ISSN 1517-6428

Impresso Especial
9912298509 DR/SPM
ANAD
CORREIOS

Diabetes Clínica

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

Apoios:

ANAD Associação Nacional de Assistência ao Diabético
SUA SAÚDE É A NOSSA META

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

ALAD
ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE DIABETES

FM ABC
FACULDADE DE MEDICINA DO ABC

FENAD
UNIDOS SEREMOS FORTES
Federação das Associações e Entidades de Diabetes

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

3

DESTAQUES:

- Pode a Cirurgia Metabólica Curar o Diabetes? Efeitos Metabólicos de Longo Prazo com o Bypass Gástrico em Y de Roux em Pacientes Obesos com Diabetes Mellitus Tipo 2 ... 152
- Eficácia e Segurança da Lixisenatida, uma vez ao Dia, em Diabetes Tipo 2, Insuficientemente Controlado com Insulina Basal ± Metformina: Estudo GetGoal-L 165
- Qual é o Efeito do Uso Precoce de Insulina na Doença Cardiovascular? Lições do Estudo Original 182
- As Mudanças nos Critério de Diagnósticos Alteraram Nossa Abordagem para o Tratamento e Prevenção do Diabetes? 185
- Por que a GIP foi uma Incretina Negligenciada? 186
- Como Vamos Escolher Dentre o Crescente Menu de Agonistas de GLP-1 187
- Devemos nos Preocupar com a Segurança das Incretinas a Curto e Longo Prazo? 188

NESTA EDIÇÃO INFORMES E RESUMOS DOS EVENTOS E ENTIDADES:

EASD 2012 · Imperial College London · University of Colorado 1876 · 18 Congresso Brasileiro Multidisciplinar em Diabetes · NHS · 1409 2009 · Medical University of Vienna · FDA · University of Copenhagen

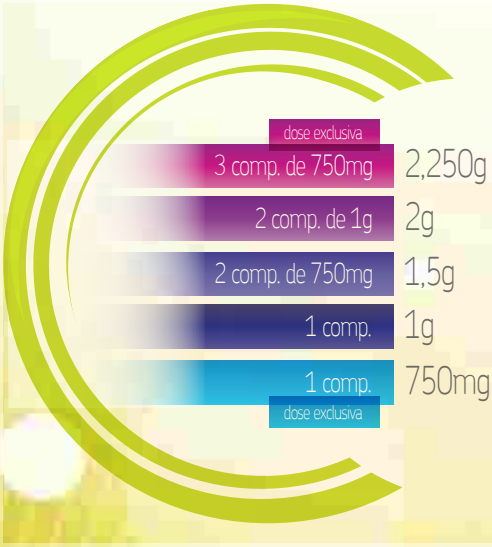
GLIFAGE® XR

cloridrato de metformina

Alcançando o objetivo

COM MENOS EFEITOS COLATERAIS
E DOSES ALTAS DE METFORMINA.[1*]

Os benefícios observados no UKPDS foram alcançados com **dosagens** relativamente altas de metformina.[2]



Dose Única Diária[3]

* Estudo comparativo entre metformina XR e metformina de liberação imediata utilizando dose média de 1255 mg de metformina.

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

Referências Glifage®: 1. Blonde L et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. Curr Med Res Opin. 2004 Apr;20(4):565-72. **2.** Scarpello J. Optimal dosing strategies for maximising the clinical response to metformin in type 2 diabetes. Br J Diabetes Vasc Dis 2001;1:28–36. **3.** Bula do produto.

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

3056/2013 Abril/2013
Material destinado exclusivamente a médicos.

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

Diabetes Clínica

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO Diabetes, OBESIDADE E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

ISSN 1517-6428

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

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

Diretora Comercial:
Prof.ª Lilian Fanny de Castilho

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

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

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

FENAD e ANAD
Rua Eça de Queiroz, 198 – Vila Mariana
Cep: 04011-041 - São Paulo – SP
Tel.: (11) 5572-6559/Fax: (11) 5549-6704

Site: www.anad.org.br
E-mail: anad@anad.org.br

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

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

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

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

Assitente de Marketing:
Heberson da Silva

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

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

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

Diabetes Clínica

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES, OBESIDADE E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

Índice

Diretrizes 133
Novo Análogo do GLP1: Um Valioso Aliado no Tratamento do Diabetes Tipo 2 133
Problemas de Pé Diabético: Atualização de Evidências, Março 2013 134
Resumos 148
As Células B se Adaptam à Cirurgia de Bypass Gástrico com Marcante Redução da Resposta de Insulina de Primeira Fase em Pacientes Obesos 148
Sensibilidade Hepática e Periférica à Insulina em 1 Semana e 3 Meses após Bypass Gástrico Roux-en-Y 148
Avaliação Quantitativa do Metabolismo da Glicose Durante uma Refeição Combinada, 3 Meses Após Bypass Gástrico 149
Uma Gastrectomia Laparoscópica em Manga Modificada para o Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2 e Síndrome Metabólica na Obesidade 149
Nenhum Efeito de Reganho de Peso Sobre Marcadores de Risco Cardiometabólico Durante o Segundo Ano Depois de Cirurgia de Bypass Gástrico entre Adolescentes Severamente Obesos: AMOS STUDY 150
Pode a Cirurgia Metabólica Curar o Diabetes? Efeitos Metabólicos de Longo Prazo com o Bypass Gástricos em Y de Roux em Pacientes Obesos com Diabetes Mellitus Tipo 2 152
Gastrectomia em Manga e Bipartição do Trânsito: Uma Cirurgia Puramente Metabólica. Resultados de Longo Prazo 152
Tecido Adiposo Humano Marrom Metabolicamente Ativo, Derivado de Células Tronco 153
O Polipeptídeo Insulinotrópico Glicose-Dependente(GIP) Melhora a Sensibilidade à Insulina Através da Supressão da Inflamação do Tecido Adiposo 153
A Adiponectina Inibe a Ativação do Tecido Adiposo Marrom 154
Omentina Sérica Não Está Associada com Síndrome Metabólica nem com Doença Artérial Coronária Angiograficamente Determinada 154
O Fator de Crescimento Hepatócitico Media a Indução de PAI-1, IL-6 e IL-8 no Tecido Adiposo Humano 155
Genética dos Principais Fatores de Transcrição para o Gene Promotor da Adiponection na Regulação dos Níveis de Adiponectina: Análise de Associação em 8.733 Indivíduos 156
Cirurgia Bariátrica na Prevenção do Diabetes Tipo 2; Experiências Sobre Estudo de Intervenção Prospectiva Controlada em Indivíduos Obesos Suecos 156
Relação Entre Resistência Insulínica e Estágios de Doença Não Alcoólica de Fígado Gorduroso em Homens Jovens Adultos Não Obesos 157
Agentes Hipertensivos na Prevenção de Doença Renal Diabética 157
Os Novos Antagonistas Grelina Baseados em Estrutura Triazole Diminuem o Consumo de Alimentos e o Peso Corporal em Camundongos 160
Marcadores Precoces de Aterogênese e Disfunção Renal são Identificadas nos Primeiros Estágios do Metabolismo Anormal da Glicose 160
Melhora nos Parâmetros de Enrijecimento Arterial Através de Análise e Pulso-Onda em Pacientes Obesos com Hipertensão Arterial e Dislipidemia Usando Diferentes Estatinas 162
Bypass Gástrico Previne a Insuficiência das Células Beta 162
Prevalência e Fatores Metabólicos Associados com Doença do Fígado Gorduroso em Idosos 163
Estudo Vilda - O Uso da Vildagliptina na Prática Clínica Real Na França: Resultados Provisórios de Até 18 Meses de Acompanhamento 164
Eficácia da Dapagliflozina Comparada com Outros Agentes Antidiabéticos Orais Associadas à Monoterapia com Metformina, entre Indivíduos com Diabetes Tipo 2 164
Eficácia e Segurança da Lixisenatida, uma vez ao Dia, em Diabetes Tipo 2, Insuficientemente Controlado com Insulina Basal ± Metformina: Estudo GetGoal-L 165
As Relações Farmacocinéticas e Farmacodinâmicas da Dapagliflozina em Pacientes com Diabetes Tipo 2 e Indivíduos Saudáveis: Uma Metanálise de 9 Estudos Clínicos 166
A Dapagliflozina Reduz o Limiar Renal para a Excreção de Glicose no DM2 166
Aumento da Liberação de Insulina de Primeira-Fase com Lixisenatida em Indivíduos não Diabéticos 167
Informes 170
Inibidor SGLT2 – Aprovações e Atualizações 170
Custos Econômicos do Diabetes nos EUA em 2012 171
Novos Análogos de Insulina: Avanços na Terapia com Insulina Basal 171
Estratégicas Médicas para Reduzir a Necessidade de Amputação em Pacientes com o Diabetes Tipo 2 172
Eficácia e Segurança da Lixisenatida para o Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2: Uma Revisão de Dados Clínicos de Fase III 172
Comunicado da FDA Drug Safety: Relatórios de Investigação da FDA sobre Possível Aumento de Risco de Pancreatite e Achados Pré-Cancerosos de Pâncreas com Medicamentos Incretinomiméticos Usados no Tratamento do Diabetes Tipo 2 173
A European Medicines Agency Investiga Achados sobre Riscos de Pancreatite com Terapias GLP-1-Baseadas para o Tratamento do Diabetes Tipo 2 174
A European Medicines Agency (EMA) Aceita a Solicitação de Autorização para Comercialização, feita pela Boehringer Ingelheim e pela Eli Lilly & Co., para a Empagliflozina, um Medicamento Sob Investigação para o Tratamento do Diabetes Tipo2* 174
A Descoberta de Células Progenitoras Poderia Propiciar Novas Terapias 178
Uma Proteína "Adverte do Risco" com Muitos Anos de Antecedência 178
O.M.S. e os Governos Colocam Objetivos para Diabetes e Doenças não Transmissíveis (D.N.T) 179
Metodologia e Viabilidade de um Programa de Educação Estruturado para a Educação em Diabetes na Índia: O Programa Nacional Educador em Diabetes 179
Produtos e Novidades 180
Comentários e Apresentações Orais do 5º International Congress on Prediabetic and the Metabolic Sydrome, Viena, Austria 2013 180
Qual é o Efeito do Uso Precoce de Insulina na Doença Cardiovascular? Lições do Estudo Original 182
Quão Importante é Tratar a Disglicemia para a Prevenção de Doença Cardiovascular? 182
Medicamentos para o Diabetes Tipo 2 e Desfechos Cardiovasculares: Uma Reavaliação Crítica? 183
Podem Abordagens Não Cirúrgicas Alcançar Remissão Duradoura? 183
Adipocinas na Perda de Peso e Transtorno Metabólico 184
Novas Idéias Sobre os Papéis dos Adipócitos Brancos Versus Marrons e Células Brite, na Síndrome Metabólica 184
Cirurgia Bariátrica Prevenção do Diabetes Tipo 2. Experiências de um Estudo de Intervenção em Pacientes Obesos Suecos 184
Diabetes Gestacional/SOP 185
As Mudanças nos Critérios de Diagnóstico Alteraram Nossa Abordagem para o Tratamento e Prevenção do Diabetes? 185
O Papel da Grelina, Oxintomodulina e Peptídeo YY no Desenvolvimento e Tratamento do Diabetes 186
Por que a GIP foi uma Incretina Negligenciada? 186
Como Vamos Escolher Dentre o Crescente Menu de Agonistas de GLP-1 187
Efeitos da Incretina Vão Além das Metas Metabólicas 187
Devemos nos Preocupar com a Segurança das Incretinas a Curto e Longo Prazo? 188
Os Agonistas Receptor GLP-1 e/ou Inibidores DPP Modificam o Declínio da Função das Células B? 190
Função de Célula Beta e Alfa em Resposta à Cirurgia de Bypass Gástrico 190
A Síndrome Metabólica – Uma Doença Simpática 191
Saúde na Imprensa 192
Doenças Ligadas ao Diabetes Serão Alvo de Estudos 192
Esperança para o Diabetes 192
Redução de Estômago será Testada Contra Hipertensão e Complicações do Diabetes 194
Notícias 196
Anvisa Suspende Importação de Remédio para Diabetes 197
Comunicado aos Profissionais de Saúde 197
Faltam Insumos em Minas Gerais 198
Artigos de Revisão 200
Neuropatias 200
Calendário de Eventos 2013 206

Novo Análogo do GLP1: Um Valioso Aliado no Tratamento do Diabetes Tipo 2

Todos nós, profissionais de saúde envolvidos no tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), sabemos que esta doença é multifatorial , sendo caracterizada por várias disfunções no metabolismo da glicose. Também é bem estabelecida a associação do DM2 com o aumento do risco de doença cardiovascular, em boa parte devido às complicações micro e macrovasculares.

O investimento em pesquisa clínica é condição "sine qua non" para que tenhamos cada vez mais ferramentas terapêuticas para o controle da doença. De alguns anos para cá, a comunidade médica presenciou a materialização de novas estratégicas terapêuticas através do lançamento de medicamentos inovadores.

No contexto do desenvolvimento farmacológico, pode-se destacar o aparecimento de novas classes terapêuticas, em especial os inibidores da enzima DPP-4 e os análogos do GLP-1. Atualmente no Brasil são comercializadas 4 moléculas da primeira classe (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e linagliptina) e 2 moléculas da última classe (exenatida, liraglutida). No primeiro trimestre deste ano, o EMA – European Medicine Agency – aprovou uma nova molécula de análogo do GLP-1, a lixisenatida. Como sempre, é com muito bons olhos que vemos o aumento do arsenal terapêutico para o tratamento do DM2, em especial num momento em que a individualização do tratamento deve ser a base para a definição da conduta terapêutica.

A lixisenatida foi desenvolvida com base na molécula da exedina-4. A diferença consiste da retirada de um aminoácido prolina e no acréscimo de 6 aminoácidos lisinas no terminal-C da molécula exedina-4. A figura abaixo demonstra a sequência de aminoácidos que compõe a molécula da lixisenatida.

Atualmente já comercializada em países como o Reino Unido e Alemanha, a lixisenatida possui duas dosagens comerciais diferentes de acordo com a fase do tratamento. Para as duas primeiras semanas de tratamento preconiza-se a dose de 10mcg, a ser injetada dentro do período de 1 hora antes do café da manhã. A dose de manutenção de tratamento é 20mcg.

Quanto aos estudos clínicos, a eficácia e segurança da lixisenatida foi avaliada pelo programa clínico GetGoal, que envolveu mais de 5.000 pacientes e estudou a molécula em uma série de esquemas terapêuticos diferentes: monoterapia, combinação com 1 ADO, combinação com múltiplos ADOs e combinação com insulina basal. Em relação à combinação terapêutica, é esperado que a molécula seja aprovada no Brasil já com a indicação para uso conjunto com a insulina basal.

Segundo as diretrizes da ADA/EASD (Sociedades Americana e Européia de Diabetes, respectivamente), os análogos de GLP-1 são moléculas caracterizadas por alta eficácia na redução da HbA1c, baixo risco de hipoglicemia e efeito benéfico no peso corporal. Considerando os efeitos de classe, podemos esperar que a lixisenatida tenha efeitos semelhantes às moléculas já comercialmente disponíveis no Brasil. Vale ressaltar, entretanto, que o perfil desta nova molécula trás algumas possibilidades de individualização do tratamento do DM2 devido ao seu perfil de controle da glicemia. Com posologia recomendada de 1 injeção por dia, a lixisenatida pode ser considerada um análogo de GLP-1 de ação prandial, dada a sua ação na redução da HbA1c por meio de um efeito pronunciado no controle da glicemia pós-prandial.

Figura 1. Estrutura molecular da lixisenatida

Atenciosamente,

Prof. Dr. Fadlo Fraige Filho
Presidente

Problemas de Pé Diabético: Atualização de Evidências, Março 2013

Um resumo de novas e selecionadas evidências, relevantes para as orientações clínicas NICE 119, de pacientes internados com problemas de pé diabético (2011)

A Atualização de Evidências oferece um resumo de novas evidências selecionadas e publicadas desde a última busca na literatura com o intuito de oferecer orientações credenciadas sobre o assunto. Essas evidências reduzem a necessidade de indivíduos, gerentes e comissários buscarem novas evidências. As Atualizações de Evidências destacam os pontos chave sobre novas evidências e oferecem comentários descrevendo seus pontos fortes e fracos. Elas também indicam se as novas evidências podem ter impacto, em potencial, sobre as atuais orientações. Para informações contextuais, essa Atualização de Evidências deve ser lida junto com as orientações clínicas relevantes, disponíveis na página do NHS Evidence para o Diabetes.

As Atualizações de Evidências não substituem as atuais orientações credenciadas e não oferecem recomendações de prática formal.

O NHS Evidence é um serviço oferecido pelo NICE para melhorar o uso, acesso e informações, baseadas em evidências, sobre saúde e bem estar social.

1 Comentários sobre novas evidências

Esses comentários analisam as referências chave identificadas especificamente para a Atualização de Evidências. Os comentários concentram-se em 'referências chave' (as referências identificadas através do processo de busca e são priorizadas pelo EUAG para a inclusão na Atualização de Evidências), que são identificadas como texto em negrito. As referências de suporte oferecem contexto ou informações adicionais aos comentários. Os cabeçalhos foram retirados das orientações.

Introdução

Variação na incidência de amputação de membros inferiores

A introdução das notas NICE clinical guideline 119 (CG119) para problemas de pé diabético que podem levar à perda de mobilidade e amputação do membro, com consequente impacto adverso para a qualidade de vida dos pacientes e significativo impacto financeiro para o NHS. Ela também estabelece que existe uma variação no gerenciamento de pacientes internados com problemas de pé diabético, em razão de uma série de fatores, incluindo diferenças na organização dos cuidados entre a admissão de pacientes e quadros agudos onde os pacientes demandam cuidados e depois são liberados. Essa variabilidade depende da geografia, fundos individuais, especialidades individuais e a disponibilidade de podólogos com conhecimento em pé diabético.

Um estudo de **Holman et al. (2012)** examinou a variação na incidência registrada de amputações de membros inferiores na Inglaterra, com base em Estatísticas de Episódios Hospitalares para todos os 151 Fundos de Cuidados Primários com a Saúde da Inglaterra, por 3 anos, até 31 de março de 2010. Do total de 34.109 amputações durante esse período, 16.693 (48,9%) ocorreram em pessoas com Diabetes. A incidência foi de 2,51 por 1.000 pessoas/ano em indivíduos com Diabetes, comparados com 0,11 por 1.000 pessoas/ano em indivíduos sem o Diabetes (risco relativo [RR] no Diabetes=23,3). Foi vista uma variação de 8 vezes na incidência em todos os Fundos de Cuidados Primários com a Saúde, na Inglaterra, em pessoas com Diabetes (variação 0,64–5,25 por 1.000 pessoas/ano) e pessoas sem Diabetes (variação 0.03–0,24 por 1.000 pessoas/ano). Em pessoas com Diabetes, ocorreu uma variação de 10 vezes em amputações maiores (variação 0,22–2,20 por 1.000 pessoas/ano) e amputações menores (variação 0,30–3,25 por 1.000 pessoas/ano).

Embora a incidência de amputações, por si só, possa não refletir, com precisão, a qualidade dos serviços de saúde locais, os autores concluíram que as diferenças regionais em cuidados com a saúde podem ser um fator em potencial na considerável variação na taxa de amputações em toda a Inglaterra (embora precise ser lembrado que isso só pode ser demonstrado com esses dados). Essas evidências são amplamente consistentes com o reconhecimento, no NICE CG119, de que existe uma variação re-

gional entre as práticas e reforça a necessidade de uma prestação mais consistente de cuidados com o Diabetes, como estabelecido nas orientações. É preciso lembrar, também, que o número de amputações, derivado das Estatísticas de Episódios Hospitalares, difere de tais informações obtidas da Auditoria Nacional de Diabetes (como discutido no relatório de testes para o Indicador de Resultados do Grupo de Comissionamento Clínico NICE para 'amputação de membro inferior em pessoas com Diabetes').

Referência chave

Holman N, Young RJ, Jeffcoate WJ (2012) Variation in the recorded incidence of amputation of the lower limb in England. Diabetologia 55: 1919–25

1.1 Equipe multidisciplinar de cuidados com os pés

Nenhuma nova evidência foi encontrada para essa seção.

1.2 Informações e suporte para os pacientes

Educação do paciente em prevenção de ulcerações de pé diabético

O NICE CG119 recomenda que os pacientes recebam explicações consistentes, relevantes e claras para que possam tomar decisões informadas. Os pacientes devem ter um contato que acompanhará o tratamento durante a internação e será responsável por oferecer informações sobre o diagnóstico e tratamento, e os cuidados e o apoio necessários. A educação formal do paciente não é, porém, atualmente discutida pelas orientações.

Uma revisão Cochrane feita por **Dorresteijn et al. (2012)** avaliou os programas educacionais para pacientes em prevenção de ulcerações nos pés. Foram incluídos ensaios prospectivos aleatórios controlados (RCTs), em pacientes com Diabetes Tipo 1 e Tipo 2, em qualquer cenário e com um foco explícito em cuidados com os pés e excluídos estudos cujo único objetivo era a otimização dos níveis de glicose no sangue. Um total de 12 RCTs (n=2763) foi incluído, 4 deles executados em cenário de cuidados secundários (incluindo 1 estudo conduzido no Reino Unido) e 1 na emergência de um hospital; os restantes foram baseados na comunidade ou cenários de cuidados de saúde primários. A heterogeneidade dos estudos impossibilitou uma análise agrupada.

O efeito da educação do pacientes sobre ulcerações e amputações foi relatado em apenas 5 dos 12 estudos, um deles (n=354 membros) relatou incidência reduzida de ulcerações nos pés (RR=0,31, 95% CI de 0,14 para 0,66) e amputação (RR=0,33, 95% CI de 0,15 para 0,76), 1 ano depois de uma sessão de educação, em grupo, de 1 hora; embora um estudo similar (n=172 pacientes) não tenha confirmado esses achados para ulcerações ou amputações (RR=1,00, 95% CI de 0,70 para 1,44; e RR=0,98, 95% CI de 0,41 para 2,34, respectivamente). As intervenções educacionais mostraram ser capazes de melhorar o conhecimento dos pacientes sobre os cuidados com os pés, no curto prazo, em 5 dos 8 estudos e os pacientes relataram que o comportamento deles com relação ao autocuidado também melhorou, no curto prazo, em 7 dos 9 RCTs (embora os autores tenham notado que esses resultados foram mensurados subjetivamente e possam ser, até certo ponto, tendenciosos). Um em cada 5 RCTs descobriu que uma intervenção educacional foi associada com melhorias em problemas relacionados com calos, unhas e infecções por fungo; mas como a podologia também fazia parte da intervenção, os pacientes passaram a visitar um podólogo com maior frequência. Três estudos foram considerados pelos autores como sub-potentes e não apresentaram quaisquer benefícios em termos de educação.

Os autores notaram diversas limitações da revisão, incluindo que os estudos variaram notavelmente em termos de participantes, grupos de controle, medidas de desfecho, acompanhamento e os métodos e intensidade dos programas educacionais e que a maioria dos estudos incluídos apresentava risco alto ou não claro de resultados tendenciosos em razão de reporte insuficiente.

Os autores concluíram que as evidências robustas eram insuficientes para demonstrar que a educação limitada de pacientes, por si só, é efetiva para atingir reduções clinicamente relevantes nas incidências de ulcerações e amputações. A insuficiência dos estudos incluídos na revisão impossibilita uma interpretação clara e, consequentemente, essas evidências não terão o impacto desejado no NICE CG119. Pesquisas maiores são necessárias em termos de educação de pacientes, particularmente quando combinadas com outras intervenções, para a prevenção de ulcerações relacionadas com pé diabético.

Referência chave

Dorresteijn JAN, Kriegsman DMW, Assendelft WJJ et al. (2012) Patient education for preventing diabetic foot ulceration. Cochrane Database of Systematic Reviews issue 10: CD001488

1.3 Cuidados: dentro de 24 horas depois da admissão no hospital, do paciente com problemas de pé diabético ou da detecção de problemas de pé diabético (se o paciente já estiver no hospital)

Nenhuma nova evidência chave foi encontrada para essa seção.

1.4 Exame e avaliação inicial

Utilidade clínica de pontuações diferentes para feridas/ulcerações relacionadas com o Diabetes

Durante o desenvolvimento do NICE CG119 foram encontradas evidências limitadas sobre a utilidade clínica de pontuações diferentes para feridas e ulcerações relacionadas com o Diabetes e, portanto, nenhum sistema de pontuação, em particular, é recomendado.

Karthikesalingam et al. (2010) conduziu uma revisão sistemática que avaliou 11 sistemas de pontuação para ulcerações de pé diabético e 6 estudos de validação ou comparativos. Designs heterogêneos dos estudos, diferentes metodologias e populações de paciente não permitiram uma meta-análise quantitativa. A revisão discutiu pontos fortes e fracos de sistemas de pontuação individuais (embora sem avaliação formal de qualidade para os sistemas de pontuação). Também foi notado que embora existam muitos sistemas de pontuação para a classificação do pé diabético, muito poucos foram validados.

Os autores consideraram que um grande problema com os sistemas de pontuação existentes é a incapacidade de ajuste para a presença de múltiplas ulcerações em diferentes pontos do pé diabético. As definições padronizadas e a avaliação quantitativa de isquemia e infecção também impõem desafios. Ainda, os atuais sistemas de pontuação não incluem determinantes sistêmicos dos resultados (por exemplo, doença sistêmica concomitante ou hiperglicemia persistente).

Os autores concluíram que sistemas de pontuação detalhados oferecem um método valioso para a comparação de dados de diferentes centros de pé diabético e sistemas de pontuação simplistas podem ser usados na prática clínica, com a escolha de um sistema determinado para a população que está sendo estudada.

Os achados dessa revisão são consistentes com o ponto de vista manifestado no NICE CG119, sem sistema de pontuação em particular se destacando como melhor dentre os outros sistemas.

Referência chave

Karthikesalingam A, Holt PJE, Moxey P et al. (2010) A systematic review of scoring systems for diabetic foot ulcers. Diabetic Medicine 27: 544–9

1.5 Investigação em caso de suspeita de infecção em pé diabético

Matrizes de DNA para determinar infecção em pé diabético

Durante o desenvolvimento do NICE CG119, foram vistas evidências limitadas de qualidade baixa ou muito baixa da utilidade clínica das ferramentas de avaliação, investigação e diagnóstico para infecções em pé diabético. As evidências relacionadas com o uso de tecnologia de matriz de DNA não foram especificamente consideradas. Não foram feitas recomendações relacionadas com as ferramentas de diagnóstico, incluindo as tecnologias emergentes.

Um estudo da tecnologia de matriz de DNA, para distinguir entre ulcerações de pé diabético infectadas e não infectadas foi relatado por **Sotto et al. (2012)**. O estudo avaliou 195 pacientes admitidos, em centros franceses, com ulcerações de pé diabético entre abril de 2008 e junho de 2010. Na admissão, as ulcerações foram clinicamente examinadas por médicos e classificadas de acordo com a escala para infecção da Infectious Diseases Society of America que vai de não infectada (grau 1) a infectada (grau 2–4). Depois do debridamento da ferida, amostras para cultura bacteriana foram colhidas por esfregão da base do ferimento, aspiração por agulha ou biópsia de tecido. Foram incluídos no estudo apenas pacientes com cultura mono-microbial de *Staphylococcus aureus*. Foi obtido um segundo espécime bacteriano da ferida, de pacientes com ulcerações não infectadas, 1 mês depois da primeira amostra. Matrizes de oligonucleotídeo foram usadas para determinar os genes de resistência e virulência do *S. aureus* e cada uma, isoladamente, foi, então, designada como um complexo clonal colonizante (CC) ou um CC infectante (CCs colonizantes sendo os do tipo que normalmente são encontrados em ulcerações não infectadas).

Entre os 195 pacientes, 75 ferimentos foram inicialmente classificados como não infectados e 120 como infectados. Os CCs colonizantes foram encontrados em 44 (59%) isolados de úlceras não infectadas, mas apenas na Atualização de Evidências 33 – problemas com pé diabético (março 2013) foram apresentados 106 (5%) isolados de ulcerações infectadas ($p<0,001$). Em amostras de acompanhamento, em ulcerações consideradas como infectadas ou piorando, as cepas colonizantes foram encontradas em apenas 6 (4%) ulcerações, mas cepas infectantes foram encontradas em 132 (96%).

Reciprocamente, em ulcerações consideradas como cicatrizadas ou com resultado favorável, as cepas colonizantes foram encontradas em 49 (86%) ulcerações, mas as cepas infectantes foram encontradas em apenas 8 (14%). Os resultados podem indicar o potencial das matrizes de DNA para diferenciar ulcerações infectadas e predizer os resultados.

A maior limitação do estudo, notada pelos autores, foi a inclusão de ulcerações de pé diabético com *S. aureus* como o único patógeno enquanto na prática o que se encontra nas ulcerações são colônias polimicrobianas. Adicionalmente, o diagnóstico clínico inicial de infecção de ulceração tem diferido entre os médicos e os métodos usados para obter as culturas também não são os mesmos em todos os pacientes. Finalmente, o estudo usou o resultado de cura de ulcerações como um fator de medição de infecção e não uma definição padronizada, mais robusta.

As limitações desse estudo fazem com que seja improvável que ele exerça qualquer impacto no NICE CG119 e os resultados e conclusões demandam corroboração de estudos adicionais, incluindo uma avaliação de custo-efetividade. Ainda, o teste usado nesse estudo não está, no momento, amplamente disponível no Reino Unido.

Referência chave

Sotto A, Richard J-L, Messad N et al. (2012) Distinguishing colonization from infection with *Staphylococcus aureus* in diabetic foot ulcers with miniaturized oligonucleotide arrays. Diabetes Care 35: 617–23

1.6 Gerenciamento de infecção de pé diabético

Monoterapia com Moxifloxacina *versus* piperacilina + tazobactam intravenoso, seguido de amoxicilina/clavulanato oral

O NICE CG119 recomenda começar com uma terapia antibiótica empírica baseada na gravidade da infecção, usando o antibiótico apropriado para cada situação clínica e de acordo com a severidade da infecção e com o menor custo de aquisição possível. Para infecções brandas, devem ser oferecidos antibióticos orais com atividade contra organismos Gram-positivos. Para infecções moderadas e severas, devem ser oferecidos antibióticos com atividades contra organismos Gram-positivos e Gram-negativos, incluindo bactérias anaeróbicas (devem ser iniciados antibióticos de administração oral ou intravenosa para infecção moderada, com base na situação clínica e dependendo da escolha do antibiótico e para infecções severas, antibióticos intravenosos, também dependendo da situação clínica). Recomenda-se que o regime definitivo de antibióticos e a duração do tratamento sejam informados no exame microbiológico e na resposta clínica para a terapia antibiótica empírica. Nenhum antibiótico específico é recomendado pelas orientações.

