termos de resultados cardiovasculares ou no desenvolvimento de qualquer tipo de câncer, sugerindo que a dose diária de insulina não é prejudicial, quando recebida por longos períodos de tempo. Os pacientes receberam insulina no intuito de manter glicemia de jejum menor ou igual a 95mg/dL durante todo o estudo.

Alguns estudos anteriores haviam sugerido uma relação entre o uso da insulina e o risco aumentado de infarto do miocárdio, AVC e diversos tipos de câncer. Mas nenhum deles examinou os impactos de longo prazo, do uso de insulina, em termos de doenças cardiovasculares sérias e câncer em indivíduos de alto risco ou acompanharam uma grande população de estudo.

"As pessoas tem debatido essa questão, ou seja, se existem consequências adversas relacionadas com o uso prolongado de insulina, por muitos anos," explicou o Principal Investigador, o Dr. Hertzel Gerstein, MD, McMaster University Department of Medicine in Ontario, que liderou o ensaio junto com o Dr. Salim Yusuf, MD, da mesma instituição. "Esse estudo oferece a resposta mais clara dada até hoje para essa questão: "Não, não existe risco."

O estudo confirmou a presença de dois efeitos colaterais da insulina, já conhecidos – a hipoglicemia e um modesto ganho de peso. Porém, os dois foram de menor importância, com pacientes ganhando, em média, 1,6 kg ao longo da duração do estudo e experimentando poucos episódios de hipoglicemia, em média, cerca de um episódio por ano, por participante.

"Agora sabemos quais são os riscos relacionados com a administração de insulina no longo prazo e eles são poucos," diz o Dr. Gerstein.

O estudo também examinou se o uso diário de insulina em pacientes com alto risco de desenvolver DM2 preveniria ou retardaria a progressão da doença. Foi visto que os indivíduos com glicose em jejum alterada (IFG), tolerância à glicose diminuída (IGT) e que foram randomizados para receber injeções diárias de insulina apresentaram uma chance 28% menor de desenvolver o diabetes Tipo 2, ao longo dos seis anos de estudo, mesmo depois do tratamento ter sido interrompido, se comparados com os que não receberam insulina.

"Nós acreditamos que tal fato ocorre porque a insulina administrada naqueles com níveis de glicose elevados permite que o pâncreas descanse durante esse período, essencialmente ajudando-o a trabalhar por mais tempo," explicou o Dr. Gerstein. Porém, adiciona ele, permanece desconhecida a durabilidade desse efeito 3 meses depois de encerrada a administração de insulina.

"Os achados do estudo ORIGIN deveriam reafirmar para pacientes e clínicos o impacto para a saúde do uso de terapia de insulina basal para a meta de normoglicemia," diz ele. "Noventa anos depois de seu primeiro uso para tratar o diabetes, podemos dizer que quando se precisa de um medicamento efetivo para a redução da glicose, não existe razão para se preocupar com riscos de longo prazo, ainda desconhecidos, relacionados com o uso de insulina basal já nos primeiros estágios do curso do diabetes."

Finalmente, o estudo buscou descobrir se doses diárias de uma cápsula contendo um grama de ácidos graxos ômega 3, para pessoas com diabetes, podem ajudar a prevenir mortes por doenças cardíacas. Os pesquisadores não encontraram quaisquer efeitos em termos cardiovasculares, bons ou ruins.

"Esse é o primeiro estudo que tenta, especificamente, olhar para os benefícios cardiovasculares, em potencial, dos ácidos graxos ômega 3, em pessoas com diabetes ou pré-diabetes," diz a Dra. Jackie Bosch Msc, Associate Professor at McMaster University and Hamilton Health Sciences. "Nós não encontramos benefício ou malefícios em tomar o suplemento." ■

Estudos não Encontram Aumento no Risco de Câncer com o Uso da Insulina Glargina

Fonte: *Congresso ADA 20012*

Amplos Estudos Europeus e Norte Americanos Comparam o Risco da Insulina Glargina com Outras Insulinas de Ação Prolongada Comumente Usadas

Três grandes estudos que examinam o uso de insulina de longa ação, nos Estados Unidos e na Europa, não encontraram evidências de risco aumentado, para uma ampla gama de tipos de câncer, em pacientes usando insulina glargina, contrariando sugestões anteriores de que poderia existir essa relação. Os pesquisadores apresentaram seus resultados durante as 72nd Scientific Sessions® da American Diabetes Association (ADA).

Os pesquisadores, de cinco países do norte europeu (Noruega, Suécia, Dinamarca, Finlândia e Escócia), na Kaiser Permanente in Northern and Southern California e na Universidade da Carolina do Norte (usando os bancos de dados do seguro de saúde MedAssurant U.S. e registros médicos, em meio eletrônico, da Louisiana e Massachusetts), de maneira independente, compararam o uso de insulina glargina (Lantus) no tratamento de pacientes diabéticos e outras insulinas de longa ação e não encontraram aumento para uma ampla gama de tipos de câncer.

"A preponderância de evidências aponta para a inexistência de risco aumentado de câncer, associado com o uso de insulina por um relativamente curto período de tempo," contou o Dr. John Buse, MD, PhD, diretor do Diabetes Center da Escola de Medicina, na Universidade da Carolina do Norte. Uma série de estudos anteriores, publicados em 2009, havia sugerido a possibilidade de uma relação entre o uso de glargina e um risco aumentado de câncer, com resultados conflitantes.

Os pesquisadores, em todos os locais de pesquisa, buscaram por uma associação entre o uso de insulina e todos os tipos de câncer, como também riscos individuais de câncer de mama, colorretal e de próstata. Apenas um estudo, feito por pesquisadores no grupo Kaiser Permanente, encontrou uma "sugestão" de uma associação entre insulina glargina e um modesto aumento do risco de câncer de mama, mas apenas entre novos usuários de insulina. Eles não encontraram qualquer associação com câncer de próstata, colorretal ou com todos os tipos de câncer combinados, em novos usuários ou em indivíduos que já usavam insulina. O principal investigador, Dr. Laurel Habel, PhD, Cientista Pesquisador na Kaiser Permanente Northern California Division of Research, nota que "os resultados de seu estudo devem ser vistos com cuidado, em razão da relativamente curta duração do uso de glargina e o grande número de associações examinadas. Ainda, já que o período de indução para muitos carcinogênicos é de anos e até de décadas, será necessário um acompanhamento adicional pelo grupo Kaiser e outros para determinar se a glargina está associada com o aumento dos casos de câncer de mama e de outras formas de câncer."

O grupo Kaiser Permanente examinou os dados de 115.000 pacientes com diabetes, que faziam uso de insulina glargina ou outra insulina de longa duração comumente usada, conhecida como NPH. Eles compararam o risco de câncer em novos usuários de insulina e também em pacientes que mudaram da insulina NPH para a insulina glargina, com uma duração média de 1,2 anos para o uso de glargina e 1,4 anos para NPH.

Nenhum dos outros grupos encontrou qualquer associação entre o uso de insulina glargina e risco aumentado de câncer de mama ou qualquer outro tipo de câncer.

Os pesquisadores na Universidade da Carolina do Norte usaram um grande banco de dados eletrônico de um serviço de saúde (MedAssurant) para identificar 43.306 pacientes que iniciaram o tratamento com insulina glargina e 9.147 pacientes que iniciaram o tratamento com insulina NPH, todos livres de câncer quando iniciaram o tratamento com insulina. A média de duração do tratamento foi de 1,2 anos para o grupo glargina e de 1,1 anos para os que receberam NPH. O acompanhamento foi descontinuado quando o paciente experimentou uma mudança no tratamento com insulina.

"Em conclusão, não achamos qualquer evidência de um risco aumentado de câncer e nós, mais especificamente falando, não encontramos risco aumentado de câncer de mama, no pequeno grupo que continuou usando esses medicamentos por mais de 24 meses," conta o Investigador Principal Dr. Til Sturmer, MD, MPH,

PhD, Professor de Epidemiologia e Diretor do Centro de Excelência em Farmaco-Epidemiologia e Saúde Pública, Universidade da Carolina do Norte, Gillings School of Global Public Health. "Nosso estudo adiciona às importantes evidências sobre os resultados de longo termo desses tratamentos antidiabéticos."

O Estudo Norte-Europeu sobre Insulina e Câncer (Northern European Study of Insulin and Cancer) foi o maior estudo desse tipo, envolvendo 447.821 pacientes diabéticos, tratados com insulina, mais de 1,5 milhão observações pessoa-anos e 17.500 novos casos de câncer nos grupos. O acompanhamento médio foi mais longo do que qualquer outro estudo de acompanhamento, de 3,1 anos para os pacientes recebendo glargina e de 3,5 anos para os pacientes recebendo outras insulinas. O estudo observou os riscos para todos os tipos de câncer, como também individualmente para câncer de mama, pulmão, pâncreas, colorretal e próstata.

Não foram vistas diferenças, em termos de risco, entre a insulina glargina e outras insulinas, em qualquer hipótese primária ou secundária desse estudo," afirmou o Investigador Principal Dr. Peter Boyle, PhD, Presidente do International Prevention Research Institute, na cidade de Lyon, França. ■

As Taxas de Crescimento do Diabetes Aumentam Significativamente entre Jovens Norte-Americanos

Fonte: *Congresso ADA 2012*

Diabetes Tipo 1, Tipo 2, ambos em crescimento

Uma primeira análise das tendências do diabetes entre jovens norte-americanos revela um aumento da prevalência do diabetes Tipo 1 e Tipo 2 entre jovens na última década. Os pesquisadores também encontraram indícios de que as complicações crônicas já aparecem também em jovens, aumentando a preocupação com as consequências para a saúde a longo prazo e para as subsequentes gerações, se essa tendência não for revertida, como relatado durante as 72nd Scientific Sessions® da American Diabetes Association (ADA).

"O diabetes Tipo 2, que já foi conhecido como o diabetes "de adultos" tem sido cada vez mais diagnosticado em jovens," conta a Dra. Giuseppina Imperatore, MD, PhD, Médica Epidemiologista da Division of Diabetes Translation no Centers for Disease Control and Prevention, em Atlanta. "Nós já sabíamos que isso estava acontecendo, mas agora temos os dados que mostram a real dimensão do problema. Adicionalmente, em todo o mundo, o número de jovens diagnosticados com diabetes Tipo 1 tem crescido numa taxa anual de cerca de 3%. Nossos dados preliminares indicam que isso é verdadeiro também entre os jovens norte-americanos. É um problema grave porque esses jovens vão conviver com o diabetes pela maior parte de suas vidas e podem desenvolver as complicações relacionadas com o diabetes, como as doenças cardíacas e renais, danos ao sistema nervoso e problemas de visão, já muito cedo na vida. Na verdade, os dados preliminares sugerem que as complicações já podem estar em desenvolvimento nessa geração."

O estudo SEARCH for Diabetes in Youth, patrocinado pelo Centers for Disease Control and Prevention e pelos National Institutes of Health avalia o diabetes em crianças e jovens com menos de 20 anos, em populações geograficamente dispersas que englobam diferentes etnias dos Estados Unidos. Os investigadores do estudo SEARCH descobriram que, no geral,

a prevalência do diabetes tipo 2 aumentou em 21% entre os jovens norte-americanos, de 2001 a 2009, enquanto a do diabetes tipo 1 aumentou em 23%. Os dados sugerem que perto de 189.000 jovens norte-americanos, com menos de 20 anos, têm diabetes. Sendo que 168.000 têm diabetes Tipo 1 e mais de 19.000 têm diabetes Tipo 2. Os achados preliminares do estudo SEARCH, apresentados durante o congresso, também indicam o seguinte:

- Crianças e adolescentes com diabetes não só estão expostas ao risco de desenvolverem complicações, tais como neuropatia periférica, mas também muitos já mostram sinais dessas complicações podendo aumentar o risco futuro de amputação dos membros inferiores.
- Jovens com diabetes Tipo 2 têm uma probabilidade maior de apresentar proteinúria, se comparados com os que têm diabetes Tipo 1, sugerindo que eles podem ter maior risco para doença renal no futuro.
- Um estudo piloto, que observou um subgrupo de jovens com diabetes tipo 1 e tipo 2, encontrou indicações precoces de neuropatia cardiovascular autonômica, sugerindo que esses jovens estão expostos à um risco aumentado de desenvolver, no futuro, doenças cardiovasculares.
- Os pesquisadores também relataram que jovens com diabetes que assistem televisão por três horas ou mais, por dia, apresentam níveis de A1C e triglicérides maiores, se comparados com os que assistem menos TV. Outros lipídios, tais como o colesterol, não parecem ser afetados pelo tempo que se gasta assistindo TV.

O estudo mostrou que a proporção de jovens com diabetes Tipo 2 foi maior entre jovens índios norte-americanos e negros não hispânicos e, nesses dois grupos, essa proporção não se alterou ao longo do tempo. É preciso um estudo mais longo para quantificar completamente essas tendências em todos os grupos raciais. A Dra. Dana Dabelea, MD, PhD, Professora de Epidemiologia e Pediatria, na Universidade do Colorado, em Denver, comentou que o risco de aparecimento precoce do diabetes Tipo 2 é severamente impactado pela exposição ao diabetes materno ou obesidade no útero. "O ciclo vicioso da obesidade cria um problema transgeracional," diz ela, "os filhos de mulheres obesas ou que tiveram diabetes Tipo 2 durante a gravidez têm uma probabilidade maior de desenvolver, já nos primeiros estágios da vida, o diabetes."

"Essa pesquisa reforça a necessidade de assegurar que os jovens com diabetes façam mais exercícios, comam alimentos saudáveis e mantenham um peso saudável," diz a Dra. Elizabeth Mayer-Davis, MSPH, PhD, RD, Professora da University of North Carolina and ex-presidente da American Diabetes Association Health Care & Education.

O diabetes Tipo 1, demonstrado estar em ascensão nos últimos ano em estudos europeus anteriores e registros em todo o mundo, parece não ser impactado pelo estilo de vida, da mesma maneira que o diabetes Tipo 2. As razões para esse aumento ainda são desconhecidas; porém, os pesquisadores investigam diversas hipóteses. Uma teoria é que as crianças, no ambiente contemporâneo, são menos expostas aos vírus e bactérias que ajudam a amadurecer o sistema imunológico, aumentando o subsequente risco de desenvolvimento do diabetes Tipo 1. Outra hipótese sugere que as mudanças ambientais encorajam as crianças a crescer mais rapidamente e a ganhar peso mais precocemente na vida, o que sobrecarregaria as células β e dispararia um ataque auto-imune. Outras buscam por mudanças na dieta das crianças, quando os alimentos são introduzidos. Porém, ainda não se conhece a razão para o aumento do diabetes Tipo 1. ■

Crianças com Diabetes Tipo 2 Apresentam Maiores Taxas de Hipertensão, Marcadores Precoces de Doença Renal e Outras Co-Morbidades

Fonte: *Congresso ADA*

Muitos Incapazes de Controlar a A1C e Muitos Desenvolvem os Marcadores de Risco de Complicações Cardiovasculares

Crianças diagnosticadas com diabetes Tipo 2 parecem estar experimentando uma progressão mais rápida da doença, se comparadas com os indivíduos diagnosticados quando adultos, com uma maior taxa de aparecimento precoce de complicações e uma necessidade relativamente precoce de terapia

múltipla ou de insulina, de acordo com os resultados de um grande estudo longitudinal com crianças com diabetes, apresentado durante as 72nd Scientific Sessions® da American Diabetes Association (ADA).

O estudo Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY), que foi concebido para testar a eficácia e segurança dos medicamentos para o tratamento do diabetes em jovens, também identificou quais grupos de crianças seriam capazes de administrar o diabetes e quais enfrentariam uma progressão mais rápida da doença, com base em sua resposta inicial ao tratamento com Metformina. Os pesquisadores descobriram que os pacientes que tinham um bom controle glicêmico (como evidenciado pelos níveis A1C dentro do normal), depois de tratados por 2-4 meses com Metformina, durante o período anterior à randomização, apresentaram uma probabilidade maior de manter o controle por, pelo menos, 48 meses, se comparados com os que apresentaram níveis A1C maiores que 6,1%, depois dos primeiros meses de tratamento com Metformina.

"A boa notícia é que cerca de 50% das crianças se deram bem com a terapia com Metformina," conta o Dr. Phil Zeitler, MD, PhD, Presidente do estudo TODAY e Professor de Pediatria na Universidade do Colorado. "Para os outros 50%, precisamos nos concentrar no tipo de tratamento que for melhor para eles e, nesse ponto, a única opção bem estudada é a combinação com insulina."

O estudo foi concebido para também testar a eficácia e segurança da Rosiglitazona como uma alternativa de tratamento para jovens com diabetes Tipo 2 e foi descoberto que a combinação de Metformina com Rosiglitazona reduziu a necessidade de transição de pacientes jovens para a terapia com insulina em 25%. Porém, o uso desse medicamento foi limitado pela U.S. Food and Drug Administration por razões de segurança e os pesquisadores afirmaram que não recomendariam seu uso em crianças. Os resultados iniciais do estudo TODAY, apresentados no final de abril, mostraram que perto de 50% dos jovens com diabetes Tipo 2 necessitaram terapia com insulina em alguns anos, depois do diagnóstico.

"Mesmo com os achados positivos, da combinação de Metformina com Rosiglitazona, que ajudaram as crianças a manter um bom controle glicêmico e o fato de não presenciarmos questões de segurança com os pacientes envolvidos no estudo, não podemos recomendar o uso dessa terapia para jovens já que a Rosiglitizona foi retirada do mercado," diz a investigadora Dra. Lori Laffel, MD, MPH, Chefe da Seção de Pediatria, Adolescência e Juventude no Joslin Diabetes Center, em Boston. "Nós podemos claramente dizer que a doença é diferente nas crianças e que precisamos ser mais agressivos sobre começar a usar terapias múltiplas para preservar a função das células beta e para prevenir a deterioração dos níveis de A1C e glicose sanguínea."

Mas quais deveriam ser essas terapias? - isso deve ser alvo de investigações futuras.

Os resultados do estudo TODAY enfatizam a necessidade crítica de encontrar novos tratamentos para os jovens, revelando a alta taxa de co-morbidades que se manifestam dentro de um relativamente curto período de convivência com a doença. Quase um terço das crianças do estudo apresentou elevação da pressão arterial ao final do período médio de acompanhamento do estudo, de apenas um pouco menos de 4 anos (se comparados com apenas 12% no começo do estudo); e perto de 17% dos pacientes exibiram níveis elevados de albumina na urina, um marcador precoce de doença renal (de até 6% no início do estudo). Em termos gerais, 13% dos participantes do estudo exibiram sinais de doença ocular, "porcentagem relativamente alta depois de uma duração tão curta da doença," disse a Dra. Laffel.

"A principal preocupação com o diabetes é com as consequências em termos de doenças cardiovasculares e microvasculares e essas crianças estão sob alto

risco em uma idade muito precoce," explica o Dr. Zeitler. "Dentro dos próximos 10-20 anos, muitas dessas crianças terão substanciais problemas de saúde. Isso sugere um fardo de saúde importante para o futuro."

O estudo TODAY englobou 699 pacientes com diabetes Tipo 2, em 15 centros de saúde espalhados pelo território norte-americano, com um período de acompanhamento de 2-6 anos. Os pacientes tinham entre 10 e 17 anos, quando entraram no estudo e tinham sido diagnosticados nos dois anos anteriores. Eles foram separados em três braços de tratamento: um tratado apenas com Metformina; um com Metformina e Rosiglitazona; e o último com Metformina e mudanças radicais no estilo de vida. Não foram vistas diferenças, em termos de resultados, entre o grupo que recebeu só a Metformina e os que também se submeteram a um programa de mudanças radicais no estilo de vida. ■

Um Registro Recém Criado Oferece uma Primeira Análise dos Pacientes com Diabetes Tipo 1 nos Estados Unidos

O Registro Nacional inclui 25.000 Pacientes de Todas as Idades

Fonte: *Congresso ADA 2012.*

Na análise mais completa de indivíduos com diabetes Tipo 1, feita nos Estados Unidos, os pesquisadores descobriram que a maioria dos indivíduos com diabetes Tipo 1 que não consegue atingir as metas de tratamento. Frequentemente são adultos que apresentam sobrepeso ou obesidade e têm dificuldade, mesmo sob as melhores circunstâncias, de atingir os níveis A1C estabelecidos, de acordo com os dados apresentados durante as 72nd Scientific Sessions® da American Diabetes Association (ADA).

Os pesquisadores apresentaram achados de cinco análises separadas, que examinaram dados do T1D Exchange Clinic Registry – um conjunto de dados de mais de 25.000 voluntários, de todas as idades, de 67 clínicas espalhadas em todo o país.

"Essa é a primeira vez que fomos capazes de apresentar um quadro claro de como as pessoas enfrentam o diabetes Tipo 1 nos Estados Unidos," conta o Dr. Richard M. Bergenstal, MD, diretor executivo do International Diabetes Center e vice-presidente do T1D Exchange. "O Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust fez uma coisa notável patrocinando e coordenando um registro extenso de pacientes com diabetes Tipo 1. O desafio enfrentado pelo Helmsley Trust foi o de coletar os dados comuns relacionados com a convivência com o diabetes, o gerenciamento do diabetes e resultados clínicos sendo alcançados pelos pacientes com DM1, em todo os EUA. Agora nós, finalmente, temos um número grande de pacientes para coletar dados comuns que permitam uma melhor visão de onde estamos, o que estamos fazendo direito e para onde precisamos direcionar os nossos esforços para melhorar o tratamento e os cuidados."

As análises descobriram especificamente que: a despeito dos avanços nos cuidados com o diabetes, a maioria das pessoas com diabetes Tipo 1, nos Estados Unidos, ainda deixa de satisfazer as metas de tratamento estabelecidas pela American Diabetes Association; de fato, uma grande parte dos adultos com diabetes Tipo 1 está com sobrepeso ou são obesos, com variações de glicemia em níveis elevados (A1C variando entre 7,5 e 8%). Enquanto adultos mais velhos (com mais de 50 anos) apresentam as mais baixas médias de A1C, de todos os grupos de idade (7,6%), eles também mostraram uma porcentagem surpreendente (14-20% por ano) de episódios severos de hipoglicemia (convulsões, coma, visitas ao pronto-socorro) e nos pacientes com mais de 40 anos, 20-30% têm complicações relacionadas com o diabetes.

"Obviamente, precisamos fazer um trabalho melhor ao ajudar as pessoas com diabetes Tipo 1 a atingir as metas de tratamento, tratando das disparidades nos cuidados, entre os diferentes grupos raciais e precisamos, também, investigar porque os pacientes mais velhos, com diabetes Tipo 1, experimentam taxas tão altas de hipoglicemia grave (resultando em convulsões e coma, por exemplo), na medida em que lutam para obter um melhor controle glicêmico geral," explica o Dr. Bergenstal.

William V. Tamborlane, MD, Chefe do Departamento de Endocrinologia e Diabetes Pediátrica na Universidade de Yale e segundo vice-presidente do T1D Exchange disse que, "mesmo que nossas metas de controle glicêmico sejam um pouco altas para as

crianças, se comparadas com os adultos, os níveis A1C meta permanecem difíceis de atingir para jovens com diabetes tipo 1, mesmo sob as melhores circunstâncias, especialmente durante a adolescência." A média A1C foi de 8,3% para os indivíduos com menos de 12 anos, mas de 8,7% para os pacientes entre 13-17 anos.

Os pesquisadores também analisaram as diferenças raciais, em termos de tratamento e cuidados e descobriu-se que os pacientes caucasianos apresentaram uma tendência maior de uso de bomba de insulina, se comparados com as minorias, mesmo com níveis de renda equivalentes e que os afro-americanos apresentam média A1C maior, se comparados com os caucasianos. Finalmente, foram analisados os preditores de bom controle glicêmico em jovens e adultos e foram encontradas diversas similaridades. Nos dois grupos etários, níveis mais baixos de A1C foram associados com auto-monitorização mais frequente da glicemia, uma necessidade de doses menores de insulina (menor resistência insulínica) e um maior uso de tecnologias avançadas, tais como bomba de insulina e monitorização constante da glicose. Em adultos, os níveis mais baixos de A1C também foram associados com o estado civil (casado) e um status socioeconômico melhor. Entre os jovens, os níveis de A1C mais baixos também foram associados com as crianças mais jovens, caucasianas e pais com uma renda mais alta, melhor nível de escolaridade e planos de saúde particulares.

O Dr. Tamborlane adiciona, "Com mais de 13.000 crianças e jovens adultos no T1D Exchange Registry nós estamos gerando muitas informações importantes que a sessão do Youth Diabetes Interest Group vai apresentar, concentrando-se nas características e futuras perspectivas para os que desenvolverem DM1 quando crianças e apresentará uma nova comunidade online para pessoas com diabetes, chamada Glu (myglu.org)." ■

A Lilly e a Boehringer Ingelheim Apresentam Dados nas 72nd Scientific Sessions® da American Diabetes Association (ADA), de Estudos Fase II que Comparam uma Nova Insulina Basal, sob Investigação e a Insulina Glargina

Fonte: *Congresso ADA 2012*

Os resultados mostraram que a LY2605541 reduziu os níveis de glicose no sangue com perda de peso em pacientes com diabetes Tipo 1 e Tipo 2

A Eli Lilly and Company (NYSE:LLY) e a Boehringer Ingelheim anunciaram os resultados de dois estudos de Fase II, de seu novo análogo de insulina basal, ainda sob investigação, a LY2605541. Os resultados do estudo para o diabetes Tipo 1 mostraram que a LY2605541 foi associada com melhora mais acentuada em termos de controle glicêmico, se comparada com a insulina glargina. No estudo para o diabetes Tipo 2, a avaliação primária mostrou que a LY2605541 e a insulina glargina apresentaram melhora similar em relação ao controle glicêmico. Esses dados e avaliações adicionais foram apresentados durante as 72nd Scientific Sessions® da American Diabetes Association (ADA), nos dias 8-12 de Junho de 2012.

"Para um investigador clínico, esses resultados de Fase II são intrigantes já que mostram que a LY2605541 melhora o controle glicêmico em pacientes com diabetes do Tipo 1 e do Tipo 2 e ainda oferece efeitos adicionais, como a perda de peso e a menor variabilidade nas leituras de glicose sanguínea, tanto no mesmo dia como de um dia para o outro," explica o Dr. Richard Bergenstal, MD, diretor executivo do International Diabetes Center, no Park Nicollet e Professor Clínico, do Departamento de Medicina da Universidade de Minnesota.

"A Lilly e a Boehringer Ingelheim estão entusiasmadas com a oportunidade de compartilhar dados de estu-

dos pré-clínicos e clínicos, realizados até o momento, com a LY2605541 e satisfeitos porque esses resultados de estudo Fase II dão suporte ao desenvolvimento clínico continuado dessa insulina basal," explica o Dr. David Kendall, MD, distinto colega médico, da Lilly Diabetes." Com base nos estudos pré-clínicos já realizados, se comparada com insulina humana, a LY2605541 parece trabalhar, preferencialmente, no fígado, o que se parece muito com a insulina do próprio corpo. Nós estamos ansiosos para conhecer os resultados dos ensaios clínicos de Fase III que estão sendo realizados agora."

Controle Glicêmico

Em adultos com diabetes Tipo 1, os pacientes tratados com LY2605541 mostraram um melhor controle glicêmico depois de oito semanas, se comparados com os tratados com insulina glargina. Os pacientes tratados com a LY2605541 apresentam média de leituras diárias de glicose sanguínea (através de auto-monitirização) significativamente menores (diferença média versus glargina em – 10mg/dL) além de redução de hemoglobina A1C foram significativamente maior (-0,6% da linha de base versus 0,4% da linha de base para a insulina glargina). Ainda, os pacientes no grupo recebendo a LY2605541 apresentaram uma redução de 17% na dose de insulina na hora da refeição, enquanto os tratados com insulina glargina apresentaram um aumento de 7% (a diferença entre os tratamentos é estatisticamente significativa).

Em pacientes com diabetes Tipo 2, a LY2605541 e a glargina apresentaram efeitos similares para a redução média dos níveis de glicose sanguínea em jejum e para os níveis de A1C ao longo de 12 semanas.

Peso

Nos dois estudos, o tratamento com LY2605541 foi associado com perda de peso e diferenças estatisticamente significativas foram vistas, quando comparada com a insulina glargina.

- Os pacientes DM1 tratados com LY2605541 perderam peso, enquanto os tratados com insulina glargina ganharam peso (mudança média -1,2kg versus +0,7kg para glargina), uma diferença de 1,9kg em mudança média de peso. A média de peso, na linha de base foi de 83 kg.
- 5% ou mais de perda de peso corporal, com significado estatístico, foi visto mais frequentemente no grupo DM1 recebendo LY2605541 (12% versus 1% para glargina).
- Os pacientes DM2 tratados com LY2605541 obtiveram média de perda de peso significativa (-0,58Kg versus +0,31kg para insulina glargina), na semana 12, uma diferença de -0,84kg na mudança média de peso, se comparados com os pacientes tratados com insulina glargina. A média de peso, na linha de base para pacientes tratados com a LY26005541 foi de 91 kg e para os tratados com insulina glargina foi de 90 kg.
- 5% ou mais de perda de peso corporal foi visto mais frequentemente no grupo DM2 recebendo LY2605541 (5% versus 0% para glargina).

Hipoglicemia

A LY2605541 foi associada, com significado estatístico, a uma taxa geral maior de hipoglicemia (definida como glicose sanguínea abaixo ou igual a 70 mg/dL) em pacientes com DM1 (8,7 eventos/30 dias versus 7,4 eventos/30 dias com glargina), mas ocorreu uma taxa menor para hipoglicemia noturna (0,9 eventos/30 dias versus 1,1 eventos/30 dias com glargina). No estudo com pacientes com diabetes Tipo 1, ocorreu uma necessidade, não prevista, de doses menores de insulina prandial, no começo do estudo, que contribuiu para uma taxa geral ligeiramente maior de hipoglicemia com a LY2605541, se comparada com a insulina glargina. Mesmo com a redução, mais tarde, das doses de insulina na hora da refeição, durante todo o ensaio, o controle glicêmico continuou a melhorar durante toda a duração do estudo.

Os tratamentos apresentaram taxas gerais similares para hipoglicemia, no estudo DM2, mas os pacientes tratados com a LY2605541 apresentaram uma taxa reduzida em 48% nos eventos de hipoglicemia noturna, se comparados com os pacientes recebendo insulina glargina (0,24 versus 0,39 eventos/30 dias/paciente, depois do ajuste dos eventos de hipoglicemia, na linha de base).

Em um subconjunto de pacientes com diabetes Tipo 2, a hipoglicemia foi avaliada pelo monitoramento contínuo da glicose (CGM), com medições dos níveis de glicose da pessoa a cada cinco minutos, por até três dias. O tratamento com a insulina glargina aumentou o tempo que os pacientes gastam com episódios de hipoglicemia, como medido pelo CGM. Em contraste, os pacientes tratados com a LY2605541

não gastaram mais ou menos tempo com episódios de hipoglicemia, se comparados com a linha de base e esses resultados foram ligeiramente menores do que os resultados apresentados pela insulina glargina. Um número menor de pacientes tratados com a LY2605541 experimentaram episódios de hipoglicemia, se comparados com os pacientes tratados com insulina glargina (50,0% versus 78,3%) e um número menor ainda de pacientes tratados com LY2605541 experimentaram hipoglicemia noturna (20,5% versus 47,8%).

Variabilidade da Glicose

No estudo Tipo 1, os pacientes tratados com a LY2605541 apresentaram uma variabilidade de glicose menor durante o dia, na semana 8 (isto é, os níveis de glicose sanguínea auto-monitorados permaneceram dentro de uma variação mais estreita) (desvio padrão de 52 versus 58 mg/dL).

No estudo Tipo 2, houve redução significativa da variabilidade de glicose sanguínea, durante o dia, com a LY2605541, se comparada com a insulina glargina (desvio padrão de 34 versus 39 mg/dL). No subconjunto de pacientes com diabetes Tipo 2, avaliados por CGM, os pacientes tratados com a LY2605541 apresentaram menos variabilidade de glicose sanguínea, com significado estatístico, se comparados com os que receberam insulina glargina, durante a noite (desvio padrão de 18 versus 24 mg/dL) e durante o dia (desvio padrão de 37 versus 45 mg/dL).

Resultados Adicionais de Segurança

Nos dois estudos, depois do tratamento com LY2605541, foram feitos testes de sangue relacionados com função hepática (como medido pela média dos níveis de ALT e AST) e foi visto um aumento, com significado estatístico, desde a linha de base, mais alto que com a insulina glargina. Os níveis médios para as duas enzimas hepáticas permaneceram dentro da variação normal durante o estudo, nos pacientes recebendo a LY2605541 e nos tratados com insulina glargina.

No estudo Tipo 1, os pacientes tratados com LY2605541 apresentaram um modesto aumento nos triglicérides (de 91 mg/dL para 113 mg/dL) e LDL-C (de 96 mg/dL para 102 mg/dL) e uma modesta diminuição do HDL-C (de 60 mg/dL para 54 mg/dL), no endpoint do estudo. Essas mudanças foram estatisticamente significativas, desde a linha de base e na comparação com a insulina glargina. No estudo Tipo 2, os níveis de triglicérides, em pacientes tratados com LY2605541 não foram estatisticamente diferentes, desde a linha de base (de 163 mg/dL para 172 mg/dL), mas foram estatisticamente mais altos, se comparados com os níveis encontrados nos pacientes tratados com a insulina glargina (160 mg/dL versus 147 mg/dL). Não foi vista diferença significativa em LDL-C ou HDL-C em pacientes tratados com a LY2605541, desde a linha de base, se comparados com os tratados com insulina glargina.

Os eventos adversos em pacientes DM1 incluíram hipoglicemia severa e foram similares nos dois grupos de tratamento. Os pacientes no grupo LY2605541 apresentaram um aumento, estatisticamente significativo, de episódios gastrintestinais (dispepsia, náusea, distensão abdominal) (15% versus 4%). Essa observação não foi notada em pacientes DM2, com 14% de pacientes tratados com insulina glargina relatando eventos gastrintestinais, comparados com 10% dos pacientes tratados com a LY2605541. Isso não foi estatisticamente significativo. Outros eventos adversos foram similares em todos os tratamentos com pacientes Tipo 2.