Gyssens et al. (2011) conduziram um estudo duplo cego, duplo modelo RCT para determinar se a moxifloxacina 400 mg intravenosa, uma vez ao dia, seguida de moxifloxacina 400 mg oral, uma vez ao dia ($n=426$) não foi inferior à piperacilina 4 g/tazobactam 0,5 g intravenosa, 3 vezes ao dia, seguida de amoxicilina 875 mg/clavulanato 125 mg oral, duas vezes ao dia ($n=377$) para o tratamento de infecções de pele e de estrutura de pele complicadas (cSSSI). Adultos com cSSSI de mais de 21 dias de duração foram incluídos se apresentavam também, pelo menos, 3 outros sintomas, como segue: drenagem ou descarga purulenta; eritema que se estende da borda da ferida; flutuância, dor ou sensibilidade ao apalpar; inchaço ou endurecimento; febre; ou contagem elevada de células brancas no sangue ou nível proteína C-reativo. O estudo excluiu os pacientes meticilina-resistentes, *S. aureus, S. epidermidis* ou enterococos vancomicina-resistentes. Os pacientes que haviam recebido antibióticos nos 7 dias precedentes à entrada no estudo foram também excluídos, a menos que não tenha sido observada qualquer resposta mesmo com o tratamento por 3 ou mais dias e uma cultura mostrando um patógeno suscetível aos medicamentos do estudo. Um total de 316 (39,4%) dos 803 pacientes incluídos no estudo tinha Diabetes Mellitus e 233 pacientes foram diagnosticados com infecção de pé diabético.

Foi administrado tratamento intravenoso por, pelo menos, 3 dias e até o paciente não apresentar febre por, pelo menos, 24 horas. A duração total do tratamento foi de 7–21 dias. A análise dos resultados foi ajustada para sub-tipo cSSSI, severidade da doença e necessidade de cirurgia na linha de base (definida como cirurgia dentro de 48 horas depois de iniciar os medicamentos do estudo) e o resultado primário foi uma resposta clínica para a população por-protocolo.

Um comitê de revisão de dados independente considerou que a cura clínica em pacientes com infecção de pé diabético, na população intenção-de-tratar, foi obtida em 86/123 (69,9%) dos pacientes tratados com moxifloxacina (76,4% na população por protocolo) e em 76/110 (69.1%) dos pacientes tratados com o regime comparador (78,1% na população por protocolo). Na população total, a moxifloxacina não se mostrou inferior ao regime comparador na população por protocolo e na população intenção-de-tratar, com taxa de sucesso clínico de 88,6% *versus* 89,6% (p=0,758) e 82,2% *versus* 80,9% (p=0,632), respectivamente.

Os autores reconheceram algumas limitações do estudo, incluindo uma análise limitada dos microorganismos (potencialmente subestimando o espectro da infecção), o efeito desconhecido da cirurgia para os resultados com antibióticos e que embora o estudo tenha incluído pacientes do Reino Unido, a maioria deles era da Europa Oriental. Adicionalmente, o recrutamento de pacientes já recebendo antibióticos, depois de um teste positivo para patógenos sensíveis aos medicamentos do estudo pode diferir da prática recomendada no Reino Unido para a prescrição inicial empírica de antibióticos no tratamento de infecção de pé diabético.

Esse estudo adiciona ao corpo de evidência sobre antibióticos, no tratamento de infecção de pé diabético e sugere que a monoterapia com moxifloxacina, uma vez ao dia, pode ser equivalente aos atuais tratamentos multi-antibióticos que envolvem múltiplas doses diárias. Na ausência de dados sobre efetividade de custos, a evidência é consistente com a recomendação do NICE CG119 de que a seleção deve ser baseada na situação clínica e no menor custo de aquisição.

Referência chave

Gyssens IC, Dryden M, Kujath P et al. (2011) A randomized trial of the efficacy and safety of sequential intravenous/oral moxifloxacin monotherapy versus intravenous piperacillin/tazobactam followed by oral amoxicillin/clavulanate for complicated skin and skin structure infections. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 66: 2632–42

1.7 Gerenciamento de ulcerações de pé diabético

Debridamento, curativos e descarrego

O NICE CG119 recomenda que a abordagem para o debridamento, curativos e descarrego deve levar em consideração o conhecimento especializado, a experiência clínica, a avaliação clínica do ferimento, as circunstâncias clínicas, o local da ulceração e a preferência do paciente e deverá usar a abordagem com o menor custo de aquisição.

Sete revisões Cochrane recentemente consideraram diferentes aspectos de debridamento e curativos, das quais 4 revisões foram do mesmo grupo. Dos 29 RCTs sobre gerenciamento de ulcerações de pé diabético, incluídos nessas revisões, 9 foram avaliados em 2 ou mais revisões.

Uma revisão Cochrane por **Edwards and Stapley (2012)** avaliou a efetividade das intervenções de debridamento para a cicatrização das ulcerações de pé diabético. Seis RCTs (n=488) foram incluídos, com todos os estudos também incluídos em 1 ou mais das outras revisões Cochrane discutidas nessa seção. O debridamento cirúrgico não mostrou diferenças significativas na proporção de ulcerações completamente cicatrizadas dentro de 6 meses, comparado com o gerenciamento não cirúrgico (RR=1,21, 95% CI de 0,96 para 1,51, p=0,1; 1 RCT, n=42). Não foram vistas também diferenças significativas na proporção de pacientes que obtiveram cicatrização completa da ulceração com larvas, comparado com hidrogel (RR=2,5, 95% CI de 0,5 para 12,5; 1 RCT, n=140). Em uma análise agrupada, os hidrogéis se mostraram, porém, significativamente mais efetivos na cicatrização das ulcerações, se comparados com gaze e cuidados padrão (RR=1,84, 95% CI de 1,3 para 2,61; 3 RCTS, n=232).

Uma revisão Cochrane de 5 RCTs (n=446) feita por **Dumville et al. (2011a)** especificamente examinou curativos com hidrogel (e incluiu os 3 estudos com hidrogéis identificados na revisão feita por Edwards e Stapley 2012) e também encontrou (de uma análise agrupada dos mesmos 3 ensaios, exceto com a exclusão de 1 braço de tratamento de 1 dos estudos) uma cicatrização significativamente maior com curativos de hidrogel, se comparados com curativos básicos que ficam em contato com a ferida (RR=1,80, 95% CI de 1,27 para 2,56; 3 RCTs, n=198). Os autores das duas revisões discutiram a preocupação com o risco de avaliação tendenciosa dos 3 ensaios

com hidrogéis, junto com as diferenças em termos de duração do acompanhamento e diferentes graus de ulceração dos pacientes participantes de todos os estudos, indicando que isso pode limitar as conclusões obtidas com esses dados.

Duas revisões Cochrane avaliaram o uso de curativos baseados em prata. Uma revisão de **Bergin and Wraight (2011)** que se concentrou especificamente em estudos conduzidos em pacientes com ulcerações de pé diabético, mas nenhum ensaio foi identificado que satisfizesse os critérios de inclusão. Uma revisão por **Storm-Versloot et al. (2010)** incluiu todos os tipos de feridas e considerou a prevenção de infecção e a cicatrização do ferimento. A revisão incluiu 26 RCTs (n=2066), mas as feridas mais comumente estudadas foram queimaduras (20 estudos). Para os 2 estudos que se concentraram em pacientes com ulcerações de pé diabético, não foram vistas diferenças estatísticas significativas, em termos de cicatrização, entre os curativos com prata, comparados com o curativo controle, em nenhum RCT de 40 participantes (diferença de risco para cicatrização dentro de 6 semanas = −0,10, 95% CI de −0,39 para 0,19), ou em um segundo RCT com 434 participantes (diferença de risco para cicatrização dentro de 8 semanas = 0,09, 95% CI de −0,06 para 0,24).

Uma revisão Cochrane por **Dumville et al. (2011b)** incluindo 6 RCTs (n=157) avaliou os efeitos de curativos de espuma para a cicatrização de feridas. Não foram vistas diferenças significativas em análise agrupada de ulcerações cicatrizadas com curativos de espuma, comparadas com ulcerações tratadas com curativos básicos que ficam em contato com a ferida (RR=2,03, 95% CI de 0,91 a 4,55; 2 RCTs, n=49). Também não foram vistas diferenças significativas no número de ulcerações cicatrizadas que usaram curativos com espuma *versus* curativos alginato (RR=1,50, 95% CI de 0,92 para 2,44; 2 RCTs, n=50), ou curativos hidrocolóide (RR=0,88, 95% CI de 0,61 para 1,26; 1 RCT, n=40).

Uma revisão Cochrane por **Dumville et al. (2012a)** sobre os efeitos de curativos hidrocolóides na cicatrização incluiu 4 RCTs (n=511). Dos estudos identificados, 1 RCT (n=40) com comparador de curativo de espuma foi incluído na revisão por Dumville et al. (2011b) e um 1 RCT (n=434) com comparador de curativo hidrocolóide-fibroso e prata foi incluído na revisão por Storm-Versloot et al. (2010). Os achados para esses estudos são apresentados acima. Adicionalmente, de uma análise agrupada, a revisão não encontrou diferença significativa no número de ulcerações cicatrizadas com curativos hidrocolóide-fibroso *versus* curativos básicos que ficam em contato com a ferida (RR=1,01, 95% CI de 0,74 para 1,38; 2 RCTs, n=229), embora 1 desses ensaios tenha sugerido que o curativo básico que fica em contato com a ferida é mais custo efetivo.

Uma revisão Cochrane por **Dumville et al. (2012b)** de 6 RCTs (n=375) examinou os efeitos de curativos alginato para a cicatrização. Dos estudos identificados, 2 RCTs (n=50) foram incluídos na revisão de curativos de espuma, por Dumville et al. (2011b) e 1 RCT (n=434) foi incluído por Dumville et al. (2012a) e Storm-Versloot et al. (2010). Os achados desses estudos foram apresentados acima.

Adicionalmente, uma análise agrupada comparando curativos alginato com curativos básicos que ficam em contato com o ferimento, a revisão não encontrou diferença significativa no número de ulcerações cicatrizadas (RR=1,09, 95% CI de 0,66 para 1,80; 3 RCTs, n=191).

As limitações dos ensaios analisados significam que, muito provavelmente, eles não terão qualquer impacto para o NICE CG119. Em geral, as evidências de todas as revisões discutidas acima são consistentes com as recomendações no NICE CG119, com nenhum método de desbridamento ou curativo se destacando como superior.

Referências chave

Bergin S, Wraight P (2011) Silver based wound dressings and topical agents for treating diabetic foot ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews issue 2: CD005082

Dumville JC, O'Meara S, Deshpande S et al. (2011a) Hydrogel dressings for healing diabetic foot ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews issue 9: CD009101

Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S et al. (2011b) Foam dressings for healing diabetic foot ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews issue 9: CD009111

Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S et al. (2012a) Hydrocolloid dressings for healing diabetic foot ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews issue 2: CD009099

Dumville JC, O'Meara S, Deshpande S et al. (2012b) Alginate dressings for healing diabetic foot ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews issue 2: CD009110

Edwards J, Stapley S (2012) Debridement of diabetic foot ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews issue 1: CD003556

Storm-Versloot MN, Vos CG, Ubbink DT et al. (2010) Topical silver for preventing wound infection. Cochrane Database of Systematic Reviews issue 3: CD006478

Tratamentos adjuntivos

O NICE CG119 recomenda que a terapia de pressão negativa para a ferida, não seja rotineiramente usada para tratar pé diabético, mas pode ser considerada

no contexto de um ensaio clínico ou como terapia de resgate quando a única opção restante é a amputação. O NICE CG119 também recomenda que outros tratamentos adjuntivos (substitutos da derme ou de pele; terapia de estímulo elétrico, gel plasmático plaquetário autólogo, matrizes regenerativas de feridas e dalteparina; fatores de crescimento; e terapia de oxigenação hiperbárica) não sejam oferecidos para o gerenciamento de pacientes internados com problemas de pé diabético, a menos que isso seja parte de um ensaio clínico.

Terapia para tratamento de feridas com pressão negativa

Armstrong et al. (2012) conduziu um RCT prospectivo, multicêntrico para determinar se terapia de pressão negativa, mecanicamente obtida, para tratamento de feridas não seria inferior a terapia de pressão negativa, eletricamente obtida, para o tratamento de feridas, em 132 pacientes com feridas diabéticas não infeccionadas, não isquêmicas, não plantares, de extremidades inferiores e feridas venosas. Os pacientes foram aleatoriamente alocados para o dispositivo de terapia com pressão negativa para tratamento de feridas, embora não tenha sido possível fazer um estudo cego em razão das diferenças entre as intervenções. Os pacientes também receberam apropriada terapia de compressão e descarga. O tratamento durou até 16 semanas ou até a completa cicatrização da ferida (definida como a completa re-epitelização sem drenagem). A avaliação do resultado primário foi a redução do tamanho da ferida, como mensurado pelo rastreio da medição de ferida Visitrak.

A percentagem média de diminuição do tamanho da ferida, com terapia de pressão negativa, mecanicamente obtida, não se mostrou inferior quando comparada com a terapia de pressão negativa, eletricamente obtida, depois e um período de tratamento de 4 semanas (−44,7% *versus* −28,6%, p=0,0030), 8 semanas (−73,8% *versus* −75,0%, p=0,0130), 12 semanas (−85,7% *versus* −82,1%, p=0,0051) e 16 semanas (−85,7% *versus* −94,0%, p=0,0044).

O estudo não oferece evidências de valor clínico da terapia de pressão negativa para o tratamento de feridas por si só, porém, em circunstâncias onde possa ser usada, esses dados sugerem a equivalência entre os métodos mecânico e elétrico para gerar pressão negativa.

Uma revisão sistemática por **Game et al. (2012)** que examina as várias intervenções para melhorar a cicatrização de feridas, identificou 43 estudos, dos quais 3 se concentraram em terapia de pressão negativa. A revisão descobriu alguns estudos controlados, sendo que a maioria com qualidade metodológica muito pobre. A heterogeneidade dos estudos não permitiu uma análise agrupada dos resultados.

Um RCT (n=342) entre os 3 estudos concluiu que a intervenção foi associada com tempo de fechamento da ferida menor (96 dias *versus* não quantificável, p=0,001), tamanho da ferida reduzida depois de 28 dias (−4,32 cm^2 *versus* −2,53 cm^2, p=0,021) e incidência reduzida de pequenas amputações (7 pacientes *versus* 17 pacientes, p=0,035). Um segundo RCT, menor (n=22) relatou tempo reduzido para 90% de granulação com terapia de pressão negativa para tratar feridas (18,8 dias *versus* 32,3 dias, p=0,007). Um estudo adicional tentou mostrar os benefícios da terapia de pressão negativa, para o tratamento de feridas, através da análise dos pedidos de reembolso e foi considerado que os resultados poderiam ser potencialmente explicados, pelo menos em parte, por fatores confundidores. Os autores consideraram que pode existir, possivelmente, alguma justificativa para o uso de pressão negativa no tratamento de feridas.

Os dados sugerem que existe equivalência em potencial dos métodos mecânico e elétrico, para a geração de pressão negativa, mas as falhas dos estudos impossibilitam conclusões sobre os efeitos para a cicatrização da terapia com pressão negativa. Esses resultados muito provavelmente não exercerão impacto sobre a recomendação no NICE CG119 para o uso de terapia de pressão negativa, para tratar feridas, apenas em ensaios clínicos e como terapia de resgate.

Referências chave

Armstrong DG, Marston WA, Reyzelman AM et al. (2012) Comparative effectiveness of mechanically and electrically powered negative pressure wound therapy devices: a multicenter randomized controlled trial. Wound Repair and Regeneration 20: 332–41

Game FL, Hinchliffe RJ, Apelqvist J et al. (2012) A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in Diabetes. Diabetes/Metabolism Research and Reviews 28(Suppl 1): 119–141

Plasma plaquetário

Villela & Santos (2010) conduziram uma revisão sistemática que avaliou o plasma plaquetário para a promoção da cicatrização de ulcerações. A análise de 18 estudos (envolvendo mais de 30.400 participantes)

incluindo 7 RCTs, 3 estudos clínicos seccional-cruzados, um estudo de grupo multicêntrico, retrospectivo (n=26.599), um estudo caso-controlado multicêntrico (n=3830) e 4 estudos sem grupo de controle. Cinco dos RCTs trataram de ulcerações diabéticas, dos quais 4 (n=123) poderiam ser meta-analisados. Entre as feridas tratadas com plasma plaquetário, 47 dos 62 casos (75.8%) cicatrizaram mais rapidamente, se comparados com os casos não tratados dessa maneira. No grupo de controle, 43 das 61 feridas (70.5%) não cicatrizaram. Dois dos 4 estudos mostraram uma diferença significativa em termos de cicatrização entre o grupo de intervenção e o grupo controle. No geral, o tratamento com plasma plaquetário mostrou um efeito significativo em favor da cicatrização (razão de probabilidade [ponto estimativa mostrado graficamente] 95% CI de 2.94 para 20.31).

Os estudos incluídos na análise eram todos pequenos, incluíram outras intervenções e apresentavam diferenças metodológicas na preparação de plasma plaquetário, impedindo uma interpretação definitiva.

A revisão feita por Game et al. (2012) (ver *'Terapia para Tratamento de Feridas com Pressão Negativa' nessa seção para maiores detalhes*), identificou adicionalmente um RCT (n=100) duplo cego, considerado como sendo de alta qualidade, que avaliou o uso de plasma plaquetário tópico, de um banco de amostras de sangue, assim evitando o custo associado com a coleta de plaquetas autológas (o que pode ser uma atual limitação para a adoção dessa terapia). Depois de 12 semanas, foram vistas melhorias significativas na cicatrização no grupo que recebeu a intervenção, se comparado com o grupo de controle (79% *versus* 46%, p<0,05).

Os autores da revisão notaram que 38 dos 52 pacientes que receberam a intervenção tinham osso exposto na linha de base e, assim, consideraram a taxa de cicatrização nesse grupo maior do que a esperada.

Analisada em conjunto, essa evidência sugere que o uso de plasma plaquetário tópico pode, potencialmente, ser uma adição de valor no tratamento de ulcerações diabéticas, embora ainda esteja nos primeiros estágios de avaliação e os ensaios, até agora, tenham envolvido um número limitado de pacientes. A evidência muito provavelmente não terá impacto para o NICE CG119.

Informações adicionais sobre o estudo de Villela & Santos (2010) também podem ser encontradas em relatório de análise independente elaborado pelo Centre for Reviews and Dissemination's Database of Abstracts of Reviews of Effects.

Referência chave

Villela DL and Santos VLCG (2010) Evidence on the use of platelet-rich plasma for diabetic ulcer: a systematic review. Growth Factors 28: 111–6

Referência de suporte

Centre for Reviews and Dissemination (2011) Evidence on the use of platelet-rich plasma for diabetic ulcer: a systematic review. Database of Abstracts of Reviews of Effects

Fatores de crescimento

Uma revisão sistemática por **Buchberger et al. (2010)** para a German Agency for Health Technology Assessment que examinou o benefício da terapia com fatores de crescimento, sozinha ou em combinação com outras tecnologias, para o tratamento de ulcerações de pé diabético. Um total de 25 estudos foi incluído (14 RCTs, 9 análises sobre a efetividade de custos e 2 meta-análises), com estudos em população que variaram de tamanho, entre 17 e 382 pacientes e duração do estudo variando entre 12 e 20 semanas.

Os autores notaram que diferenças no padrão de cuidados com a ferida acabaram por complicar a comparação dos resultados dos estudos. Eles estabeleceram que as amostras menores, falhas metodológicas com alto potencial tendencioso e a curta duração do tratamento e acompanhamento acabaram por limitar a validade dos resultados com relação à sua efetividade e custo efetividade. A evidência, portanto, provavelmente não terá impacto para o NICE CG119.

Referência chave

Buchberger B, Follmann M, Freyer D et al. (2010) The importance of growth factors for the treatment of chronic wounds in the case of diabetic foot ulcers. GMS Health Technology Assessment 6: Doc 12

Terapia de oxigenação hiperbárica

Uma revisão Cochrane por **Kranke et al. (2012)** que avaliou o uso da terapia de oxigenação hiperbárica para o tratamento de feridas crônicas com tratamento similar sem oxigenação hiperbárica. Um total de 9 RCTs foi incluído (n=471), dos quais 8 (n=455) envolveram ulcerações de pé diabético e 1 envolveu ulcerações venosas.

Os dados agrupados mostraram um aumento da taxa de cicatrização da ulceração depois de 6 semanas com a terapia de oxigenação hiperbárica, compara-

da com o tratamento controle (RR=5,20, 95% CI de 1,25 a 21,66, p=0,02; 3 RCTs, n=140 [38% do total de pessoas com Diabetes na revisão]). Porém, não foi visto benefício evidente no acompanhamento de longo prazo.

Para ulcerações que cicatrizaram depois de 6 meses, nenhuma diferença do controle foi encontrada (RR=1,70, 95% CI de 0,90 para 3,20, p=0,10; 2 RCTs, n=112 [30% do total de pessoas com Diabetes na revisão]). Para a cicatrização de ulcerações depois de 1 ano, não foram vistas diferenças significativas entre os grupos (RR=9,53, 95% CI de 0,44 para 207,76, p=0,15; 3 RCTs n=212 [58% do total de pessoas com Diabetes na revisão]) embora a análise tenha sido complicada pelo relatório de resultados, como a falha de cicatrização (em vez de ulcerações cicatrizadas) e ulcerações não cicatrizadas nos braços de controle de dois estudos. Também não ocorreu diferença significativa na taxa de amputações maiores (RR=0,36, 95% CI de 0,11 para 1,18; 5 RCTs, n=312).

Embora os autores tenham notado falhas metodológicas nos ensaios, eles concluíram que podem existir evidências de melhoria significativa na cicatrização de ulcerações, no curto prazo, com a terapia de oxigenação hiperbárica, mas não no longo prazo. Os autores sugeriram que são necessários outros ensaios, adequadamente concebidos, para avaliar o uso apropriado de oxigenação hiperbárica.

Uma revisão sistemática feita por Game et al. (2012) (ver '*Terapia para Tratamento de Feridas com Pressão Negativa' nessa seção para maiores detalhes*), identificou 3 estudos sobre o uso de terapia de oxigenação hiperbárica, incluindo 1 RCT considerado de alta qualidade que demonstrou resultados significativamente melhorados, depois da intervenção, com cicatrização dentro de 12 meses significativamente mais provável, se comparada com o grupo controle (52% *versus* 27%, p=0,03). O grupo de intervenção incluiu pacientes sem evidência de doença arterial periférica ou que foram considerados inadequados para reconstrução vascular. Os autores concluíram que existem algumas evidências que podem justificar o uso de terapia de oxigenação hiperbárica, embora seja necessário um trabalho maior para definir a população que mais se beneficiaria com tal abordagem.

Revendo o conjunto, embora as evidências sugiram benefícios em potencial da oxigenação hiperbárica, a natureza limitada dessas evidências significa que, muito provavelmente, a terapia não teria qualquer impacto para o NICE CG119. Ainda são necessários outros estudos, em linha com as recomendações da pesquisa NICE para determinar a efetividade clínica e de custos para a terapia de oxigenação hiperbárica.

Referência chave

Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M et al. (2012) Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. Cochrane Database of Systematic Reviews issue 4: CD004123

Outros tratamentos adjuntivos

A revisão sistemática feita por Game et al. (2012) (ver *'Terapia para Tratamento de Feridas com Pressão Negativa'* nessa seção para maiores detalhes), não encontrou quaisquer estudos novos na categoria de debridamento cortante e preparação do leito da ferida com larvas e hidroterapia e ressecção de ferida crônica. Estudos adicionais não mostraram evidências que justifiquem o uso de tratamento nas seguintes categorias: preparação do leito da ferida usando antissépticos, aplicação de produtos e curativos; produtos concebidos para corrigir aspectos da bioquímica da ferida e biologia celular associada com cicatrização de ferida deficiente; aplicação de células, incluindo plaquetas e células tronco; pele concebida por bioengenharia e enxertos de pele; eletricidade, eletromagnetismo, lasers, ondas de choque e ultrassom; e outras terapias sistêmicas.

Para todos esses outros tratamentos adjuntivos, as evidências parecem ser consistentes com a recomendação do NICE CG119 para restringir o atual uso para ensaios clínicos.

Gerenciamento cirúrgico para evitar amputação

Durante o desenvolvimento do NICE CG119, foram revisadas evidências sobre o melhor momento para o gerenciamento cirúrgico (incluindo re-vascularização e intervenções ortopédicas) para evitar amputação em razão de problemas de pé diabético. Porém, nenhum estudo apropriado foi identificado e, portanto, nenhuma recomendação, nessa edição, foi feita. Duas revisões recentemente consideraram o gerenciamento cirúrgico para preservar membros que, de outra maneira, demandariam amputação, embora nenhum tenha tratado especificamente do melhor momento para a intervenção.

Hinchliffe et al. (2012) fizeram uma revisão sistemática da efetividade da revascularização do pé ulce-

rado, em pacientes com Diabetes e doença arterial periférica. Um total de 49 estudos (n=8290) foi identificado, englobando 3 estudos não aleatórios com uma intervenção e um grupo de controle (todos considerados de baixa qualidade e sujeitos a significativos resultados tendenciosos) e 46 séries de casos.

Embora os dados sobre preservação de membros tenham sido relatados na maioria dos estudos incluídos na revisão, isso não ficou sempre claramente definido. Depois de cirurgia aberta, a taxa média de preservação de membro foi de 85% depois de 1 ano (variação interquartil [IQR] de 80% a 90%; n=19 estudos), 82% depois de 3 anos (IQR de 79,5% para 90%, n não relatado) e 78% depois de 5 anos (IQR de 74% para 78%, n não relatado). Depois de revascularização endovascular, a taxa de preservação de membro foi de 78% depois de 1 ano (IQR de 70,5% para 85,5%, n não relatado) e 76% depois de 3 anos (IQR de 72% para 78,5%, n=4 estudos); depois de 5 anos, 2 estudos relataram taxa de preservação de membro de 56% e 77%, respectivamente.

Os autores notaram que a interpretação dos estudos, demonstrando a efetividade da revascularização, foi prejudicada pela falta de grupos de controle combinantes que não receberam a intervenção, descrição mal feita da severidade da doença arterial periférica e características da ferida, falta de informações sobre as indicações e o momento das intervenções e o histórico natural dos pacientes com doença arterial periférica e ulcerações nos pés pobremente definido. Os autores concluíram que as evidências foram insuficientes para recomendar esse ou aquele método de revascularização. Eles notaram a necessidade de estudos controlados apropriados com populações e resultados bem descritos que sejam relevantes para pacientes com Diabetes.

Uma revisão sistemática por **Fitzgerald O'Connor et al. (2011)** examinou o uso de técnicas de transferência de tecido livre para reduzir a necessidade de amputação em pacientes com Diabetes. Um total de 18 estudos (n=528, dos quais 449 tinham Diabetes) foi incluído, compreendendo 4 prospectivas e 14 retrospectivas séries de casos, envolvendo 543 transferências de tecido livre para feridas em membros inferiores. Os tamanhos dos estudos variaram entre 9 e 79 casos, com o maior estudo contando com 14,5% dos pacientes. Os participantes em todos os estudos se submeteram a desbridamento de tecido mole sem vida e osso infectado antes da transferência de tecido livre. Dos tipos de retalho usados em todos os estudos, 63% eram baseados em músculo, 35% eram fasciocutâneo e 1,7% eram omental. A revascularização inferior de perna foi feita junto com a transferência de tecido em 66% dos pacientes (17 estudos).

A mortalidade agrupada, em hospital, (relatada em todos os 18 estudos) foi de 4.4%. A mortalidade agrupada, em 30 dias, foi de 3,9% (95% CI de 1,5 para 6,2%). A taxa agrupada de complicações menores (infecção de ferida, necrose menor de borda de retalho, hematoma) foi de 34% (95% CI de 20,8 para 48,5%) e taxa agrupada de complicação importante (perda de retalho, amputação, enfarto do miocárdio, morte) foi de 16% (95% CI de 10,2 para 21%). A taxa média combinada de sobrevivência de retalho foi de 91,9% (95% CI de 87,5 para 96,1%). Todos os 18 estudos também relataram taxa de preservação de membro (média de 83,4%, 95% CI de 77,1 para 89,7) para uma média agrupada de tempo de acompanhamento de 28 meses (variação entre 1 e 68 meses).

Nenhuma avaliação formal da qualidade dos estudos foi feita e os autores notaram que não foram usados critérios padrão de reporte e sistemas de pontuação validados para ulcerações diabéticas, fazendo com que seja muito difícil comparar os estudos diretamente. Apenas 1 estudo descreveu o número total de pacientes avaliados para reconstrução com tecido livre e considerados como sem possibilidade de salvamento e existe muito pouca informação sobre os critérios de seleção considerados como adequados para a intervenção. Todavia, os autores concluíram que a transferência de tecido livre pode cicatrizar com sucesso uma ferida em pacientes selecionados com feridas que demandariam amputação. Eles sugeriram que a otimização pré-operatória do suprimento vascular e a erradicação da infecção são contribuintes importantes para o sucesso do procedimento. A transferência de tecido livre não é especificamente discutida no NICE CG119 e pode ser oferecida apenas em centros especialistas com cirurgiões plásticos e vasculares.

No geral, as evidências das duas revisões não vão impactar o NICE CG119, mas oferecem informações úteis sobre abordagens terapêuticas emergentes para salvar membros. A ausência de evidências claras sobre a hora certa de fazer essas intervenções também reforça a recomendação de pesquisa do NICE sobre o impacto da revascularização precoce para os resultados.

Referências chave

Fitzgerald O'Connor EJ, Vesely M, Holt PJ et al. (2011) A systematic review of free tissue transfer in the management of non-traumatic lower extremity wounds in patients with Diabetes. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery 41: 391–9

Hinchliffe RJ, Andros G, Apelqvist J et al. (2012) A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with Diabetes and peripheral arterial disease. Diabetes/Metabolism Research and Reviews 28: 179–217

1.8 Avaliação de suspeita de isquemia no membro

Índice de pressão tornozelo-braquial

O NICE CG119 recomenda mensuração e documentação da pressão tornozelo-branquial onde clinicamente possível, assegurando uma interpretação cuidadosa dos resultados.

Um estudo de **Aerden et al. (2011)** que avaliou o valor diagnóstico do índice de pressão tornozelo-braquial (ABPI), a contribuição de calcificações arteriais para qualquer não confiabilidade do ABPI e o papel da distribuição das lesões ateroscleróticas. Um total de 187 extremidades inferiores foi avaliado, em pacientes de um único lugar na Bélgica, com problemas de pé diabético e alta suspeita de doença arterial periférica.