SOBRE OS ESTUDOS DE FASE II

Estudo no Diabetes Tipo 1

Um estudo de Fase II, aleatório, aberto, 2x2 cruzado avaliou se a LY2605541 não era inferior (similar) ao tratamento padrão (nesse caso, a insulina glargina) para a redução da média diária da glicose sanguínea em pacientes adultos com diabetes Tipo 1 (margem de 10,8 mg/dL). Cento e trinta e sete pacientes receberam a insulina LY2605541 ou a insulina glargina, dose única diária, mais insulina de refeição, por oito semanas; eles, então, trocaram os tratamentos por adicionais 8 semanas. Os valores médios de glicose sanguínea foram obtidos por auto-monitorização de perfis de glicose sanguínea (leituras de glicose sanguínea antes e duas horas depois de uma refeição, na hora de dormir e 3 horas da manhã), na semana anterior a cada visita.

Estudo no Diabetes Tipo 2

Um estudo de Fase II, aleatório, aberto, paralelo avaliou se a LY2605541 tem a capacidade de promover a redução da média diária da glicose sanguínea em pacientes adultos com diabetes Tipo 2, em comparação com a insulina glargina. Os pacientes foram convertidos para administração de insulina pela ma-

nhã, durante um período lead-in (de indução) de 4 semanas e foram aleatoriamente distribuídos na proporção de 2:1 para a administração, pela manhã, de LY2605541 (195 pacientes) ou insulina glargina (93 pacientes) por um total de 12 semanas.

Além da auto-monitorização, um subconjunto desses pacientes (LY2605541, 51 pacientes; glargina, 25 pacientes) também usaram o monitorização contínua da glicose (CGM) em três dias consecutivos, para determinar os episódios de hipoglicemia e a variabilidade da glicose. Os pacientes foram considerados hipoglicêmicos quando os níveis de glicose intersticial alcançaram 70 mg/dL e permaneceram abaixo disso por 15 minutos (ou por três pontos de tempo). ■

Pesquisa Inovadora Identifica Biomarcadores que Podem Prever as Complicações do Diabetes

Fonte: *Congresso ADA 2012*

Paul J. Beisswenger, MD, professor da Dartmouth Medical School, em Hanover, apresentou pesquisa inovadora mostrando três marcadores com significativo valor preditor para a progressão de nefropatia diabética, durante as 72nd Scientific Sessions® da American Diabetes Association (ADA), em Junho de 2012. No estudo, dez biomarcadores em potencial, foram avaliados no plasma, em 103 pacientes com diabetes Tipo 1. Cada paciente passou por uma biópsia de rim, feita na entrada do estudo e cinco anos mais tarde. As biópsias permitiram que os pesquisadores identificassem os indivíduos que demonstravam progressão em direção à nefropatia diabética, em seus primeiros estágios, mesmo antes de apresentar qualquer sintoma clinico aparente versus os que não apresentavam progressão para complicações. Dos 10 biomarcadores testados, três demonstraram valor preditivo significativo para a progressão à doença renal, sendo eles: carboximetil lisina, carboxietil lisina e metilglioxal hidroimidazolona. Esses três biomarcadores refletem vias químicas que exercem papéis determinados no desenvolvimento das complicações do diabetes.

Como esses Biomarcadores Podem ser Úteis para Médicos e Pacientes?

Depois do surgimento do diabetes, existe uma fase silenciosa, que dura de 5 a 20 anos, onde os sintomas das complicações podem não ser detectáveis. Infelizmente, aproximadamente um terço dos diabéticos que apresentam uma maior propensão para as complicações, não fazem um controle rígido de sua glicemia durante esse tempo e, mais tarde, enfrentarão os resultados devastadores. A habilidade de determinar quais pacientes provavelmente progredirão para as complicações permitiria aos médicos uma maior concentração naqueles pacientes sob maior risco. Tendo em vista o futuro do paciente, seria possível retardar, paralisar ou até reverter os problemas com tratamentos concentrados e custo-efetivos dentro de uma estrutura de tempo que ofereceria uma grande diferença. Isso poderia melhorar dramaticamente os cuidados e o prognóstico do paciente. Um perfil de risco personalizado permitiria decisões de tratamento individualizadas, feitas pelo paciente e que, muito provavelmente, mudariam seu comportamento. Uma atenção maior para um controle mais rígido do diabético, já nos primeiros estágios da doença, com base nessas informações, poderia significativamente reduzir as complicações tardias.

Qual Seria o Impacto Disso para os Custos Altíssimos do Diabetes?

Os custos projetados para o tratamento do diabetes, nos Estados Unidos, gira em torno de $3,4 trilhões de dólares ao longo de 10 anos, até 2020, de acordo com o United Health Group. A maioria desse dinheiro será destinada para as complicações debilitantes do diabetes, incluindo doenças cardíacas e renais, cegueira, neuropatia e amputações. O teste de hemoglobina A1c, o melhor atualmente disponível, é útil, mas menos efetivo, para prever quais serão os pacientes que estarão sob um risco maior de progressão das complicações, nesses estudos. Com o crescente número de diabéticos em todo o mundo, a habilidade de intervir precocemente com uma abordagem mais intensiva, para os pacientes que necessitarem de maiores cuidados, pode ser um fator fundamental para a redução das complicações e, com isso, seria possível reduzir, em muito, as despesas com hospitalizações, sessões de diálise e transplantes, amputações, cegueira, ataques cardíacos e derrames, que custam bilhões de dólares a cada ano.

Quem se Envolveu com o Estudo?

Paul J. Beisswenger, MD, Professor na Dartmouth Medical School, foi o investigador primário. Ele tem conduzido pesquisas nessa área por mais de 40 anos e já recebeu, anteriormente, os prêmios "The Healthcare Professional of the Year Award" e o "Excellence in Research, Education and Patient Care" oferecidos pela American Diabetes Association (Afiliada NH) e também faz parte do ADA National Board. Ele foi acompanhado, nessa pesquisa, pela seguinte equipe: Scott Howell, BS Dartmouth Medical School, Hanover, NH - Greg Russell, PhD e Michael Miller, PhD, Wake Forest University, Department of Biostatistical Sciences, Winston-Salem, NC - Stephen Rich, PhD, University of Virginia, Center for Public Health Genomics, Charlottesville, Va - Michael Mauer, MD, University of Minnesota, Pediatrics and Medicine, Minneapolis, MN. ■

A Canagliflozina Oferece Melhora Glicêmica Substancial e Sustentada, como Monoterapia e em Combinações Add-On em Adultos com Diabetes, em Cinco Estudos de Fase 3

Fonte: *Congresso ADA 2012*

A canagliflozina oferece uma maior redução dos níveis de A1C em adultos com diabetes Tipo 2, em estudos head-to-head de 52 semanas, comparando-a com a sitagliptina e a glimepirida

A Janssen Research & Development, LLC (Janssen) apresentou os resultados de cinco estudos clínicos Fase 3 que avaliaram a canagliflozina como monoterapia ou combinação add-on, mostrando que a canagliflozina ofereceu melhoras glicêmicas substanciais e significativas em pacientes adultos com diabetes Tipo 2 e foi, no geral, bem tolerada. Em dois desses estudos, comparando a canagliflozina com tratamentos padrão atuais, a sitagliptina e glimepirida, a canagliflozina foi administrada em dose diária de 300 mg, oferecendo reduções significativamente maiores nos níveis de A1C, contra os dois medicamentos comparadores, com incidência geral similar de eventos adversos. Esses estudos foram apresentados na 72nd Scientific Sessions® da American Diabetes Association (ADA).

A canagliflozina é um inibidor do co-transportador sódio-glicose 2 (SGLT2) investigacional usado para o tratamento de diabetes Tipo 2. Os rins dos indivíduos com diabetes Tipo 2 reabsorvem grandes quantidades de glicose, de volta para o corpo, se comparados com os rins de pessoas não diabéticas, o que pode contribuir para níveis elevados de glicose. A canagliflozina bloqueia a reabsorção da glicose pelos rins, aumentando a excreção de glicose e reduzindo os níveis de glicose sanguínea.

"O diabetes Tipo 2 é uma condição crônica que, com o tempo, demanda o uso de combinações de agentes anti-hiperglicêmicos, incluindo insulina, para manter o melhor controle glicêmico possível, que é o objetivo primário do tratamento," explica o Dr. Willian T. Cefalu, M.D., Chief of the Joint Program on Diabetes, Endocrinology and Metabolism of the Pennington Biomedical Research Center and Louisiana State University Health Sciences Center School of Medicine e investigador chefe do estudo DIA3009. "Foram mostrados um controle sustentável da glicemia e uma baixa taxa de ocorrência de hipoglicemia com o uso da canagliflozina, um inibidor SGLT2, ao ser comparado com a glimepirida durante uma avaliação de 52 semanas, nesse estudo comparativo. Assim, a canagliflozina mostrou-se um medicamento bastante promissor. Quando combinados com os outros benefícios clínicos, os dados sugerem que essa classe de agentes pode oferecer uma opção de tratamento adicional e de valor para pacientes com diabetes Tipo 2."

O programa clínico da canagliflozina Fase 3 global envolveu mais de 10.300 pacientes em nove estudos e é o maior programa de desenvolvimento e estágio tardio para um produto farmacológico investigacional, para o tratamento do diabetes Tipo 2 submetido às autoridades de saúde até o momento. Esse programa clínico Fase 3 avaliou a segurança e a eficácia da canagliflozina em todo o espectro de gerenciamento do diabetes Tipo 2, desde pacientes adultos tratados apenas com dieta e exercícios aos que requerem injeções de insulina para manter o controle glicêmico. O programa também inclui três grandes

estudos em populações especiais: pacientes mais velhos com diabetes Tipo 2, pacientes diabéticos Tipo 2 com insuficiência renal moderada e pacientes com diabetes Tipo 2 que já apresentam ou estão sob risco de doenças cardiovasculares. Em 31 de maio de 2012, a Janssen submeteu solicitação para a U.S. Food and Drug Administration em busca de aprovação para usar a canagliflozina como tratamento para pacientes adultos com diabetes Tipo 2.

"Os resultados de cada um desses estudos sugerem que a canagliflozina poderia oferecer uma opção terapêutica efetiva para adultos com diabetes Tipo 2, em vários diferentes cenários clínicos," explica o Dr. Kirk Ways, M.D., PhD, Vice Presidente e Líder da Equipe de Desenvolvimento de Composto para a canagliflozina na Janssen. "A canagliflozina tem o potencial para ser administrada como monoterapia em pacientes inadequadamente controlados só por dieta e exercícios ou como uma terapia add-on em pacientes sendo tratados só com metformina ou em combinação com sulfoniluréias e em pacientes com insuficiência renal moderada. Como parte de nosso comprometimento com o desenvolvimento de novas opções terapêuticas, para pacientes cujas necessidades ainda não foram satisfeitas, com relação ao tratamento do diabetes Tipo 2, nós buscamos apresentar os dados dos dos ensaios clínicos de Fase III restantes, com a canagliflozina, num futuro próximo."

Sobre os Estudos

O DIA3015 é um estudo Fase II de 52 semanas, aleatório, duplo cego, ativo controlado, que envolveu 755 pacientes adultos com controle glicêmico inadequado em doses maximamente efetivas de metformina e sulfoniluréia. Os pacientes receberam doses diárias de canagliflozina (300 mg) ou sitagliptina (100 mg). Os pacientes tratados com canagliflozina apresentaram um diminuição substancial e sustentada dos níveis de A1C, com uma redução significativamente maior relativa a sitagliptina depois de 52 semanas (-0,37, 95% CI -0,50; -0,25). Com base em critérios de retirada especificados em protocolo, mais indivíduos abandonaram o estudo em razão de perda do controle glicêmico, no braço tratado com sitagliptina (22,5%), se comparados com o braço da canagliflozina (10,6%). Nas medições de endpoint secundário chave, os pacientes tratados com 300mg de canagliflozina também experimentaram uma perda de peso maior, se comparados com os pacientes tratados com sitagliptina (% mudança -2,5 e 0,3, respectivamente); as mudanças nas reduções de glicose plasmática em jejum foram consistentes com o endpoint primário A1C (-29,9 e -5,9 mg/dL, respectivamente); a pressão sanguínea sistólica foi reduzida com a sitagliptina (% mudança, 7,6 e 0,6, respectivamente) e também no LDL-C (% mudança 11,7 e 5,2, respectivamente).

A incidência geral de eventos adversos emergentes com o tratamento (AES) foi similar nos grupos canagliflozina (76,7%) e sitagliptina (77,5%). A incidência de AEs sérios foi baixa e similar nos dois grupos (6,4% e 5,6%, respectivamente, nos grupos canagliflozina e sitagliptina); os casos de abandono de tratamento por causa de AEs foram poucos nos dois grupos, mas mais altos no grupo canagliflozina, se comparado com o grupo sitagliptina (5,3% e 2,9%, respectivamente). Os AEs relacionados com infecções fúngicas genitais, em homens e mulheres e AEs relacionados com diurese osmótica tais como micção aumentada, foram mais frequentes em pacientes tratados com canagliflozina, se comparados com os tratados com sitagliptina; foi vista uma incidência similar para infecções do trato urinário nos dois grupos de tratamento. As infecções genitais e diurese osmótica relacionadas com AEs foram, no geral, classificadas como brandas e moderadas em intensidade e poucas resultaram no abandono do tratamento; a maioria das infecções genitais respondeu à terapia oral e tópica com agentes antifúngicos. Uma incidência similar foi vista para os episódios hipoglicêmicos, tanto para a canagliflozina como para a sitagliptina.

O ensaio Dia3009 é um estudo de 52 semanas, aleatório, duplo cego, ativo-controlado de Fase 3 que envolveu 1.450 pacientes adultos com controle glicêmico inadequado e recebendo doses maximas efetivas de metformina. Os pacientes foram distribuídos, aleatoriamente e tratados com uma dose diária de canagliflozina (100 mg ou 300 mg) ou glimepirida (com up-titulação de glimepirida permitida durante todo o período de 52 semanas). Os pacientes tratados com canagliflozina experimentaram uma diminuição sustentada nos níveis de A1C, com redução A1C estatisticamente maior para a canagliflozina 300 mg, depois de 52 semanas, quando comparada com a glimepirida (-0,93% e -0,81%, respectivamente, com diferença entre grupos de -0,12%, 95% CI -0,22; -0.02); a diminuição nos níveis de A1C com a canagliflozina 100 mg (-0,82%) foi similar a vista para a glimepirida (diferença entre grupos de -0,01%, 95% CI -0,11; 0,09).

Nas avaliações de endpoint secundário chave, tanto a dose de 300 mg, como a de 100 mg de canagliflozina ofereceram reduções em termos de peso corporal, sem qualquer alteração notável no grupo glimepirida (% de mudança no peso corporal, -4,7 e -4,2 e 1.0, respectivamente). Os episódios de hipoglicemia ocorreram com baixa incidência nos grupos que receberam canagliflozina 300 mg e 100 mg e com uma incidência maior nos grupos glimepirida (% de pacientes com 1 ou mais episódios: 4,9 e 5,6 e 34,2, respectivamente). As reduções nos níveis de glicose plasmática em jejum foram consistentes com o endpoint primário para a canagliflozina 300 mg e 100 mg e glimepirida (-27,5 e -24,3 4 -18,3 mg/dL, respectivamente); outros endpoints secundários incluíram as reduções na pressão sanguínea sistólica com as duas doses de canagliflozina e nenhuma alteração com o uso da glimepirida (-4,6 e -3,3 e 0,2 mmHg, respectivamente); HDL-C aumentado com as doses de 300 mg e 100 mg de canagliflozina, sem diferença notável com o uso do glimepirida (% mudança, 9,0 e 7,9 e 0,3, respectivamente); LDL-C aumentou nas duas doses de canagliflozina, mais que no grupo que recebeu glimepirida (% de mudança, 14,1 e 9,6 e 5,0, respectivamente).

A incidência de AEs e abandono do tratamento em função de AEs foi, em geral, similar em todos os braços de tratamento. Os AEs foram classificados como brandos e moderados e a incidência geral ficou equilibrada em todos os braços de tratamento. Os eventos adversos relacionados com diurese osmótica, tais como micção aumentada, infecções fúngicas genitais, em homens e mulheres e infecções do trato urinário foram mais frequentes em pacientes tratados com canagliflozina, se comparados com os pacientes tratados com glimepirida; esses eventos adversos específicos foram, em geral, classificados como brandos e moderados em intensidade e em poucos casos foram a causa do abandono do tratamento. ■

Uma Pesquisa Global Constatou que um em Cada Quatro Pacientes com Diabetes Tipo 2 não Toma Insulina Basal como Prescrito e Mais de um Terço Sofre com Hipoglicemia

Fonte: *Congresso ADA 2012.*

Uma em cada quatro pessoas com diabetes Tipo 2 esqueceu ou deixou de tomar corretamente a insulina (basal) de longa ação, nos 30 dias anteriores, de acordo com uma nova pesquisa global patrocinada pela Novo Nordisk. A pesquisa GAPP2™ (Global Attitudes of Patients and Physicians) também descobriu que mais de um terço desses pacientes experimentaram um episódio de hipoglicemia, que foi tratado pelos próprios pacientes. Os dados foram apresentados durante as 72nd Scientific Sessions® da American Diabetes Association (ADA), na Filadélfia.

Os principais achados da pesquisa GAPP2™ incluem:

- Irregularidades na dosagem não são incomuns em pessoas com diabetes Tipo 2 tomando insulina basal. Nos 30 dias anteriores, 22% esqueceram uma dose, 24% atrasaram/adiantaram a dose em mais de 2 horas e 14% reduziram a dose de insulina basal.
- A hipoglicemia auto-tratada permanece um desafio para o gerenciamento efetivo do diabetes Tipo 2 e 36% dos que responderam a pesquisa experimentaram um evento durante os 30 dias anteriores.
- Existe uma correlação entre a hipoglicemia e as irregularidades relacionadas com a dose. Os que esqueceram uma dose de insulina basal, nos últimos 30 dias, apresentaram uma propensão maior de episódios de hipoglicemia durante o mesmo período (41%, comparado com 34%).

"Uma proporção considerável de pessoas com diabetes Tipo 2 deixam de tomar ou atrasam/adiantam a dose de insulina de longa duração," conta o pesquisador líder e psicólogo Dr. Meryl Brod do Brod Group. "Os desafios para corrigir as irregularidades das dosagens e evitar a hipoglicemia são muito im-

portantes para melhorar os cuidados com o pacientes já que podem impactar profundamente o alcance de um controle glicêmico bom."

A manutenção de um bom controle glicêmico é importante porque ajuda a reduzir as complicações tardias, nos pacientes diabéticos.

Sobre a Pesquisa GAPP2™

A pesquisa GAPP2™ (Global Attitude of Patients and Physicians) é uma grande pesquisa online, conduzida em seis países (EUA, Canadá, Japão, Alemanha, Reino Unido, Dinamarca), realizada entre janeiro e março de 2012. A pesquisa recrutou 3.042 pessoas com diabetes Tipo 2, usou um análogo de insulina e envolveu 1.653 profissionais de saúde. Todos os dados da pesquisa serão publicados até o final de 2012. O estudo foi patrocinado pela Novo Nordisk. ■

Uma Pesquisa Patrocinada pela JDRF Mostra que Alguns Indivíduos Podem ser Protegidos de Doença Ocular Diabética

Os Pesquisadores do Joslin Diabetes Center esperam utilizar as experiências de diabéticos com DM1 de longa duração para beneficiar outras pessoas

Fonte: *Congresso ADA 2012.*

Os pesquisadores do Joslin Diabetes Center, com o apoio da JDRF, completaram um estudo com 158 indivíduos que conviveram com DM1, por 50 ou mais anos, fazendo exames oftalmológicos no Joslin por muitos anos, em um programa de acompanhamento e concluíram que uma grande proporção desse grupo único desenvolveu pouca ou nenhuma doença ocular ao longo do tempo. O estudo se concentra no grupo de pacientes conhecido como "Medalhistas 50 Anos" e foi patrocinado pelo JDRF em seus esforços para melhorar a vida dos indivíduos com DM1, reduzindo ou eliminando o impacto das complicações decorrentes. Esses resultados, que os pesquisadores esperam que leve a um meio de prevenir ou retardar a progressão da doença, foram apresentados durante as 72nd Scientific Sessions® da American Diabetes Association (ADA), na Filadélfia.

A retinopatia diabética (RD) é um conjunto de anormalidades visuais, todas relacionadas com os danos aos vasos sanguíneos dos olhos, causados pelos altos níveis de glicose no sangue. É a mais comum e uma das mais sérias complicações do diabetes, afetando cerca de 90% dos indivíduos que têm DM1 por, pelo menos, 20 anos. Embora existam algumas opções de tratamento para os indivíduos com as formas mais avançadas da doença, a RD permanece uma causa importante da perda de visão entre adultos, ainda em idade útil, nos EUA e em outros países desenvolvidos. Pelo fato de que, aproximadamente, 40% dos Medalhistas permanecem, relativamente, livres de tal complicação, fez com que os pesquisadores desse estudo tenham considerado se esses Medalhistas desenvolveram RD e, depois, experimentaram regressão da doença ou, simplesmente, não houve progressão ou ainda se eles nunca desenvolveram RD.

"O esforço do Joslin, de caracterizar a retinopatia diabética, é um importante começo para a prevenção e tratamento dessa complicação do DM1", comenta Helen Nickerson, gerente de programa científico da JDRF, que está supervisionando o estudo das complicações. "Entender as razões pelas quais esses Medalhistas permaneceram relativamente não afetados por uma complicação tão comum, nos leva a concluir que podem existir fatores de proteção biológicos e genéticos que poderiam ser utilizados para beneficiar outros pacientes com Diabetes Tipo 1."

"Os resultados de nossa observação, desse grupo de pacientes, nós leva a alguns achados muito interessantes," conta a Dra. Jennifer Sun, co-investigadora do estudo no Joslin. "Nos Medalhistas que não desenvolveram RD avançada, não foram vistas evidências substanciais que indicassem regressão da RD, mas a progressão da retinopatia parece desacelerar depois de cerca de quatro anos, em comparação com os que realmente desenvolveram RD avançada. Ainda, depois de quase duas décadas, o processo de deterioração RD, essencialmente, parece estancar. É essa parada da progressão da doença que nós vamos estudar, na medida em que avançamos para identificar os fatores que resultam nessa proteção contra as complicações tardias, nos Medalhistas 50 Anos."

O programa Medalhista foi, inicialmente, concebido pelo Dr. Eliot P. Joslin, como um incentivo para os que ainda viviam com o DM1 depois de 25 anos, recompensando-os por seu comprometimento com as técnicas de bom gerenciamento do Diabetes. Em razão dos avanços nas terapias de tratamento, com o apoio de organizações como a JDRF e o Joslin Diabetes Center, hoje o programa Medalhista reconhece os indivíduos que conviveram com o DM1 por 50 ou até 75 anos. Para ser selecionado como um Medalhista 50 Anos, como os pacientes envolvidos nesse estudo, uma pessoa precisa ter, documentado, ter convivido com o Diabetes Tipo 1 por, pelo menos, 50 anos. ■

A Insulina de Longa Duração, Degludec, Reduz as Taxas de Hipoglicemia Noturna em Pacientes DM2 versus Insulina Glargina

Fonte: *Congresso ADA 2012*

A insulina de longa duração Degludec, uma insulina sob investigação que está sendo desenvolvida pela Novo Nordisk, reduziu, significativamente a taxa de hipoglicemia noturna, em adultos com DM2, enquanto também alcança uma melhora equivalente em termos de controle glicêmico, se comparada com a insulina glargina, ao longo de 52 semanas. Esse estudo de fase 3a foi apresentado durante as 72nd Scientific Sessions® da American Diabetes Association (ADA).(1)

O estudo também descobriu que a insulina degludec apresentou taxas significativamente mais baixas de hipoglicemia severa, se comparado com a insulina glargina. (1)

"A hipoglicemia noturna é um desafio particular para as pessoas que convivem com o diabetes - já que esses episódios são, frequentemente, imprevisíveis e difíceis de ser detectados", explica o Dr. Bernard Zinman, autor líder e diretor do centro de diabetes no Hospital Mount Sinai e professor de medicina na Universidade de Toronto: "Esse estudo demonstrou que o tratamento com a insulina degludec, reduziu significativamente a taxa de hipoglicemia noturna."

Esse ensaio aleatório, aberto, de não inferioridade, treat-to-target, comparou a eficácia e segurança da insulina degludec e da insulina glargina. As duas insulinas foram administradas em dose única diária, em 1.030 adultos com DM2 que ainda não tinham sido tratados com insulina e que eram inadequadamente controlados com medicamentos antidiabéticos orais.

Os Achados do Estudo Incluem:

- As taxas de hipoglicemia noturna* foram, significativamente, mais baixas, em 36%, com a insulina degludec, se comparada com a insulina glargina (0,25 versus 0,39 episódios por paciente, por ano, (p=0,04)).
- As taxas confirmadas de eventos hipoglicêmicos, no geral, foram de 1,52 versus 1,85 episódios por paciente, por ano, para a insulina degludec e insulina glargina, respectivamente (p=0,11).
- A hipoglicemia severa, em geral, foi infrequente nas duas populações de tratamento, mas foi significativamente menor com a insulina degludec, se comparada com a insulina glargina (0,003 versus 0,023 episódios/paciente-ano (p=0,02).
- Em um ano, esse ensaio de não inferioridade, treat-to-target demonstrou reduções HbA1c comparáveis com a insulina degludec versus insulina glargina (-1,06% versus -1,19%)**
- As reduções da glicose plasmática em jejum (FPG) foram significativamente menores com a insulina degludec, se comparada com a insulina glargina (-67,7 versus -59,5 mg/dl, diferença de tratamento estimada (EDT) -7,7 g/dl, p=0,005).

Os eventos adversos mais comuns, de mais de 5%, foram bronquite, gastroenterite, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, dor de cabeça, diarréia, vômito, dor nas costas e tosse.

*Classificado como glicose sanguínea baixa entre 00.01 - 05.59h inclusive.

** Não-inferioridade de mudança HbA1c estatisticamente confirmada nos dois estudos. Esse estudo foi um estudo "treat-to-target", significando que as doses de insulina de cada paciente foram ajustadas, sistematicamente, para permitir a obtenção da meta de nível de glicose em jejum. Como resultado, os pacientes puderam obter melhorias comparáveis de controle glicêmico, permitindo que os pesquisadores

possam determinar com precisão as diferenças nas taxas de hipoglicemia. A HbA1c é o cálculo usado para mensurar os níveis de glicose sanguínea durante um determinado período de tempo.

Sobre a Insulina Degludec

A insulina degludec é um análogo de insulina de ultra longa duração descoberta e desenvolvida pela Novo Nordisk. A insulina degludec oferece uma absorção peculiarmente lenta que oferece um perfil de ação plano e estável. A insulina degludec foi estudada em um programa ensaio clínico, de grande-escala, o BEGIN™, que examinou seu impacto sobre o controle glicêmico, hipoglicemia e a possibilidade de ajustar os horários de administração, com flexibilidade, para que a administração da insulina possa se adequar às necessidades do paciente. A insulina degludec foi submetida, para administração única diária, à European Medicines Agency (EMA) e US Food and Drug Administration (FDA), em setembro de 2011, para a apropriada revisão regulatória. Ainda, a insulina degludec já foi submetida para aprovação regulatória no Japão, Canadá, Suíça e em diversos outros países. ■

Referências

Zinman, B, et al. The Effect of Insulin Degludec on Glycemic Control and Nocturnal Hypoglycemia Compared with Insulin Glargine: A 1-year Randomized Trial in Insulin-naïve People with Type 2 Diabetes. Poster (1047-P) presented at the 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association, 9 June 2012. (NN1250-3579).

Heise T, et al. Insulin Degludec 200 U/ml is Ultra-Long Acting and has a Flat and Stable Glucose-Lowering Effect, Oral presentation (349-OR) presented at the 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association, 11 June 2012. (NN1250-1987).

Russell-Jones D, et al. Altering the Time of Day of Once-daily Dosing of Insulin Degludec Achieves Similar Glycemic Control and Safety Compared to Dosing the Same Time of Day in People with Type 1 Diabetes. Oral presentation (348-OR) presented at the 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association, 11 June 2012. (NN1250-3770b).

Ratner R, et al. Prospectively Planned Meta-Analysis comparing Hypoglycemia Rates of Insulin Degludec with those of Insulin Glargine. Poster (387-P) presented at the 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association, 10 June 2012.

Estatina: Risco de Hiperglicemia e Diabetes

Fonte: *Drug Safety Update - www.mhra.gov.uk*

O uso de estatinas pode estar associado ao nível de hiperglicemia em alguns pacientes, que necessitam cuidados formais para com o diabetes. O risco parece ser, principalmente, para pacientes que já apresentam risco aumentado de desenvolvimento de diabetes. Porém, os benefícios gerais das estatinas são maiores que quaisquer riscos, incluindo o risco de desenvolvimento de diabetes ou os relacionados com o diabetes pré-existente.

As estatinas são uma das classes de medicamentos mais prescritas na Europa - usada para controle lipídico e profilaxia cardiovascular - e sua prescrição está em contínuo crescimento.

Entre 2002 e 2008, no Reino Unido, a prevalência do uso de estatina dobrou para os indivíduos com mais de 40 anos e quadruplicou para indivíduos com mais de 80 anos.

Em 2010, um ensaio clínico e uma meta-análise relataram que a terapia com estatina, no geral, foi associada com um ligeiro aumento no risco de novos casos de diabetes (NOD).[1]

Embora o risco seja pequeno (odds ratio 1,09 [95% CI 1,02–1,17]), considerando o período de prescrição, mesmo um pequeno aumento no risco de NOD poderia, potencialmente, resultar em um nível significativo de casos adicionais de diabetes por ano.

O tratamento de 255 (95% CI 150–852) pacientes com estatinas, por 4 anos, resultou em um caso extra de diabetes. Porém, as evidências sugerem que o risco depende, notadamente, de fatores de risco individuais.

A comparação dos estudos, em toda a classe de estatinas, é limitada por inúmeros fatores, incluindo diferenças entre as populações de pacientes, duração do estudo e dose usada de estatina. Ainda, o endpoint usado para o diagnóstico do diabetes variou em termos de frequência e tempo de análise e se foram mensurados a glicose sanguínea em jejum ou, mais raramente, os níveis de HbA1c. É importante mencionar um estudo recente [2] da associação entre a atorvastatina e NOD que sugere que a estratificação dos pacientes, por fatores de risco, pode oferecer diferentes conclusões, das já feitas, quando foi considerada a população de pacientes como um todo.

Existem evidências suficientes que dão suporte para a associação entre o uso de estatina e NOD. Porém, o risco parece ser visto, principalmente, em pacientes já com risco aumentado para o desenvolvimento do diabetes. Uma glicemia em jejum aumentada, na linha de base, é um fator chave para determinar esse risco aumentado e pode ser suficiente para identificar os indivíduos em risco. Outros fatores de risco incluem:

- Histórico de hipertensão
- Taxa aumentada de triglicérides
- Índice de massa corporal aumentado na linha de base

Os dados são limitados para sustentar um risco aumentado de diabetes com terapia intensiva em altas doses com atorvastatina ou sinvastatina. [3] Dado ao importante efeito das características do paciente, para o risco de diabetes e a variabilidade dos estudos disponíveis, não existem atualmente dados suficientes para excluir qualquer estatina da possibilidade de exacerbar o risco de NOD em um indivíduo susceptível.

Mesmo com risco aumentado de NOD em indivíduos susceptíveis, os estudos mostram claramente um benefício das estatinas para reduzir os riscos de importantes eventos cardiovasculares. 3 [4] [5] Os benefícios gerais das estatinas excedem, em muito, quaisquer riscos, incluindo os indivíduos sob risco de diabetes e os que já têm diabetes na linha de base. Porém, os passos que precisam ser tomados para descobrir quais pacientes estão sob risco, para identificar o começo de NOD e para administrar a condição apropriadamente ainda precisam ser estabelecidos. Os pacientes, sob risco, deverão ser monitorados, clinicamente e bioquimicamente, de acordo com orientações nacionais.

Conselhos para os Profissionais de Saúde:

- Não existem evidências suficientes para dar suporte à associação entre a estatina e o NOD;
- O risco parece ser, principalmente, de pacientes já com risco aumentado de desenvolvimento do diabetes;
- Glicemia em jejum aumentada, na linha de base, é um fator de risco chave. Outros fatores de risco incluem: histórico de hipertensão; níveis de triglicérides aumentados; e índice de massa corporal aumentado na linha de base;
- Os pacientes, sob risco, devem ser monitorados, clinicamente e bioquimicamente, de acordo com orientações nacionais;
- O nível de risco de NOD pode variar entre as estatinas. Porém, não existem evidências suficientes que confirmem ou excluam o risco aumentado para qualquer medicamento da classe das estatinas;
- A redução do risco cardiovascular, com a terapia de estatina, supera o risco do diabetes, portanto, esse risco não é razão suficiente pra suspender o tratamento com a estatina. ■

Referências

1 Sattar N, et al. Lancet 2010; 375: 735–42.
2 Waters DD, et al. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 1535-45 3 Preiss D, et al. JAMA 2011; 305: 2556 4.
4 The Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Lancet 2005; 366: 1267-78. 5 The Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Lancet 2008; 371: 117–25.

Diabetes Mellitus e Risco de Câncer Gástrico: uma Revisão Sistemática e Meta-Análise de Estudos Observacionais

Fonte: *http://journals.lww.com*

Autores: Ge, Zhenming; Ben Qiwen; Qian, Junbo; Wang, Yamin; Li, Yuming

Objetivo

Evidências crescentes sugerem que um histórico de diabetes pode estar envolvido no desenvolvimento de diversos tipos de câncer. Porém, a associação do diabetes e o risco de câncer gástrico (GC) permanece incerto.

Métodos

Nós identificamos estudos, por uma busca de literatura do MEDLINE (a partir de 1° de janeiro de 1994) e EMBASE (de 1° de janeiro de 1974 a 31 de maio de 2011) e por pesquisa de listas de referência de artigos pertinentes. Todos os dados foram extraídos, de maneira independente, por dois investigadores, usando uma ferramenta de abstração de dados padronizada. Foram calculados os summary relative risks (SRRs) com intervalos de confiança de 95% (CIs) com um modelo de efeitos aleatório. A heterogeneidade entre estudos foi avaliada, usando as estatísticas Cochran Q e I2.