Os autores postularam que um ABPI que incorporou informações sobre artérias abaixo do joelho terá mais chances de ser correlacionado com doença aterosclerótica.

Portanto, o ABPI padrão (calculado pela divisão da pressão mais alta de 2 artérias abaixo do joelho, pela pressão mais alta das duas artérias braquiais) foi comparado com a mais baixa pressão ABPI (calculada usando a pressão mais baixa como numerador) e com pressão ABPI média (calculada usando a média das duas pressões enquanto considera a pressão zero para as artérias que não foram encontradas por Doppler). O coeficiente Pearson, r, foi usado para avaliar a correlação ($r > -0,5$ definido como fraco e $r < -0,8$ definido como forte).

O ABPI não pode ser determinado em 64 dos 187 pacientes (34,2%). Duas medições arteriais abaixo do joelho foram obtidas em 106 pacientes, com uma diferença de mais de 20 mmHg em 40 (37,7%) desses casos. Média ABPI foi de 0,91 usando o método padrão, 0,82 usando a pressão mais baixa e 0,83 usando a pressão média. As calcificações foram de moderadas a severas em 57,7% dos pacientes.

A correlação entre ABPI padrão e aterosclerose angiográfica foi fraca ($r = -0,487$), aumentada com pressão ABPI mais baixa ($r = -0,534$) e foi mais alta usando pressão ABPI média ($r = -0,554$) que usou todas as informações disponíveis sobre as artérias abaixo do joelho. Para todos os métodos de cálculo ABPI, a correlação foi consistentemente melhor para paciente sem ou pouca calcificação ($r = -0,540$, $-0,572$ e $-0,605$, para padrão, pressão mais baixa e média pressão ABPI, respectivamente), se comparado com calcificação moderada ou severa ($r = -0,397$, $-0,446$ e $-0,461$ respectivamente). Os resultados podem ser limitados pela natureza retrospectiva do estudo e o número de pacientes e locais envolvidos. Ainda, a população era de alto risco e os resultados precisam ser interpretados com cuidado.

Esse estudo oferece evidências limitadas que o ABPI pode não ser medido em, aproximadamente, um terço dos pacientes, e pode subestimar doença aterosclerótica, particularmente em pacientes com presença de calcificação. Também indica que a pressão ABPI média pode ser mais útil que as medições de pressão mais alta e mais baixa. As evidências são consistentes com a recomendação do NICE CG119 de que os resultados ABPI devem ser interpretados com cuidado.

Referência chave

Aerden D, Massaad D, von Kemp K et al. (2011) The ankle–brachial index and the diabetic foot: a troublesome marriage. Annals of Vascular Surgery 25: 770–7 Areas not currently covered by NICE guidance

Prevenção de problemas de pé diabético

O NICE CG119 concentra-se no gerenciamento de pacientes internados com problemas de pé diabético, mas não trata de prevenção primária e secundária dessas complicações diabéticas.

Controle glicêmico melhorado

A meta-análise feita por **Adler et al. (2010)** examinou a associação entre o risco de amputação de membros inferiores e o controle glicêmico, como medido pelo nível de hemoglobina glicada (HbA_{1c}) avaliando, pelo menos, uma média de 6 meses antes de uma amputação. Um total de 14 estudos epidemiológicos prospectivos foi incluído, envolvendo 1.227 amputações de membros inferiores em 94.640 indivíduos com Diabetes, sem ulcerações agudas no pé, histórico de amputação prévia ou doença renal em estágio final.

O risco de amputação de membro inferior aumentou na medida em que o controle glicêmico se deteriorou. Para cada ponto percentual de aumento em HbA_{1c}, o

risco relativo geral para amputação de membro inferior foi de 1,26 (95% CI de 1,16 para 1,36). Não foi observada qualquer diferença estatística significativa (p=0,09) no risco entre os pacientes com Diabetes Tipo 1 (RR=1,18, 95% CI de 1,02 para 1,38) e Tipo 2 (RR=1,44, 95% CI de 1,25 para 1,65).

A análise tem algumas limitações. Alguns dos estudos incluídos foram iniciados nos anos 70 e no começo dos anos 80 e, portanto, os níveis de HbA_{1c} podem não refletir os níveis obtidos na prática moderna, Ainda, a medição de HbA_{1c}, em um único ponto no tempo pode ter significado limitado e pode alterar o gerenciamento subsequente. Os autores também reconheceram a potencial tendência do ajuste inadequado para confundidor, classificação errada do tipo de Diabetes e estimativas de risco não precisas. Adicionalmente, os resultados, que não sejam amputações, podem ser negativamente afetados por um controle glicêmico rigoroso.

Na ausência de dados conclusivos de ensaios clínicos, as evidências sugerem que um controle glicêmico melhorado pode estar associado com o risco reduzido de amputação, porém, conclusões firmes sobre a relação causal não podem ser retiradas com esses resultados e, provavelmente, não terão qualquer impacto para o NICE CG119. As orientações clínicas NICE sobre Diabetes Tipo 1 (NICE CG15) e Tipo 2 (NICE CG87) devem ser consultadas para maiores recomendações sobre controle glicêmico.

Referência chave

Adler AI, Erqou S, Lima TAS et al. (2010) Association between glycated haemoglobin and the risk of lower extremity amputation in patients with Diabetes Mellitus – review and meta-analysis. Diabetologia 53: 840–9

Intervenções complexas para a prevenção de ulcerações de pé diabético

Uma revisão Cochrane por **Dorresteijn et al. (2011)** avaliou a efetividade das intervenções complexas para a prevenção de ulcerações no pé, em pessoas com Diabetes, comparadas com intervenções simples, cuidados mais comuns ou intervenções complexas alternativas. Intervenções complexas foram definidas como uma abordagem englobando cuidados integrados e 2 ou mais estratégias de prevenção em, pelo menos, 2 níveis de cuidados: o paciente (tal como educação para o paciente), provedor de cuidados com a saúde (tal como avaliação e encaminhamento de avaliação de risco de paciente) e/ou a estrutura de assistência médica (tal como uma equipe multidisciplinar). Foram incluídos RCTs e RCTs agrupados, em pacientes com Diabetes Tipo 1 ou 2, em qualquer cenário e com foco explícito em ulcerações nos pés. Os estudos onde o único objetivo era a melhora dos níveis de glicose no sangue foram excluídos. Cinco RCTs foram identificados por análise (n=4949), incluindo 2 estudos conduzidos no Reino Unido. A heterogeneidade dos estudos impossibilitou uma análise agrupada.

Um estudo (n=2001) conduzido em uma unidade secundária no Reino Unido relatou uma redução significativa e custo-efetiva em amputações de membros inferiores com intervenção complexa extensa e custo-efetiva, se comparado com os cuidados comuns (RR=0,30, 95% intervalo de confiança [CI] de 0,13 para 0,71), embora não tenha sido vista diferença na incidência de ulcerações no pé (RR=0,69, 95% CI de 0,41 para 1,14). Outros estudos mostraram poucas evidências de benefícios de intervenções concentradas em educação ou outras intervenções mais complexas.

As limitações das evidências, notadas pelos autores, incluíam que todos os estudos revistos foram considerados como altamente sob risco de serem tendenciosos, satisfazendo poucas medidas de qualidade pré-definidos. Os autores também discutiram as consideráveis diferenças entre os estudos em termos de cenários onde são prestados os cuidados de saúde, tipo de intervenção e resultados relatados e, portanto, indicaram que os resultados devem ser interpretados com muito cuidado. Adicionalmente, nenhum dos estudos incluídos foi em cenário de internação hospitalar.

Os autores concluíram que não existe pesquisa de alta qualidade avaliando as intervenções complexas para a prevenção de problemas de pé diabético e não existem evidências suficientes sobre seus benefícios. As limitações com as atuais evidências disponíveis (incluindo a ausência de estudos específicos com pacientes internados com problemas de pé diabético) não permitem conclusões definitivas sobre qualquer impacto que elas possam exercer sobre o NICE CG119. São necessárias pesquisas de melhor qualidade, em cenários relevantes, para investigar a eficácia das intervenções complexas na prevenção de problemas de pé diabético.

Referência chave

Dorresteijn JAN, Kriegsman DMW, Valk GD (2011) Complex interventions for preventing diabetic foot ulceration. Cochrane Database of Systematic Reviews issue 1: CD007610

Outras intervenções preventivas

Arad et al. (2011) relatou uma revisão sistemática de RCTs para avaliar a prevenção de ulcerações de pé diabético em pacientes com pé neuropático ou sem sensibilidade, sob alto risco de desenvolvimento de ulcerações. Um total de 12 RCTs que examinaram a prevenção primária e secundária foi incluído na revisão (número total de participantes não estabelecido). Foram 4 estudos sobre educação de pacientes e monitoramento intensivo, 3 estudos sobre o uso de calçados ou palmilhas terapêuticas, 3 estudos sobre terapia de anulação temperatura-guiada e estudos individuais sobre desbridamento cirúrgico de osso em extensão do tendão de Aquiles.

De todos os métodos preventivos, apenas a terapia de anulação temperatura-guiada foi considerada como benéfica, embora não tenha sido feita uma meta-análise. Em todos os 3 estudos (n=483) que examinaram essa abordagem, os pacientes foram instruídos a entrar em contato com seu profissional de saúde e a diminuir a atividade, se a temperatura auto-monitorada mostrou uma diferença de mais de 4°F, quando comparada com a temperatura do mesmo local no outro pé. Cada um dos estudos relatou um impacto positivo da intervenção, embora uma análise estatística tenha sido apresentada apenas para 1 desses estudos (a razão de probabilidade para novas complicações = 10,3, 95% CI de 1,2 para 85,3, p=0,01; n=85).

Os autores consideraram que a maioria dos estudos era de baixa qualidade, particularmente os que relataram achados positivos. A natureza limitada das evidências tendo como base intervenções para prevenir ulcerações, muito acima da avaliação e gerenciamento de neuropatia, mostra que muito provavelmente esses resultados não terão qualquer impacto para o NICE CG119.

Referência chave

Arad Y, Fonseca V, Peters A et al. (2011) Beyond the monofilament for the insensate diabetic foot. Diabetes Care 34: 1041–6

Avaliação de qualidade de vida, saúde-relacionada

Embora o NICE CG119 note o impacto significativo dos problemas de pé diabético para a qualidade de vida dos pacientes, não foram feitas recomendações sobre sua mensuração. O 'Guia para os métodos de avaliação de tecnologia' (NICE 2008) estabelece que o EuroQoL 5D Health Utility Index (EQ-5D) é a avaliação preferida para avaliar a qualidade de vida, relacionada com a saúde, de indivíduos adultos.

Hogg et al. (2012) relatou uma revisão sistemática de 53 trabalhos (número de participantes não estabelecido) para avaliar as ferramentas usadas para mensurar a qualidade de vida, relacionada a saúde, de pacientes com Diabetes e doenças nos pés e para identificar o impacto de cada problema com o pé na qualidade de vida dessas pessoas. A ferramenta mais usada, relatada em 27 estudos, tem 36 itens genéricos, apresentados em um Curto Formulário para Pesquisa em Saúde (SF-36). Essa medida mostrou a eficácia da avaliação de qualidade de vida, relacionada à saúde, em pacientes diabéticos com problemas nos pés e também demonstrou a sensibilidade quando correlacionado com as pontuações de severidade das ulcerações de pé diabético e neuropatia. Embora a medição também tenha sido capaz de mostrar alterações ao longo do tempo, a revisão indicou que ainda falta especificidade e o pé diabético pode ser confundido com outras complicações do Diabetes (não nos pés). O formulário SF-36 (SF-6D) não é aprovado pelo NICE. Apenas 4 estudos foram identificados usando a medição de preferência do NICE, o EQ-5D. As ferramentas doença-específicas e ferida-específicas se mostraram limitadas e deixaram de englobar todo o espectro de doença nos pés relacionado com o Diabetes.

Os autores concluíram que nenhuma medição foi considerada como um 'padrão de ouro' para a avaliação de qualidade de vida, relacionada com a saúde, em pessoas com Diabetes e problemas nos pés decorrentes do Diabetes e que cada ferramenta tem suas limitações. Embora essas evidências, muito provavelmente, não terão qualquer impacto para o NICE CG119, ainda podem ser úteis para médicos e pesquisadores. As áreas identificadas que merecem maiores desenvolvimentos incluíram o instrumento mais válido doença-específico, medições relacionadas com a qualidade de vida, com relação às amputações de maior e menor importância e o papel dessas ferramentas na rotina dos cuidados clínicos.

Referência chave

Hogg FRA, Peach G, Price P et al. (2012) Measures of health-related quality of life in Diabetes-related foot disease: a systematic review. Diabetologia 55: 552–65

Referência de suporte

National Institute for Health and Clinical Excellence (2008) Guide to the methods of technology appraisal

2 Novas incertezas sobre as evidências

Durante o desenvolvimento de Atualização de Evidências, as seguintes incertezas sobre as evidências foram identificadas pelo NHS Evidence UK Database of Uncertainties about the Effects of Treatments (UK DUETs).

Informações e suporte para os pacientes

- Educação do paciente para a prevenção de ulcerações de pé diabético

Gerenciamento de ulcerações de pé diabético

Debridamento, curativos e descarregamento

- Efetividade do desbridamento em ulcerações de pé diabético
- Curativos de hidrogel para a cicatrização de ulcerações de pé diabético
- Existem evidências que deem suporte ao uso de curativos com prata?
- Curativos de espuma para a cicatrização de ulcerações de pé diabético
- Curativos hidrocolóides para a cicatrização de ulcerações de pé diabético
- Curativos alginato para a cicatrização de ulcerações de pé diabético

Tratamentos adjuntivos

- Terapia de pressão negativa para tratamento de ulcerações no pé em pacientes com Diabetes Mellitus
- Terapia de oxigenação hiperbárica para feridas crônicas

Gerenciamento cirúrgico para prevenir amputação

- Melhor método de revascularização para ulcerações no pé de pacientes com Diabetes doença arterial periférica

Avaliação de suspeita de isquemia em membro

- Melhor método para o diagnóstico de doença arterial periférica em pacientes com Diabetes, relacionado com doenças nos pés

Áreas não cobertas atualmente pelas orientações NICE

Prevenção de problemas de pé diabético

- Intervenções complexas para prevenir ulcerações de pé diabético
- Qual é o benefício das medições de temperatura em pacientes com ou sob risco de pé diabético, que ainda não perderam a sensação para SWM (monofilamento Semmes-Weinstein)?

Avaliação de qualidade de vida, relacionada com saúde

- Avaliação do melhor resultado para o paciente, em termos de qualidade de vida, relacionada com a saúde, em pacientes com pé diabético

Outras incertezas sobre evidências para o gerenciamento de pacientes internados, com problemas de pé diabético, podem ser encontradas no banco de dados UK DUETs e no banco de dados de recomendações de pesquisa NICE.

O UK DUETs foi estabelecido para publicar incertezas sobre os efeitos dos tratamentos que não podem ser atualmente respondidas ao se consultar revisões sistemáticas atualizadas de evidências de pesquisas existentes. ■

Fonte: Atualização de Evidências 33, www.nice.org.uk

As Células B se Adaptam à Cirurgia de Bypass Gástrico com Marcante Redução da Resposta de Insulina de Primeira Fase em Pacientes Obesos

***Autores**: M. Hansen1, M.T. Lund2, S. Skaaby1, J.W. Helge1, F. Dela1 1Xlab, Center for Healthy Aging, University of Copenhagen, Copenhagen, 2Department of Surgery, Koege Hospital, Koege, Denmark.*

***Fonte**: 5º Congresso Internacional de Pré-Diabetes e Síndrome Metabólica, Viena, Áustria abril 2013.*

Introdução: Os dados sobre o efeito da secreção de insulina, depois da cirurgia de bypass gástrico (BPG) são poucos. O objetivo deste estudo foi determinar como a secreção de insulina é afetada pela perda de peso, antes e depois do BPG.

Métodos: Foi realizado teste intravenoso de tolerância à glicose com vinte gramas (IVGTT) antes e depois do BPG em pacientes com (DM2, n=40, 2 anos) e sem (OBESO, n=38, 2 anos) Diabetes em quatro momentos: A (linha de base), B (depois de 10–12% de perda de peso dieta-induzida), C (4 meses depois da cirurgia) e D (18 meses depois da cirurgia).

As concentrações de insulina no plasma arterial foram mensuradas com amostras de sangue a cada 40 minutos.

Resultados: A perda de peso de A–B, A–C e A–D foi similar nos grupos OBESOs e DM2 (6,2 0,6 e 5,2 0,8, 28,3 1,3 e 26,0 2,8 e 35,8 3,0 e 38,0 3,2 kg, respectivamente). A primeira fase (0–10 min) de resposta de insulina foi maior ($P < 0,05$) em OBESOs, se comparado com DM2 em A e diminuiu significativamente ($P < 0,05$) depois do BPG. No DM2, a primeira fase da resposta de insulina não se alterou. Um padrão similar foi observado para área total sob a curva, mas com uma diminuição ($P < 0,05$) na resposta da insulina depois da cirurgia em DM2.

Conclusões: A adaptação da função das células β depois do BPG é muito mais significativa em pacientes OBESOS, se comparados com pacientes DM2. Essa adaptação não é mediada via gastro-intestinal. Os sinais que levam a down-regulation e a memória nas células β- permanecem desconhecidos. ■

Sensibilidade Hepática e Periférica à Insulina em 1 Semana e 3 Meses após Bypass Gástrico Roux-en-Y

***Autores**: K.N. Bojsen-Moeller1, C. Dirksen1, S.H. Jacobsen1, N.B. Joergensen1, A.K. Serup2, D.L. Hansen1, D. Worm1, J.J. Holst3, E.A. Richter2, S. Madsbad1 1Department of Endocrinology, Hvidovre Hospital, 2Department of Exercise and Sport Sciences, 3Department of Biomedical Science, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark.*

***Fonte**: 5º Congresso Internacional de Pré-Diabetes e Síndrome Metabólica, Viena, Áustria abril 2013.*

Objetivo: Avaliar se as mudanças na sensibilidade à insulina são parte da explicação fisiológica por trás da melhora imediata do metabolismo da glicose depois de by-pass gástrico Roux-en-Y (RYGB).

Materiais e Métodos: Nós estudamos 10 indivíduos obesos com Diabetes Tipo 2 (DM2; IMC: 38,1 +-1,8 kg/m2, HbA1c:7,0 +-0,3%) e 10 indivíduos obesos com tolerância à glicose normal (NGT; IMC: 40,2 +-0,8 kg/m2, HbA1c:5,4 +-0,1%) antes, em 1 semana e depois de 3 meses de um RYGB usando clamp hiperinsulêmico (40 mU/m2/min) euglicêmico (5,5 mmol/l) combinado com infusão de [6,6-2H2]-glicose para avaliar a produção hepática de glicose (HGP). A massa livre de gordura (ffm) foi avaliada por scan DEXA de corpo inteiro.

Resultados: Os níveis de glicose em jejum diminuíram em 1 semana e permaneceram baixos depois de 3 meses (DM2: 8,3+- 0,6 mmol/l, 6,6+- 0,4, $P < 0,05$, 5,7 0,2, $P < 0,01$; NGT: 5,1+- 0,1, 4,8+- 0,2, $P < 0,05$, 4,6 +-0,1, $P < 0,01$). Sensibilidade à insulina hepática (HISI = 1000/HGP basal 9 Insulina basal) aumentada na 1 semana com um aumento maior em 3 meses (DM2: 8,8 +-1,6/lg/kg/min 9 pmol/l, 15,8 +-4,1, $P < 0,05$, 20,2 +-3,4, $P < 0,01$; NGT: 10,9+- 1,1, 18,0 +-2,2, $P < 0,01$, 23,4 +-2,5, $P < 0,01$).

Sensibilidade à insulina periférica avaliada por M/I apresentou-se inalterada em 1 semana e melhorada depois de 3 meses (DM2:13,0 +-2,5 g/kg ffm/min/pmol/l, 14,1 +-2,8, P = ns, 25,7 +-2,9, $P < 0,01$; NGT: 21,1 +-2,9, 17,0 +-1,7, P = ns, 29,3 +-2,8, $P < 0,05$) e em cada momento a perda de peso foi de 15% em DM2 ($P < 0,01$) e 17% em NGT ($P < 0,01$).

Conclusão: A sensibilidade à insulina hepática melhorou já na primeira semana depois do RYGB explicando a imediata melhora no metabolismo da glicose em jejum. Em contraste, os efeitos para a sensibilidade à insulina periférica não foram observados antes da perda de peso, mas as melhorias foram evidentes depois de 3 meses do RYGB. ■

© 2013 The Authors

Journal of Diabetes © 2013 Ruijin Hospital, Shanghai Jiatong University School of Medicine and Wiley Publishing Asia Pty Ltd 6

Abstracts of the 5th International Congress on PreDiabetes and Metabolic Syndrome

Avaliação Quantitativa do Metabolismo da Glicose Durante uma Refeição Combinada, 3 Meses Após Bypass Gástrico

***Autores**: S.H. Jacobsen1, G. van Hall2, K.N. Bojsen-Møller1, C. Dirksen1, N.B. Jørgensen1, T.R. Clausen3, B. Wulff3, D. Worm1, D.L. Hansen1, J.J. Holst2, S. Madsbad1 1Deptartment of Endocrinology, Hvidovre Hospital, University of Copenhagen, Hvidovre, 2Department of Biomedical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, 3Novo Nordisk, Ma° løv, Denmark.*

***Fonte**: 5º Congresso Internacional de Pré-Diabetes e Síndrome Metabólica, Viena, Áustria abril 2013.*

Objetivo: Avaliar as mudanças na absorção e metabolismo da glicose durante uma refeição combinada para entender o impacto de um bypass gástrico em Y de Roux (RYGB) sobre metabolismo da glicose.

Método: Nove pacientes obesos com tolerância à glicose normal foram estudados antes e 3 meses após serem submetidos a RYGB através de scan-DXA e técnica de traçador-duplo, usando traçadores-glicose isótopo estável para avaliar a taxa de absorção, produção endógena (EPG) e desaparecimento da glicose, durante um teste de refeição combinada de 4-h (200 ml, 400 kcal, carboidratos 50%, proteínas 15%, gorduras 35% consumidos dentro de 30 min).

Resultados: Três meses depois do RYGB, foi observada perda de peso de 18,5 0,6 kg (P < 0,001). Diminuição glicose em jejum e insulina (respectivamente: 5,2 0,2–4,9 0,1 mmol/l, P = 0,025 e 125 16– 66 pmol/l, P = 0,003), enquanto EPG absoluto em jejum não se modificou.

Insulina pós-prandial e GLP-1 aumentaram (área incremental (IAUC), respectivamente: 88 14–154 20, P < 0,001 e 2,2 0,5–8,7 0,9 pmol*min/ml, P < 0,001). Supressão pós-prandial de EGP permaneceu inalterada. Em contraste, aparição de glicose exógena pós-prandial aumentou (IAUC: 2414 221–3923 207 lmol/kgFFM, P < 0,001) resultando em recuperação-glicose oral aumentada (54 4–80 2%, P < 0,001) e pico exógeno de aparição de taxa-glicose maior (14,9 1,6–37,8 4,4 lmol/kgFFM*min, P < 0.001) com tempo-para-pico inalterado em 60 min. Desaparecimento de glicose aumentado (IAUC: 940 190–2223 193 lmol/kgFFM, P < 0,001). Isso resultou em áreas de glicose plasmática total inalteradas depois do RYGB, mas com formato alterado de curva glicose-plasma com pico de concentração plasma-glicose significativamente maior, mas níveis de glicose menores que 120 a 180 min.

Conclusão: Depois do RYGB a aparição mais rápida e a maior recuperação de glicose-exógena foram observadas, explicando o pico mais alto de concentração plasma-glicose, enquanto a resposta exagerada de insulina contribuiu para uma duração menor da hiperglicemia pós-prandial. ■

Uma Gastrectomia Laparoscópica em Manga Modificada para o Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2 e Síndrome Metabólica na Obesidade

***Autor**: E. Pirolla Staff Surgeon Sirio Libanes Hospital, Human Sciences Research Council, Sao Paulo, Brazil.*

***Fonte**: 5º Congresso Internacional de Pré-Diabetes e Síndrome Metabólica, Viena, Áustria abril 2013.*

A grelina é um hormônio peptídico gastrointestinal (um peptídeo 28-aminoácidos) produzido primariamente pelas células X/A nas glândulas oxínticas do fundo gástrico e células que revestem a caverna do duodeno. Ela suprime a secreção e a ação da insulina e tem um papel importante na regulação do consumo de alimentos. O objetivo do presente estudo é

o de mostrar que a gastrectomia em manga laparoscópica modificada (MLSG), na qual uma significativa parte do fundo gástrico e corpo do estômago são removidos em até 1 polegada do piloro, pode contribuir para diminuir os níveis circulantes de grelina.

Métodos: Uma população de estudo com 150 indivíduos foi monitorada e submetida a MLSG, com indivíduos escolhidos com base em histórico documentado de Diabetes Mellitus Tipo 2 e síndrome metabólica, resultados clínicos determinando índice de massa corporal (IMC) de 35–60 kg/m2, nível peptídeo C >1, anti-GAD negativo, anti-insulina negativo e estabilidade confirmada de tratamento medicamento/insulina e hemoglobina glicosilada >6,5% por, pelo menos, 24 e 3 meses, respectivamente, antes da convocação para o estudo.

Resultados: Todos os pacientes melhoraram os níveis médios de insulina no soro de 9 mU/l e média de níveis de hemoglobina glicosilada de 5,1% (variação normal 4–6%).

Conclusões: Essa cirurgia pode promover o controle do Diabetes Mellitus Tipo 2 e ajudar no tratamento de sobrepeso exógeno e morbidade em indivíduos obesos. A MLSG é um procedimento seguro com baixa taxa de morbidade (2,7%) quatro casos de fístula 24 meses depois da cirurgia, 150 pacientes (86,6%) apresentaram glicemia normal. ■

Nenhum Efeito de Reganho de Peso Sobre Marcadores de Risco Cardiometabólico Durante o Segundo Ano Depois de Cirurgia de Bypass Gástrico entre Adolescentes Severamente Obesos: AMOS STUDY

***Autor**: E. Pirolla Staff Surgeon Sirio Libanes Hospital, Human Sciences Research Council, Sao Paulo, Brazil.*

***Fonte**: 5º Congresso Internacional de Pré-Diabetes e Síndrome Metabólica, Viena, Áustria abril 2013.*

Introdução: A obesidade entre adolescentes está associada com risco cardio-metabólico aumentado e faltam tratamentos efetivos para isso. O objetivo do estudo AMOS foi o de avaliar o bypass gástrico em adolescentes. O resultado geral depois de 2 anos de cirurgia já foi publicado (IJOB 2012).

Reganho de peso (WR) depois de cirurgia de obesidade pode reduzir os efeitos positivos de longo termo. A meta foi a de investigar se o ganho de peso durante o segundoano afeta os marcadores cardio-metabólicos de saúde.

Métodos: Oitenta e um adolescentes (13–18 anos, IMC 36–69 kg/m2) foram submetidos à cirurgia de bypass gástrico. Os indivíduos com WR durante o segundo ano foram comparados com os que continuaram a perder peso ou mantiveram o peso. Os fatores de risco metabólico e a qualidade de vida (QoL) foram avaliados.

Resultados: As mudanças de peso individual, em 2 anos depois da cirurgia, variaram de 105 a +3 kg. Durante o segundo ano, 43% dos pacientes tiveram WR e 16% ganharam >5 kg. Não foram vistas diferenças em perda de peso durante o ano 1, e em qualidade de vida inicial e morbidade psicossocial entre os que tiveram e não WR. HbA1C, insulina, PCR, lípides foram normalizados depois da cirurgia e não foram vistas diferenças entre os indivíduos com e sem WR. Porém, a QoL foi pior entre indivíduos que tiveram ganho de peso.

Conclusão: O WR em 2 anos depois da operação não foi associado com risco cardio-metabólico aumentado em adolescentes severamente obesos. Isso pode ser, pelo menos em parte, devido aos efeitos peso-independentes da cirurgia de bypass gástrico. Ainda, o WR depois da cirurgia e o QoL pior entre os indivíduos com WR depois da cirurgia são preocupações em indivíduos jovens cuja expectativa de vida é longa. ■

Aplicações de insulina mais confortáveis para os seus pacientes

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

Compatível com todas as canetas do mercado[2]

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

Menos da metade do tamanho

12,7mm **8mm** **6mm**

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

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

BD BOM DIA
Educação em Diabetes

Atendimento ao Cliente
0800 011 5097

www.bdbomdia.com
bdbomdia@bd.com

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

BD
Ajudando as pessoas a viverem vidas saudáveis

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

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

Pode a Cirurgia Metabólica Curar o Diabetes? Efeitos Metabólicos de Longo Prazo com o Bypass Gástricos em Y de Roux em Pacientes Obesos com Diabetes Mellitus Tipo 2

***Autores**: A. Aminian, H. Romero-Talamas, E. Batayyah, H.M. Heneghan, H. Shimizu, A. Zelisko, T. Rogula, M.D. Kroh, B. Chand, S.A. Brethauer, P.R. Schauer Bariatric and Metabolic Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA.*

***Fonte**: 5º Congresso Internacional de Pré-Diabetes e Síndrome Metabólica, Viena, Áustria abril 2013.*

Introdução: Embora os impressionantes efeitos antidiabéticos do bypass gástrico em Y de Roux (RYGB) já tenham sido demonstrados em estudos de curto prazo, sua durabilidade ainda não foi bem caracterizada.

Métodos: Os parâmetros metabólicos e resultados clínicos de 103 pacientes com Diabetes Tipo 2 (DM2) submetidos a RYGB em 2004–2007 e com, pelo menos, 5 anos de acompanhamento foram avaliados depois de cirurgia em curto (1–2 anos) e longo (5 anos) prazos. A remissão completa foi definida como hemoglobina glicada (HbA1c) < 6% e glicose em jejum (FBG) < 100 mg/dl sem uso de medicação antidiabética. Remissão completa persistente de 5 anos foi arbitrariamente considerada como "cura".

Resultados: No curto prazo, a remissão ou melhora clínica do DM2 ocorreu em todos os pacientes, exceto um. Em um acompanhamento médio de 6 anos (variando entre 5–8) depois da cirurgia, uma média de perda de peso (EWL) de 49,5% foi associada com uma redução média em HbA1c e FBG de 1,3% e 51,4mg/dl, respectivamente. A taxa de remissão de longo termo, completa e parcial foi de 39% e 27%, respectivamente. Maior duração do DM2 (P < 0,001) e maior HbA1c (P < 0,001) pré-cirurgia, previram falta de remissão completa de longo prazo. A recorrência de DM2, depois da remissão inicial, ocorreu em 12 pacientes (15%) e foi associada com menor EWL (P = 0,008). No geral, 33 pacientes (32%) satisfizeram os critérios de cura durante o acompanhamento. As taxas de remissão/melhora para dislipidemia e hipertensão coexistentes foram de 55% e 69%, respectivamente.