Resultados

Um total de 21 estudos (quatro estudos controle--caso, 17 estudos de grupo) foram incluídos nessa meta-análise. A análise desses 21 estudos concluiu que, se comparados com indivíduos não diabéticos, os diabéticos apresentaram um risco de GC similar (SRRs, 1,09; 95%CI; 0,98-1,22). Não foram vistas evi-

dências fortes de heterogeneidade entre esses estudos (P<0,001, I2=81,2%). Uma análise subgrupo concluiu que mulheres diabéticas apresentavam um risco 18% aumentado de GC (SRRs, 1,18; 95% CI; 1,01-1,29) e isso não foi visto entre homens diabéticos. Não foi encontrado qualquer viés público significativo nesse estudo.

Conclusão

Os achados dessa revisão sistemática indicam que comparadas com indivíduos não diabéticos, as mulheres diabéticas têm um risco aumentado de 18% para o desenvolvimento de GC. Porém, os homens diabéticos não apresentam o mesmo risco de GC. ■

A GSK Anuncia Novos Dados, da Semana 52, de um Estudo Fase III Sobre a Administração de Albiglutide Semanal em Diabetes Tipo 2

Dados detalhados, da semana 53 e 32, dos dois primeiros estudos Fase III do agonista do receptor de GLP-1 sob investigação, administrado uma vez na semana, apresentados na ADA

Fonte: Congresso ADA 2012.

Foram apresentados achados detalhados de um estudo Fase III, comparando um agonista do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), o albiglutide e uma insulina prandial (Lispro), na American Diabetes Association Meeting (ADA), na Filadélfia, EUA, demonstrado que os efeitos do albiglutide perduraram pelas 52 semanas.

O Harmony 6 é um estudo multicêntrico, aberto, aleatório, de 52 semanas, com pacientes com Diabetes Tipo 2, que eram inadequadamente controlados com insulina de ação intermediária ou de longa ação. O albiglutide (30 mg com titulação opcional para 50 mg) foi comparado com o Lispro, cada um administrado em combinação com insulina glargina de longa duração. Como previamente revelado, na semana 26, o albiglutide mostrou reduções clinicamente e estatisticamente significativas em HbA1c desde a linha de base e não inferioridade versus Lispro (redução de 0,82% versus 0,66%; p<0,0001 para não inferioridade) que satisfez o endpoint primário de não-inferioridade. O efeito na HbA1c foi mantido durante a continuação do tratamento até a semana 52 (redução da linha de base de 1,01% versus 0,85%; p=NS). Ainda, a proporção de pacientes que obtiveram nível-meta HbA1c, clinicamente significativo (meta ADA de <7,0%), na semana 52, foi de 45% no braço albiglutide, comparado com 30% (p=NS para diferença de tratamento) no braço Lispro.

Os dados apresentados hoje também mostram mudanças de peso da linha de base, observado na semana 26, para paciente no braço albiglutide (perda de -0,73kg) versus braço Lispro (ganho +0,81 kg) que foram sustentadas até a semana 52 (-0,96 kg versus +1,66 KG; p<0,0001 para diferença entre tratamentos). A glicose plasmática em jejum (FPG) diminuiu, desde a linha de base, nos dois braços de estudo, por todo o período de 52 semanas (-27 mg/dL no braço albiglutide, comparado com -16 mg/dL no braço Lispro; p=0,0281 para diferença entre tratamentos).

Os eventos adversos foram mais presentes no braço albiglutide, se comparado com o braço Lispro, durante as 52 semanas de tratamento, sendo o mais comum náusea (13% versus 2%), diarréia (14% versus 6%) e reações no local da injeção (10% versus 5%). Não foram relatados eventos hipoglicêmicos severos no grupo albiglutide (1% para Lispro) e casos mais brandos de hipoglicemia (≤ 70 mg/dL) foram vistos com maior frequência no braço Lispro, se comparado com o braço Albiglutide (39% versus 23%).

Harmony 7

O Harmony 7 um estudo head-to-head, de 32 semanas, comparando o albiglutide (50 mg) à dose diária de liraglutide (1,8 mg), apresentou seus resultados durante a reunião da ADA. Como previamente publicado, o albiglutide demonstrou uma redução estatisticamente significativa, em HbA1c, da linha de base (-0,78%; p<0,0001), mas não satisfez o endpoint primário pré-estabelecido de não inferioridade para o liraglutide (-0,99%; 95% CI: 0,08-0,34%;p=NS). A proporção de pacientes que atingiram o nível-meta HbA1c clinicamente significativo de <7,0%, na semana 32, foi maior no braço liraglutide (52%), se comparado com o braço albiglutide (42%;p=0,0023 para diferença entre tratamentos).

Ocorreu perda de peso, da linha de base, tanto para albiglutide como para liraglutide, porém, a diferença maior foi vista no braço liraglutide (-2,2 kg) versus braço albiglutide (-0,64 kg). A mudança FPG, da linha de base, na semana 32, foi de -22 mg/dL para albiglutide e de -30 mg/dL para liraglutide (p=0,0050 para diferença entre tratamentos).

No geral, os eventos adversos ocorreram com taxas similares para os dois braços do estudo, mas os eventos gastrintestinais (GI) foram mais frequentemente no braço liraglutide, se comparado com o braço albiglutide; náusea (29% versus 10%) e diarréia (14% versus 15%) foram os eventos adversos GI mais comuns. No grupo de tratamento com albiglutide, a incidência de eventos GI foi, no geral, estável desde a semana 1 e por todo o período do estudo, sem efeito aparente na up-titulação na semana 6.

As reações nos locais das injeções, geralmente de intensidade branda, ocorreram com maior frequência no braço albiglutide (13%) versus braço liraglutide (5%). Não ocorreram eventos hipoglicêmicos graves e eventos brandos de hipoglicemia foram vistos com mais frequência no grupo liraglutide, se comparado com o grupo albiglutide (17% versus 13%).

O Dr. Rickey Reinhardt, Médico Líder, no Programa de Desenvolvimento de Albiglutide, GSK, comentou: "Esses são os dois primeiros, de oito ensaios clínicos de Fase III para albiglutide apresentados e vão contribuir para nossas avaliação de riscos versus benefícios de uma dose semanal de albiglutide e seu papel como um potencial tratamento para pacientes com diabetes Tipo 2. O diabetes é uma questão de saúde pública importante em todo o mundo e a GSK está totalmente comprometida com o desenvolvimento de opções de tratamento para milhões de pessoas que convivem com essa condição."

Foram apresentados também, na reunião, dados de um estudo Fase IIb, de 16 semanas, que investigou o albiglutide em pacientes japoneses com DM2.

Sobre o Programa Harmony Fase III

O programa de desenvolvimento clínico, Fase III, para o albiglutide engloba oito estudos individuais e envolve, aproximadamente, 5.000 pacientes, conhecidos como de Harmony 1 até Harmony 8. O programa está investigando a eficácia, tolerabilidade e segurança, incluindo segurança cardiovascular, do albiglutide, como monoterapia e terapia add-on (de combinação), em pacientes com diabetes Tipo 2. O endpoint de eficácia primário para todos os estudos é a mudança, desde a linha de base, em HbA1c, comparada com placebo e/ou comparadores ativos. A maioria dos estudos incluirá comparadores ativos, incluindo uma sulfoniluréia, uma tiazolidinediona (TZD), uma insulina e um inibidor dipeptidil-peptidase 4 (DPP-4).

Os estudos Harmony 6 & 7 são os primeiros estudos que foram completados e os dados relacionados com esses ensaios foram, pela primeira vez, publicados pela GSK em 16 de novembro de 2011 (Harmony 7) e 3 de abril de 2012 (Harmony 6). A GSK tinha, previamente, anunciado que também foram recebidas leituras de 2 anos, de cinco dos estudos Fase III em andamento (do Harmony 1 ao Harmony 6) e que esses dados estavam bastante alinhados com os resultados dos dois estudos já completados. Como esses cinco estudos não serão completados até o começo de 2013, esses dados devem permanecer como informações confidenciais para proteger a integridade dos estudos cegos em andamento e para satisfazer nosso acordo com as entidades reguladoras. Os dados desses 2 anos de estudo apóiam a progressão e serão usados para os arquivos regulatórios. O Harmony 8 deverá apresentar um relatório no final de 2012.

Sobre o Albiglutide

O Albiglutide é uma forma, sob investigação, biológica, injetável, de GLP-1 humano. Ainda não foi aprovado como tratamento para o diabetes tipo 2 ou para qualquer outra indicação, em nenhum lugar no mundo. O GLP-1 é um peptídeo que age em todo o corpo e ajuda a manter os níveis normais de glicose sanguínea e a controlar o apetite. Normalmente, os níveis de GLP-1 aumentam durante uma refeição, para ajudar o corpo a usar e controlar a elevação dos níveis de glicose sanguínea. Porém, o GLP-1 é rapidamente degradado, resultando em uma curta duração da ação. Em pessoas com DM2, a secreção de GLP-1, em resposta a uma refeição, é reduzida. O albiglutide é um medicamento, ainda sob investigação, que funde o GLP-1 humano com a albumina humana. Foi concebido para prolongar a ação do GLP e tem potencial para permitir injeções semanais.

A GSK está desenvolvendo o albiglutide como uma injeção, dose única, semanal, usando uma agulha de calibre fino, para reconstituição e posterior administração subcutânea, feita pelo paciente. ■

Accu-Chek® Combo

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

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

Nos primeiros anos de vida: segurança

0 a 6 anos de idade

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

Na infância: flexibilidade e suporte

6 a 12 anos de idade

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

Na adolescência e na idade adulta: independência

12 a 18 anos e adultos

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

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

1. McDaniel A, Onuche D, Jarzab K, and Wagner R (2009) Differences in management of post-prandial hyperglycemia by automated bolus calculators is due to distinct insulin on board algorigthms. 2nd International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, A2374.
2. Segal (2008) When seeds of wisdom fall on infertile ground. ISPAD. Durban (South Africa) Friday, August 15th.

ACCU-CHEK e COMBO são marcas registradas Roche.

Reg. ANVISA: 10287410883, 10287410884, 10287410420, 10287410551, 10287410617, 10287410242

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

ACCU-CHEK®

Pâncreas Artificial é Nova Promessa Tecnológica para Tratar Diabetes Tipo 1

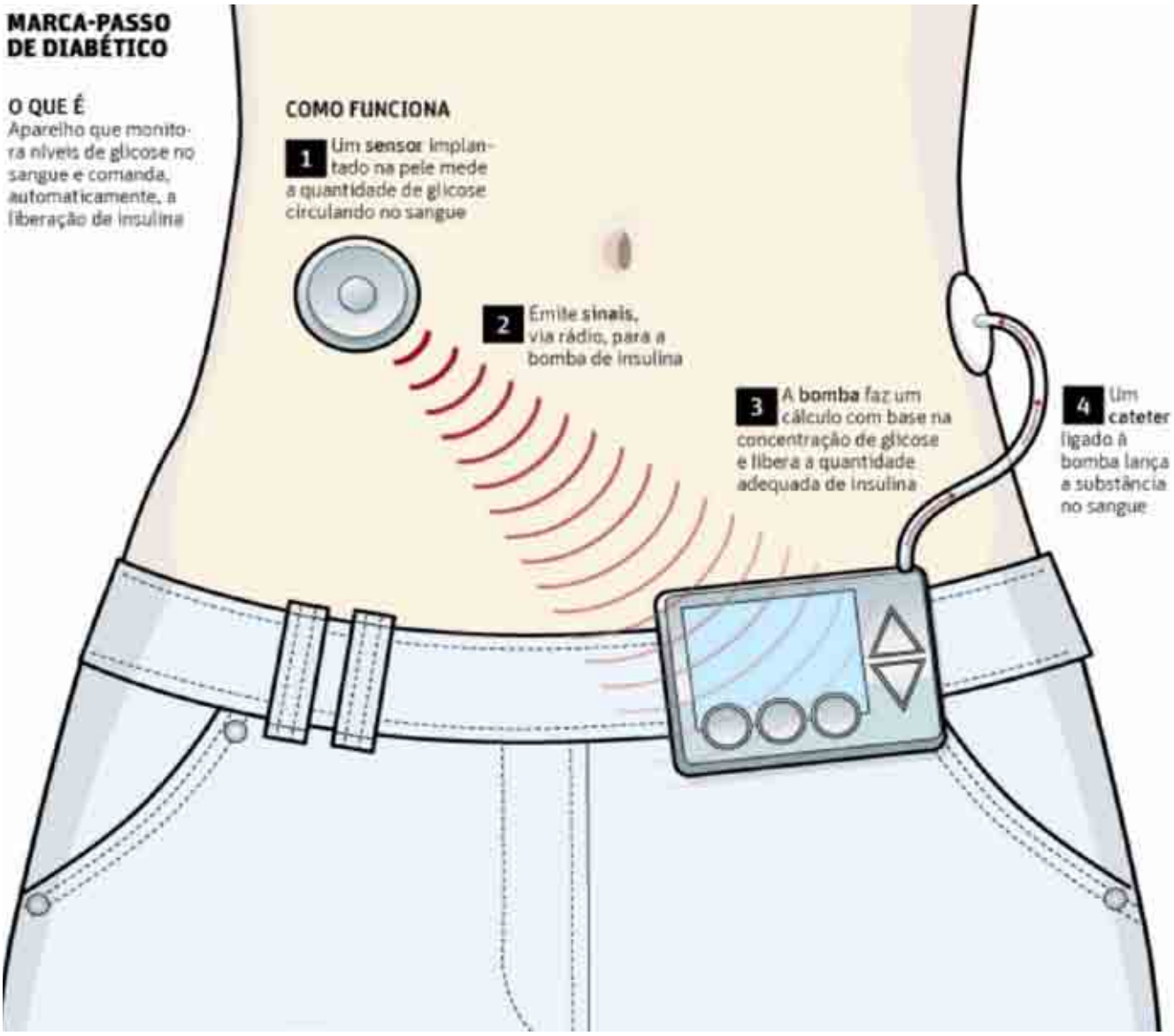
Saúde. Sensor colocado sob a pele e ligado a uma bomba, monitora os níveis de glicemia no sangue e libera insulina automaticamente, sem a intervenção dos pacientes; isso os poupa de terem de se lembrar de fazer várias aplicações diárias e de calcular as quantidades

Um pâncreas artificial, que calcula o índice de glicose no sangue e libera insulina automaticamente sem a intervenção do paciente, é a mais nova promessa tecnológica para o tratamento de diabetes tipo 1. Estima-se que 10% dos pacientes com diabetes tenham o tipo1.

Como nesses pacientes, os níveis de açúcar no sangue ficam aumentados eles precisam aplicar várias injeções de insulina diariamente para normalizá-los.

Por isso, o desenvolvimento de um pâncreas artificial, que assuma essas funções sem a intervenção do paciente, é uma das principais buscas de pesquisadores do mundo todo há mais de 15 anos.

O projeto Dream (sigla de Consórcio para o pâncreas artificial sem fio, em tradução livre) é um dos experimentos nessa área.



Trata-se de uma pesquisa internacional, liderada pelo pesquisador israelense Moshe Phillip, cujos resultados foram apresentados no Brasil no início de setembro, durante o "Tratamentos&Tecnologias Avançadas para o Diabetes" – um evento no Rio dedicado às novidades.

Sob a pele. O grupo de Phillip desenvolveu um sistema chamado MD Logic. Trata-se de um sensor de glicose subcutâneo, que monitora os níveis de glicemia associados à bomba de insulina.

Ambos são conectados por programas que informam e estipulam a quantidade de insulina a ser liberada para manter a glicemia dentro dos parâmetros normais. Tudo isso sem que o paciente tenha de realizar testes de ponta de dedo e calcular a quantidade de insulina a ser aplicada.

Os pesquisadores avaliaram o funcionamento do pâncreas artificial em 18 crianças entre 12 e 15 anos, durante um acampamento de três dias. Foi a primeira vez que um aparelho do tipo foi testado em um ambiente real, fora do hospital. Um estudo anterior de outro grupo, usando um sistema semelhante, foi feito com 24 pacientes hospitalizados. ■

Fonte: O Estado de S. Paulo, Caderno Vida, Agosto de 2012.

Cresce Uso de Drogas para Epilepsia e Diabetes no Tratamento da Obesidade

Saúde. Com a proibição dos derivados da anfetamina pela ANVISA, em outubro do ano passado, e poucas opções oficiais disponíveis no mercado brasileiro, médicos estão prescrevendo quatro remédios indicados para outras doenças para pacientes que querem emagrecer

Menos de um ano após a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ter proibido a venda de remédios derivados da anfetamina para tratar obesidade, o consumo offlabel (indicação fora da bula) de drogas para epilepsia, depressão e diabetes disparou o País.

Esses medicamentos (topiramato, liraglutida, bupropiona e metformina) não foram aprovados para o tratamento da obesidade, mas também fazem perder peso. Por isso, têm sido indicados para quem não consegue emagrecer tomando sibutramina ou orlistate, as duas opções oficiais restantes.

Mas esses remédios ainda não foram amplamente testados para o tratamento da obesidade. Apesar de existirem estudos em andamento, ainda não é possível afirmar que são totalmente seguros e eficazes para esses casos.

Levantamento do Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos do Estado de São Paulo (Sindusfarma) feito a pedido do **Estado** mostra que a venda dessas quatro drogas (em unidades de caixas) aumentou acima do crescimento do mercado - o que mostra que a falta de opção de remédios para emagrecer têm feito médicos as prescreverem.