Conclusão: RYGB pode induzir uma remissão significativa e sustentável do DM2 em pacientes obesos e deve ser considerada no começo do curso da doença. ■

© 2013 The Authors

Journal of Diabetes © 2013 Ruijin Hospital, Shanghai Jiatong University School of Medicine and Wiley Publishing Asia Pty Ltd 10

Abstracts of the 5th International Congress on PreDiabetes and Metabolic Syndrome

Gastrectomia em Manga e Bipartição do Trânsito: Uma Cirurgia Puramente Metabólica. Resultados de Longo Prazo

***Autores**: S. Santoro1, C.E. Malzoni1, L.C. Castro2, S. Klajner1, A. Lacombe1, P. Borges1 1Albert Einstein Hospital, 2Casa de Saúde Santa Rita, Sao Paulo, Brazil.*

***Fonte**: 5º Congresso Internacional de Pré-Diabetes e Síndrome Metabólica, Viena, Áustria abril 2013.*

Histórico: Os procedimentos bariátricos clássicos foram baseados em restrição e má-absorção. Porém, os efeitos neuroendócrinos desses procedimentos mostraram-se responsáveis por seus mais importantes benefícios metabólicos. Novos procedimentos começam a ser desenvolvidos e concentram-se principalmente nos efeitos neuroendócrinos.

Método: Desde 2003, 1.108 pacientes foram submetidos à gastrectomia em manga e Bipartição do Trânsito (TB). Uma TB cria uma anastomose gastroileal no antro depois de uma gastrectomia em manga; o duodeno fica com seu trânsito mantido, evitando alças cegas e minimizando a má-absorção. Um bypass biliopancreático parcial (BPD) é construído. O estômago permanece com duas saídas. O jejuno é lateralmente anastomosado para o íleo em 80-120 cm da válvula íleo-cecal.

Resultados: Acompanhamento: 1–78 meses. Média EBMIL% de 90,2%, 91,3%, 87,5%, 84% e 76,8% respectivamente no primeiro, segundo, terceiro, quarto e quinto ano. Os pacientes apresentaram saciedade precoce e melhora importante em comorbidades pré-cirúrgicas, especialmente Diabetes (86% de remis-

são). GLP-1 e PYY pós-prandial também apresentaram melhora (P < 0,05).

Estudos radiográficos e cintilográficos mostraram trânsito de nutrientes principalmente através da gastroileostomia. Ocorreram três óbitos (0,27%). Outras complicações cirúrgicas foram 6,0%, todas resolvidas. Os sinais de má absorção foram raros; diarréia e flatulência não foram tão frequentes como em BPD clássico. A maioria dos pacientes não apresentou qualquer sintoma.

Conclusões: SG + TB é um procedimento simples que mantém as mudanças neuroendócrinas positivas de uma BPD. e ainda evitando as alças cegas e minimizando a má-absorção. O peso e as comorbidades apresentaram melhora expressiva. O Diabetes melhorou significativamente sem exclusão duodenal. A TB é uma excelente ferramenta de cirurgia metabólica. ■

© 2013 The Authors

Journal of Diabetes © 2013 Ruijin Hospital, Shanghai Jiatong University School of Medicine and Wiley Publishing Asia Pty Ltd 11

Abstracts of the 5th International Congress on PreDiabetes and Metabolic Syndrome

Tecido Adiposo Humano Marrom Metabolicamente Ativo, Derivado de Células Tronco

***Autores**: F. Silva1, V. Vargas1, J. Yockman1, D. Atkinson1, D. Grainger2, P. Revelo3, D. Holt1, W. Sherman4, D. Bull1, A. Patel1 1Cardiothoracic Surgery, 2Pharmaceuticals, 3Pathology, University of Utah, Salt Lake City, UT, 4Cardiology, Columbia University Medical Center, New York, NY, USA.*

***Fonte**: 5º Congresso Internacional de Pré-Diabetes e Síndrome Metabólica, Viena, Áustria abril 2013.*

Histórico: Embora tenham sido descritas células progenitoras adultas multipotentes em vários depósitos de gordura branca, até o momento não foi identificado tecido adiposo marrom metabolicamente ativo, derivado de células tronco, em humanos adultos.

Métodos: Depósitos de tecido adiposo mediastinal foram coletados e estudados *in situ* para identificar e caracterizar tecido adiposo marrom derivado de células tronco. Nós definimos o fenótipo e a função metabólica.

Resultados: Aqui demonstramos uma população residente de células tronco dentro dos depósitos de tecido adiposo marrom do mediastino em humanos adultos. As células desse tecido exibem potencial multi-linhagem com capacidades para passar por osteogênese, condrogênese e adipogênese marrom e branca. Adipócitos marrom direcionalmente diferenciados exibem uma morfologia e perfil de expressão genética distintos, com propriedades funcionais características de tecido adiposo marrom *in vivo*.

Conclusões: Esses resultados demonstram unicamente uma população de células tronco residente dentro dos depósitos de tecido adiposo marrom do mediastino adulto humano. As células desse tecido exibem potencial multi-linhagem. Essas células tronco derivadas de tecido adiposo marrom podem oferecer um novo alvo para a ativação e restauração da homeostase energética *in vivo* para o tratamento da obesidade e desordens metabólicas relacionadas. ■

O Polipeptídeo Insulinotrópico Glicose-Dependente(GIP) Melhora a Sensibilidade à Insulina Através da Supressão da Inflamação do Tecido Adiposo

***Autores**: C. Varol, L. Spector, S. Ben-Shlomo, E.M. Santo, Z. Halpern, I. Zvibel, S. Fishman Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel.*

***Fonte**: 5º Congresso Internacional de Pré-Diabetes e Síndrome Metabólica, Viena, Áustria abril 2013.*

A obesidade resulta em um estado de inflamação de baixo grau crônica no tecido adiposo, que contribui para o desenvolvimento de resistência insulínica e Diabetes Tipo 2. O papel metabólico da incretina GIP no tecido adiposo é controverso, com estudos demonstrando efeitos benéficos e deletérios para a sensibilidade à insulina. Para poder decifrar o papel da GIP no metabolismo e inflamação do tecido adiposo, empregamos abordagens metabólicas e imunológicas usando uma dieta com alto teor de gorduras murina

(HFD)-induzida em um modelo com resistência à insulina. Camundongos C57BL/6 com cinco semanas foram alimentados com HFD (60% de cal de gorduras) por 10 semanas e submetidos diariamente a injeções intra-peritoneais com d-Ala2-GIP(agonista GIP de longa duração) ou salina durante as duas últimas semanas. Os camundongos alimentados com HFD e tratados com d-Ala2-GIP demonstraram sensibilidade à insulina melhorada, como estimado pelos testes de tolerância à insulina e à glicose. Em linha com os resultados metabólicos, nós observamos que os camundongos tratados com d-Ala2-GIP demonstraram uma redução significativa nos níveis circulantes de monócitos pró-inflamatórios CCR2+Ly6Chi e seus descendentes macrófagos Ly6ChiCD11bhi F4/80low dento do tecido adiposo epididimal. Essa mudança na população macrófaga monocito-derivada foi ainda acompanhada por significativa redução na expressão de proteína monocito-químioactractante-2 (MCP-2), de molécula de adesão celular-vascular-1 (VCAM-1) e de molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) em tecido adiposo epididimal de camundongos d-Ala2--GIP como avaliado por qRT-PCR. Ainda, a expressão de IL-6 e de IL-1β foram significativamente reduzidas e os níveis de adiponectina foram fortemente aumentados nos camundongos d-Ala2-GIP. Considerados juntos, nossos resultados sugerem fortemente que a administração de d-Ala2-GIP melhora a sensibilidade à insulina na obesidade, via regulação de células imunológicas no tecido adiposo. ■

A Adiponectina Inibe a Ativação do Tecido Adiposo Marrom

***Autores**: L. Qiao1, B. Kinney1, H. Yoo1, C. Bosco1, N. Lytle1, J. Schaack2, J. Shao1 1University of California San Diego, La Jolla, CA, 2University of Colorado, Aurora, CO, USA.*

***Fonte**: 5º Congresso Internacional de Pré-Diabetes e Síndrome Metabólica, Viena, Áustria abril 2013.*

A adiponectina é um hormônio adipócito-derivado que demonstrou ter um papel importante na manutenção da homeostase de energia. Embora a adiponectina seja expressa em tecido adiposo marrom (BAT), não é claro se a adiponectina está envolvida na regulação da ativação do BAT. Nós submetemos modelos camundongos transgênicos para exposição ao frio agudo ou prolongado (4 °C) e termogênese registrada usando transponders E-Mitter IP implantados. As temperaturas corporal central (CBTs) de knockout adiponectina (Adipoq/) em camundongos foram significativamente maiores que em camundongos do tipo selvagem (WT) durante condições de abrigo padrão (22 °C) e exposição aguda ao frio. Reciprocamente, as CBTs diminuíram significativamente em camundongos adiponectina-reconstituída. O Adipoq/camundongo também apresentou reduções significativas no peso corporal e massa de gordura depois de exposição ao frio, comparado com WT. Antes da exposição ao frio, os níveis PGC-1a foram levemente elevados em BAT (iBAT) interescapular de Adipoq/camundongo, se comparado com WT, mas os níveis de Ucp1 mitocondrial DNA e mRNA foram equivalentes. Porém, a exposição aguda aofrio induziu um aumento robusto nos níveis de proteína PGC-1a, UCP1, ACADVL e FASN e expressão mRNA em iBAT de Adipoq/camundongo. Depois de 12 dias de exposição prolongada ao frio, foram identificados um número significativamente maior de adipócitos marrom e expressão Ucp1 na gordura inguinal de Adipoq/camundongos. Esses resultados indicam que a adiponectina inibe a ativação e a transformação do tecido adiposo marrom. Usando camundongo gene receptor knockout e adipócitos marrom de cultura, nosso estudo ainda demonstrou que o AdipoR1 e AdipoR2 têm papéis opostos na mediação dos efeitos inibitórios da adiponectina na ativação BAT. ■

Omentina Sérica Não Está Associada com Síndrome Metabólica nem com Doença Artérial Coronária Angiograficamente Determinada

***Autores**: C. Saely, A. Muendlein, A. Vonbank, K. Geiger, P. Rein, H. Drexel VIVIT-Institut, Landeskrankenhaus Feldkirch, Feldkirch, Austria.*

***Fonte**: 5º Congresso Internacional de Pré-Diabetes e Síndrome Metabólica, Viena, Áustria abril 2013.*

Histórico: Alguns recentes estudos menores descreveram associações da nova adipocitocina chamada omentina com a síndrome metabólica (SM) e com doença cardiovascular. Porém, os dados ainda são muito escassos.

Métodos: Avaliamos a omentina sérica em 395 pacientes que se submeteram à angiografia coronariana para a avaliação de DAC estabelecida ou suspeita estável; SM foi definida de acordo com os critérios NCEP/ATPIII; DAC significativa foi diagnosticada quando identificada estenose coronária de pelo menos 50%.

Resultados: A omentina foi positivamente correlacionada com idade (r = 0,170; P < 0,001), mas não demonstrou correlações significativas com a circunferência abdominal, glicose em jejum, colesterol HDL, triglicérides, pressão sanguínea sistólica ou pressão sanguínea diastólica; ela foi similar em pacientes SM (n = 118) como em indivíduos sem SM (15 21 *versus* 14 15 ng/ml; P = 0,460). A omentina também não diferiu significativamente entre pacientes com DAC significativa (n = 190) e pacientes sem DAC significativa (14 19 *versus* 15 15 ng/ml; P = 0,233). Quando foram considerados SM e DAC, a omentina foi similar em pacientes SM e em Indivíduos sem SM, ambos entre os que tinham DAC significativa (15 13 *versus* 15 13 ng/ml; P = 0,482) e entre os que não tinham DAC significativa (16 30 *versus* 14 15 ng/ml; P = 0,876); ela ainda não diferiu significativamente entre os pacientes com DAC significativa e indivíduos sem DAC significativa entre pacientes SM (P = 0,321) nem entre indivíduos sem SM (P = 0,452).

Conclusão: Nossa conclusão é que a omentina não está associada com SM nem com DAC determinada angiograficamente. A omentina, portanto, não parece ser um marcador útil para doença cardiometabólica. ■

O Fator de Crescimento Hepatócitico Media a Indução de PAI-1, IL-6 e IL-8 no Tecido Adiposo Humano

***Autores**: G. Rega-Kaun1,2,3, C. Kaun2, S. Demyanets2, K. Huber4, J. Wojta2,3 1Internal Medicine V, Wilhelminenhospital, 2Internal Medicine II, Cardiology, Medical University Vienna, 3Ludwig Boltzmann Cluster for Cardiovascular Research, 4Internal Medicine III, Wilhelminenhospital, Vienna, Austria.*

***Fonte**: 5º Congresso Internacional de Pré-Diabetes e Síndrome Metabólica, Viena, Áustria abril 2013.*

Histórico: A obesidade está associada com risco aumentado de desenvolvimento de doença cardiovascular. O inibidor do ativador plasminogênio ativado-1 (PAI-1) adipocinas pró-aterogênicas, interleucinas (Il)-8 e Il-6 são elevados em pacientes obesos, na resistência insulínica e no Diabetes Tipo 2. Por outro lado, os níveis séricos do fator de crescimento hepatócitico (HGF) também são elevados em pacientes com aterosclerose e obesidade. Nesse estudo investigamos se o HGF regula a expressão de PAI-1, Il-6 e Il-8 no tecido adiposo humano.

Métodos: Pré-adipócitos primários humanos foram preparados a partir do tecido adiposo. A diferenciação para adipócitos foi induzida por suplementação de hormônios. Os pré-adipócitos e adipócitos foram tratados com HGF por 48 horas. O antígeno PAI-1, Il-6 e Il-8 foram quantificados por ELISA, os níveis mRNA foram determinados por RealTimePCR.

Resultados: O HGF significativamente exerceu upregulation na produção PAI-1 nos pré-adipócitos e nos adipócitos em até nove e seis vezes, produção de Il-6 em até 18 e 13 vezes e produção de Il-8 em até seis vezes. Esses resultados foram confirmados também pela expressão de mRNA.

Conclusão: Nossos resultados demonstraram uma upregulation na expressão de PAI-1, Il-6 e Il-8 em pré-adipócitos e adipócitos humanos. Se esses efeitos também são operativos *in vivo* é algo que se pode considerar, que níveis elevados de HGF, observados em indivíduos obesos, podem contribuir para a progressão de aterosclerose através da upregulation das adipocitocinas PAI-1, Il-6 e Il-8. ■

© 2013 The Authors

Journal of Diabetes © 2013 Ruijin Hospital, Shanghai Jiatong University School of Medicine and Wiley Publishing Asia Pty Ltd 8

Abstracts of the 5th International Congress on PreDiabetes and Metabolic Syndrome

Genética dos Principais Fatores de Transcrição para o Gene Promotor da Adiponection na Regulação dos Níveis de Adiponectina: Análise de Associação em 8.733 Indivíduos

***Autores**: L. Kedenko1, C. Lamina2, T. Kiesslich1, K. Kapur3,4, S. Bergmann3,4, D. Waterworth5, I.M. Heid6,7, H.-E. Wichmann7,8,9, I. Kedenko1, F. Kronenberg2, B. Paulweber1 1University Clinic for Internal Medicine I, Regional Hospital, Salzburg, 2Division of Genetic Epidemiology, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria, 3Department of Medical Genetics, University of Lausanne, 4Swiss Institute of Bioinformatics, Lausanne, Switzerland, 5Genetics, GlaxoSmithKline, King of Prussia, PA, USA, 6Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Regensburg University Medical Center, Regensburg, 7Institute of Epidemiology I, Helmholtz Center Munich, German Research Center for Environmental Health, Neuherberg, 8Institute of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, Ludwig-Maximilians-Universita¨ t, 9Klinikum Nuernberg Grosshadern, Munich, Germany.*

***Fonte**: 5º Congresso Internacional de Pré-Diabetes e Síndrome Metabólica, Viena, Áustria abril 2013.*

Introdução: As concentrações de adiponectina no soro são um importante biomarcador para a epidemiologia cardiovascular com estimativas de herança de 30–70%. Porém, as variantes genéticas conhecidas no locus do gene da adiponectina respondem por apenas 2–8% dessa variação.

Objetivo: Consideramos como hipótese que os polimorfismos genéticos na codificação de genes para os principais fatores de transcrição do promotor da adiponectina influenciam os níveis de adiponectina.

Design: Vinte e quatro SNPs em genes FOXO, SREBF1, SIRT1, PPARG e TFAP2B foram selecionados com base na estrutura bloco haplótipo e evidências previamente publicadas associadas com os níveis de adiponectina. Fizemos análises por associação de SNPs selecionados com níveis de adiponectina, em três diferentes grupos europeus: SAPHIR (n = 1.742), KORA F3 (n = 1.636) e CoLaus (n = 5.355). Em cada população de estudo, a associação de SNPs com níveis de adiponectina em escala log foi testada usando regressão linear ajustada para idade, sexo e índice de massa corporal, aplicando um modelo genético aditivo e um modelo genético recessivo. Um pooled effect size foi obtido por meta-análise considerando um modelo de efeitos fixos. Nós aplicamos um limiar de significância de 0,0033 para situação de teste múltiplo.

Resultados: Uma associação significativa foi encontrada apenas para variantes dentro de SREBF1 aplicando um modelo genético aditivo (menor valor P para rs1889018 em log (adiponectina) = 0,002, □ em escala original = 0.217 lg/ml), explicando, aproximadamente, 0,4% da variação dos níveis de adiponectina. Os modelos genéticos recessivos ou análises de haplótipo para os genes FOXO1, SREBF1, SIRT1 e TFAPB2B ou análises sexo-estratificadas não revelaram informações adicionais para a regulação dos níveis de adiponectina.

Conclusões: O papel das variações genéticas no gene SREBF1, na regulação da adiponectina, precisa ser melhor investigado por estudos funcionais. ■

Cirurgia Bariátrica na Prevenção do Diabetes Tipo 2; Experiências Sobre Estudo de Intervenção Prospectiva Controlada em Indivíduos Obesos Suecos

***Autores**: L.V. Sj€ostr€om1, L.M. Carlsson2, M. Peltonen3 1SOS Secretariat, 2Institute of Medicine, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden, 3Chronic Disease Epidemiology and Prevention Unit, National Institute for Health and Welfare, Helsinki, Finland.*

***Fonte**: 5º Congresso Internacional de Pré-Diabetes e Síndrome Metabólica, Viena, Áustria abril 2013.*

Histórico: A perda de peso protege contra o Diabetes Tipo 2 (DM2), mas é difícil de ser mantida por modificações de comportamento. Os efeitos da cirurgia bariátrica na prevenção do DM2 foram examinados em um estudo prospectivo controlado não aleatório, o Swedish Obese Subjects (SOS).

Métodos: Para os atuais cálculos, foram disponibilizados 1.658 pacientes cirúrgicos e 1.771 controles obesos sem Diabetes na linha de base. Os pacientes cirúrgicos foram submetidos a banda gástrica (19%), gastroplastia bandada vertical (69%) ou bypass gástrico (12%). Os controles prospectivos combinados, não aleatórios, receberam os cuidados usuais. Idades entre 37 e 60 anos

e IMC de 34 kg/m2 em homens e 38 kg/m2 em mulheres. O DM2 foi pré-definido como endpoint secundário no SOS. Os dados de análise foram de 1° de janeiro de 2012. O tempo de acompanhamento foi de até 15 anos.

Resultados: Em 15 anos, 30,9% dos participantes originais foram não elegíveis em razão de aumento de peso e 36,2% desistiram. Durante o acompanhamento, 392 controles e 110 pacientes cirúrgicos desenvolveram DM2, correspondendo às taxas de incidência de Diabetes de 28,4 e 6,8 casos/1000 pessoa-anos, respectivamente (hazard ratio ajustada 0,18, 95% intervalo de confiança: 0,14 –0,22, P < 0,001). Glicose de jejum alterada (sim/não) foi relacionada ao efeito do tratamento cirúrgico (interação valor P = 0.010) enquanto o IMC não o foi (P = 0,443). Análises de sensibilidade, incluindo amputações, não mudaram nossas conclusões gerais.

Conclusões: A cirurgia bariátrica é, notadamente, mais eficiente que os cuidados usuais na prevenção do DM2. Parece certo dar prioridade para pacientes com com glicemia de jejum alterada para prevenção do Diabetes através da cirurgia bariátrica. ■

Relação Entre Resistência Insulínica e Estágios de Doença Não Alcoólica de Fígado Gorduroso em Homens Jovens Adultos Não Obesos

***Autores**: G. Roytberg1, O. Sharkhun1, E. Konstantinova1, T. Ushakova2 1The Russian National Research Medical University, 2JSC Medicina, Moscow, Russia.*

***Fonte**: 5º Congresso Internacional de Pré-Diabetes e Síndrome Metabólica, Viena, Áustria abril 2013.*

Histórico: O aumento, em todo o mundo, na prevalência de doença não alcoólica de fígado gorduroso (NAFLD) pode ser explicado pela epidemia de resistência insulínica (IR). O objetivo desse estudo foi estimar a associação entre a severidade da IR e os estágios de NAFLD (desde apenas fígado gorduroso até esteotohepatite) em homens não obesos saudáveis.

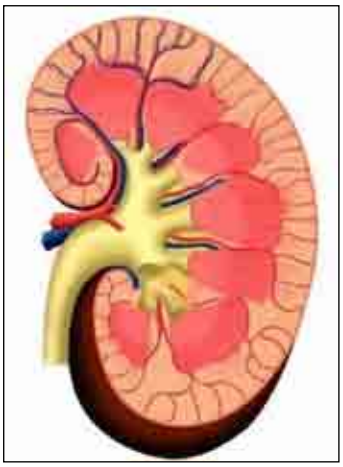
Materiais: 119 homens jovens, clinicamente saudáveis e não obesos, com idades entre 25 e 44 anos, foram divididos em três grupos, de acordo com os sinais de fígado gorduroso, detectado por ultrassom, e níveis de enzimas hepáticas. O fígado gorduroso não alcoólico primário (NAFL) foi diagnosticado em 33 pacientes e a esteotohepatite não alcoólica (NASH) foi detectada em 26 pacientes. Os 60 pacientes com resultados normais foram classificados como controles. A IR foi determinada como HOMA-IR > 2.0.

Resultados: Os níveis de glicose em jejum, em média, foram significativamente mais altos em pacientes com NAFL (5,3 0,6 mmol/l) e NASH (5,5 0,6 mmol/l) se comparados com os controles (5,0 0,7 mmol/l, P < 0,005). A hiperglicemia ocorreu em 9,1% pacientes NAFL e em 11.5% dos pacientes NASH *versus* 1,7% em indivíduos controle (P > 0,05). Nenhum indivíduo apresentou tolerância a glicose prejudicada. Os níveis médios de insulina em jejum aumentaram de 5,15 IU/ml (3,60–8,85) nos controles para 6,5 IU/ml (4,20–12,0) em pacientes NAFL e 12,6 IU/ml (7,30–17,3) no grupo NASH (Ptrend = 0,006). A IR foi detectada em 42,4% dos casos NAFL e 73,1% dos casos NASH *versus* 21,7% em indivíduos controle (OR = 2,7 com 95% CI [1,1–6,7] e OR = 9,8 com 95% CI [3,4–28,4] correspondentemente).

Conclusão: O presente estudo revelou uma forte associação positiva entre a IR e/ou hiperinsulinemia e estágio de NAFLD severo em homens jovens adultos não obesos. O risco de presença de IR é quase 10 vezes maior em pacientes NASH, se comparados com os controles. ■

Agentes Hipertensivos na Prevenção de Doença Renal Diabética

***Fonte**: www.cardiotimes março 2013.*



Os pacientes com Diabetes têm risco aumentado de desenvolver insuficiência renal e eventos cardiovasculares que, por fim, levam à morte. A doença renal diabética ocorre em cerca de 20% a 40% dos pacientes dentro de 10 a 15 anos depois do aparecimento do Diabetes. A patologia se desenvolve lentamente e, no início, a evidência clinicamente evidente do envolvimento renal é a aparição, com frequência,

de microalbuminuria que tipicamente progride para macroalbuminuria antes da função renal começar a declinar. Os tratamentos atualmente disponíveis oferecem benefícios modestos uma vez que a doença renal esteja estabelecida. Portanto, são necessárias estratégias para a prevenção primária que tem sido extensivamente estudada nos últimos anos. Essa revisão sistemática atualizada foi, portanto, desenvolvida para avaliar os relativos efeitos de agentes anti-hipertensivos para a prevenção primária do aparecimento de doença renal em pacientes com Diabetes.[1]

Foram considerados todos os ensaios clínicos aleatórios e ensaios clínicos com método de aplicação automático, que avaliaram o efeito de qualquer agente anti-hipertensivo administrado a pacientes diabéticos que não apresentavam doença renal (definido como taxa de excreção de albumina <30 mg/d). Os estudos com pacientes não diabéticos foram excluídos. No geral, 26 estudos envolveram 61 264 pacientes com acompanhamento variando entre 6 e 72 meses. Os principais resultados avaliados foram o desenvolvimento de micro/macroalbuminuria e a taxa de morte por causa cardiovascular e por todas as causas. Outros endpoints, tais como, dobro no valor creatinina sérica, doença renal de estágio final ou efeito redutor de pressão sanguínea também foram avaliados, mas relatados apenas em um subgrupo dos ensaios selecionados e, assim, não são suficientemente representativos da população em geral.

Se comparados com placebo ou com não tratamento, os inibidores da enzima conversora angiotensina (iECA) reduziram o risco de início de microalbuminuria e macroalbuminuria em 29% (8 estudos; 11 906 pacientes; risco relativo [RR], 0,71; 95% intervalo de confiança [CI], 0,56-0,89; P=0,004). É interessante notar que essa significativa proteção foi dirigida pelo estudo ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Desease): PreterAx e DiamicroN MR Controlled Evatuation), contribuindo para mais de 45% da população, que avaliou o iECA perindopril, em adição à indapamida, em pacientes diabéticos. Nos 6 estudos que compararam os inibidores da ECA com placebo ou não tratamento e relataram dados de mortalidade (11 350 pacientes), os iECA significativamente diminuíram o risco de morte em 16% (RR, 0,84; 95% CI, 0,73-0,97).

Cinco outros estudos (1.253 pacientes) compararam iECA com bloqueadores de canal de cálcio e revelaram uma proteção significativamente maior da função renal com iECA (RR, 0,60; 95% CI, 0,42-0,85; P=0,004). Estavam disponíveis apenas informações limitadas contra outros comparadores.

Por outro lado, os bloqueadores do receptor angiotensina (BRA) não reduziram a aparição de microalbuminuria ou macroalbuminuria, quando comparados com placebo ou não tratamento (5 estudos; 7.653 pacientes; RR, 0,90; 95% CI, 0,68-1,19; P=0,45). Também, em 5 ensaios selecionados, a mortalidade por todas as causas tendeu a ser significativamente maior com o uso de BRAs, embora essa tendência tenha sido estatisticamente não significativa (RR, 1,36; 95% CI, 0,64-1,41).

Essa análise, portanto, demonstra que os iECA oferecem um claro benefício para os pacientes diabéticos, com uma redução de 29% no aparecimento de doença renal e 16% de redução na mortalidade por todas as causas. É interessante observar que esses efeitos foram consistentes e todo o amplo espectro de pacientes com Diabetes, incluindo pacientes com Diabetes Tipo 1 e Tipo 2, com ou sem hipertensão e nos estudos placebo-controlados, como também quando comparados com outros agentes redutores da pressão sanguínea. Em contraste, benefícios similares não foram vistos com BRAs. A esse respeito, é possível dizer que esses resultados estão em linha com duas recentes meta-análises que compararam, dentro de grandes grupos, os benefícios respectivos dos iECA e BRAs, em termos de redução de mortalidade. Ainda, entre os 158 998 pacientes hipertensos,[2] os iECA ofereceram uma redução de 10% na mortalidade por todas as causas, relativa aos comparadores; esse resultado foi, similarmente, direcionado por estudos com perindopril (HR, 0,87; 95% CI,0,81-0,93) enquanto os BRAs não puderam reduzir mais a mortalidade. Em adição, os iECA, nas não os BRAs, reduziram significativamente a mortalidade por todas as causas em 8% na população de 108 212 pacientes em ensaios placebo-controlados com pacientes de alto risco sem insuficiência cardíaca.[3]

Com base nesse novo estudo e em adição ao benefício comprovado para hipertensos e pacientes de alto risco, os iECA devem ser considerados como primeira escolha para a prevenção primária de doença renal diabética. ■

Referências:

1. Lv J, Perkovic V, Foote CV, Craig ME, Craig JC, Strippoli GF. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012;12:CD004136.
2. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. Eur Heart J. 2012;33:2088-2097.
3. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. J Am Coll Cardiol. 2013;61(2):131-142.

Medidor de glicemia

ONETOUCH® SelectSimple™

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

Sem botões
Sem codificação
Sem configuração

Aviso de hipoglicemia e hiperglicemia

Precisão que traz confiança

SIMPLES ASSIM!

ONETOUCH®
patrocinador oficial de cuidados com diabetes

FIFA WORLD CUP Brasil

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

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

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

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

Os Novos Antagonistas Grelina Baseados em Estrutura Triazole Diminuem o Consumo de Alimentos e o Peso Corporal em Camundongos

***Autores**: M. Holubova1, V. Nagelova1, A. Spolcova1, Z. Lacinova2, M. Haluzik2, P. Kavalkova2, J.-A. Fehrentz3, J. Martinez3, B. Zelezna1, L. Maletinska1 1Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague, Czech Republic, 2Third Department of Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic, 3IBMM UMR 5274, CNRSUniversite´ s Montpellier 1- Montpellier 2, Faculte´ de Pharmacie, Montpellier, France.*

***Fonte**: 5º Congresso Internacional de Pré-Diabetes e Síndrome Metabólica, Viena, Áustria, abril 2013.*

Introdução: A grelina, o único hormônio intestinal orexigênico conhecido, afeta positivamente o equilíbrio de energia e aumenta o peso corporal com um sinal de fome de curto prazo e um sinal de adiposidade de longo prazo. A ação bloqueadora ou neutralizadora da grelina, antagonizando o receptor da grelina, parece ser uma abordagem em potencial para a terapia anti-obesidade.