O consumo do anticonvulsivante topiramato, por exemplo, cresceu 64% no primeiro semestre deste ano em comparação com o mesmo período de 2010, antes de a Anvisa proibir três dos medicamentos usados para emagrecer (anfepramona, femproporex e mazindol). Entre os principais efeitos colaterais do topiramato estão lentidão cognitiva, diminuição do raciocínio, esquecimento de palavras em um discurso e malformação fetal (risco de lábio leporino).

A liraglutida - indicada para tratar diabetes e vendida com o nome de Victoza - chegou ao mercado em maio do ano passado e teve um crescimento explosivo nas vendas em setembro, mês em que uma reportagem em uma revista a apontou como droga "milagrosa" na perda de peso.

Em maio do ano passado, foram vendidas 1.270 caixas da liraglutida. Em setembro foram 35.402 caixas e em dezembro, 58.765, sendo que cada uma custa, em média, R$ 350.

Antidepressivo. O consumo do antidepressivo bupropiona cresceu 54,6% nos seis primeiros meses de 2012 em relação ao mesmo período de 2010. Já a metformina, indicada para diabetes, teve o aumento mais expressivo (100%), mas passou a ser fornecida de graça no Farmácia Popular - o que pode explicar o aumento.

"Esse é um fato absolutamente esperado. A Anvisa retirou três bons medicamentos do mercado. Com pouca opção, é natural que as pessoas tentem tratamentos não indicados nas bulas", afirma Walmir Coutinho, presidente da Associação Internacional para Estudo da Obesidade. Segundo ele, um terço dos pacientes não responde bem à sibutramina e muitos não se adaptam ao orlistate.

O professor Mário Saad, do Laboratório de Pesquisa em Resistência à Insulina da Unicamp, estudou o mecanismo de ação do topiramato em ratos e descobriu que ele diminui a ingestão de alimentos e aumenta o gasto energético, mesmo sem exercício. "Não podemos fechar os olhos para uma doença crônica como a obesidade. Precisamos dar uma resposta à população que ficou desassistida."

O problema, explica Coutinho, é que muitos médicos prescrevem essas drogas para pacientes que precisam perder três ou quatro quilos. "Isso é inaceitável. São remédios não aprovados para tratar obesidade e, nesses casos, os riscos são muito maiores do que os benefícios."

Fonte: Folha de S. Paulo, Caderno Saúde + Ciência.

Gordos em Forma

Novas pesquisas sugerem que condicionamento físico é mais importante do que os números na balança na hora de prever risco de doenças

Dois estudos recém publicados questionam o conceito já cristalizado de que gordura extra é sempre sinal de maior risco para a saúde.

O fenômeno é chamado pelos pesquisadores de paradoxo da obesidade: em certos casos, os quilos além da conta não indicam perigo e podem até ser protetores.

A primeira pesquisa analisou dados de 43 mil americanos divididos em grupos conforme o nível de obesidade e os resultados em testes de colesterol, pressão arterial e condicionamento físico.

Após um acompanhamento de cerca de 14 anos, os médicos, liderados por Francisco Ortega, da Universidade de Granada (Espanha), perceberam que os obesos considerados saudáveis após os exames tiveram um risco 38% menor do que os não saudáveis de morrer por qualquer causa. A redução de morte por problema cardíaco ou câncer foi de 30% a 50%.

O desempenho desses gordos "em forma" ao longo do tempo foi similar ao dos magros saudáveis, segundo o estudo, publicado hoje no "European Heart Journal".

Outro trabalho, na mesma edição da revista especializada, analisou, por três anos, a mortalidade de 64 mil suecos com problemas cardíacos (como angina e infarto) submetidos a um exame de imagem para determinar a saúde de suas artérias coronárias.

Os pacientes foram subdivididos de acordo com seu IMC (índice de massa corporal, calculado dividindo o peso em quilos pela altura ao quadrado, em metros).

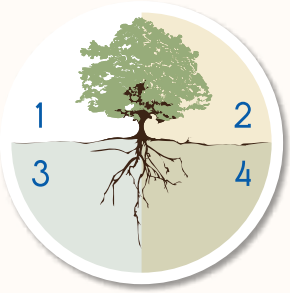
O gráfico de mortalidade ficou em forma de "U": quem estava nos extremos (muito magros ou obesos mórbidos) tinha risco mais alto de morrer do que paciente intermediários, com sobrepeso ou obesidade moderada. ■

Fonte: Folha de S. Paulo, Caderno Saúde + Ciência, Setembro de 2012

Thioctacid® HR

ácido tióctico

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



APRESENTAÇÃO:
caixa com 30 comprimidos revestidos de 600mg.

POSOLOGIA:
1 comprimido ao dia.

INDICAÇÃO:
tratamento dos sintomas da polineuropatia diabética periférica.

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

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

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

Material destinado exclusivamente à classe médica. Fevereiro/2012.

A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

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

Merck Serono

Merck Serono é uma divisão da Merck

MERCK

HORMÔNIOS

Eles Comandam Tudo, do Humor ao Emagrecimento

Por acelerar o metabolismo, a irisina vem sendo chamada de ginástica em gotas". Ela é o mais novo achado da intricada e fascinante rede hormonal que rege nosso corpo e nossa mente.

Confirmado o efeito da irisina em humanos, o hormônio levaria a uma perda de **4 quilos em seis meses***

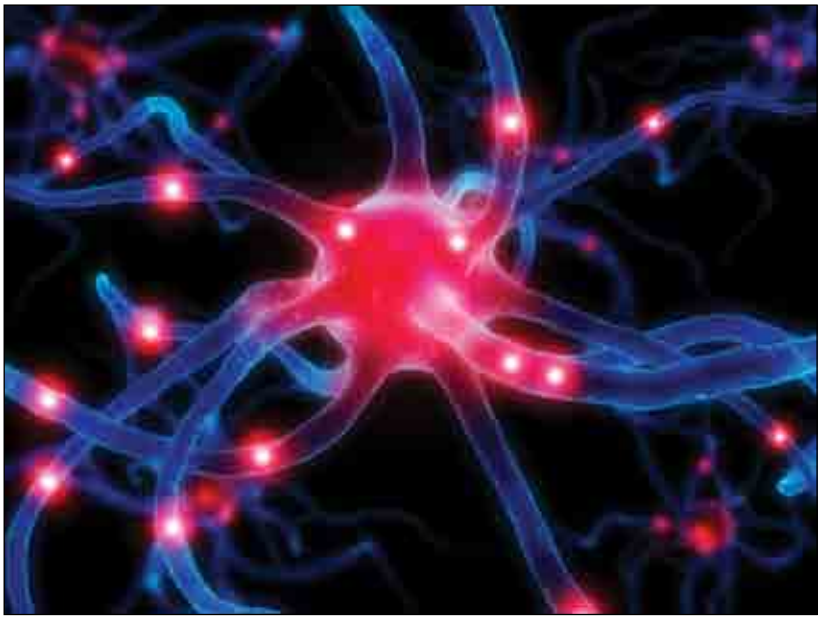
* Na pesquisa da Universidade de Havard, os ratos perderam 2% do peso corporal, em dez dias

"A existência humana é definida por um mar interior." Com essa certeza, o médico francês Claude Bernard (1813-1878), considerado o pai da fisiologia, entrou para a história da medicina. O "mar interior" foi metáfora usada para sintetizar o último (e maior) achado: o de que o organismo é controlado por "fluidos que circulam pelo corpo". Até então, acreditava-se que as células trabalhavam em circuitos fechados, sem comunicação entre elas. A mudança de paradigma aconteceu em 1948, a partir de experimentos com cachorros. Ao analisar as estranhas dos animais, Bernard percebeu que as substancias produzidas no pâncreas e no fígado poderiam ser encontradas também em órgãos distantes, como os intestinos. Foi dado ali, em um laboratório do Collège de France, em Paris, o primeiro passo para a descoberta dos intricados mecanismos reguladores do mar interior que determinam a existência humana — os hormônios.

Até agora, contam-se duas centenas de hormônios e, graças a eles, nossas células são abastecidas de energia, nosso coração bate, nossas artérias pulsam, temos fome e nos saciamos, dormimos, acordamos e nos emocionamos. Tão poderosos são que, caso fossem agrupados, todos os hormônios circulantes em nosso organismo somariam apenas dez gotas. Ao longo do século XX, a compreensão sobre eles avançou extraordinariamente, mas as pesquisas estão em constante ebulição. Data apenas de um mês, por exemplo, o anúncio do detalhamento da ação da irisina, o hormônio produzido pelos músculos com ação nas células de gordura.

As descobertas sobre a irisina foram divulgadas pelas prestigiosas revistas científicas *Nature e Cell*. Os estudos conduzidos pelo médico Bruce Spiegelman, da Universidade Harvard, nos Estados Unidos, avaliaram o impacto da irisina em camundongos. Durante três semanas, as cobaias praticaram uma hora diária de atividade física sobre rodas (o equivalente a um exercício em esteira ergométrica), em ritmo de caminhada rápida. A partir do 21º dia (da décima semana no calendário humano), os animais produziram irisina em quantidade suficiente para ativar em determinadas células de gordura a termogênese, processo no qual ocorre a produção de calor. Ou seja, o que se mostra aqui é que irisina tem o poder de acelerar o metabolismo do tecido adiposto (em até cinquenta vezes) e, portanto, de fazer emagrecer.

De posse dessas informações, os pesquisadores desenvolveram em laboratório a versão sintética do hormônio. O composto foi então injetado em camundongos obesos e sedentários, alimentados à base de uma dieta hipercalórica, rica em gorduras. Ao cabo de dez dias, apesar da inatividade física e do excesso de comida gordurosa, os roedores perderam 2% do peso corporal – o que, entre homens e mulheres, equivale a uma redução de 4 quilos em seis meses. Nenhuma outra substância, seja ela hormônio, alimento ou suplemento, é capaz de aumentar nesse grau (e de forma tão rápida) a velocidade de funcio-



namento do organismo. As experiências com a irisina em humanos devem começar a partir de 2013.

Depois de ser liberada pelas fibras musculares, a irisina chega às células de gordura, onde estimula a produção da enzima UCP1. A célula sofre então alteração em sua estrutura química e, em vez de estocar a gordura, passa a queimá-la, sob a forma de calor. As células transformadas pela irisina foram chamadas de células bege, já que, no processo de termogênese, absorvem mais ferro e, por isso, escurecem. A pesquisa publicada na revista *Cell* mostrou que as células bege possuem, em relação às células adiposas normais (as brancas), uma quantidade cerca de vinte vezes superior de mitocôndrias, as pequenas usinas de energia localizada no interior dessas estruturas. Normalmente, a maioria desses miniusinas se mantém desativadas, e elas só entram em funcionamento sob a ação do hormônio – liberado pelo exercício físico. Suspenso o estímulo da ginástica, essas mitocôndrias são desativadas e a célula retoma seu comportamento original, de estocar energia na forma de gordura. Até o artigo na revista *Cell* descrever as células bege, acreditava-se que a irisina agia nas células marrons encontrando sobretudo em recém-nascidos. Nas primeiras semanas de vida, quase um terço da gordura corporal dos bebês é formada pela gordura marrom, que, sob temperaturas baixas, produzem intenso calor. Em outras palavras, as células marrons fazem o mesmo que as bege, só que sem precisar de irisina. Elas são importantes para a adaptação dos recém-nascidos à temperatura fora do útero materno.

A irisina pertence a um dos chamados circuitos hormonais paralelos. Ou seja, ela é produzida por um órgão fora do eixo hipotálamo-hipófise, da mesma forma que a insulina, sintetizada no pâncreas, e a leptina, nas células de gordura. Imagine os 200 hormônios organizados como numa orquestra. Os sistemas paralelos equivaleriam às orquestras de câmara, que, apesar de parecer funcionar de forma independente, têm de seguir o ritmo do conjunto. Nessa composição, o cargo de diretor artístico caberia ao hipotálamo, uma glândula minúscula localizada no miolo do cérebro. A regência dessa orquestra bioquímica, no entanto, seria da hipófise, glândula do tamanho de um grão de feijão encontrada na base do crânio. Descrita pela primeira vez no ano 150 pelo médico grego Claudio Galeno (129-216), a hipófise só foi definida como o maestro dos hormônios nos anos 1920, pelo endocrinologista americano Philip Edward Smith (1884-1970). Entre os vários hormônios produzidos pela hipófise, seis estão envolvidos em 70% do funcionamento da máquina humana. Essa glândula é tão vital que, caso seja tomada por um tumor, perde suas funções gradativamente e de acordo com uma hierarquia bem definida. Nela, os hormônios menos importantes para a sobrevivência deixam de ser produzidos antes. As primeiras células a entrar em falência são as produtoras do GH, o hormônio do crescimento. Na escala de prioridades, o ACTH, em caso de comprometimento da hipófise, é um dos últimos que deixam de ser fabricados. Tal composto é o precursor do cortisol, o hormônio do stress. Entre as suas funções, uma das mais importantes é manter a pressão arterial. Sem ele, o sangue deixa de circular adequadamente e, em consequência, os órgãos entram em falência. Não há vida sem cortisol. Além disso, do ponto de vista evolutivo, o hormônio tem um papel fundamental. Diante de uma ameaça iminente, é ele que nos põe em posição de alerta – para enfrentar o perigo ou fugir dele.

Chaves da vida, os hormônios têm uma complexidade de ação que fascina. Por vezes, é preciso que dois ou mais se aliem para cumprir uma mesma função. Para manter o equilíbrio hídrico do organismo, por exemplo, são necessários pelo menos quatro hormônios fabricados em locais diferentes. Um hormônio pode ainda servir para estimular a produção de outro. É o caso da grelina, Produzida pelo estômago com a função de abrir o apetite, na hipófise, ela tem a missão de ajudar na síntese de GH, o hormônio ligado ao crescimento. Um terceiro exemplo do intrigado funcionamento da teia hormonal é o fato de que, a depender da quantidade produzida, da sensibilidade do alvo atingido e do estímulo externo, um mesmo hormônio pode exercer funções completamente diferentes. É o que acontece com um dos mais intrigantes compostos produzidos pelo organismo, a oxitocina. Fabricada pelo hipotálamo e distribuída pela hipófise, ela auxilia a produção do hormônio insulina no pâncreas e participa do transporte do esperma nos testículos. É a oxitocina também a responsável pelas contrações uterinas no momento do parto e durante a relação sexual. Ela ainda está presente durante a amamentação, facilitando a liberação do leite materno. Por ser um dos poucos hormônios produzidos diretamente no cérebro, a oxitocina é uma das substâncias que mais influenciam o comportamento humano. É ela que regula a intensidade dos vínculos afetivos, a autoconfiança e a sensação de relaxamento. A testosterona é

outro hormônio curioso. Embora seja fabricada também pelo organismo feminino, ela é o hormônio masculino por excelência. Em ambos os sexos, a testosterona está envolvida na produção de ossos, massa muscular e oleosidade da pele. Ao agir no cérebro, estimula a libido. O fato de o sexo masculino produzir cerca de trinta vezes mais testosterona do que o feminino explica por que os homens são em geral mais fortes e mais peludos, têm a voz mais grossa e estão sempre pensando naquilo.

Graças aos progressos na área da biotecnologia, hoje é possível a fabricação de hormônios quimicamente idênticos aos produzidos pelo organismo. Um desafio ainda persistente: não basta que os hormônios sintéticos tenham a mesma estrutura química de seus equivalentes naturais. É preciso fazer com que eles se submetam aos comandos do organismo como os originais. Por isso é tão complicado (mas não impossível) o tratamento, por exemplo, do diabetes. Em um organismo saudável, a insulina é liberada em doses precisas, que, ao longo de um único dia, variam muitas vezes em função de diferentes circunstâncias. A indústria farmacêutica tentou contornar o problema com a criação de insulina de longa e curta duração. Mas, apesar dos acertos, esses medicamentos ainda não conseguem acompanhar totalmente o ritmo natural do organismo. Como o mar de verdade, a da metáfora de Claude Bernard é vasto, fascinante e cheio de segredos ainda por desvendar. ■

Fonte: Revista Veja, Guia Veja, Agosto de 2012.

Falta de Remédios faz Pacientes de São Paulo e Rio 'Rodarem' Farmácias

Segundo os laboratórios fabricantes e as drogarias, problema ainda é reflexo da greve da Anvisa.

Drogarias visitadas pela reportagem relatam falta de insulina, antidepressivos e drogas contra câncer

Aos 78 anos, a aposentada Ruth Lacerda passou 15 dias em busca do remédio de que precisa para controlar o diabetes. "Rodei todas as farmácias da Tijuca [zona norte do Rio] e não encontrei."

A peregrinação teve fim só dias depois, quando, quando ela encontrou uma farmácia com duas canetas de insulina --a aposentada usa uma dessas por semana.

"Comprei as duas", diz, já com outra reclamação: agora, não acha o remédio para a hipertensão. "Não tomei e minha pressão foi a 20".

O calvário foi vivido também pelo tabelião Alan José Santos Borges, 43. "Passei 20 dias na busca por insulina ultrarrápida e acabei trocando pela normal."

A **Folha** foi a 15 farmácias da Tijuca e da zona sul do Rio e constatou falta também de antidepressivos e remédios para o tratamento de câncer.