Objetivo: Os novos antagonistas estáveis da grelina, não-peptídicos, baseados em derivados triazole tri-substituídos foram testados em camundongos. O efeito agudo sobre o consumo de alimentos foi examinado para selecionar o(s) usado(s) para tratamento crônico em camundongos, com dieta obesidade-induzida (DIO), para comprovar se o bloqueio do receptor da grelina poderia beneficiar os parâmetros da síndrome metabólica.

Métodos:

1. **Efeito Agudo:** Camundongos machos magros, em jejum, C57BL/6 receberam veículo ou composto testado por injeção s.c. ou gavagem(1–20 mg/kg, n = 5). O consumo de alimentos foi monitorado em intervalos de 30 minutos.
2. **Tratamento Crônico:** Camundongos DIO receberam injeção s.c. de veículo ou composto testado, duas vezes ao dia ou gavagem com o veículo ou composto testado, uma vez ao dia, por 10 dias (10 ou 20 mg/kg, n = 10). O consumo de alimentos e peso corporal foram monitorados diariamente. Os camundongos, então, foram sacrificados e os órgãos e tecido adiposo dissecados e pesados. Os parâmetros metabólicos no plasma foram mensurados (glicose, insulina, leptina, adiponectina, FGF-21, triglicérides).

Resultados: Todos os compostos testados diminuíram o consumo de alimentos de maneira dose dependente depois de administração s.c. única. Depois de 10 dias de tratamento, os antagonistas da grelina diminuíram o consumo de alimentos e o peso corporal e a tendência foi de melhora dos parâmetros metabólicos acima mencionados.

Conclusões: O bloqueio do receptor da grelina parece ser uma ferramenta promissora para o tratamento da obesidade e complicações metabólicas relacionadas. ■

Marcadores Precoces de Aterogênese e Disfunção Renal são Identificadas nos Primeiros Estágios do Metabolismo Anormal da Glicose

***Autores**: B. Almeida-Pititto1, F.F. Ribeiro-Filho2, P.A. Lotufo3, I. Bensenor3, S.R. Ferreira1 1Department of Nutrition, University of São Paulo,Sao Paulo, 2Medicine, University of Para, Belem, 3Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.*

***Fonte**: 5º Congresso Internacional de Pré-Diabetes e Síndrome Metabólica, Viena, Áustria abril 2013.*

Histórico: O metabolismo anormal da glicose, que antecede o Diabetes manifesto, está associado com risco cardiovascular aumentado. Não está claro se é possível identificar marcadores precoces de aterogênese e disfunção renal nessa condição.

Objetivo: Examinar os fatores de risco cardiometabólicos não tradicionais, em indivíduos estratificados de acordo com o status glicêmico.

Métodos: Novecentos e noventa e oito adultos sem Diabetes e sem doença cardiovascular foram classificados como normoglicêmicos ou disglicêmicos (glicose plasmática em jejum 100 mg/dl e HbA1c 6% ou glicose 2 h 140 mg/dl). Foram comparadas concentrações de cistatina-C e E-selectina, antropometria e marcadores inflamatórios.

Resultados: 33,8% apresentavam disglicemia; média de valores (SD) de IMC [27,1 (4,2) *versus* 26,0 (4,0) kg/m2, P = 0,001], circunferência abdominal [89,9 (11,5) versus 85,0 (11,0) cm, P < 0,001], E-selectina [93,7 (65,0) *versus* 82,3 (53,2) ng/ml, P = 0,004] e cistatina-C [0,85 (0,61) *versus* 0,68 (0,60) mg/l, P = 0,001], mas não marcadores inflamatórios – IL-6 [19,8 (44,1) *versus* 18,6 (35,1) pg/ml, P = 0,622] e TNF--a [29,0 (139,8) *versus* 24,0 (99,6) pg/ml, P = 0,520] – foram maiores no grupo disglicêmico, do que no grupo normoglicêmico, respectivamente. A E-selectina, mas não a cistatina-C, foi associada com IMC (r = 0,133, P = 0,009) e circunferência abdominal (r = 0,143, P = 0,005) no grupo disglicêmico.

Conclusões: Além da adiposidade, a disglicemia foi também associada com concentração de E-selectina mais alta, que poderia favorecer a adesão das moléculas no endotélio. A associação entre a antropometria e a E-selectina dão suporte para a idéia de que a adiposidade contribui para o processo aterogênico inicial. A falta de associação de antropometria com cistatina-C – um marcador precoce de disfunção renal – pode sugerir dano renal glicose-dependente. O papel deletério do metabolismo de glicose deficiente para o perfil de risco renal e cardiovascular pode ser revelado com a avaliação de marcadores precoces, como a E-selectina e cistatina-C na circulação. Essa hipótese precisa ser testada em estudos prospectivos. ■

© 2013 The Authors

Journal of Diabetes © 2013 Ruijin Hospital, Shanghai Jiatong University School of Medicine and Wiley Publishing Asia Pty Ltd 29

Abstracts of the 5th International Congress on PreDiabetes and Metabolic Syndrome

É MUITO MAIS FÁCIL
Cortar Calorias
DO QUE GASTAR!

SAIBA COMO.
LIGUE 0800.642.8182

A maior variedade de produtos
Diet, Light e Zero Açúcares do Brasil.

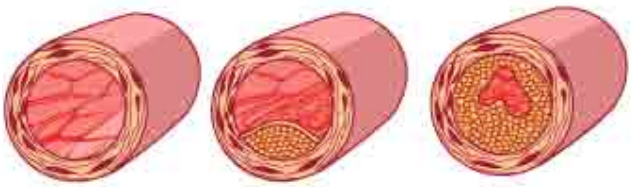
lowcucarmagro

www.lightsweet.com.br

Melhora nos Parâmetros de Enrijecimento Arterial Através de Análise e Pulso-Onda em Pacientes Obesos com Hipertensão Arterial e Dislipidemia Usando Diferentes Estatinas

***Autores**: O.N. Korneeva, O.M. Drapkina, L. Palatkina, E. Zyatenkova, N. Balahonova, V. Ivashkin Cardiology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.*

***Fonte**: 5º Congresso Internacional de Pré-Diabetes e Síndrome Metabólica, Viena, Áustria abril 2013.*



Metas: A rigidez das artérias é um fator de risco independente para eventos cardiovasculares. É sugerido que as estatinas oferecem benefício associado com a melhora dos parâmetros de rigidez arterial, além dos efeitos de redução dos lipídeos. O objetivo do estudo foi avaliar as mudanças no formato pulso-onda, em pacientes obesos de alto risco, com HAS e dislipidemia tratados com rosuvastatina, comparada com a atorvastatina.

Métodos: Oitenta e dois pacientes obesos (idade 61,5 10 anos) com HAS e dislipidemia foram aleatoriamente distribuídos entre o grupo Atorvastatina (n = 41) ou Rosuvastatina (n = 41). Diuréticos tiazídicos e inibidores da ECA foram associados para o controle da pressão sanguínea. As características pulso-onda foram medidas antes e depois de 5 semanas de tratamento, usando um dispositivo fotopletismográfico de dedo. Foram avaliados o índice de rigidez (SI), índice de reflexão (RI), índice de aumento (AIx), PA sistólica na aorta (PAa) e aumento da amplitude pulso digital (PAA).

Resultados: Antes do tratamento, foram observados SI prejudicada e RI, Aix e Spa elevados. As metas lipídeos e PA foram atingidas em todos os pacientes, validando maiores análises. Foram reveladas diminuições em SI (D SI, /c 0,87 Atorva e 0,89 Rosuva), RI (DRI, % 7,89 Atorva e 7.21 Rosuva) nos dois braços de tratamento (P > 0,05) enquanto foram observadas significativas tendências para diminuição AIx apenas nos pacientes tratados com Rosuvastatina (DAI, % 1,88 Atorva e 1,92 Rosuva, P < 0,05). O grupo Rosuvastatina demonstrou um melhor aumento em PAA, se comparado com o grupo Atorvastatina (PAA (Atorva): antes do tratamento 1,58 0,42 e depois de 5 semanas:

1,82 0,51, P = 0,06 *versus* PAA (Rosuva): antes 1,68 0,22 e depois de 5 semanas 1,95 0,23, P < 0,05).

Conclusões: Análise pulso-onda em pacientes obesos hipertensos demonstrou rigidez vascular aumentada. O tratamento com Atorvastatina e o tratamento com Rosuvastatina resultaram em melhora dos parâmetros de rigidez arterial enquanto apenas o tratamento com Rosuvastatina mostrou-se significativamente associado com tendências em melhora de Aix e PAA, em acompanhamento de curto prazo. ■

Bypass Gástrico Previne a Insuficiência das Células Beta

***Autor**: D. Yin Vanderbilt, Nashville, TN, USA.*

***Fonte**: 5º Congresso Internacional de Pré-Diabetes e Síndrome Metabólica, Viena, Áustria abril 2013.*

A cirurgia bariátrica melhora a tolerância à glicose e pode ser uma estratégia viável para prevenir a progressão da resistência insulínica obesidade induzida, até o Diabetes manifesto; porém, a recorrência do Diabetes é significante após a cirurgia. Procuramos determinar se a cirurgia de bypass gástrico pode proteger as células beta pancreáticas e evitar a progressão da perda de função, retardando o Diabetes manifesto. O bypass gástrico (bypass gástrico em Y de Roux, RYGB) foi executado em camundongos jovens (com 6 semanas de idade) pré-diabéticos BLKS db/db null (BKS--db), camundongos machos Nova Zelândia jovens (6 semanas de idade) e obesos (NZO) que foram alimentados com uma dieta rica em gorduras (HFD) depois da cirurgia, camundongos C57BL/6 db/db

null (B6-db) que desenvolveram resistência insulínica e camundongos diabéticos streptozotocina-induzido (STZ). O RYGB resultou em normoglicemia sustentada e tolerância à glicose melhorada em camundongos BKS-db pré-diabéticos e camundongos NZO e HFD-alimentados. Foi notável ver que o RYGB preservou a massa de células beta e aumentou a insulina plasmática e reduziu a apoptose de célula beta, o que ocorreu independente da perda de peso e redução da gordura corporal. O RYGB não reverteu a hiperglicemia quando realizado em camundongos diabéticos BKS-db e NZO, nem reverteu o Diabetes em camundongos diabéticos STZ-induzido. Os resultados demonstraram que o bypass gástrico evita a insuficiência da célula beta, se executado antes do aparecimento de danos severos às células beta, em camundongos geneticamente obesos. ■

Prevalência e Fatores Metabólicos Associados com Doença do Fígado Gorduroso em Idosos

***Autores**: Z. Wang1, M. Xu2 1Zhongnan Hospital of Wuhan University, 2Wuhan University, Wuhan, China.*

***Fonte**: 5º Congresso Internacional de Pré-Diabetes e Síndrome Metabólica, Viena, Áustria abril 2013.*

Objetivo: Investigar os fatores de risco metabólicos para doença do fígado gorduroso (FLD) em idosos e determinar sua prevalência na China central.

Métodos: Foram recrutados quatro mil duzentos e vinte e seis adultos acima de 60 anos de idade e 3.145 adultos com menos de 60 anos, de um grupo investigado em 2010–11, no centro médico do hospital Zhongnan. Os casos de FLD foram identificados através de ultrassom. Os fatores de risco avaliados foram IMC e concentrações plasmáticas de ALT, AST, CT, TG, HDL, LDL e ácido úrico sérico (AU). A probabilidade de esteotohepatite com fibrose avançada foi calculada de acordo com o índice de massa corporal, idade, ALT, triglicérides (BAAT) e razão AST/ALT (AAR).

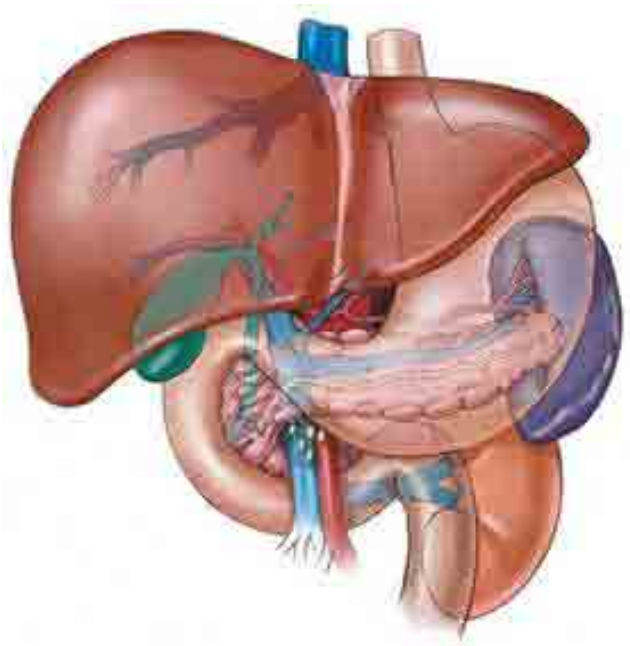
Resultados: A prevalência de FLD foi maior em idosos (26,7%) do que em não idosos (22,8%) e similar entre homens e mulheres idosos (26,6% *versus* 27,0%, P > 0,05). As múltiplas análises de regressão demonstraram que a obesidade, CT elevado, TG, AU, HDL baixo e ALT elevado, AAR < 1 estavam estreitamente relacionados com FLD em idosos. A prevalência de esteotohepatite estimada como índice 2 BAAR foi de 2,4% em todos os indivíduos e foi maior em pacientes idosos FLD, se comparados com pacientes FLD não idosos.

Conclusão: A prevalência de FLD é maior em idosos e está amplamente relacionada aos mesmos fatores de risco metabólicos encontrados em não idosos. Porém, sexo feminino deixa de ser um fator protetor com o avanço da idade. A prevalência de esteotohepatite com fibrose avançada é estimada como consideravelmente maior em pacientes FLD idosos, se comparado com os controles FLD não idosos. ■

© 2013 The Authors

Journal of Diabetes © 2013 Ruijin Hospital, Shanghai Jiatong University School of Medicine and Wiley Publishing Asia Pty Ltd 31

Abstracts of the 5th International Congress on PreDiabetes and Metabolic Syndrome



Estudo Vilda - O Uso da Vildagliptina na Prática Clínica Real Na França: Resultados Provisórios de Até 18 Meses de Acompanhamento

***Autor**: D. Yin Vanderbilt, Nashville, TN, USA.*

***Fonte**: 5º Congresso Internacional de Pré-Diabetes e Síndrome Metabólica, Viena, Áustria abril 2013.*

Objetivos: Avaliar o uso da vildagliptina na prática clínica de rotina na França.

Métodos: Em 2010, um estudo observacional e prospectivo foi iniciado na França, por solicitação das Autoridades de Saúde (HAS). Mil setecentos e dois pacientes diabéticos Tipo 2, tratados com vildagliptina, foram recrutados através de uma amostra representativa nacional de clínicos gerais e diabetologistas. Relatamos os resultados provisórios depois de 18 meses de acompanhamento.

Resultados: Mil quatrocentos e sessenta e três pacientes foram incluídos nessa análise provisória: 60% homens, idade 63 +-11 anos, com média de IMC de 30kg/m2. HbA1C era de 7,8 +-11,2% na iniciação com vildagliptina, então evoluindo para 7,1 +-11,0%, 7,0 +-11,1% e 7,0 +-10,9%, enquanto média de diminuição de peso foi de 86 para 86, 85 e 84 kg nos meses 6, 12 e 18, respectivamente. A vildagliptina, raramente prescrita quando não recomendada, foi bem tolerada: ASAT e/ou ALAT foram de >120UI em 0,5% na iniciação com vildagliptina, então, 0,2% em 18 meses, com uma leve diminuição de ASAT e ALAT média. GFR média foi de 82 ml/mn no início do tratamento com vildagliptina, e 83 ml/mn em 18 meses, com uma porcentagem estável de GFR < 60 ml/mn (14%) e <30 ml/mn (0,3%). Ocorreram seis episódios de hipoglicemia severa em seis pacientes (incidência = 0,30/100 paciente-anos), todos tratados com insulina e/ou sulfoniluréias em adição à vildagliptina. A proporção de pacientes ainda tratados com vildagliptina depois de 18 meses era de 89,3%.

Conclusões: Depois de 18 meses, em condições reais de tratamento, a vildagliptina mostrou-se efetivamente sustentável em termos de redução de HbA1c, boa tolerância, muitos poucos episódios de hipoglicemia, raras descontinuações de tratamento e foi mais frequentemente prescrito como recomendado. ■

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

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

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

Histórico e Metas: A dapagliflozina é um inibidor do co-transportador 2 sódio-glicose (SGLT2) e se mostrou útil como uma terapia adicional à terapia com metformina, entre pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). Sua eficiência e segurança foram comparadas em ensaios clínicos aleatórios (RCTs) *versus* glipizida (uma sulfoniluréia [SU]) e placebo; porém, não existe dados head-to-head *versus* outros agentes antidiabéticos orais. Nós usamos evidências indiretas de uma rede de RCTs para estimar a eficácia da dapagliflozina contra outros agentes antidiabéticos depois de um ano de exposição. Os resultados considerados foram média de mudança da linha de base em HbA1c e peso, na Semana 52. Como medida de segurança, estimamos a relativa probabilidade de se experimentar hipoglicemia durante o primeiro ano de tratamento.

Materiais e Métodos: Nós conduzimos uma revisão sistemática da literatura e meta-análise de rede (NMA) dos RCTs envolvendo agentes antidiabéticos associados à metformina. Realizamos buscas no EMBASE, MEDLINE e no Cochrane Central Register of Controlled Trials desde o começo dos bancos de dados até maio de 2011 como também em resumos de conferências em 2010 selecionadas, registros de ensaios clínicos, listas de referências de estudos incluídos e relatórios de estudos não publicados. Nós incluímos RCTs que englobaram indivíduos com DM2 inadequadamente controlados com monoterapia com metformina. Os RCTs envolvendo dietas intensas foram incluídos em uma análise de sensibilidade. A análise foi executada usando modelos NMA

Baye efeitos-fixos e efeitos-aleatórios. As médias de mudança da linha de base em HbA1c e peso depois de 52 semanas de tratamento foram analisadas contra uma escala de diferença média. A proporção de indivíduos com, pelo menos, um episódio de hipoglicemia foi avaliada contra uma escala de razão de probabilidade.

Resultados: Nós identificamos 4.270 resumos e seis RCTs que satisfizeram os critérios de inclusão. Quatro RCTs compararam inibidores dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) com SUs, um comparou uma tiazolidinediona (TZD) com uma SU, e um comparou a dapagliflozina com uma SU. Dois RCTs compararam análogos do peptideo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) com SUs, mas nenhum foi elegível para a análise primária. Depois de um ano de tratamento, a média de mudança, da linha de base, para HbA1c foi de -0,69% nos braços SU. Ancorado nessa estimativa, a mudança média estimada foi de -0,69% (95% CrI: de -0,85 para 0,53) para dapagliflozina, -0,67% (95% CrI: -de 0,84 para -0,51) para TZDs e -0,61% (95% CrI: de -0,70 para -0,53) para inibidores DPP-4. Com base no ganho de peso médio de 1,31kg observado nos braços do ensaio SU, a perda de peso absoluta estimada foi de -3,36 kg (95% CrI: de -5,72 para -1,04) para dapagliflozina e -0,61 kg (95% CrI: de -1,81 para 0,51) para inibidores DPP-4. O RCT envolvendo TZDs não relatou mudança de peso. As razões de probabilidade para hipoglicemia associada com dapagliflozina, comparada com TZDs e inibidores DPP-4 foram similares: 0,92 (95% CrI: de 0,09 para 3,88) e 0,81 (95% CrI: de 0,18 para 2,59), respectivamente. Porém, as probabilidades de hipoglicemia associada com dapagliflozina foram estatisticamente mais baixas com SUs (OR: 0,06; 95% CrI: de 0,02 para 0,17).

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

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

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

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

Histórico e Metas: Esse estudo utilizou um design de estudo multicêntrico, duplo cego, placebo controlado, aleatório, com duração de 24 semanas, para avaliar o benefício da adição de lixisenatida, uma vez ao dia, para estabilizar a terapia com insulina basal ± metformina, em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) e controle inadequado da glicose sanguínea.

Materiais e Métodos: A população intent-to-treat modificada (mITT) incluiu 493 participantes aleatoriamente distribuídos 2:1 para receber 20 μg de lixisenatida injetável ou placebo, a cada manhã. A dosagem de insulina foi mantida constante durante todo o estudo, dentro da variação de até 20% da dose diária na avaliação inicial. Se a HbA1c fosse ≤7,5% na entrada, a insulina poderia ser, temporariamente, reduzida em 20%. O endpoint primário foi de redução da HbA1c com lixisenatida *versus* placebo (Semana 24 ou última observação realizada).

Resultados: Dados demográficos na linha de base: média duração DM2 de 12,5 anos, IMC 32,1 kg/m2, HbA1c 8,4%, balanceados entre os dois grupos. A terapia com insulina anterior (média 55 U/dia) incluiu glargina (50%), NPH (40%), detemir (9%) e premix (2%). Se comparada com placebo, a lixisenatida reduziu a HbA1c (-0,36%; p<0,001), glicose pós-prandial 2-h depois de um café-da-manhã padronizado (-3,81 mmol/L; p<0,0001) e o peso (- 1,28 kg; p<0,0001). Maior número de pacientes recebendo lixisenatida alcançaram HbA1c <7,0% (28 *versus* 12%; p<0,0001).

A dose de insulina no endpoint sofreu maior diminuição com lixisenatida do que com placebo (-5,6 versus – 1,9 U/dia; p=0,012). As incidências de todos e sérios eventos adversos foram de 73,5 e 3,7% com lixisenatida *versus* 68,3 e 4,2% com placebo. A descontinuação em razão de eventos adversos (principalmente gastrintestinais) foi de 7,6% com lixisenatida e 4,8% com placebo. Proporções comparáveis de participantes recebendo lixisenatida *versus* placebo experimentaram um evento hipoglicêmico documentado (27,7 *versus* 21,6%); quatro (1,2%) tiveram hipoglicemia com lixisenatida, nenhum com placebo

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

As Relações Farmacocinéticas e Farmacodinâmicas da Dapagliflozina em Pacientes com Diabetes Tipo 2 e Indivíduos Saudáveis: Uma Metanálise de 9 Estudos Clínicos

Autores: D.W. Boulton, X. Liu, M. Hesney, S.C. Griffen, F.P. LaCreta, S. Kasichayanula; Bristol-Myers Squibb, Princeton, USA.

Fonte: Congresso EASD 2012 Berlin

Histórico e Metas: A dapagliflozina (DAPA) é um medicamento oral, potente inibidor ativo, altamente seletivo, de um co-transportador glicose-sódio renal humano (SGLT2) que está sendo desenvolvido para o tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2).

Materiais e Métodos: Os parâmetros farmacocinéticos (PK) e endpoints farmacodinâmicos (PD) (liberação renal de glicose (CLrgl)) da DAPA e quantidade de glicose na urina em 24 horas (Aegl) foram agrupados de nove estudos de Farmacologia Clínica, em pacientes com função renal normal (n=270; 179 pacientes saudáveis (HS) e 81 pacientes com DM2). Para avaliar a proporcionalidade dos parâmetros DAPA PK (Cmax e AUC) para dosagem, foram realizadas análises de regressão linear de log(Cmax) em log(dose) e de log(AUC) em log(dose) usando um modelo de força. Um modelo de efeito sigmóide máximo (Emax) foi usado para avaliar a relação entre a dose DAPA ou exposição e PD urinário, incluindo mudança da linha de base em Aegl e CLrgl 24 horas

Resultados: Os valores DAPA Cmax e AUC aumentaram proporcionalmente para dose DAPA de 0,1 mg (dose mais baixa com PK definível) até 500 mg (maior dose estudada) e sem a observação de diferenças claras entre HS e pacientes com DM2. Aumentos dose-relacionados em Aegl 24 horas foram observados depois da administração de doses de DAPA ≥ 0,3 mg e aumentos máximos em Aegl em doses ≥ 20 mg/dia. Os pacientes com DM2 apresentaram Aegl maior, se comparado com HS (Emax: 83 e 66 g/24 h, respectivamente, e as doses para as quais metade de Emax foi prevista (ED50) foram de 4,0 e 4,7 mg para indivíduos saudáveis e pacientes com DM2, respectivamente). O CLrgl não foi diferente entre HS e pacientes com DM2.

Conclusão: O PK DAPA foi linear em uma ampla gama de dosagens (0,3-500 mg) e não foi diferente entre HS e pacientes com DM2. O Aegl foi maior em pacientes com DM2, se comparado com HS em razão das concentrações de glicose sérica e plasmática maiores, resultando em uma quantidade maior de glicose sendo filtrada pelos rins. O CLrgl não foi diferente entre essas populações. ■

Com o apoio de: BMS and AZ

A Dapagliflozina Reduz o Limiar Renal para a Excreção de Glicose no DM2

Autores*: R.A. DeFronzo1, M. Hompesch2, S. Kasichayanula3, X. Liu3, Y. Hong3, M. Pfister3, L.A. Morrow2, B.R. Leslie3, D.W. Boulton4, A. Ching3, F.P. LaCreta3, S.C. Griffen3;1University of Texas Health Science Center, San Antonio, 2Profil Institute for Clinical Research, Chula Vista, 3Bristol-Myers Squibb, Princeton, 4Bristol-Myer Squibb, Princeton, USA.*

Fonte*: Congresso EASD 2012 Berlin*

Histórico e Objetivos: A dapagliflozina é um inibidor do co-transportador 2 glicose-sódio (SGLT2) que reduz a hiperglicemia no Dia-

betes Tipo 2, promovendo a excreção urinária da glicose. Esse estudo examinou o efeito da dapagliflozina na cinética da glicose renal em indivíduos saudáveis e indivíduos com Diabetes Tipo 2.

Materiais e Métodos: A cinética da glicose renal foi avaliada em 12 indivíduos controle saudáveis (HbA1c 5,5 %, 41 anos, 27 kg/m2, 7 homens/5 mulheres) e 12 indivíduos com Diabetes Tipo 2 (HbA1c 6,5%, 53 anos, 30 kg/m2, 7 homens/5 mulheres). Todos os indivíduos tinham taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) $\geq$ 60 e $\leq$ 160 mL/min·1,73 m2 estimado por cálculo de MDRD. Os indivíduos foram submetidos a um clamp combinado pancreático e hiperglicêmico, passo a passo, na linha de base e depois de 7 dias de 10mg/dia de dapagliflozina.

O clamp hiperglicêmico pancreático/passo-a-passo foi realizado com octreotide e substituição de hormônio de crescimento/glucagon/insulina e avaliação de glicose plasmática de 100-550 mg/dL. Os indivíduos com Diabetes Tipo 2 continuaram com a terapia de linha de base, a menos que tomando metformina, que foi suspensa por 48 horas antes do clamp. Um modelo foi desenvolvido para descrever o transporte glicose tubular máximo (TmG), limiar de glicose renal (para o começo de glicosúria) e abertura de curva de titulação de glicose para os indivíduos saudáveis e indivíduos com Diabetes Tipo 2 e, então, usado para estimar os parâmetros de curvas de titulação individuais.

Resultados: Na linha de base, o TmG (443 *versus* 326 mg/min, P<0,04) e abertura (28,650 *versus* 14,248 mg2/min2, P<0,0001) foram significativamente maiores em indivíduos com Diabetes Tipo 2 *versus* controles. O limiar na linha de base foi similar para os indivíduos com Diabetes Tipo 2 (196 mg/dL [10,9 mmol/L]) e controles (171 mg/dL [9,5 mmol/L]). O tratamento com dapagliflozina reduziu o TmG em 58% em indivíduos com Diabetes Tipo 2 e em 53% em indivíduos saudáveis. A abertura declinou similarmente em ~37% nos dois grupos. Depois da dapagliflozina, o limiar em modelo foi notavelmente reduzido em pacientes com Diabetes Tipo 2 em 89% (21 mg/dL [1,2 mmol/L]) e em indivíduos saudáveis em 78% (37 mg/dL [2,1 mmol/L]). Esses valores de limiar em modelo ficaram bem abaixo dos níveis de glicose plasmática avaliados nesse estudo. Uma redução modesta em GFR (~14%) foi observada depois do tratamento com dapagliflozina nos dois grupos.

Conclusões: Em resumo, os indivíduos com Diabetes Tipo 2 apresentaram um TmG e abertura mais altos que os controles saudáveis. O tratamento com dapagliflozina por 7 dias reduziu o TmG e a abertura. Porém, a significativa diminuição do limiar renal de glicose foi o mecanismo primário responsável pela indução de glicosúria com dapagliflozina nos indivíduos com Diabetes Tipo 2 e indivíduos saudáveis. ■

Número de Registro do Ensaio Clínico: NCT01165268

Com o apoio da: AstraZeneca e Bristol-Myers Squibb

Aumento da Liberação de Insulina de Primeira-Fase com Lixisenatida em Indivíduos não Diabéticos

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

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

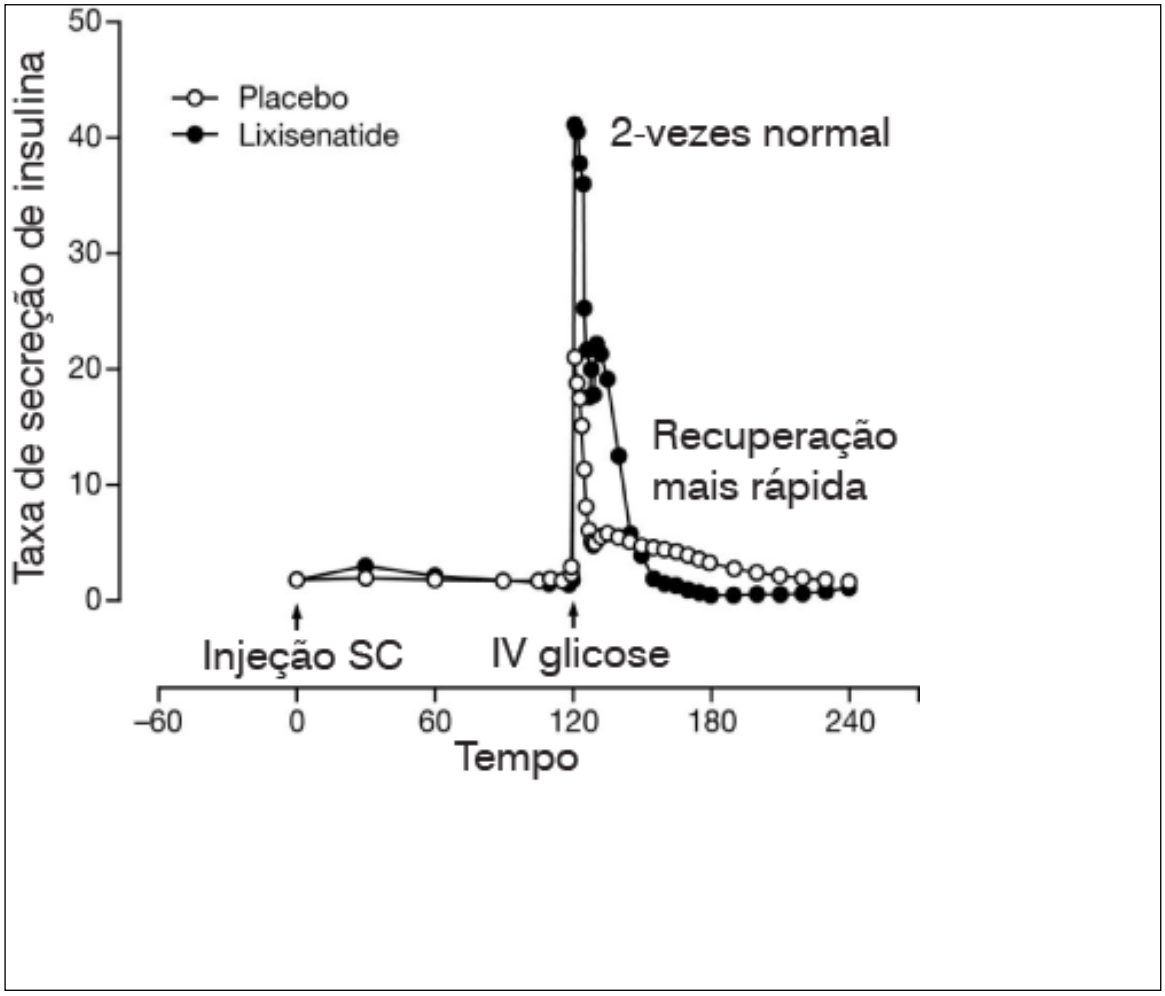
Histórico e Objetivos: A lixisenatida restaura a liberação de insulina e acelera a disposição de glicose em Diabetes Tipo 2. Nós investigamos a resposta fisiológica em indivíduos não diabéticos.