Em São Paulo, 16 farmácias foram visitadas no centro e nas regiões leste e oeste e todas tinham drogas em falta, como o hormônio da tireoide Synthroid (Abbott), o ansiolítico Frontal (Pfizer) e o Topamax (Janssen), contra epilepsia e enxaqueca.

Uma das drogarias no Rio informou que está com 40% do estoque. "Só tenho uma caixa do Zytiga 250mg, contra câncer. Normalmente tenho 12 ou 13", contou um balconista. O problema é atribuído à greve de 45 dias da Anvisa. Os servidores voltaram ao trabalho no dia 3.

As insulinas Levemir e Novomix (Novo Nordisk), usadas por Lacerda e Borges, são sintéticas e mais eficazes para pacientes cujo controle glicêmico é difícil.

Alguns pacientes suspenderam o uso e chegam até a 400 mg/dl". A taxa glicêmica normal é de até 100 mg/dl.

O psiquiatra Márcio Bernik, do HC da USP, afirma que alguns pacientes seus tiveram dificuldade em achar o antidepressivo Paxil (GSK).

"Alguns tentaram se adaptar a outros medicamentos, fizeram racionamento e vários tiveram recaída."

A lista em falta inclui ainda Zoladex (endometriose e câncer) e Selozok (hipertensão), da AstraZeneca, Piotaz (EMS) e Humulin (Eli Lilly), para diabetes, e Apraz (Mantecorp) e Heimer (Eurofarma), antidepressivos.

A Pfizer e a Abbott apontam a greve da Anvisa como causa da falta. A Novo Nordisk diz que teve problemas de importação. A AstraZeneca e a Mantecorp dizem que o fornecimento está em normalização. As demais afirmam desconhecer a falta.

OUTRO LADO

A Anvisa não confirma o desabastecimento em razão da greve. Segundo a agência, as atividades foram normalizadas, mas há um "passivo decorrente da paralisação": alguns remédios sofreram atrasos na liberação, mas não haveria falta.

Antônio Britto, presidente da Interfarma (Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa), que reúne fabricantes de 80% dos medicamentos de referência no país, diz que o desabastecimento é responsabilidade da Anvisa não só pela greve.

"A Anvisa está estrangulando o mercado. Assumiu responsabilidades que não consegue cumprir", diz Brito, afirmando que os processos de liberação de medicamentos são lentos e o pessoal é insuficiente.

Dirceu Barbano, diretor-presidente da Anvisa, contesta. "Dizer que vai faltar medicamento no Brasil por conta da Anvisa é uma afirmação falsa e perigosa, porque pode gerar um temor na sociedade de algo que não vai acontecer. Os prazos de liberação não são os que nós gostaríamos, mas estamos trabalhando para acelerá-los."

Barbano diz que não é possível abrir mão de exigências de qualidade e segurança. ■

Fonte: Folha de São Paulo, Saúde + ciência, Setembro de 2012.

Curso de Pós Graduação "Latu Senso" para Formação de Educadores de Diabetes

ANBED
ASSOCIAÇÃO NACIONAL BRASILEIRA DE EDUCADORES EM DIABETES

Matrículas Abertas em Dezembro

- Cursos de um ano - 360h/aula + 3 meses para entregar monografia
- Pela internet
- Aprovado pelo MEC
- Único a fornecer certificado de Educador em Diabetes
- Para profissionais da Saúde com nível universitário e pedagogos

Informações e Inscrições:

Telefone: 0800-010-9000

Site: http://www.unipinterativa.com.br

Veja no link "localidades" o pólo UNIP mais próximo da sua residência

Ao se matricular nele, você fará as provas presenciais e defender a monografia perante a banca examinadora

LOWÇUCAR
Drops sabor Café Zero açúcar

- **Apresentação:** Bala sem açúcar
- **Edulcorantes:** Ciclamato de Sódio e Sacarina sódica
- **Embalagens:** Potes com 32g
- **Sabor:** Café
- **Informação Nutricional:** 5 kcal/bala
- Com selo de qualidade e confiança ANAD.

FLORMEL
Doce de Abóbora com Côco Diet

- **Apresentação:** Doce cremoso
- **Edulcorantes:** Sorbitol e Sucralose
- **Embalagem:** Pote de vidro contendo 210g.
- Com selo de qualidade e confiança ANAD.

SÃO LOURENÇO
Doces de Fruta em Calda Diet

- **Apresentação:** Doce em Calda;
- **Edulcorantes:** Sorbitol e sucralose;
- **Sabores:** Abacaxi , abóbora, figo, goiaba, laranja, mamão, mamão fatiado, pêssego e ambrosia;
- **Embalagem:** Potes contendo 580g;
- Com selo de qualidade e confiança ANAD.

SÃO LOURENÇO
Geléias de Frutas Diet

- **Apresentação:** Geléia de frutas;
- **Edulcorantes:** Sorbitol e sucralose;
- **Sabores:** Morango, pêssego, figo, amora, ameixa, marmelada, uva, jabuticaba, manga, laranja, kiwi, abacaxi e goiaba;
- **Embalagem:** Potes contendo 90g e 200g;
- Com selo de qualidade e confiança ANAD.

O QUE VOCÊ VÊ QUANDO SE MEDE?

Nós vemos a sua vida, não o diabetes

ONETOUCH®

Tecnologia DoubleSure™

TECNOLOGIA ONETOUCH DOUBLESURE®:

O Sistema de medição OneTouch® através de sua tira reativa, **realiza 2 provas em uma única medição, garantindo maior confiabilidade nos resultados apresentados**.

Dois eletrodos = **2 provas**

Resultados em 5 segundos

Facilidade

As tiras reagentes podem ser utilizadas em qualquer aparelho OneTouch Ultra®.

Johnson & Johnson Medical Brasil, uma divisão de Johnson & Johnson do Brasil Indústria e Comércio de Produtos para Saúde Ltda. Rua Gerivatiba, 207 - São Paulo, SP CEP 05501-900. Responsável técnico: Nancy M. R. B. Lopes – CRF-SP nº 10.965 - Impresso em: 05/2012 - Período de distribuição: 05/2012 a 12/2013 - Sistema ONETOUCH ULTRA® - Registro ANVISA nº 10132590657. Sistema ONETOUCH ULTRAMINI® - Registro ANVISA nº 80145901138. Sistema ONETOUCH ULTRA® 2 - Registro ANVISA nº 80145900967. - Tiras reagentes ONETOUCH ULTRA® - Registro ANVISA nº 80145900869. Lancetas ONETOUCH® - Registro ANVISA 80145901073. Para mais informações sobre manuseio e cuidados quanto ao uso do produto, consulte o Manual do Usuário.

Curta nossa página: **www.facebook.com/OneTouchDiabetesBrasil**

Johnson & Johnson

MEDICAL BRASIL

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

Influência do peso, volume e densidade absoluta da placenta no peso dos recém-nascidos de gestantes portadoras de hipertensão arterial ou *Diabetes Mellitus*

Influence of weight, volume and absolute placental density on the weight of newborns of pregnant women with arterial hypertension or Diabetes Mellitus

Influencia de peso, volumen y densidad absoluta de la placenta en el peso de los recién nacidos de mujeres embarazadas con hipertensión o Diabetes Mellitus

Título abreviado: Influencia placentária no recém-nascidos de mães com hipertensão arterial ou Diabetes Mellitus

Marilza Vieira Cunha Rudge1,2*, Ulisses Del Nero1, Débora Cristina Damasceno1,2, Jusciéle Brogin Moreli1, Iracema Mattos Paranhos Calderon1,2

1 Programa de Pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP / Brasil

2 Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP / Brasil

*Correspondencia: Profa. Dra. Marilza Vieira Cunha Rudge
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp
Distrito de Rubião Júnior, s/n. CEP. 18618.000 Botucatu/ São Paulo / Brasil

E-mail: marilzarudge@ig.com.br

Resumo

Objetivo: Determinar as características físicas da placenta em gestantes com hipertensão arterial ou Diabetes mellitus e sua influência no peso do recém-nascido. **Métodos:** Os pesos e volumes placentários foram comparados utilizando o princípio de Arquimedes. Foram analisadas as densidades absolutas de 30 placentas de gestantes com hipertensão arterial crônica, gestacional ou pré-eclâmpsia; 30 de gestantes com Diabetes mellitus e 30 de gestantes sem doenças. Todas foram pareadas por renda per capita. As características físicas das placentas foram correlacionadas com os pesos dos recém-nascidos ao nascimento. **Resultados:** As gestantes diabéticas apresentaram placenta com maior densidade e alta porcentagem de recém–nascido grande para idade gestacional (GIG). As placentas de gestantes hipertensas tiveram menor peso e volume placentários e os recém-nascidos foram menores. Houve correlação entre o peso do recém-nascido e o peso e o volume da placenta nos três grupos estudados. **Conclusão:** Nas condições analisadas e com base nos resultados obtidos, podemos concluir que a hipertensão e o diabete determinaram alterações que repercutiram no desenvolvimento placentário e fetal.

Palavras-chave: placenta, hipertensão, diabete, gestação.

Abstract

Aim: To assess the physical characteristics of the placenta in women with arterial hypertension or Diabetes mellitus and their influence on newborn's weight. **Methods:** Placental weights and volumes were compared by using the principle of Archimedes. The absolute densities of 30 placentas from women with chronic arterial hypertension, gestational hypertension or preeclampsia were analyzed. Also, the placentas of 30 women with Diabetes mellitus as well as those of 30 women without diseases were examined. All of the participants were paired according to per capita income. The physical characteristics of the placentas were correlated with newborns' weights at birth. **Results:** The diabetic women showed placentas with higher density and a high percentage or newborns that were large for pregnancy age (LPA). The placentas of hypertensive women showed smaller weight and placental volume and their newborns were also smaller.

There was a correlation between newborns' weight and placental weight and volume in the three studied groups. **Conclusion:** In the analyzed conditions and based on the results obtained, it can be concluded that hypertension and diabetes lead to alterations that influence placental and fetal development.

Key words: placenta, hypertension, diabetes, pregnancy.

Resumé

Objetivo: Determinar las características físicas de la placenta en mujeres embarazadas con hipertensión o la diabetes mellitus y su influencia en el peso del recién nacido. **Métodos:** Los pesos y los volúmenes de la placenta se compararon mediante el principio de Arquímedes. Se analizaron las densidades absolutas de 30 placentas de mujeres con hipertensión crónica, gestacional o preeclampsia, 30 mujeres embarazadas con diabetes mellitus y 30 mujeres sin la enfermedad. Todos ellos fueron igualados por ingreso per cápita. Las características físicas de las placentas se correlacionan con los pesos de los recién nacidos al nacer. **Resultados:** Las mujeres diabéticas tenían placenta con mayor densidad y alto porcentaje de bebés nacidos grandes para la edad gestacional (GEG). Las placentas de mujeres embarazadas con hipertensión tenían un menor peso y volumen de la placenta y los recién nacidos eran más bajos. Se observó una correlación entre el peso de peso del recién nacido y de la placenta y el volumen entre los tres grupos. **Conclusión:** Los autores analizados y en base a estos resultados, se concluye que la hipertensión y la diabetes dirigido a los cambios que han afectado al desarrollo de la placenta y el feto.

Palabras clave: placenta, hipertensión, diabetes, embarazo.

Introdução

Gestações acompanhadas de patologias e determinadas situações socioeconômicas maternas podem afetar a formação placentária e consequentemente os resultados perinatais como o peso do recém-nascido. Esse fato é atribuído à localização placentária na interface materno-fetal e devido a sua função de nutrição e oxigenação fetal(1). Foi demonstrado que gestantes com renda familiar per capita menor que 100 dólares americanos apresentaram placentas com menor peso, volume e densidade absoluta que as gestantes com maior renda(2).

Alterações placentárias também podem ser decorrentes de patologias como hipertensão arterial e Diabetes mellitus. Estas são as intercorrências clínicas mais frequentes na gestação e estão associadas a altas taxas de mortalidade e morbidade perinatal(3,4).

No entanto, estas patologias cursam com desvios opostos no crescimento fetal, ou seja, restrição de crescimento e macrossomia fetal. Isto poderia ser explicado, pois, durante toda a gestação de diabéticas clínicas e de hipertensas crônicas ou apenas ao final da gestação (diabete gestacional, pré-eclâmpsia e eclâmpsia), ocorrem alterações na oferta de nutrientes ao produto conceptual(5,6).

As placentas de gestantes diabéticas apresentam maior peso, volume e edema. O aumento do peso depende mais de hiperplasia do que hipertrofia celular(7). Este fato, combinado com o distúrbio na maturidade do vilos placentários, diminui a capacidade funcional deste órgão(8). Entre os fatores envolvidos no desfecho adverso de gestações complicadas por distúrbios glicêmicos, destacam-se a hipóxia intra-uterina e a hiperglicemia materna de intensidade variada, que causaria prejuízo à vascularização da superfície de trocas materno-fetal(9,10) e incremento da apoptose placentária(11).

As placentas de gestantes com pré-eclâmpsia têm menor volume total, de parênquima e da área de superfície vilosa. Este fato é atribuído ao menor fluxo sanguíneo útero-placentário, menor concentração de fatores de crescimento e alteração na angiogênese(12). Estas alterações além de refletir no tamanho placentário levam ao quadro de hipóxia com consequente exacerbação do quadro de estresse oxidativo que atenua a invasão do trofoblasto, diminui a angiogênese do vilo corial e altera a reatividade desses vasos. Além disso, o estresse oxidativo diminui a transferência de oxigênio e de nutrientes ao feto(13). As placentas de gestantes hipertensas sem pré-eclâmpsia têm o mesmo peso das gestantes normais e maior área vilosa(14).

A literatura atual descreve várias alterações placentárias em gestações acompanhadas de patologias, porém investigações sobre a densidade absoluta da placenta e sua relação com o peso dos récem-

-nascidos de gestantes com diabete ou hipertensão são raros. Assim, o objetivo do presente estudo foi determinar as características físicas da placenta pós-dequitação (peso, volume e densidade absoluta) e a influência no peso do recém-nascido de gestantes com hipertensão arterial ou Diabetes Mellitus.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo prospectivo e descritivo do peso, volume e da densidade absoluta de 90 placentas de gestantes acompanhadas no serviço de Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP: 30 placentas de gestantes com hipertensão arterial crônica, hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia, diagnosticadas de acordo com os critérios do National High Blood Pressure Education Programa(15); 30 placentas de gestantes com hiperglicemia na gestação.

As gestantes com diabete prévio (tipo 1 ou tipo 2) foram referenciadas para o Serviço com o diagnóstico já confirmado. Todas as gestantes identificadas com risco para desenvolver diabete na gestação (glicemia de jejum ≥ 90mg/dL e/ou presença de fator de risco) foram submetidas ao teste de tolerância à glicose de 100 g (TTG-100g) e ao perfil glicêmico (PG), aplicados em paralelo, entre a 24ª e a 28ª semanas de gestação. As respostas dos dois testes foram consideradas para o diagnóstico de diabete gestacional e de hiperglicemia gestacional leve(16). O TTG-100g alterado confirmou o diagnóstico de DMG(17). Para o diagnóstico de hiperglicemia gestacional leve, foi considerada a resposta normal ao TTG-100g associada ao PG alterado(16). As gestantes com os dois testes normais foram consideradas como não diabéticas e não hiperglicêmicas (grupo controle). Neste estudo, foram coletadas 10 placentas de mulheres com hiperglicemia gestacional leve, 20 placentas de mulheres com Diabetes mellitus, gestacional ou clínico (TTG100g e PG alterados) e 30 placentas de gestantes controle.

Todas as gestantes foram pareadas de acordo com a renda familiar per capita com os dois grupos anteriores. A renda familiar per capita foi calculada em reais (R$) após entrevista com a paciente no primeiro dia de puerpério utilizando questionário padronizado pelo Serviço Social do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP(18). Os valores foram convertidos em dólares americanos pelo câmbio em vigor na época da coleta de dados (US$ 1.00 = R$ 2,00).

Foram excluídas as placentas provenientes de gestação múltipla e com malformação fetal. O Comitê de Ética em Pesquisa local aprovou todos os procedimentos empregados neste estudo.

Em uma primeira análise, foram consideradas como variáveis independentes as doenças maternas: hipertensão arterial (crônica, gestacional ou pré-eclâmpsia), Diabetes mellitus (clínico ou gestacional) ou hiperglicêmica gestacional leve. O peso placentário e o volume placentário, obtidos na balança hidrostática, usando o princípio de Arquimedes, e a densidade placentária, calculada com o volume da placenta, foram considerados variáveis dependentes(2).

Na segunda análise, o peso, volume e a densidade absoluta da placenta de cada uma das doenças maternas foram considerados variáveis independentes e o peso do recém-nascido ao nascimento como variável dependente. A segunda análise foi realizada para correlacionar os dados.

A idade materna, a porcentagem de primigestas, a renda familiar per capita e a idade gestacional ao nascimento foram consideradas variáveis de controle. A idade gestacional ao nascimento foi calculada em semanas pela data da última menstruação e confirmada pela análise ultra-sonográfica realizada antes de 25 semanas.

O acompanhamento pré-natal e a evolução da curva de ganho de peso foram avaliados de acordo com a curva elaborada pelo Centro Latino-Americano de Perinatologia – CLAP(19) e padronizada pelo Ministério da Saúde. O peso do recém-nascido foi obtido logo após o parto e classificados pelo peso e idade gestacional em: pequenos para idade gestacional (PIG), peso abaixo do percentil 10 (P < 10); adequados para idade gestacional (AIG), peso entre os percentis 10 e 90 (P10 – P90); grandes para idade gestacional (GIG), peso acima do percentil 90 (P > 90). Imediatamente após a dequitação, as membranas placentárias e o cordão ligado na base foram retirados, a placenta foi lavada em solução salina, enxugada e pesada em balança de precisão. O volume placentário foi determinado pelo princípio de Arquimedes e a densidade absoluta foi calculada pela razão entre o peso e o volu-

me da placenta(2). O índice placentário foi obtido pela razão entre o peso da placenta e o peso do recém-nascido. Foi calculada também a relação entre o peso do recém-nascido e o peso placentário.

Para a comparação entre proporções foi utilizado o teste de Fisher e, entre as médias das variáveis nos três grupos, foi utilizado o teste F e "t" de Student. Os dados preencheram os requisitos para a aplicação do teste F, ou seja, apresentavam distribuição normal e igual variância e, quando necessário, foram transformados para atender a tais exigências. O coeficiente de correlação de Pearson foi calculado entre o peso, o volume e a densidade absoluta com o peso do recém-nascido. Fixou-se o nível de 5% para a verificação da significância dos dados.

Resultados

As gestantes diabéticas tinham idades maiores e 33% foram tratadas com insulina. Das portadoras de hipertensão, 50% usaram droga anti-hipertensiva. A idade gestacional média ao nascimento e porcentagem de primigestas foi semelhante entre os três grupos (Tabela I).

Nas gestantes diabéticas, o peso médio dos recém-nascidos foi semelhante ao grupo controle, porém com maior porcentagem de recém-nascidos grandes para idade gestacional (GIG). As placentas tiveram peso e volume semelhantes ao grupo controle e maior densidade absoluta (Tabela II).

As gestantes hipertensas tiveram recém-nascidos com menor peso e placentas com menor peso e volume, porém com a mesma densidade absoluta do grupo controle.

O índice placentário médio e a relação entre peso do recém-nascido e peso placentário não diferiram entre os três grupos. (Tabela II).

O coeficiente de correlação de Pearson foi significativo entre o peso do recém-nascido e o peso e volume da placenta nos três grupos, mas não foi significativo com densidade absoluta da placenta nos três grupos (Tabela III).

Discussão

As placentas de gestantes diabéticas apresentaram maior densidade absoluta, porém o peso e o volume não apresentaram diferenças do grupo controle quando pareadas pela renda familiar per capita. Os recém-nascidos tiveram peso médio similar ao grupo controle mas a percentagem de recém-nascidos classificados como grandes para idade gestacional foi maior.

O peso placentário das diabéticas semelhante ao grupo controle pode ser atribuído ao tratamento intensivo do diabete durante a gravidez. Clarson et al.(20) também verificaram que o peso do recém-nascido e o da placenta de gestantes diabéticas foram semelhantes aos de gestantes sem doenças. Contrariamente aos nossos resultados, há relatos de aumento do peso placentário em gestantes diabéticas(21), porém nenhum deles pareou as gestantes pela renda familiar per capita. Del Nero et al.(2) estudaram a relação entre densidade absoluta da placenta com renda familiar per capita e observaram ligação com qualidade do meio intrauterino materno. Este estudo também mostrou que a densidade placentária também tem relação com a qualidade do sangue que chega ao espaço interviloso. Assim, a grande quantidade de glicose e outros nutrientes no sangue de gestantes diabéticas(22), o melhor ambiente materno nas gestantes com maior renda(23) e a relação entre a densidade absoluta da placenta e renda familiar per capita evidenciaram que o ambiente materno influencia a densidade placentária(2).

A maior densidade absoluta pode ser atribuída à presença de um tecido com características diferentes, pois não houve alteração no peso e no volume da placenta. Uma das explicações seria a maior deposição de glicogênio placentário. Calderon et al.(24) demonstraram que as placentas de ratas diabéticas têm espessamento da membrana vascular e depósitos aumentados de glicogênio que persistem no final da prenhez. Esses achado também foram evidenciados nas placentas de gestantes diabéticas(25).

O aparecimento de descontinuidades na camada trofoblástica do vilo de placentas expostas à hiperglicemia é atribuído as altas taxas de apoptose(11). A maior quantidade de glicogênio intraviloso associada à descontinuidade do sinciciotrofoblasto facilita a passagem de glicose da mãe para o feto e, talvez, seja outra forma de explicar a maior ocorrência de recém-nascidos grandes para idade gestacional nessa população.

Outra explicação seria o número ou as características dos vasos intra-vilositários em placentas de

diabéticas. Calderon et al.(9) demonstraram que placentas de gestantes portadoras de hiperglicemia gestacional leve apresentaram aumento da capilarização vilosa. A característica física da placenta diabética de maior densidade absoluta é inédita e deve ser mais um fator a ser considerado na fisiopatologia das complicações perinatais do diabete.

A hipertensão arterial é uma doença associada à diminuição da perfusão placentária, ou seja, à menor quantidade de sangue que chega ao espaço interviloso. Esse menor aporte sanguíneo tem como resposta o menor peso e volume placentários. A falta de nutrientes deve ser o fator causal desse achado, com repercussão importante para o concepto que teve menor peso ao nascimento. Se o tecido placentário tivesse menor densidade absoluta, o feto se desenvolveria de forma adequada, à semelhança do que ocorreu nos casos de baixa renda materna(23). Na hipertensão arterial, a menor quantidade de sangue que atinge o espaço interviloso, decorrente de alterações vasculares maternas, causa hipóxia tecidual placentária. Esta placenta não consegue completar seu desenvolvimento tendo, como consequência, menor peso e volume. Soddy et al.(26) também encontraram peso placentário menor nas gestantes com pré-eclampsia.

Teasdale (27) não verificou diferença no peso placentário de gestantes dos grupos controle e com pré-eclampsia. A ausência de separação entre os diferentes tipos de hipertensão arterial pode ser a causa da diferença dos nossos resultados com os de Teasdale. Em termos fisiopatológicos, há um mecanismo compensatório na pré-eclampsia, aumentando o tamanho da placenta para compensar o ambiente materno desfavorável(28). Para Boyd & Scott(29), as placentas de gestantes hipertensas têm menor volume total e de parênquima. O maior percentual de células apoptóticas nas placentas de gestantes com pré-eclampsia(30) não se associou com o aumento da densidade placentária.

O peso e volume placentário apresentaram correlação positiva com o peso do recém-nascido, demonstrando a importância dessas variáveis no desenvolvimento fetal.

Conclusão

Podemos concluir que as alterações no organismo materno refletem-se na densidade placentária e as modificações no peso e volume placentário repercutem no peso do recém-nascido. Estes achados inéditos mostram a necessidade de dar continuidade às investigações, com a mesma metodologia, porém aprimorando e definindo, separadamente, as formas clínicas do diabete e da hipertensão arterial na gestação.

Agradecimentos

Os autores agradecem o Grupo de Apoio a Pesquisa (GAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu / UNESP pelo suporte na análise estatística. ■

Bibliografia

1. Rezende J, Montenegro CAB. Obstetrícia fundamental. 10 ed. Guanabara Koogan; 2006.
2. Nero UD, Rudge MVC, Novo NF, Calderon IMP, Brasil MAM .Metodologia para estudo do volume e densidade absoluta da placenta humana de termo. Rev Bras Ginecol Obstet 2002; 24: 669-673.
3. Ferrazzani S, Luciano R, Garofalo S, D'Andrea V, De Carolis S, De Carolis MP, Paolucci V, Romagnoli C, Caruso A. Neonatal outcome in hypertensive disorders of pregnancy. Early Hum Dev 2011; 87: 445-9.
4. Ali S, Dornhorst A. Diabetes in pregnancy: health risks and management. Post grad Med J 2011; 87: 417-27.
5. Kerch LTRL, Abbade JF, Costa RAA, Rudge MVC, Calderon IMP. Fatores de risco para macrossomia fetal em gestações complicadas por diabete ou por hiperglicemia diária. Rev Bras Ginecol Obstet 2005; 27: 580-7.
6. Peraçoli JC, Parpinelli MA.Síndromes hipertensivas da gestação: identificação de casos graves. Rev Bras Ginecol Obstet 2005; 27: 627-34.
7. Taricco E, Radaelli T, Nobile de Santis MS, Cetin I. Foetal and placental weights in relation to maternal characteristics in gestational diabetes. Placenta 2003; 24: 343-7.
8. Nelson SM, Coan PM, Burton GJ, Lindsay RS. Placental structure in type 1 diabetes: relation to fetal insulin, leptin, and IGF-I. Diabetes 2009; 58: 2634-41.
9. Calderon IM, Damasceno DC, Amorin RL, Costa RA, Brasil MA, Rudge MV. Morphometric study of placental villi and vessels in women with mild hyperglycemia or gestational or overt diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2007; 78: 65-71.
10. Pietro L, Daher S, Rudge MV, Calderon IM, Damasceno DC, Sinzato YK, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-receptor expression in placenta of hyperglycemic pregnant women. Placenta 2010; 31: 770-80
11. Sgarbosa F, Barbisan LF, Brasil MA, Costa E, Calderon IM, Goncalves CR, et al. Changes in apoptosis and Bcl-2 expression in human hyperglycemic, term placental trophoblast. Diabetes Res Clin Pract 2006; 73:143-9.
12. Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, McMaster MT, Fisher SJ, North RA. Longitudinal serum concetrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 177-182.
13. Myatt L .Role of placenta in preeclampsia. Endocrine 2002; 19: 103-111.
14. Boyd PA, Scott A .Quantitative structural studies on human placentas associate with pre-eclampsia, essential hypertension and itrauterine growth retardation. Br J Obstet Gynaecol 1985; 92: 714-721.
15. National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP), Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, Am. J. Obstet. Gynecol 2000, 183: 1–22.
16. Rudge MVC, Peraçoli JC, Berezowski AT, Calderon IMP, Brasil MAM. The oral glucose tolerance test is a poor predictor of hyperglycemia during the pregnancy. Braz J Med Biol Res 1990; 23:1079-89.
17. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of diabete mellitus. Diabetes Care 2010 33 (Supplement 1): S62-S69. Avaliable in http://care.diabetesjournals.org/content/33/Supplement_1/S62.full.pdf+html.
18. Trindade CEP, Nóbrega FJ, Rudge MVC, Suguihara CY, Pinho SZ, Zuliani A. Estudo do peso e da idade gestacional de recém-nascidos e dos fatores que interferem no desenvolvimento fetal: nível sócio-econômico, fatores maternos, fetais e placentários. J Pediat 1980; 48: 83-99.
19. Fescina RH, Schwarcz R, Diaz AG. Vigilancia del crescimiento fetal Manual de Autoinstruccion. Montevideo: Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano (OPAS/OMS); 1992.
20. Clarson C, Tevaarwerk GJM, Harding PGR, Change GW, Haust MD. Placental weight in diabetic pregnancies. Placenta1989; 10: 275-281.
21. Lao TT, Lee CP, Wong WM .Placental weight to birthweight ratio is increased in mild gestational glucose intolerance. Placenta 1997; 18; 227-230.
22. Oh W. Neonatal outcome and care. In: Reece EA, Counstan DR, editor. Diabetes Mellitus in Pregnancy. Principles and Practice. New York: Churchill Livingstone; 1988.
23. Del Nero U. Estudo prospectivo da influência do baixo nível sóco-econômico materno no recém-nascido e nas características físicas da placenta humana de termo: peso, volume e densidade absoluta. [Tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista; 2003.
24. Calderon IMP, Rudge MVC, Brasil MAM & Henry MACA. Diabetes e gravidez experimental em ratas. Indução do diabetes, obtenção e evolução da prenhez. Acta Cir Bras 1992; 7: 4-10 .
25. Calderon IMP, Rudge MVC, Ramos MD , Peraçoli JC. Estudo longitudinal, bioquímico e histoquímico de placentas de ratas diabéticas: relação com a macrossomia e o retardo de crescimento intra-uterino. Rev Bras Ginecol Obstet 1999; 21: 91-98.
26. Soddy S, Mohan H, Jaiswald TS, Mahan PS, Rathee S. Placental pathology in pre-eclampsia eclampsia syndrome. Indian J Pathol Microbiol 1990; 33: 11-16.
27. Teasdale F. Histomorphometry of the human placenta in maternal preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1985; 152: 25-31.
28. Jones CJP, Fox H. Ultrastructural and ultrahistochemical study of the the human placenta in maternal pre-eclampsia. Placenta 1980; 1: 61-66.
29. Boyd PA, Scott A, Keeling JW. Quantitative structural studies on placentas from pregnancies complicated by diabetes mellitus. Br J Obstet Gynaecol 1986; 93: 31-35.
30. Leung DN, Smith SC, To KF, Sahota DS, Baker PN. Increased placental apoptosis in pregnancies complicated by preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 1249-1250.

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.

2012

Outubro

48th Annual Meeting Berlin Alemanha EASD Europen Association for the Study of Diabetes

Local: Berlin - Alemanha
Data: 1 a 5 de Outubro
Site: www.easd.org
Informações: secretaria@easd.org, easd2012@dife.de

Novembro

XXX Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia

Data: 07 a 10 de novembro
Local: Goiânia – GO
Informações: http://www.growup-eventos.com.br
Tel: 11 3044-1339

4th World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy)

Local: Barcelona - Espanha
Data: 8 à 11 de Novembro
Informações: www.codhy.com/2012/

6th Congress of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics (ISNN)

Local: Centro de Convenções Rebouças
Data: 18 à 21 de Novembro
Site: http://www.isnnbrazil.org.br/
Informações: meire@meetingeventos.com.br

Dezembro

World Congress of Clinical Lipidologia

Data: 06 a 9 de Dezembro
Local: Budapeste – Hungria
Informações: www.clinical-lipidologia.com

2013

Abril

5th International Congress on PreDiabetes and the Metabolic Syndrome

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

Junho

73nd Scientific Sessions - ADA American Diabetes Association

Data: 21 a 25 de Junho
Local: Chicago - Illinois
Informações: www.diabetes.org

* Inscrições abertas a partir de Dezembro de 2012

Julho

18º Congresso Brasileiro Multidisciplinar em Diabetes

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

Setembro

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

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

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

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

Dezembro

World Diabetes Congress - IDF

Local: Melbourne – Austrália
Data: 01 a 5 de Dezembro
Informações: www.worldiabetescongress.org; wdc2013@idf.org

Tecnologia para mudar a vida de quem tem diabetes.

Blend

Paradigm® REAL-Time

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

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

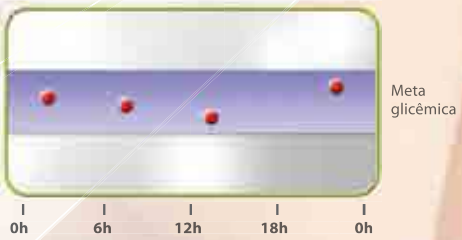
- Ajuda a prevenir a hipo e/ou a hiperglicemia;
- Combina o controle da glicose em TEMPO REAL, com a moderna tecnologia inteligente de infusão contínua de insulina;
- Permite o acompanhamento dos hábitos diários de quem tem diabetes com melhor controle glicêmico.

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

Reg. ANVISA 10339190306

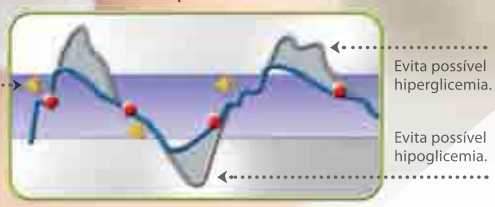
Gráficos de tendência das oscilações glicêmicas com um exame a cada 5 minutos no visor.

Fig. 1 - Glicemias capilares exames pontuais, isolados.



4 glicemias capilares por dia dentro da meta glicêmica.

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



Alarme sonoro: fazer glicemia capilar e tomar medida preventiva.

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

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

Medtronic

SERVIÇOS DE APOIO AO PACIENTE: COMPROMISSO EFETIVO DA SANOFI DIABETES.

INSTRUTORAS

- **Cerca de 50 instrutoras qualificadas em todo país.**
- **Orientações nutricionais, cuidados gerais com o Diabetes e manuseio de canetas e seringas.**

SITE DNC

Um espaço completo com informações, dicas, trocas de experiências e muito mais.

KIT INSTRUTORAS

Após a visita da instrutora, o paciente recebe um kit com caneta de aplicação, monitor de glicemia e materiais educacionais.

DIABETES O NÓS CUIDAMOS

www.diabetesnoscuidamos.com.br

CALL CENTER 0800 703 0080

Canal exclusivo de comunicação para o envio de dúvidas, comentários e sugestões.

TECNOLOGIA SANOFI DIABETES

Aplicadores de insulina rápidos e eficientes, proporcionando facilidade e segurança na aplicação.

REDE DE FARMÁCIAS

Composta por farmácias especializadas que prestam serviços diferenciados aos pacientes.

INFORMAÇÕES MÉDICAS 0800 703 0015 www.sanofi-aventis.com.br

Medical Services
www.medicalservices.com.br
O seu lugar na internet.

Av. Major Sylvio de Magalhães Padilha, 5.200 Ed. Atlanta - Jd. Morumbi - São Paulo/SP - CEP 05693-000

SANOFI DIABETES