Materiais e Métodos: Em um estudo de dois períodos, dois tratamentos, duas sequências, de centro único, dose única, cruzado. Os indivíduos (14 homens, 6 mulheres, média de idade de 36 anos, IMC 24 kg/m2) receberam doses únicas de 20 μg de lixisenatida, de administração subcutanea (SC) ou placebo, 2 horas antes de um desafio de glicose intravenoso (IVG; 0,3 g/kg durante 30 segundos). A primeira (AUC0-10min) e segunda (AUC10-120min) fases de secreção de insulina foram integradas da taxa de secreção de insulina (com base em avaliação de peptídeo C).

Resultados: Concentração máxima plasmática de lixisenatida (Cmax 145 pg/mL; coeficiente de variação [CV%] 44) ocorreu 2 horas (variação 1-3 horas) depois da injeção, com efeitos transitórios fracos na glicose sanguínea em jejum e níveis insulina pré-IVG. A lixisenatida melhorou a secreção de insulina de primeira-fase em 2,4-vezes (90% intervalo de confiança [CI]: 2,1-2,6), enquanto a liberação de segunda-fase no geral não se alterou,(0,9-vezes, 90% CI: 0,8-1,0), mas foi elevada em até 30 minutos e, subsequente-

mente, caiu bruscamente para a linha de base, diferindo significativamente do placebo, que permaneceu elevado. A concentração de insulina de primeira e segunda fase aumentou em 3,2-vezes (90% CI: 2,7-3,8) e 3,4-vezes (90% CI: 2,7-4,2), seguido de disposição de glicose acelerada em 2,3-vezes (90% CI: 1,9-3,0), reduzindo a glicose sanguínea para níveis abaixo dos limiares contra-regulatórios (<3,9 mmol/L) em alguns indivíduos. A supressão de glicose foi inicialmente aumentada e recobrou-se rapidamente nos indivíduos com glicose sanguínea de <3.9 mmol/L.

Conclusão: Uma dose única de 20 μg SC de lixisenatida impulsiona a liberação de insulina para IVG e acelera a disposição de glicose em indivíduos não diabéticos sem afetar a ação contra-regulatória da insulina e liberação de glicose, mantendo assim a euglicemia. ■



PIOTAZ

cloridrato de pioglitazona

Controle eficaz.[1]

Mais acessível que o referência.[2]

Apresentações

caixa com 30 comp. de **15 mg**

caixa com 30 comp. de **30 mg**

caixa com 15 comp. de **45 mg**

CONTRAINDICAÇÃO: PIOTAZ é contraindicado a pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional III e IV (NYHA). **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** PIOTAZ pode interagir com anticoncepcional oral diminuindo a disponibilidade do etinilestradiol.

PIOTAZ (cloridrato de pioglitazona). Uso Adulto – Uso Oral – **Indicações:** Piotaz é um antidiabético oral utilizado como coadjuvante de dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2; como monoterapia e também para uso em combinação com sulfoniluréia, metformina ou insulina. **Contraindicações:** Piotaz é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade a pioglitazona ou a qualquer um de seus excipientes. **Cuidados e Advertências:** não deve ser usado em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 ou para tratamento de cetoacidose diabética. Em combinação com insulina ou agentes hipoglicemiantes orais há risco de hipoglicemia, podendo ser necessária a redução do agente concomitante. Pacientes que estejam em período ovulatório pré-menopausa podem ter reinício da ovulação. A pioglitazona pode causar decréscimos na hemoglobina (de 2 a 4%) e hematócrito. Estudos clínicos observaram o aparecimento de edema leve e moderado. Não está indicada em pacientes com insuficiência cardíaca classe III ou IV da NYHA. As elevações de TGP em pacientes tratados com cloridrato de pioglitazona foram reversíveis e não foram relacionadas com a terapia com pioglitazona. Embora os dados clínicos disponíveis não mostrem nenhuma evidência de hepatotoxicidade ou elevações de TGP induzidas por pioglitazona, a mesma está estruturalmente relacionada com a troglitazona. Recomenda-se que pacientes tratados com cloridrato de pioglitazona sejam submetidos a monitorações periódicas de enzimas hepáticas. A terapia com cloridrato de pioglitazona não deve ser iniciada se o paciente exibir evidência clínica de doença hepática ativa ou níveis de TGP 2.5 vezes acima dos limites da normalidade. A pioglitazona não deve ser usada em pacientes que apresentam icterícia durante o uso de troglitazona. Medidas de glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada (HbA1c) devem ser realizadas periodicamente para monitorar o controle glicêmico e a resposta terapêutica, bem como enzimas hepáticas. Pioglitazona deverá ser usada durante a gravidez somente se os potenciais benefícios justificarem o risco potencial para o feto. Não deve ser administrada a mulheres durante o período de amamentação. O uso da pioglitazona não é recomendado para pacientes com menos de 18 anos de idade. Nenhuma diferença significativa na eficácia e segurança foi observada entre pacientes idosos. Interações medicamentosas: Devem ser adotadas precauções adicionais relativas à contracepção em pacientes que estejam recebendo pioglitazona. Cetoconazol parece inibir significativamente o metabolismo da pioglitazona. **Reações adversas:** Eventos adversos relatados em estudos clínicos com frequência > 5%: infecção do trato respiratório superior, cefaléia, sinusite, mialgia, alterações dentárias, diabetes mellitus agravado, faringite. Hipoglicemia leve a moderada foi relatada durante a terapia combinada com sulfoniluréia ou insulina. Em estudos de monoterapia, edema foi registrado em 4.8%. Na combinação com insulina, o edema ocorreu em 15.3% dos pacientes. **Posologia:** Uma vez ao dia, independentemente da alimentação. A monoterapia com PIOTAZ em pacientes sem controle adequado de dieta e exercícios pode ser iniciada com 15 mg ou 30 mg uma vez ao dia. A dose pode ser aumentada até 45 mg uma vez ao dia (dose máxima diária recomendada). Em pacientes que não respondem adequadamente à monoterapia, uma terapia combinada pode ser considerada. PIOTAZ deverá ser iniciado na dose de 15 a 30 mg ao dia. Se o paciente apresentar hipoglicemia na associação com sulfoniluréia, a dose desta deverá ser diminuída. Nos pacientes que estejam recebendo PIOTAZ e insulina, a dose de insulina pode ser diminuída em torno de 10 a 25% se o paciente apresentar hipoglicemia ou se as concentrações de glicose plasmática diminuírem para valores menores de 10 mg/dl. Não é recomendado o ajuste de doses em pacientes com insuficiência renal. **Superdosagem:** deve ser iniciado tratamento de suporte adequado, de acordo com os sinais e sintomas do paciente. Apresentações: Embalagens com 15 comprimidos de 15 mg, 30 mg e 45 mg e embalagens com 30 comprimidos de 15 mg e 30 mg. USO ADULTO/USO ORAL. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Para maiores informações, consulte a bula completa do produto. Reg. MS nº: 1.0583.0716 Farm. Resp.: Dra Maria Geisa P. L. e Silva – CRF – SP nº 8.082 – Germed Farmacêutica Ltda. – Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, km 08 – Hortolândia – SP – CNPJ: 45.992.062/0001-65 – Indústria Brasileira – Fabricado por: EMS S/A – Hortolândia – SP – SAC: 0800-191914. **Referências Bibliográficas: Ref.1.** Pavo, I et al. Effect of pioglitazone compared with metformin on glycemic control and indicators of insulin sensitivity in recently diagnosed patients with type 2 diabetes. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2003, 88, (4):1637-45. **Ref.2.** Revista ABC Farma Maio 2013.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Material destinado exclusivamente a profissionais prescritores e dispensadores de medicamentos. MAIO 2013.

Tele Pesquisa
0800 77 22 131

WWW.GERMEDPHARMA.COM.BR

GERMED pharma

Além das fórmulas.

Inibidor SGLT2 – Aprovações e Atualizações

O Inibidor SGLT2 da Johnson & Johnson, a canagliflozina (Invokana), acabou de receber a aprovação da FDA enquanto a Boehringer Ingelheim e a Eli Lilly submetem seu inibidor SGLT2 (empagliflozina) para a FDA.

Fonte: *Diabetes in Control, março de 2013.*

Os agentes reguladores norte-americanos de saúde acabaram de aprovar um novo medicamento da Johnson & Johnson para o tratamento do Diabetes, o primeiro de sua classe aprovado nos Estados Unidos.

A FDA (U.S. Food and Drug Administration) aprovou o medicamento Invokana depois que dados mostraram que ele é efetivo para a redução da glicose sanguínea em pacientes com Diabetes Tipo 2.

A FDA solicitou cinco estudos pós-marketing para o medicamento, incluindo um ensaio sobre os resultados cardiovasculares, um programa de fármaco-vigilância melhorada, um estudo sobre segurança para os ossos e dois estudos pediátricos, informou a agência em seu website. O Invokana, espera-se, irá gerar em termos de vendas, em 2016, em torno de $468 milhões, de acordo com estimativas de analistas.

Conhecido quimicamente como canagliflozina, o Invokana é um membro de uma nova classe de substâncias para o tratamento do Diabetes chamada de inibidores do co-transportador-2 de glicose-sódio (SGLT2) que reduz a glicose sanguínea através do bloqueio da reabsorção renal de glicose e aumento de sua excreção pela urina.

No início desse ano, um comitê consultivo do FDA discutiu os benefícios e riscos da canagliflozina, concentrando-se e em qualquer potencial risco de aumento de infarto do miocárdio ou derrame.

Um estudo clínico com pacientes sob alto risco de doença cardiovascular demonstrou que dentro dos primeiros 30 dias, 13 pacientes que receberam canagliflozina sofreram um evento cardiovascular maior, se comparado com apenas 1 paciente no grupo recebendo placebo. Depois disso, o desequilíbrio foi revertido. O medicamento também causou um ligeiro aumento do colesterol LDL .

Em janeiro de 2012, a FDA rejeitou um medicamento semelhante, a dapagliflozina, produzida pela Bristol-Myers Squibb Co e pela AstraZeneca Plc, argumentando que existia preocupação em relação a um possível risco aumentado de câncer e danos ao fígado. O medicamento foi, subsequentemente, aprovado na Europa sob o nome/marca Forxiga.

Em janeiro de 2013, o Britain's National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) que decide se o medicamento será pago (ou não) pelo sistema de saúde pública, recusou-se a recomendar o Forxiga como medicamento reembolsável e solicitou às empresas mais informações.

O Diabetes afeta a habilidade do corpo de metabolizar a glicose, necessária para a geração de energia. A glicose circula pela corrente sanguínea, é filtrada pelos rins e volta para o corpo através de transportadores glicose-específicos. Ao bloquear a quantidade de glicose que é reabsorvida para a corrente sanguínea, uma quantidade maior de glicose é excretada através da urina.

Mesmo com a rejeição da dapagliflozina, pelo FDA, e uma ampla associação da classe com infecções genitais, diversas empresas ainda estão desenvolvendo inibidores SGLT2, incluindo a Astellas Pharma Inc, que recentemente pediu aprovação da agência reguladora japonesa para a sua ipragliflozina e a Boehringer Ingelheim com a Eli Lilly & Co. que, recentemente, solicitaram aprovação das autoridades norte-americanas para o seu medicamento, a empagliflozina. As empresas estão testando o medicamento em um ensaio clínico em estágio final e planejam envolver 14.500 pacientes em tal ensaio.

Ao mesmo tempo em que a FDA aprovou o primeiro medicamento SGLT-2, a Boehringer Ingelheim e a Eli Lilly & Co., anunciaram os resultados de quatro ensaios clínicos fase III concluídos com a empagliflozina.

Esses quatro estudos principais, dentro do programa de ensaios com a empagliflozina incluíram: o Estudo 1245.20 (n=986) que avaliou doses de 10 mg e 25 mg doses de empagliflozina como monoterapia versus placebo, por 24 semanas. O Estudo 1245.23 (n=1,504) que comparou as doses de 10 mg e 25 mg de empagliflozina, associada à metformina e metformina mais sulfoniluréia versus placebo por 24 semanas. O Estudo 1245.19 (n=499) que avaliou doses de 10 mg e 25 mg de empagliflozina, associada à

pioglitazona e pioglitazona mais metformina versus placebo por 24 semanas.

O Estudo 1245.36 (n=741) avaliou a dose de 25 mg de empagliflozina em pacientes com Diabetes Tipo 2 e insuficiência renal (leve, moderada e severa) e dose de 10 mg em pacientes com insuficiência renal leve versus placebo por 52 semanas.

A incidência de eventos adversos foi similar com o placebo e empagliflozina 10mg e 25mg . As infecções genitais ocorreram com mais frequência nos pacientes recebendo empagliflozina (nas duas dosagens), se comparados com os pacientes recebendo placebo. Essas informações de segurança são consistentes com os achados relatados de um estudo fase II com empagliflozina. ■

Custos Econômicos do Diabetes nos EUA em 2012

***Fonte*:** *Diabetes in Control, março de 2013.*

O custol estimado do Diabetes diagnosticado em 2012 foi de $245 bilhões, incluindo $176 bilhões em custos médicos diretos e $69 bilhões em redução da produtividade. Os mais importantes componentes, em termos de gastos médicos, são os cuidados com pacientes internados em hospitais (43% dos custos médicos totais), medicamentos prescritos para tratar as complicações do Diabetes (18%), agentes antidiabéticos e suprimentos relacionados com o Diabetes (12%), visitas ao consultório médico (9%) e estadias em casas de repouso (8%). As pessoas diagnosticadas com o Diabetes gastam, em média, cerca de $13,700 com cuidados médicos por ano, dos quais $7,900 são atribuídos diretamente ao Diabetes. Os indivíduos com Diabetes diagnosticado, têm, em média, gastos com cuidados médicos cerca de 2,3 vezes maiores do que os gastos médicos na ausência do Diabetes. Em relação às categorias de custo analisadas, os cuidados para indivíduos diagnosticados com o Diabetes respondem por mais de 1 em cada 5 dólares gastos com saúde nos EUA e mais da metade desse gasto é diretamente atribuído ao Diabetes. Os custos indiretos incluem o aumento das faltas no trabalho ($5 bilhões), a produtividade reduzida no trabalho ($20,8 bilhões) para a população empregada, produtividade reduzida para os que não fazem parte da força de trabalho ($2.7 bilhões), inabilidade de trabalhar como resultado de incapacidade relacionada com doença ($21.6 bilhões) e perda da capacidade produtiva em razão de mortalidade precoce ($18.5 bilhões).

O custo econômico total estimado, para o Diabetes diagnosticado, em 2012, foi de $245 bilhões, um aumento de 41% se comparado com nossa estimativa anterior de $174 bilhões (em 2007). Essa estimativa destaca o grande fardo que o Diabetes impõe à sociedade. Componentes adicionais desse fardo para a sociedade e que foram omitidos em nesta estimativa incluem custos intangíveis relacionados com dor e sofrimento, cuidados oferecidos por cuidadores não remunerados e o fardo relacionado com o Diabetes não diagnosticado. ■

Novos Análogos de Insulina: Avanços na Terapia com Insulina Basal

Autor: *Zinman B.*

Fonte: *Article firts published online: 1 de março de 2013.*

A terapia com insulina basal análoga é o método mais comum para início de terapia com insulina na maioria dos pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2. Os análogos de insulina de longa duração oferecem uma terapia de substituição com insulina relativamente sem picos e mais fisiológica, se comparada com a insulina protamina neutra Hagedorn. Recentemente, 2 novos análogos de insulina basal foram desenvolvidos com propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas superiores; a insulina Degludec e a insulina lispro peguilada. Esses agentes são, geralmente, bem tolerados e foram avaliados para o Diabetes Tipo 1 e Tipo 2.Foram realizados estudos clínicos que avaliaram a eficácia, segurança e tolerabilidade desses novos análogos de insulina de ação mais longa. Em geral, as taxas de hipoglicemia nesses ensaios foram baixas, o controle da glicemia foi comparável aos análogos de insulina basal atualmente disponíveis e as taxas de hipoglicemia noturna foram significativa e substancialmente menores. Apesar de outros estudos ainda serem necessários, esses avanços na terapia com insulina basal podem oferecer vantagens importantes sobre as opções existentes para iniciar estratégias de tratamento com insulina. ■

Estratégicas Médicas para Reduzir a Necessidade de Amputação em Pacientes com o Diabetes Tipo 2

Autor: *R. A. Malik*

Fonte: *Diabetic Medicine © 2013 Diabetes UK.*

A amputação de extremidades inferiores é uma complicação comum e debilitante do Diabetes Tipo 2. Enquanto a introdução de equipes multidisciplinares, com especialistas, resulta na redução da incidência de amputações em membros inferiores em alguns centros, a prevalência geral de amputação relacionada com o Diabetes, na verdade, tem aumentado nas últimas décadas. A etiologia da amputação relacionada com o Diabetes é complexa e a neuropatia e doenças macro e micro vasculares contribuíram significativamente com esse resultado. Ulcerações, amputações anteriores, aumento da duração do Diabetes e um controle pobre da glicemia e dos lípides, ao longo dos anos, são importantes fatores de risco de amputação para a população com Diabetes. Os ensaios aleatórios mais importantes sobre redução dos níveis de glicose no sangue e terapias anti-hipertensivas, em populações com Diabetes, demonstraram reduções limitadas em neuropatia e/ou doença macrovascular e nenhum benefício em termos de taxas de amputação. Por outro lado, uma análise recente do estudo Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) demonstrou uma redução significativa para os casos de amputações menores, mas não para amputações maiores, em pacientes com Diabetes Tipo 2 tratados com fenofibrato. Novos estudos são claramente necessários para entender melhor a base desse benefício. ■

Eficácia e Segurança da Lixisenatida para o Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2: Uma Revisão de Dados Clínicos de Fase III

Autor: *Denis Raccah*

Fonte: *Diabetes in Control, março de 2013.*

A Lixisenatida é um novo agonista receptor do GLP-1 desenvolvido para o tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). Em seu programa de desenvolvimento clínico, a dose de lixisenatida, uma vez ao dia, foi associada com melhorias significativas de HbA1c (mudança da linha de base até a Semana 24: de até -0,92%) e glicose plasmática pós-prandial (PPG; mudança da linha de base até a Semana 24 como adição à insulina basal: de até -7.96 mmol/l) com efeitos benéficos para o peso (mudança desde a linha de base até a Semana 24: de até -2,0 kg como adição à agentes antidiabéticos orais e -1,8 kg como adição à insulina basal) e uma incidência menor de hipoglicemia severa (de 0 a 1,2% ao longo de 24 semanas). Os dados farmacodinâmicos destacam as diferenças entre a lixisenatida e outros agonistas receptor do GLP-1, demonstrando efeitos mais pronunciados para PPG, se comparado com a liraglutida, com dosagem menos frequente e um melhor perfil de tolerabilidade, do que a exenatida. A Lixisenatida foi recentemente avaliada em um amplo programa de ensaio clínico Fase III em pacientes com DM2, que incluiu três estudos de ampla escala com lixisenatida, uma vez ao dia, em combinação com insulina basal. A lixisenatida tem sido estudada como monoterapia e em combinação com agente oral ou com insulina. Pode tornar-se uma opção de tratamento para certos grupos de pacientes em um futuro próximo, principalmente pacientes que apresentam glicemia de jejum razoavelmente bem controlada mas que não conseguem atingir as metas de HbA1c mesmo quando tratados com insulina basal, indicando a necessidade de um controle pós prandial adicional. ■

Comunicado da FDA Drug Safety: Relatórios de Investigação da FDA sobre Possível Aumento de Risco de Pancreatite e Achados Pré-Cancerosos de Pâncreas com Medicamentos Incretinomiméticos Usados no Tratamento do Diabetes Tipo 2

Fonte: *Glicosmedia, março 2013.*

A FDA (U.S. Food and Drug Administration) está avaliando novos achados, ainda não publicados, de um grupo de pesquisadores acadêmicos, que sugere um risco aumentado de pancreatite e mudanças celulares pancreáticas pré-cancerosas (metaplasia de duto pancreático), em pacientes com Diabetes Tipo 2, tratados com uma classe de medicamentos incretinomiméticos. Esses achados basearam-se no exame de um pequeno número de espécimes de tecido pancreático retirados de pacientes, depois de suas mortes por causas não especificadas. A FDA pediu aos pesquisadores que demonstrem a metodologia usada para coletar e estudar esses espécimes e enviem amostras de tecido para que a Agência possa investigar mais a potencial toxicidade pancreática associada aos incretinomiméticos.

Os medicamentos desta classe incluem a exenatida (Byetta, Bydureon), liraglutida (Victoza), sitagliptina (Januvia, Janumet, Janumet XR, Juvisync), saxagliptina (Onglyza, Kombiglyze XR), alogliptina (Nesina, Kazano, Oseni) e linagliptina (Tradjenta, Jentadueto). Esses medicamentos trabalham ao imitar os hormônios incretina que o corpo geralmente produz naturalmente para estimular a liberação de insulina em resposta a uma refeição. Eles são usados associados à dieta e exercícios para reduzir os níveis de glicose no sangue, em adultos com Diabetes Tipo 2.

A FDA ainda não chegou a qualquer nova conclusão sobre os riscos de segurança destes medicamentos. Esse primeiro aviso serve apenas para informar o público em geral e os profissionais de saúde que a Agência pretende obter e avaliar essas novas informações. A FDA comunicará suas conclusões e recomendações finais quando sua revisão estiver completa ou quando a Agência tiver informações adicionais para relatar.

A FDA anteriormente já avisou o público sobre relatórios pós-marketing, de pancreatite aguda, incluindo casos fatais e casos sérios não fatais, associados com o uso dos medicamentos exenatida e sitagliptina. Um estudo recém-publicado que examinou os registros de seguro também descobriram que o uso de exenatida ou sitagliptina pode dobrar o risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. A seção de Avisos e Precauções das bulas de medicamento e as Orientações do Medicamento para o paciente,dos medicamentos incretinomiméticos contêm avisos sobre o risco de pancreatite aguda. A FDA ainda não havia comunicado sobre os achados de potencial risco de pré-câncer de pâncreas relacionado com os incretinomiméticos. Ainda, a FDA ainda não concluiu que esses medicamentos podem causar ou contribuir para o desenvolvimento de câncer pancreático.

No momento, os pacientes devem continuar a tomar seus medicamentos, como prescritos, até que conversem com seus médicos e os médicos devem continuar a prescrever os medicamentos de acordo com as recomendações das bulas dos remédios.

A FDA avalia continuamente todos os dados disponíveis para melhor entender essa questão potencial de segurança. Ainda, a FDA participará da National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) and National Cancer Institute's (NCI) Workshop on Pancreatitis-Diabetes-Pancreatic Cancer em junho de 2013 para reunir e compartilhar informações adicionais.

A FDA pede que pacientes e médicos relatem eventos adversos envolvendo incretinomiméticos ao programa FDA MedWatch. ■

Referência

1. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 Diabetes Mellitus: a population-based matched case-control study. JAMA Intern Med 2013 Feb 25:1-6. doi: 10.1001 amainternmed.2013.2720. [Epub ahead of print].

A European Medicines Agency Investiga Achados sobre Riscos de Pancreatite com Terapias GLP-1-Baseadas para o Tratamento do Diabetes Tipo 2

***Fonte**: Europen Medicines Agency.*

A European Medicines Agency está investigando achados de um grupo independente de pesquisadores acadêmicos que sugerem um risco aumentado de pancreatite (inflamação do pâncreas) e mudanças celulares pré-cancerosas, chamadas de metaplasia de duto pancreático, em pacientes com diabetes tipo 2 tratados com as terapias agonistas GLP-1 (peptídeo-1 semelhante ao glucagon - GLP-1) e inibidores dipeptidilpeptidase-4 (DPP-4).

Os achados basearam-se no exame de um pequeno número de amostras de tecido pancreático obtidos de órgãos de doadores, com e sem Diabetes Mellitus, que morreram por outras causas, que não o diabetes. O Comitê para Produtos Medicinais de Uso Humano (CHMP) e Comitê de Avaliação de Risco Farmacovigilância (PRAC) da Agência estão investigando no momento as informações apresentadas pelos pesquisadores para determinar a necessidade de possíveis maiores ações reguladoras.

A Agência ainda não chegou a qualquer conclusão nessa investigação. Atualmente não há qualquer mudança nas recomendações sobre o uso desses medicamentos e os pacientes não precisam suspender o uso de seus medicamentos. Os médicos devem continuar a prescrever esses medicamentos de acordo com as informações do produto.

Os efeitos no pâncreas foram identificados como um possível risco para esses medicamentos durante a avaliação inicial para a autorização de marketing em razão do seu mecanismo de ação e raros casos de pancreatite foram relatados. Os avisos para os pacientes e profissionais de saúde são incluídos nas informações do produto para todos esses medicamentos. Ainda, os planos de gerenciamento de risco para esses medicamentos instruem os detentores das autorizações de marketing para que façam um monitoramento de perto dos efeitos adversos para o pâncreas. Estão sendo feitos esforços também para reunir dados de segurança sobre medicamentos para tratar o diabetes em centros de farmacovigilância independentes em toda a União Européia. O Estudo SAFEGUARD é um estudo patrocinado pela Comissão Européia e está sendo conduzido dentro da Rede Européia de Centros de Farmacoepidemiologia e Farmacovigilância (ENCePP), que hoje investiga, entre outras questões, evidências de pancreatite medicamento-induzida por agentes GLP-1-baseados, que foram autorizados antes de 2011, quando o estudo começou.

As terapias GLP-1-baseadas também são conhecidas como miméticos de incretina. Na União Européia elas incluem a exenatida (Byetta, Bydureon), liraglutida (Victoza), lixisenatida (Lyxumia), sitagliptina (Efficib, Januvia, Janumet, Ristaben, Ristfor, Tesavel, Velmetia, Xelevia), saxagliptina (Komboglyze, Onglyza), linagliptina (Jentadueto, Trajenta), vildagliptina (Eucreas, Galvus, Icandra, Jalra, Xiliarx, Zomarist).

Esses medicamentos agem como hormônios chamados de incretinas (hormônios produzidos no intestino) aumentando a quantidade de insulina liberada pelo pâncreas em resposta à ingestão e alimentos. Eles foram autorizados para uso junto com dieta e exercícios, por pacientes com Diabetes Tipo 2. ■

A European Medicines Agency (EMA) Aceita a Solicitação de Autorização para Comercialização, feita pela Boehringer Ingelheim e pela Eli Lilly & Co., para a Empagliflozina*, um Medicamento Sob Investigação para o Tratamento do Diabetes Tipo2

Solicitação de comercialização para o inibidor do co-transportador-2 da glicose de sódio (SGLT 2) após a Submissão de Solicitação de Novo medicamento feito para a FDA (U.S. Food and Drug Administration) Norte Americana

Fonte: *Europen Medicines Agency.*

A Boehringer Ingelheim e a Eli Lilly & Company (NYSE: LLY) anunciaram que a European Medicines Agency (EMA) aceitou revisar a solicitação para au-

torização de comercialização (MAA) do inibidor de co-transportador-2 de glicose-sódio (SGLT2), a empagliflozina*, para o tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) em adultos. A aceitação da MAA marca o início do processo de revisão, na União Européia, para esse potencial medicamento oral para o tratamento do Diabetes.

"Temos a satisfação de informar que a EMA aceitou nossa solicitação de autorização para a comercialização de uma nova opção para ajudar os pacientes a melhor administrar o tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2," explica o Prof. Klaus Dugi, Vice-Presidente Sênior de Medicina, Boehringer Ingelheim. "Mais de 300 milhões de pessoas convivem com o Diabetes Mellitus Tipo 2 e diferentes abordagens para ajudar esses pacientes a melhor gerenciar essa condição precisam ser descobertas."

Uma Solicitação de Medicamento Novo para a empagliflozina foi também recentemente submetida à Food and Drug Administration (FDA), nos Estados Unidos, para o uso no tratamento de DM2 em adultos.

A empagliflozina é membro da classe de medicamentos inibidor SGLT2, sendo investigada para a redução dos níveis de glicose no sangue em adultos com DM2. A emergente classe dos inibidores do SGLT2 remove o excesso de glicose através da urina, bloqueando sua reabsorção nos rins.

Sobre o Diabetes

Aproximadamente 25,8 milhões de norte-americanos [1] e cerca de 371 milhões de pessoas em todo o mundo [2] têm Diabetes Tipo 1 e Tipo 2. O DM2 é o tipo de Diabetes mais comum, responsável por quase 90% de todos os casos de Diabetes.[2] Estima-se que o Diabetes consumiu U.S. $245 bilhões em custos médicos diretos e produtividade reduzida só em 2012.[4]

Boehringer Ingelheim e Eli Lilly & Co.

Em janeiro de 2011, a Boehringer Ingelheim e a Eli Lilly & Co. anunciaram uma aliança no campo do Diabetes que se concentra em três linhas de compostos representando diversas das mais importantes classes de tratamento. Essa aliança alavanca os pontos fortes das empresas, duas das maiores companhias farmacêuticas do mundo, combinando a sólida reputação da Boehringer Ingelheim como empresa de pesquisas inovadoras e a reputação da Lilly, também como empresa de ponta em pesquisas, de grande experiência e pioneirismo histórico no tratamento do Diabetes. Ao juntarem forças, as empresas demonstraram compromisso nos cuidados com os pacientes com Diabetes e juntas concentram seus esforços para satisfazer as necessidades dos pacientes. Mais informações nos seguintes endereços: www.boehringer-ingelheim.com ou www.lilly.com.

Sobre a Boehringer Ingelheim

A Boehringer Ingelheim group é uma das 20 maiores empresas farmacêuticas do mundo. Com sede em Ingelheim, Alemanha, ela opera globalmente com 145 afiliadas e mais de 44.000 funcionários. Desde sua fundação, em 1885, a empresa familiar esteve sempre comprometida com pesquisa, desenvolvimento, produção e comercialização de novos medicamentos com alto valor terapêutico para as medicinas humana e veterinária.

Como elemento central de sua cultura, a Boehringer Ingelheim empenha-se em agir sempre com responsabilidade social. O envolvimento em projetos sociais, cuidados com seus funcionários e respectivas famílias são a fundação das operações globais da empresa. Cooperação mútua e respeito, assim como proteção ambiental e sustentabilidade são fatores intrínsecos em todas as empreitadas da Boehringer Ingelheim.

Em 2011, a Boehringer Ingelheim atingiu vendas líquidas de, aproximadamente, $17.1 bilhões (13.2 bilhões de euros). Os gastos com R&D. na área de negócios de Medicamentos Prescritos, corresponde a 23,5% de suas vendas líquidas.

Para maiores informações, por favor, visite http://us.boehringer-ingelheim.com e nos siga no Twitter http://twitter.com/boehringerus.

Sobre a Eli Lilly & Co.

A Lilly, uma empresa inovadora de ponta vem desenvolvendo um portfolio crescente de produtos farmacêuticos, aplicando as mais recentes pesquisas desenvolvidas em seus próprios laboratórios e com a colaboração de eminentes organizações científicas em todo o mundo. Com sede em Indianapolis, IN, a Lilly oferece respostas — através de medicamentos e informações — para algumas das mais urgentes necessidades médicas do mundo. Para maiores informações sobre a Lilly, visite o site www.lilly.com.

Sobre a Lilly Diabetes

A Lilly tem sido líder em cuidados com o Diabetes desde 1923 quando apresentou a primeira insulina comercial do mundo. Hoje, trabalha para satisfazer as diferentes necessidades de indivíduos com Diabetes através da pesquisa e colaboração, um amplo e crescente portfólio de produtos e comprometimento continuado para oferecer soluções reais — de medicamentos a programas de apoio e muito mais — para fazer com que as vidas sejam melhores.

Para maiores informações, visite www.lillydiabetes.com.

Essa nota para a imprensa contém informações sobre a empagliflozina*, usada para o tratamento do Diabetes Tipo 2. Ela reflete as atuais crenças da Lilly; porém, como em qualquer empreendimento dessa natureza, existem riscos e incertezas substanciais no processo de comercialização e desenvolvimento de novos medicamentos. Não existe garantia que resultados de estudos futuros e a experiência de pacientes sejam consistentes com os achados do estudo até aqui ou que a empagliflozina* se provará comercialmente bem sucedida.

*A empagliflozina é um composto sob investigação. Sua segurança e eficácia ainda não foram totalmente estabelecidas.

[1] Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet: National Estimates and General Information on Diabetes and PreDiabetes in the United States, 2011. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2011.
[2] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Poster. 2012 Update. 2012 (5th Edition).
[3] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 5th Edition: What is Diabetes? http://www.idf.org/Diabetesatlas/5e/what-is-Diabetes. Accessed on: March 21, 2013
[4] American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. Diabetes Care. 2013. Mar 6. [Epub ahead of print]

SANOFI DIABETES

Nota para a Imprensa

Lyxumia® (lixisenatida) – um novo e efetivo tratamento para o Diabetes Tipo 2 que pode economizar milhões para a NHS oferecendo valor e escolha.

Guildford, UK – A Sanofi Diabetes anunciou o lançamento do Lyxumia (lixisenatida), o primeiro agonista GLP-1 prandial, de dose diária única, que tem o potencial de economizar para a NHS £70 milhões nos próximos 5 anos. Com preço mais de 25% inferior aos tratamentos similares e permitindo assim que mais pacientes possam ter acesso ao tratamento, o medicamento oferece uma nova escolha para médicos e pacientes e é mais uma opção para a NHS em termos de eficiência1. Disponível em uma caneta injetora de fácil uso, o Lyxumia® ajuda os pacientes a controlar o Diabetes.

O Professor Anthony Barnett, Professor Emérito de Medicina da Universidade de Birmingham e Médico Consultor na Heart of England NHS Foundation Trust Birmingham conta: "a lixisenatida é uma nova opção de tratamento, muito bem-vinda, particularmente para os pacientes com Diabetes Tipo 2 inadequadamente controlados com insulina basal. A combinação de insulina basal, que se concentra particularmente na glicose de jejum, com uma dose diária de agonista GLP-1 prandial (que se concentra particularmente na glicose pós-prandial) é uma abordagem lógica para melhorar o controle glicêmico. A dose uma vez ao dia pode também melhorar a satisfação com o tratamento e a adesão à terapia."

Níveis de glicose sanguínea sem controle (demonstrados por HbA_{1c} aumentada) continuam a ser uma realidade para muitos pacientes com Diabetes Tipo 2. Dos que são tratados com insulina basal, cerca de 100.000 pacientes com Diabetes Tipo 2 tem HbA_{1c} acima da meta e um terço desses poderiam ser beneficiados com a adição de um tratamento prandial com medicamentos como o Lyxumia[14]. A adição de um agonista GLP-1 à insulina basal, para permitir que os pacientes com Diabetes Tipo 2 tenham um controle melhor dos seus níveis glicêmicos é um novo paradigma de tratamento (endossado pela European Association for the Study of Diabetes e pela American Diabetes Association)[1, 2, 3, 4, 5, 6]. O Lyxumia® especificamente reduz a glicose pós prandial (PPG) e complementa a redução da glicose plasmática em jejum (FPG) resultante do uso de insulina basal. Ainda, o uso de agonistas GLP-1 comumente oferece um efeito benéfico para o peso corporal[8].

Como uma classe, os agonistas GLP-1 apresentam um baixo risco de hipoglicemia e mesmo em comparação head-to-head com outro agonista GLP-1, os episódios hipoglicêmicos em pacientes recebendo Lyxumia® foram reduzidos em dois terços.[9] A hipoglicemia é um problema comum em pessoas com Diabetes que tomam insulina e/ou outros medicamentos para o Diabetes (tais como as sulfoniluréias)[10]. A hipoglicemia também é considerada como um grande perigo quando se está dirigindo e as pessoas com Diabetes são legalmente obrigadas a informar ao DVLA se tiveram mais de um episódio de hipoglicemia grave em um período de 12 meses ou se acredi-

tam não terem percebido os sintomas de alarme de hipoglicemia[11]. Ainda, o impacto econômico da hipoglicemia grave no Reino Unido é estimado em £ 30,4 milhões e em £ 41,8 milhões[12] para a hipoglicemia moderada.

O Dr. Richard Brice, GPwSI Diabetes e Clinical Commissioner de Whitstable em Kent conta "o Lyxumia é uma nova opção, custo-efetiva para o cuidado primário ou secundário do Diabetes e pode permitir que muitos outros indivíduos tenham acesso a essa nova classe de medicamentos. Isso é uma grande vantagem nesse momento financeiro difícil onde estamos tentando oferecer para as pessoas os melhores cuidados possíveis com orçamentos cada vez mais desafiadores. É encorajador saber que novos e efetivos tratamentos para o Diabetes Tipo 2 estão sendo disponibilizados por melhores preços para a NHS e para os pacientes que o sistema trata."

A Caroline Horwood, Diretora da Divisão de Diabetes disse "a Sanofi reconhece que os custos são um fator importante para a NHS no cenário financeiro atual e nosso portfólio de medicamentos para o tratamento do Diabetes concentra-se em ajudar as pessoas a administrar os desafios complexos do Diabetes com medicamentos inovadores que satisfaçam as necessidades dos pacientes. É um prazer oferecer para a NHS outro medicamento de alta qualidade e de fácil uso para o tratamento do Diabetes. O preço é um dos elementos que representam valor real para a NHS e para a Sanofi."

Notas para os Editores

Estudo Get Goal – Duo[4]

O estudo Get Goal 1 foi um estudo aleatório duplo-cego, paralelo, que recrutou pacientes com HbA_{1c} de 7-10%, apesar de tratamento com terapia oral. A insulina glargina foi adicionada e sistematicamente titulada durante um período de 12 semanas, depois disso os candidatos com glicose em jejum ≤7,8 mmol/L e HbA_{1c} 7-9% foram aleatoriamente distribuídos para receber lixisenatida 20μg ou placebo por 24 semanas enquanto a titulação de insulina continuou. A HbA_{1c} caiu no período de run-in de 8,6 para 7,6%; a adição de lixisenatida reduziu ainda mais a HbA_{1c} em 0,71% versus 0,40% com o placebo. Mais participantes obtiveram HbA_{1c} <7% com lixisenatida (56 versus 39%; p<0,0001). A lixisenatida reduziu a glicose plasmática de 2 horas depois de um café-da-manhã padronizado (diferença versus placebo -3,2mmol/L; p<0,0001) e ofereceu um efeito favorável para o peso corporal (diferença versus placebo -0,89 kg; p<0,0012).

Estudo Get Goal L[3]

O estudo Get Goal L investigou os benefícios da lixisenatida 20μg uma vez ao dia, combinada com insulina basal. Foi um estudo aleatório (duplo-cego), placebo-controlado de 24 semanas (período principal de tratamento), que envolveu um total de 495 pacientes, que receberam lixisenatida ou placebo. O ensaio demonstrou uma redução significativa da HbA_{1c} (p=0,0002) com a lixisenatida, sem um aumento significativo da incidência de hipoglicemia sintomática (p=0,14) versus placebo. Ainda, os pacientes tratados com lixisenatida apresentaram uma melhora significativa da glicose plasmática pós-prandial depois de uma refeição teste (p<0,0001). Os pacientes no braço lixisenatida do estudo também relataram uma redução significativa no peso corporal (p<0,0001). Como esperado com o GLP-1, o evento adverso mais comumente relatado com a lixisenatida foi náusea, com uma baixa taxa de descontinuação do tratamento.

Estudo Get Goal X[9]

Resultados de um ensaio clínico de grupo paralelo com 2 braços, de 24 semanas, aleatório, open-label, ativo-controlado. Esse ensaio foi concebido para comparar a eficácia e a segurança de uma dose única diária de Lyxumia® versus exenatida duas vezes ao dia como terapia adicional para indivíduos com Diabetes Tipo 2 inadequadamente controlados com metformina. 634 pessoas foram aleatoriamente distribuídas para receber Lyxumia® ou exenatida. Os dois grupos realizaram titulação até uma dose máxima diária de 20 mcg. A não inferioridade é demonstrada se o limite superior do CI de 95% da diferença entre o Lyxumia e a exenatida for <0,4%. Aplicando as mais recentes orientações regulatórias que estabelecem o limite superior de 95% CI em 0,3%, esse requisito foi satisfeito pela população mITT (intention to treat modificada).

Sobre o Lyxumia® (lixisenatida)

O Lyxumia® é um agonista do receptor peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1 RA) para o tratamento de pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2. O GLP-1 é um hormônio peptídeo que ocorre naturalmente e que é liberado dentro de minutos depois da ingestão

de uma refeição. Ele é conhecido por suprimir a secreção de glucagon, pelas células alfa pancreáticas e estimular a secreção de insulina glicose-dependente, feita pelas células beta pancreáticas.

O Lyxumia® foi licenciado pela Zealand Pharma A/S (NASDAQ OMX Copenhagen: ZEAL), www.zealandpharma.com O Lyxumia® é um nome registrado e aprovado pela EMA para a lixisenatida GLP-1 RA. ■

A Descoberta de Células Progenitoras Poderia Propiciar Novas Terapias

Fonte: *D.Voice, volume 57, dezembro 2012.*

Cientistas da Universidade do Melbourne (Austrália) identificaram células progenitoras do pâncreas de adultos, que se podem converter em células produtoras de insulinas. Uma descoberta que poderia ser a origem de novas terapias.

A investigação, que contou com o apoio da Fundação para Investigação do Diabetes Juvenil, o Conselho Australiano Nacional de Saúde e Investigações Médicas e o Governo do Estado de Vitória, oferece mais provas de que células progenitoras não são produzidas apenas em embriões.

Além de identificar e isolar células progenitoras procedentes do pâncreas de adultos, os cientistas desenvolveram uma técnica para transformar essas células em células produtoras de insulina, que podem secretar o hormônio como resposta ao aumento de glicose.

As células produtoras de insulina foram geradas previamente, a partir de células pancreáticas com propriedades similares a das células progenitoras.

Sem dúvida, esses cientistas localizaram a célula que origina as células produtoras de insulina e demonstraram que o número dessas células aumenta, assim como sua capacidade de converter-se em células produtoras de insulina, em resposta às lesões pancreáticas.

Se espera que a longo prazo, as pessoas com DM1 possam regenerar suas próprias células produtoras de insulina, se for possível criar um método para superar o ataque autoimune às células produtoras de insulina, que é a causa original do Diabetes Mellitus. ■

Uma Proteína "Adverte do Risco" com Muitos Anos de Antecedência

***Fonte**: D.Voice, volume 57, dezembro 2012.*

Em muitos casos, quando a pessoa recebe o diagnóstico de DM2, a doença já está instalada há vários anos, e já existem lesões microvasculares (oculares por exemplo).

Investigadores suecos identificaram recentemente uma promissora candidata para um exame que indicaria quem está sob risco e isso com bastante antecedência, o que permitiria iniciar um tratamento preventivo.

Cientistas do Centro de Diagnósticos da Universidade de Lund, demonstraram que as pessoas que tem níveis acima do normal de proteína SFRP4, no sangue , tem um risco cinco vezes maior de desenvolvimento do Diabetes, nos próximos 5 anos .

Esta é a primeira vez que foi estabelecido um vínculo entre SFRP4, que participa nos processos inflamatórios do organismo, e o risco de DM2.

O nível de SFRP4 na corrente sanguínea das pessoas sem Diabetes, foi medida três vezes a intervalos de três anos, 37% dos que tinham um nível acima do normal, desenvolveram Diabetes durante o período do estudo.

Nos que tinham um nível abaixo da média, somente 9% desenvolveram Diabetes.

Segundo os investigadores, a SFRP4 é um marcador do risco que está presente vários anos antes do diagnóstico.

Também identificaram os mecanismos do papel da SFRP4, na hora de alterar a secreção de insulina. O marcador que trabalha independentemente de outros fatores de risco de DM2 (como a obesidade e a idade) reflete, portanto, no processo continuado da doença, além de um aumento do risco.

Os investigadores argumentam que, se o aumento o risco de Diabetes pudesse ser identificado em adultos com peso normal, através de um simples exame de sangue, até 10 anos antes de quando se instale a doença, isso poderia oferecer uma grande motivação para melhorar o estilo de vida é reduzir o risco.

Concluíram que, a longo prazo, seus achados, poderiam gerar novos métodos para tratar o DM2, desenvolvendo modos de bloquear a proteína SFRP4 nas células beta produtoras de insulina e reduzindo a inflamação, protegendo assim, as células. ■

O.M.S. e os Governos Colocam Objetivos para Diabetes e Doenças não Transmissíveis (D.N.T)

Fonte: *D.Voice, volume 57, dezembro 2012.*

O.M.S. e governos, pela primeira vez acordaram objetivos mundiais para tentar deter o aumento de casos de Diabetes.

Após longas negociações em Genebra, os governos criaram um Plano de Monitorização Mundial, que inclui nove objetivos e vinte e cinco indicadores de Diabetes e D.N.T.

Diante do fracasso dos líderes mundiais em chegar a um consenso sobre os objetivos durante a reunião de alto nível da ONU, sobre o assunto, celebrado em 2011, o processo para estabelecer o Plano de Monitorização Mundial foi proposto em 2012.

A IDF e a Aliança das Doenças não Transmissíveis assumiram o papel central ao longo de todo processo Em maio de 2012, durante a Assembléia Mundial da Saúde, foi adaptado o primeiro objetivo que é "Reduzir o número de mortes por D.N.T em 25% para 2025".

Para conseguir este resultado foram elencados oito objetivos mundiais:

Objetivo de resultados para 2025:

- Reduzir as mortes por D.N.T. em 25%.

Objetivos de exposição:

- Deter o número de Diabetes e da Obesidade.
- Reduzir a prevalência da inatividade física em 10%.
- Reduzir o consumo danoso do álcool, em ao menos 10%.
- Reduzir o consumo médio de sal em 30%.
- Reduzir a prevalência do uso de tabaco em 30%.
- Reduzir a prevalência de hipertensão em 25%.

Objetivos de resposta das organizações de saúde:

- Conseguir que 80% das pessoas afetadas no mundo, possa ter acesso, a um preço possível, às tecnologias básicas e aos medicamentos essenciais, necessários para o tratamento das principais doenças não transmissíveis.
- Conseguir que 50% das pessoas afetadas, possa ter acesso a uma terapia farmacológica e à educação para autocontrole, a fim de previnir enfartes de miocárdio e derrames cerebrais. ■

Metodologia e Viabilidade de um Programa de Educação Estruturado para a Educação em Diabetes na Índia: O Programa Nacional Educador em Diabetes

Autores: Shilpa Joshi, Shashank R. Joshi, Viswanathan Mohan.

Fonte: Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, May - Jun 2013, volume 17.

A Índia tem mais de 62 milhões de pessoas com Diabetes. Infelizmente, não existem educadores em Diabetes treinados na Índia, embora muitos tenham aprendido com a experiência. O Programa Nacional Educador em Diabetes NDEP foi conduzido entre junho de 2011 e março de 2012, em 96 centros de treinamento na Índia e treinou 1.032 educadores em Diabetes, principalmente, educadores selecionados de diversas clínicas de tratamento do Diabetes, em todo o país. Os módulos estruturados foram apresentados por diabetologistas / endocrinologistas ou educadores experientes. A maioria dos participantes compareceu às sessões e 95% reconheceram que o programa satisfez seu objetivo e foi benéfico para eles. Esse artigo fala sobre a metodologia do programa e sua avaliação, com base em feedback recebido dos participantes e treinadores. ■

Palavras chave: Diabetes, educador em diabetes, Índia.

FINN
Adoçante Sucralose Pó e Líquido

- **Apresentação:** Adoçante Dietético Finn Sucralose
- **Edulcorantes:** Sucralose
- **Embalagem:** Caixa de 40g contendo 50 envelopes de 800mg cada em pó e frasco contendo 75 ml de adoçante líquido.
- Sem adição de açúcar
- Com selo de qualidade e confiança ANAD

DOCES SÃO LOURENÇO
Doce de Leite Kids

- **Apresentação:** Doce de Leite em pasta para dietas de ingestão controlada de açúcares
- **Edulcorantes:** Sorbitol e Sucralose
- **Embalagem:** Pote de vidro contendo 210g
- Sem adição de açúcar
- Com selo de qualidade e confiança ANAD

QUALIDADE ANAD Associação Nacional de Assistência ao Diabético CONFIANÇA

DOCES HUÉ
Bananada e Goiabada

- **Apresentação:** Bananada e Goiabada zero
- **Edulcorantes:** Sucralose;
- **Sabor:** Banana e Goiaba
- **Embalagem:** Lata contendo 500g;
- Sem adição de açúcar
- Com selo de qualidade e confiança ANAD

LOWÇÚCAR
Adoçante Blenda com Sucralose

- **Apresentação:** Adoçante Dietético Líquido Blenda com Sucralose
- **Edulcorantes:** Sucralose e acessulfame de potássio;
- **Embalagem:** Frasco contendo 80ml;
- Sem adição de açúcar
- Com selo de qualidade e confiança ANAD

ACCU-CHEK® Combo

Mais qualidade de vida para o seu paciente.

Roche

A bomba de insulina que elimina a necessidade de múltiplas aplicações de insulina ao longo do dia.

FÁCIL

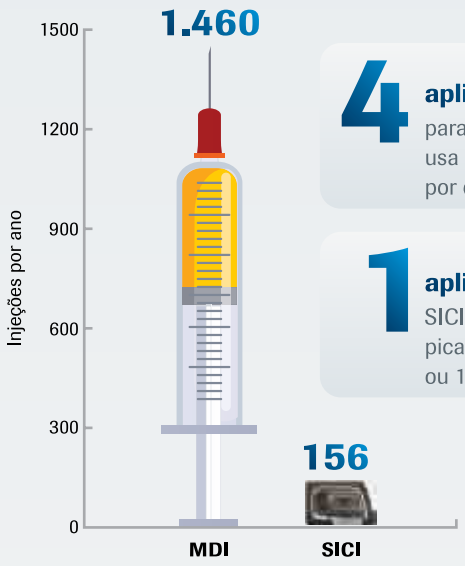
Em apenas 3 passos, é possível realizar:

- Teste de glicemia
- Cálculo de bolus inteligente
- Administração de insulina

DISCRETO

- Conexão Bluetooth®
- Controla as funções do SICI através do Smart Control

Número de injeções por ano MDI x SICI



4 aplicações/dia para um paciente que usa 4 injeções em média por dia ou 1.460 por ano.

1 aplicação/2-3 dias SICI requer apenas uma picada a cada 2-3 dias ou 156 por ano.*

MDI = Múltiplas Doses de Insulina
SICI = Sistema de Infusão Contínua de Insulina

* A recomendação da Roche Diagnóstica Brasil é que se troque a cânula a cada 2 – 3 dias.

ACCU-CHEK®, ACCU-CHEK® PERFORMA COMBO, ACCU-CHEK® SPIRIT COMBO E ACCU-CHEK® COMBO são marcas registradas Roche.
Bluetooth® é marca registrada de Bluetooth SIC, Inc ©2012 Roche Diagnóstica.
Reg. ANVISA 10287410883, 10287410884, 10287410420, 10287410551, 10287410897. Cód. P0513359

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

ACCU-CHEK®

Qual é o Efeito do Uso Precoce de Insulina na Doença Cardiovascular? Lições do Estudo Original

***Autores**: H.C. Gerstein1, 2; 1Medicine, McMaster University, 2Population Health Research Institute, Hamilton Health Sciences, Hamilton, ON, Canada.*

O debate sobre o uso da insulina no gerenciamento do Diabetes Tipo 2 tem se estendido ao longo dos últimos 90 anos. Alguns argumentam que existem riscos cardiovasculares, neoplásicos e outras consequências sérias enquanto outros argumentam que a terapia é essencial para a redução desses desfechos.

Estudos epidemiológicos não foram capazes de determinar se existe ou não associação entre esses efeitos e a insulina, ou se eles aparecem em razão do uso de insulina ou pela razão para a qual a insulina foi prescrita. Apenas um estudo amplo, aleatório e controlado pode esclarecer essa questão; e até agora, nenhum grupo havia conduzido sistematicamente um ensaio assim, sobre os efeitos de longo prazo da terapia com insulina e consequências sérias para a saúde.

O estudo ORIGIN foi um estudo que se encaixou nestes requisitos. Estudo aleatório que envolveu 12.537 indivíduos com Diabetes inicial, GJA ou IGT associado a outros fatores de risco cardiovascular. Os pacientes foram randomizados para receber insulina glargina (LantusTM) – titulada para normoglicemia, com meta de glicemia de jejum de 95 mg/dl ou tratamento padrão numa média de 6,2 anos e alcançando um amplo contraste de uso de insulina e >99% de determinação de outcomes no final do estudo. o uso de insulina glargina resultou em GJ e A1c mais baixos e apresentou um claro efeito neutro em termos de eventos cardiovasculares, incidência de câncer, baixa incidência de hipoglicemia, se comparado com outros ensaios, e um ganho de peso mínimo. O fato de que, durante esse ensaio de longo termo, nenhum novo efeito colateral da insulina basal tenha sido detectado, reassegura aos médicos de que a ação principal da insulina basal exógena efetivamente reduz os níveis de glicose sanguínea e que seu uso não aumenta o risco de efeitos graves e nocivos para a saúde do paciente. ■

Quão Importante é Tratar a Disglicemia para a Prevenção de Doença Cardiovascular?

***Autores**: R.H. Eckel; Medicine, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, CO, USA.*

O Diabetes está associado a um risco aumentado em 2-3 vezes de doença cardiovascular (DCV). Embora a patogênese da DCV seja similar na ausência do Diabetes, a glicemia é a característica que distingue estas duas condições.

Ensaios recentes, a maioria sobre o Diabetes Tipo 2 (DM2) examinaram se uma redução mais agressiva da glicemia pode reduzir as consequências da DCV.

O United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) apresentou a primeira pista sobre redução de glicemia (A1c de 7,0 *versus* 7,9%) e redução na incidência geral de infarto do miocárdio (IM) em pacientes recém-diagnosticados (P = 0,052, 1998). Pacientes recebendo metformina apresentaram uma redução de 39% em IM (P = 0,01) e redução de 50% em morte por causa coronariana (P = 0,02). No UKPDS 2008 os pacientes inicialmente randomizados para controle glicêmico mais intensivo com insulina/sulfoniluréia ou metformina apresentaram redução de 15% (P = 0,01) e 33% (P = 0,005), respectivamente em IM – um efeito "legado". Como o estudo UKPDS, o estudo ACCORD (A1c 6,4 *versus* 7,5% em 1 ano), o ADVANCE (A1c 6,5 versus 7,3% em 5 anos) e o VADT (A1c 6,9% versus 8,4% em 5,6 anos), todos demonstraram uma redução na progressão de doença microvascular, mas deixaram de demonstrar os benefícios em termos de eventos DCV. Na verdade, o ACCORD foi encerrado prematuramente em razão da mortalidade, por todas as causas, aumentada. No ACCORD as mortes aumentadas no grupo intensivo foram relacionadas com uma relativa falha em reduzir a A1c para a meta (<6,0%) enquanto no VADT os pacientes com duração do DM2 de >15 anos foram menos propensos a se beneficiar; assim, a escolha precisa ser cuidadosa. No geral, a meta-análise de todos os quatro ensaios demonstrou que um controle glicêmico intensivo reduziu os eventos CV em 10% (RR 0,90; 0,83–0,98; Kelly et al, 2009). ■

Medicamentos para o Diabetes Tipo 2 e Desfechos Cardiovasculares: Uma Reavaliação Crítica?

***Autores**: P. Home; Diabetes Medicine, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK.*

Existe hoje bom número de idéias superficiais e confusas sobre se os medicamentos antidiabéticos são benéficos ou nocivos para os pacientes com Diabetes. Parte disso vem de interpretações simplistas de ensaios controlados e aleatórios, notadamente os resultados negativos do estudo ACCORD e os positivos do braço de obesos do estudo UKPDS. Ainda, deixa-se de reconhecer que uma atividade glicose-redutora total alcançada com a associação de terapias glicose-redutoras, de longa duração, atualmente beneficiam diversas pessoas com Diabetes Tipo 2. Alguns pontos que devem ser considerados:

1. Os resultados da metformina, mostrados no UKPDS, são qualitativamente convincentes, mas quantitativamente incertos.
2. O tempo para vantagem CV, com quaisquer medicamentos, no UKPDS é muito longo, o que tem consequência para o uso crônico duradouro de medicamentos glicose-redutores.
3. Com o tempo, mesmo a mortalidade por todas as causas é melhorada.
4. O ganho geral da diminuição da glicemia obtida pela associação dessas medicações é de cerca de 2,5% na HbA1c.
5. As sulfoniluréias não são piores que a metformina, para desfechos CV quando os RCTs são considerados todos juntos.
6. A rosiglitazona tem um desempenho similar à metformina e às sulfoniluréias, exceto para AVC onde as tiazolidinedionas se saem melhor.
7. Os dados sobre as mortes no estudo ACCORD são incertos e provavelmente obra do acaso.
8. A hipoglicemia no Diabetes Tipo 2 não significa um alto risco de promoção de eventos vasculares, se comparado com as taxas históricas de evento CV.
9. Se um bom controle glicêmico (HbA1c < 7,0%) puder ser mantido sem problemas, isso é altamente benéfico.
10. As meta-análises que sugerem redução de IM e DCV de 15–18% por cada 0,9% de HbA1c em 5 anos são robustas.
11. A insulina, em dosagem moderada, é segura é seu desempenho é similar aos agentes orais.
12. Os dados sobre terapias com incretina, embora encorajadores, não devem ser considerados como sugerindo uma vantagem de mais de 15% sobre os comparadores, no curto prazo, se bem que faltem ainda os resultados de estudos de longo prazo, nos próximos 2–3 anos.

Outros medicamentos usados para o tratamento do Diabetes Tipo 2 (estatinas, BRAS) também oferecem vantagens baseadas em evidências. ■

Podem Abordagens Não Cirúrgicas Alcançar Remissão Duradoura?

***Autor:** S.E. Kahn*

Medicine, VA Puget Sound Health Care System and University of Washington, Seattle, WA, USA

A perda do controle glicêmico no Diabetes Tipo 2 é resultado de um declínio progressivo da função das células ß. A anormalidade das ilhotas, que impactam fortemente o metabolismo da glicose, não é uma característica tardia da doença, mas pode ser identificada bem antes da hiperglicemia clinicamente definida.

O estilo de vida e abordagens medicamentosas para tratar o Diabetes Tipo 2 frequentemente são objeto de estudos curtos ou com indivíduos com doença de longa duração. Assim, a capacidade desses trabalhos em determinar se é possível obter remissão duradoura é limitada. Estudos de duração mais longa, sobre o Diabetes Tipo 2, sugerem que a habilidade de diferentes classes de medicamentos para reduzir ou interromper a perda da função das células ß varia e é altamente dependente do grau de disfunção das células ß presente no momento em que se inicia a intervenção. Em estudos sobre a prevenção do Diabetes, com mudanças de estilo de vida e medicamentos, a capacidade de se obter remissão é, mais uma vez, grandemente dependente da melhoria da função das células ß.

Em resumo, abordagens não cirúrgicas iniciadas precocemente, no curso natural do Diabetes Tipo 2, são as que mais chances têm de alcançar remissão. Com

o aumento da carga imposta pelo Diabetes Tipo 2, sobre a sociedade, estudos adicionais estão sendo lançados para que possam oferecer mais informações sobre as melhores abordagens terapêuticas para preservar a função das células ß e alcançar uma remissão duradoura. ■

Adipocinas na Perda de Peso e Transtorno Metabólico

Autor: *M. Blu¨ her; University of Leipzig, Leipzig, Germany.*

A incidência da obesidade aumentou dramaticamente durante as últimas décadas. A obesidade aumenta o risco de doenças metabólicas e cardiovasculares e pode, portanto, contribuir para a morte prematura. Com o aumento da massa adiposa, a secreção das moléculas bioativas (adipocinas), derivadas do tecido adiposo, muda para um padrão pró-inflamatório, diabetogênico e aterogênico. As adipocinas estão envolvidas na regulação do apetite e saciedade, gasto de energia, atividade, função endotelial, hemostase, pressão arterial, sensibilidade à insulina, metabolismo da energia em tecidos sensíveis à insulina, adipogênese, distribuição de gordura e secreção de insulina nas células β pancreáticas. Assim, as adipocinas são clinicamente relevantes como biomarcadores para a distribuição de gordura, função do tecido adiposo, conteúdo de gordura no fígado, sensibilidade à insulina, inflamação crônica e têm o potencial para futuras estratégias de tratamento farmacológico, para a obesidade e doenças relacionadas. Essa revisão concentra-se na relevância clínica das adipocinas selecionadas como marcadores ou preditores de obesidade, doenças relacionadas e como ferramentas ou metas de potencial terapêutico em doenças metabólicas e cardiovasculares. ■

Novas Idéias Sobre os Papéis dos Adipócitos Brancos Versus Marrons e Células Brite, na Síndrome Metabólica

Autores: J. Nedergaard; The Wenner-Gren Institute, Stockholm, Sweden.

A idéia geral até 2007 de que adultos humanos possuem tecido adiposo marrom ativo identificou um possível novo elemento envolvido na prevenção da síndrome metabólica. Achados mais recentes demonstram que não só o tecido adiposo marrom clássico – adipomiócito-derivado – existe, mas também células com outra origem, mas ainda contendo a proteína desacopladora UCP1 (células brite, bege ou induzidas), reabriu a questão do significado relativo desses tecidos no controle metabólico. Atualmente são discutidas as distinções entre esses tipos de células potencialmente termogênicas, a maneira como funcionam, seu recrutamento e indicação de seus relativos significados, isto é, para termogênese dieta-induzida. ■

Cirurgia Bariátrica Prevenção do Diabetes Tipo 2. Experiências de um Estudo de Intervenção em Pacientes Obesos Suecos

Autores: *L.V. Sj€ostr€om Institute of Medicine, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden*

Histórico: A perda de peso protege contra o Diabetes Tipo 2 (DM2), mas é difícil mantê-la apenas com modificações de comportamento. Os efeitos da cirurgia bariátrica, na prevenção do DM2, foram examinados no Swedish Obese Subjects (SOS) um estudo não aleatório, prospectivo, controlado .

Métodos: Para os cálculos, foram disponibilizados 1658 pacientes cirúrgicos e 1771 controles obesos, sem Diabetes na linha de base. Os pacientes cirúrgicos foram submetidos à banda gástrica (19%) gastroplastia vertical bandada (69%) ou by-pass gástrico (12%). Os controles prospectivos combinados, não aleatórios, receberam os cuidados padrão. A idade variou entre 37–60 anos e IMC de 34 kg/m2 nos homens e 38 kg/m2 nas mulheres. O DM2 foi um en-

dpoint secundário pré-definido no SOS. A data da análise foi 1° de janeiro de 2012. Follow up foi de até 15 anos.

Resultados: Em 15 anos, 30,9% dos pacientes originais não eram elegíveis e 36,2% desistiram. Durante o acompanhamento, 392 controles e 110 pacientes cirúrgicos desenvolveram DM2, correspondente às taxas de incidência de Diabetes de 28,4 e 6,8 casos/1.000 pessoa-anos, respectivamente (hazard ratio ajustada 0,18, 95% intervalo do confiança: 0,14 –0,22, P < 0,001). A glicose de jejum alterada (sim/não) foi relacionada com o efeito do tratamento cirúrgico (interação valor-P = 0,010) enquanto o IMC não foi (P = 0,443). Análise da sensibilidade, incluindo amputações, não alteraram nossas conclusões gerais.

Conclusões: A cirurgia bariátrica é notavelmente mais eficiente que os cuidados comuns na prevenção do DM2. Parece garantido dar prioridade para pacientes com GJA na prevenção do Diabetes por meio da cirurgia bariátrica. ■

Diabetes Gestacional/SOP

Autores: *A. Kautzky-Willer; Medical University of Vienna, Vienna, Austria.*

O Diabetes gestacional (DMG) e a síndrome de ovário policístico (SOP) são desordens endócrinas comuns que afetam as mulheres em idade reprodutiva. As duas doenças são caracterizadas por resistência insulínica e associadas com problemas relacionados à gravidez, como também com fatores de risco cardiovasculares e complicações de longo termo como Diabetes Tipo 2 e doença cardiovascular. Essas mulheres estão geralmente com sobrepeso ou apresentam síndrome metabólica.

O DMG é definido como qualquer grau de intolerância à glicose que aparece durante a gravidez e está associado com morbidade feto-maternal aumentada como também com complicações de longo termo para a mãe e para a criança. No caso de TTOG alterado, é mandatório um controle metabólico rígido e o monitoramento do feto para minimizar a morbidade perinatal.

Depois do parto, todas as mulheres com DMG precisam ser reavaliadas com relação à tolerância à glicose, depois à cada 2 anos, em caso de tolerância à glicose normal. Todas as mulheres com DMG anterior devem saber sobre o risco relativo 7 vezes maior de desenvolver Diabetes Tipo 2 no follow up .

A SOP afeta cerca de 5–10% das mulheres na idade reprodutiva e é uma das principais causas de sub-fertilidade feminina. É caracterizada por estado hiperandrogênico, ciclos menstruais irregulares, anovulação e hirsutismo. A terapia com metformina pode melhorar as taxas de gravidez e perda precoce da gravidez.

As mulheres com SOP têm um risco aumentado de DMG ao ficarem grávidas.

Mulheres com DMG e/ou SOP devem ser instruídas sobre as possibilidades de prevenção do Diabetes, em particular o gerenciamento do peso e aumento de atividades físicas. Um estilo de vida mais saudável é recomendado para essas mulheres jovens e suas crianças, para prevenir a obesidade, o Diabetes e doença cardiovascular, nessa população específica sob risco. ■

As Mudanças nos Critérios de Diagnóstico Alteraram Nossa Abordagem para o Tratamento e Prevenção do Diabetes?

Autores: *P. Zimmet Director Emeritus, Baker IDI, Caulfield, ACT, Australia*

Tem havido uma grande mudança no pensamento com relação ao processo de diagnóstico do Diabetes. Por décadas, TTOG foi considerado como o "padrão ouro" embora durante esse período tenham ocorrido mudanças nos níveis específicos de corte da glicose para diagnóstico. Recentemente, ocorreram importantes movimentos para substituir o TTOG pela HbA1c. As vantagens e desvantagens foram extensivamente revisadas em vários trabalhos.

As mudanças nos critérios de diagnóstico alteraram nossa abordagem quanto ao tratamento e prevenção do Diabetes? Para o tratamento, o impacto foi mínimo e várias orientações hoje oferecem recomendações sobre os níveis HbA1c apropriados para o controle glicêmico, isto é, a maioria concorda que uma HbA1c de 6,0–6,5% indica um excelente controle. Porém, os resultados de quase todos os estudos sobre prevenção têm apresentado as mudanças em termos de status de tolerância à glicose. Tem sido repetidamente de-

monstrado que ainda existem diferenças na definição do Diabetes e dos indivíduos sob alto risco de Diabetes quando se usa GTTO ou HbA1c como ferramentas diagnósticas. Ainda é preciso determinar, conclusivamente, se as medidas da HbA1c são capazes de definir um estado de "alto risco pré-diabético" e se podem ser usadas para identificar os indivíduos sob alto risco de desenvolver o Diabetes. O preciso ponto de corte inferior ainda precisa ser definido; mas, nesse meio tempo, a ADA propôs uma HbA1c de 5,7–6,4% para identificar indivíduos com alto risco de desenvolver Diabetes no futuro. Como no caso de indivíduos com GJA e IGT, os indivíduos com HbA1C de 5,7–6,4% devem ser informados que estão sob risco aumentado de Diabetes e de doença cardiovascular.

Agora é necessário comparar resultados de estudos de prevenção, com diferentes populações, comparando os critérios TTOG com HbA1c para determinar a concordância dos indivíduos sob risco e quais são os valores de corte mais apropriados. ■

O Papel da Grelina, Oxintomodulina e Peptídeo YY no Desenvolvimento e Tratamento do Diabetes

Autores: *K. Murphy*
Medicine, Section of Investigative Medicine, Imperial College London, London, UK

Os papéis dos hormônios gastrointestinais estão bem estabelecidos na regulação do consumo de alimentos. Porém, alguns também influenciam a homeostase da glicose. Enquanto o peptideo-1 semelhante ao glucagon é o mais conhecido, existem evidências de que a grelina, a oxintomodulina (OXM) e o peptídeo YY (YY) também afetam a homeostase da glicose. Esses hormônios podem exercer certo papel no desenvolvimento do Diabetes e podem vir a ser úteis para seu tratamento.

A grelina é um hormônio orexigênico liberado pelo estômago que inibe a liberação de insulina. Os níveis de grelina são reduzidos na obesidade e no Diabetes e evidências em modelos de roedores com Diabetes e sinalização defeituosa de grelina sugerem que a grelina pode regular a homeostase da glicose.

A OXM, um peptídeo 37-aminoácido secretado pelas células L é outro produto pré-pró-glucagon. A OXM foi investigada como um agente anti-obesidade e parece poder reduzir o peso corporal exercendo um duplo efeito no receptor GLP-1 e no receptor glucagon. A OXM tem um efeito menor sobre a homeostase da glucose, se comparada com o GLP-1, que pode refletir sua afinidade mais baixa com o receptor GLP-1 e/ou efeitos antagônico via receptor glucagon.

O PYY é um peptídeo 36-aminoácido também secretado pelas células L. O PYY1-36 já foi relatado como um inibidor da liberação de insulina, mas a forma circulante mais importante, o PYY3-36, foi relatada como um estimulante da liberação de insulina e como um agente que influencia a sensibilidade à insulina. Também existem evidências que sugerem que o PYY regula a função e sobrevivência das células beta.

São necessárias mais pesquisas para determinar se esses hormônios podem exercer certo papel no desenvolvimento do Diabetes e se sozinhos ou em combinação podem ser úteis para o tratamento do Diabetes. ■

Por que a GIP foi uma Incretina Negligenciada?

Autores: *S. Madsbad*
Department of Endocrinology (afs. 541), Hvidovre University Hospital, University of Copenhagen, Hvidovre, Denmark

Nos anos 70, o polipeptídeo insulinotrópico glicose-dependente (GIP), um hormônio peptídico de 42-aminoácidos foi descoberto e, subsequentemente, identificado como um hormônio incretínico com um efeito insulinotrópico em resposta à presença de nutrientes intraluminais. O GIP aumenta a biossíntese e secreção da insulina e estimula a liberação do glucagon em humanos. O GIP está envolvido no metabolismo de lipídeos e ósseo e induz adiposidade em modelos animais. Não foi possível até agora demonstrar em indivíduos normais qualquer efeito significativo de infusões de GIP sobre a saciedade e gasto de energia.

O GLP-1 e o GIP exercem o efeito incretina em pessoas com tolerância normal à glicose e o efeito incretínico parece ser similar entre os dois hormônios. Já em 1985, quando foi descrito o efeito de insuficiência ou ausência de incretina em indivíduos com Diabetes Tipo 2, nos demos conta que a infusão intravenosa de GIP para pacientes com Diabetes Tipo 2 não

foi capaz de estimular a secreção de insulina e um maior interesse no GIP, como um possível tratamento do Diabetes Tipo 2, desapareceu.

A secreção de GIP é normal em pessoas com Diabetes Tipo 2, mas seu efeito na secreção de insulina é severamente prejudicado mesmo em concentrações supra-fisiológicas, enquanto o efeito da dose de GLP-1 supra-fisiológica é preservado, embora prejudicado. A fisiopatologia que explica a ausência do efeito insulinotrópico do GIP no Diabetes Tipo 2 não é claro, mas a downregulation do receptor de GIP nas células beta por hiperglicemia foi sugerida como uma explicação. Todavia, ainda precisa ser determinado porque a sinalização do GIP, mas não a do GLP-1 é seletivamente prejudicada em condições hiperglicêmicas.

Foi demonstrado que depois de 4 semanas de quase normalização da glicose sanguínea, o efeito insulinotrópico do GIP foi reestabelecido, indicando que a toxicidade da glicose é parte da explicação da ausência do efeito do GIP na secreção de insulina, no Diabetes Tipo 2. Também, durante o tratamento com um inibidor DPP-4, o efeito insulinotrópico do GIP foi demonstrado como importante para a secreção de insulina. Depois da cirurgia de bypass gástrico a secreção de GIP não diferiu dos níveis anteriores à cirurgia e melhora da secreção de insulina e a perda de peso, depois da cirurgia, são primariamente explicadas por um aumento de 8-10 vezes em GLP-1 e outros hormônios intestinais. Uma estratégia que combina agonismo GLP-1/antagonismo GIP, no nível do receptor, para o tratamento do Diabetes Tipo 2 e da obesidade, pode ser uma opção interessante, mas tal agente farmacológico atualmente não existe. ■

Como Vamos Escolher Dentre o Crescente Menu de Agonistas de GLP-1

Autores: *B. Ahre´n Lund University, Lund, Sweden*

A terapia incretina-baseada foi introduzida no gerenciamento do controle glicêmico, no Diabetes Tipo 2, durante os últimos anos. A terapia é baseada nas ações do hormônio incretínico peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), que estimula a secreção de insulina e inibe a secreção de glucagon de maneira glicose-dependente, retardando o esvaziamento gástrico e induzindo à saciedade.

Vários agonistas do receptor GLP-1 foram desenvolvidos com diferentes características que são, basicamente, relacionadas com estrutura e farmacocinética, permitindo administração uma ou duas vezes por dia ou até uma vez por semana. As modificações dos agonistas têm consequências não apenas para a duração do efeito e, portanto, para o esquema de dosagem, mas também em termos de farmacodinâmica.

Por exemplo, uma redução mais pronunciada da glicose em jejum foi demonstrada para agonistas do receptor GLP-1 de longa ação, e os agonistas do receptor GLP-1 de curta duração parecem ser mais potentes na redução da glicemia pós-prandial. Ainda, os agonistas do receptor GLP-1 com maior capacidade de ultrapassar a barreira hemato-encefálica parecem ter um efeito mais pronuncionado na redução do peso corporal. Ainda, já que a náusea parece ser dependente do pico do estímulo do receptor, aparentemente é mais comum com agonistas do receptor GLP-1 de curta ação. Finalmente, a frequência das reações no local da injeção é maior quando se usa agulha de calibre maior, necessário para alguns agonistas receptor GLP-1.

Portanto, vários efeitos clínicos e eventos adversos diferem entre os agonistas de receptor GLP-1 e todos precisam ser levados em consideração ao selecionar a melhor terapia para um determinado paciente. ■

© 2013 The Authors

Journal of Diabetes © 2013 Ruijin Hospital, Shanghai Jiatong University School of Medicine and Wiley Publishing Asia Pty Ltd 3, Abstracts of the 5th International Congress on PreDiabetes and Metabolic Syndrome

Efeitos da Incretina Vão Além das Metas Metabólicas

Autores: *C. Deacon Biomedical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen N, Denmark*

As terapias baseadas em incretina estabeleceram-se no tratamento do Diabetes Tipo 2, com base nos efeitos insulinotrópicos e glucagonostáticos do hormônio incretínico peptideo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1).

Entretanto, os receptores de GLP-1 também se apresentam em tecidos extra-pancreáticos e evidências sugerem que o GLP-1 pode ter outros efeitos além

de sua ação anti-hiperglicêmica. Os efeitos renoprotetores foram demonstrados em roedores, uma vez que o GLP-1 é natriurético e diurético em camundongos e humanos. Em roedores, foram demonstrados efeitos neuroprotetores do GLP-1, com dados sugerindo que o GLP-1 pode reduzir a degeneração nervosa periférica.

Os receptores de GLP-1 também estão presentes nos tecidos cardiovasculares. Em animais, a ativação do receptor de GLP-1 reduz o tamanho do infarto e melhora o desempenho do miocárdio enquanto pequenos estudos clínicos sugerem que a administração aguda de GLP-1 ou inibidores dipeptidil peptidase-4 podem, modestamente, melhorar a função ventricular esquerda. O GLP-1 é vasodilatador e melhora a disfunção endotelial em indivíduos saudáveis e em pacientes com Diabetes Tipo 2, e em roedores, foram observados efeitos anti-ateroscleróticos.

Adicionalmente, as terapias baseadas em incretina podem estar associadas com reduções de diversos fatores e marcadores de risco cardiovascular, sendo relatados benefícios modestos nos perfis de lipídios e pressão sanguínea.

As meta-análises, dos vários ensaios clínicos com terapias baseadas em incretina, apontam para uma incidência geral de eventos adversos cardiovasculares sendo numericamente menor, sugerindo que esses agentes não estão associados com o aumento do risco cardiovascular. Na verdade, as evidências apontam para a possibilidade que estes hormônios talvez apresentem potenciais efeitos terapêuticos benéficos além da ação glicose-redutora, mas isso ainda precisa ser demonstrado em ensaios clínicos específicos. ■

Devemos nos Preocupar com a Segurança das Incretinas a Curto e Longo Prazo?

Autores: *C. Bailey Life and Health Sciences, Aston University, Birmingham, Birmingham, UK*

As terapias incretínicas atuais são os agonistas do receptor peptideo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e inibidores dipeptidil peptidase-4 (DPP4). A experiência clínica com as terapias GLP-1 (exenatida disponível desde 2007; liraglutida desde 2009) e DPP4 (Sitagliptina 2007; Vildagliptina 2008; Saxagliptina 2010; Linagliptina 2011) em pacientes com Diabetes Tipo 2 gerou uma quantia substancial de informações de segurança. É relevante destacar que as taxas de incidência de eventos adversos não são estimadas, com confiabilidade, dos relatos feitos pelas autoridades reguladoras e raros eventos ou pequenas mudanças nas taxas de eventos comuns são difíceis de detectar mesmo tendo disponíveis muitos e muitos anos de dados, de muitos milhares de pacientes. Ainda, efeitos adversos de longo termo geralmente demandam muitos anos para se manifestar e não são necessariamente previstos por tendências de biomarcadores convencionais. Dito isso, as evidências das terapias incretina-baseadas, no momento em que foi preparado este texto, favorecem bastante os benefícios, contra os riscos, durante os estudos de pré-registro e pós-registro como também análises banco de dados retrospectivo acumulado. Para as terapias GLP-1, a preocupação inicial sobre os potenciais riscos de pancreatite e câncer pancreático, câncer medular da tireóide e intervalo QT aparentemente não se materializaram, embora seja preciso tratar os critérios de exclusão com muito cuidado. Para terapias com inibidores da DPP4 a preocupação inicial sobre a interferência com outras enzimas DPP e função imunológica, angioedema e pancreatite não se concretizou até o momento, porém a prescrição deve ser cuidadosa e apropriada em razão da distribuição diversa dos receptores GLP-1 e os efeitos de DPP4 em uma gama de peptídeos biologicamente ativos. ■

Alguns números preocupam tanto quanto a glicemia.

NNK-036-05/2013

59%

dos brasileiros acreditam que o diabetes é curável.

A falta de conhecimento e os mitos sobre a doença ainda são grandes desafios para o tratamento do diabetes no Brasil.

Pensando nisso, a Novo Nordisk® apoiou uma ampla pesquisa sobre o conhecimento do diabetes no Brasil.

Investindo em informação, confirmamos o compromisso com o aumento da conscientização sobre a doença.

Ajude a mudar o diabetes no Brasil.

Descubra os resultados em mudandodiabetes.com.br/pesquisa

mudando o diabetes®

novo nordisk®

Os Agonistas Receptor GLP-1 e/ou Inibidores DPP Modificam o Declínio da Função das Células B?

Autores: *M. Diamant*
Department of Internal Medicine, VU University Medical Center (VUMC), Amsterdam, The Netherlands

O Diabetes Tipo 2 humano (DM2) é caracterizado por um declínio implacável da função das células beta, contra um fundo de resistência à insulina, obesidade-relacionado. Na maioria dos pacientes, essa deterioração progressiva da secreção de insulina demanda um tratamento intensivo para redução da glicemia e, como último recurso, terapia com insulina. Foi proposto que as terapias que tenham como objetivo interromper a progressão do declínio da função das células beta são uma necessidade não satisfeita, entre outros motivos, em razão do fato de que uma grande proporção de pacientes com DM2 ser relutante em relação ao início e intensificação de terapia com insulina. Ainda, a terapia com insulina é com frequência associada, pelos pacientes, com ganho de peso, aumento do risco de hipoglicemia e, no conjunto, como prejudicial para a qualidade de vida. Também, estudos de vida real indicam que mesmo com múltiplas injeções diárias de insulina, muitos pacientes com DM2 podem continuar com um controle glicêmico relativamente pobre.

As classes de medicamentos incretina-baseadas, os agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RA) e inibidores da DPP-4 DPP-4i) têm demonstrado capacidade de redução da através da estimulação alimento-estimulada da secreção (e produção) de insulina, e pela supressão da liberação de glucagon pós-prandial, sugerindo a restauração da função insuficiente das células das ilhotas. Em estudos pré-clínicos, tanto *in vitro* como em roedores, o GLP-1(RA) e o DPP-4i melhoraram a função das células beta. Em roedores, esses agentes evitaram a apoptose e aumentaram a massa (funcional) das células beta. Em estudos clínicos, o GLP-1(RA) e o DPP-4i melhoraram variáveis da função das células beta em indivíduos com Diabetes Tipo 2 e em indivíduos com metabolismo da glicose prejudicado.

Estudos *post mortem* sugerem que a massa (funcional) das células beta diminui em pacientes com DM2, muito provavelmente por causa de apoptose aumentada. Em contraste, a capacidade proliferativa das células beta humanas é desprezível, se compararmos com as células beta em roedores. Portanto, é questionável se as terapias baseadas em incretina poderiam preservar a função das células beta e a massa funcional das células beta no Diabetes humano, assim, modificando o curso natural da doença. Até aqui, não existem dados que sugiram a existência de tais efeitos em qualquer uma dessas classes de medicamentos. Pode ser um desafio a concepção de um estudo clínico longitudinal para demonstrar, com confiabilidade, a preservação das células beta e a modificação do curso da doença, contra a possibilidade de apenas mascarar a doença. ■

Função de Célula Beta e Alfa em Resposta à Cirurgia de Bypass Gástrico

Autores: *C. Dirksen1, K.N. Bojsen-Møller1, N.B. Jørgensen1, S.H. Jacobsen1, D. Worm1, D.L. Hansen1, J.J. Holst2, S. Madsbad1*

1 Endocrinology, Hvidovre Hospital, Hvidovre,
2 Biomedical Sciences, Copenhagen University, Copenhagen, Denmark

Objetivo: Avaliar a função das células beta em resposta à glicose oral e intravenosa como também ações insulinotrópicas do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e polipeptídio insulinotrópico glicose-dependente (GIP) depois de Bypass gástrico em Y de Roux (RYGB).

Materiais e Métodos: Onze indivíduos severamente obesos [idade 40,9 10,8 anos (média SD), IMC 41,6 5,0 kg/m2] com tolerância à glicose normal foram examinados antes ,1 semana e 3 meses depois de RYGB. Em cada ocasião, os participantes se submeteram a três clamps hiperglicêmicos com concomitante infusão de GLP-1, GIP ou injeção salina e bolus de arginina. Testes de tolerância à glicose (TTOGs) foram realizados antes da cirurgia e 3 meses após. A resposta aguda de insulina à glicose (AIRg), segunda fase da resposta de insulina (2Phase) e resposta aguda de insulina à arginina (AIRarg) foram avaliadas com base nos dados do clamp; índice insulinogênico (IGI) foi calculado de dados TTOG.

Resultados: Em 3 meses, a AIRg, 2Phase e AIRarg não mudaram, se comparado com os valores anteriores à cirurgia, enquanto o IGI aumentou significativamente (3,7 2,2 *versus* 5,9 3,4 P = 0,045). Antes da cirurgia, a infusão de GLP-1 e GIP amplificou significativamente a AIRg e 2Phase (AIRg: 86 68%, P = 0,002 e 44 37%, P = 0,007, respectivamente para GLP-1 e GIP; 2Phase: 201 253%, P = 0,025 e 136 105%, P = 0,005), mas não AIRarg. No

pós-operatório, a amplificação da secreção de insulina para GLP-1 e GIP não mudou.

Conclusão: A função das células beta, em resposta à glicose intravenosa, permaneceu inalterada depois de RYGB, enquanto aumenta em resposta ao teste de sobrecarga oral de glicose. Associado a isso, as ações insulinotrópicas do GLP-1 e GIP são preservadas no pós-operatório. ■

© 2013 The Authors Journal of Diabetes © 2013 Ruijin Hospital, Shanghai Jiatong University School of Medicine and Wiley Publishing Asia Pty Ltd 4 Abstracts of the 5th International Congress on PreDiabetes and Metabolic Syndrome

A Síndrome Metabólica – Uma Doença Simpática

Autores: *M.P. Schlaich Hypertension & Kidney Disease, Baker IDI Heart & Diabetes Institute, Melbourne, Vic., Australia*

O sistema nervoso simpático tem um papel muito importante no controle metabólico e circulatório. Virtualmente cada órgão do corpo humano é inervado por nervos simpáticos e, assim, influenciado pela ação do sistema nervoso simpático. Exemplos óbvios incluem os efeitos do aumento da estimulação simpática para o coração, resultando em débito cardíaco aumentado e em retenção renal de sódio, aumentando a liberação de renina e a vasoconstrição local e sistêmica. A ativação do sistema nervoso simpático também têm efeitos profundos sobre o controle metabólico, aumentando a lipólise e os níveis de ácidos graxos no plasma, aumentando a gliconeogênese hepática e inibindo a liberação de insulina pancreática para conservar a glicose e alterar o metabolismo de energia dos músculos para a oxidação de ácidos graxos. Com impulso simpático cronicamente elevado, essas respostas fisiológicas podem tomar um curso desfavorável, incluindo o desenvolvimento de resistência à insulina e Diabetes. A redução da ativação simpática através de mudanças no estilo de vida, medidas farmacológicas e outras medidas alternativas podem, assim, oferecer um componente atrativo para uma abordagem terapêutica em pacientes com síndrome metabólica. ■

Finn: qualidade e confiança. Agora parceiro da ANAD.

QUALIDADE ANAD ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE ASSISTÊNCIA AO DIABÉTICO CONFIANÇA

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

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

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

curta: facebook.com/finnoficial

Finn®

Doenças Ligadas ao Diabetes Serão Alvo de Estudos

No hospital Oswaldo Cruz, o estudo quer comprovar os benefícios do tratamento cirúrgico para problemas microvasculares decorrentes do Diabetes Tipo 2, como as doenças renais e da retina (que pode levar à cegueira).

A cirurgia será comparada ao melhor tratamento clínico disponível para o Diabetes.

Os pacientes devem ter obesidade grau 1 (IMC entre 30 e 35), perfil para o qual a cirurgia não é autorizada fora de protocolos de estudo.

O presidente da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica, Almino Ramos, diz que os estudos se concentraram no Diabetes, doença associada à obesidade que tinha mais resultados com a cirurgia. ■

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

Esperança para o Diabetes

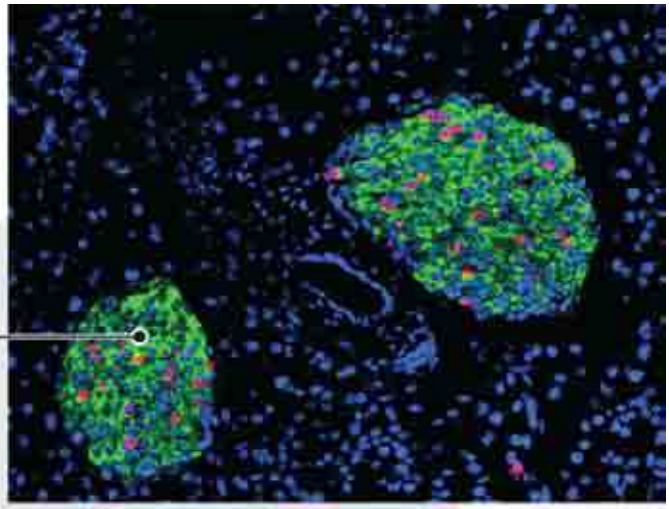
Pesquisadores da Universidade Harvard descobrem hormônio capaz de multiplicar as células produtoras de insulina. A betatrofina é o que há mais de mais promissor no tratamento da doença.

É a notícia mais animadora no combate ao Diabetes desde o isolamento da insulina, em 1921. Em artigos publicados na revista científica *Cell*, pesquisadores da Universidade de Harvard, nos Estados Unidos, anunciaram a descoberta do hormônio betatrofina, capaz de promover a proliferação das células beta. Localizadas no pâncreas, elas são responsáveis pela síntese de insulina, também um hormônio, imprescindível para a entrada de açúcar nas células de todo o organismo. Nos diabéticos, as células beta ou são destruídas ou não funcionam a contento. Nas experiências com camundongos, em cujo metabolismo foi acelerada em laboratório a produção de betatrofina, o número de células secretoras de insulina aumentou, em média, dezessete vezes; chegou a 3 vezes, em alguns casos. Encontrado no fígado e no tecido adiposo, já está provado que, entre os seres humanos, o hormônio recém-descoberto tem a mesma função.

O entusiasmo com a betatrofina não é apenas dos pesquisadores. Entende-se também à indústria farmacêutica. O hormônio já foi licenciado pelo laboratório Janssen, subsidiário da Johnson&Johnson. Na Evotec, empresa alemã de biotecnologia, quinze pesquisadores trabalham com a betatrofina. A expectativa é que a versão sintética do hormônio esteja disponível para pesquisas clínicas em cinco anos. Há ainda, portanto, um longo caminho até que a betatrofina chegue ao mercado. Nos camundongos de laboratório, o hormônio manteve as taxas de insulina em níveis adequados por oito dias. Como a nova substância não foi testada em seres humanos, ainda não é possível prever a periodicidade de administração da betatrofina para o tratamento do DHiabetes.

A betatrofina é resultado de quatro anos de estudos e teve como ponto de partida um mecanismo já conhecido na endocrinologia. Uma condição conhecida como resistência à insulina. A equipe de Melton e Yi deflagraram um quadro de resistências à insulina nos camundongos. Em seguidas, injetaram a betatrotina nos animais. Pela lentes do microscópio, os cientistas verificaram a intensa replicação de células beta. Para determinar a origem da nova substância foi utilizada uma técnica de leitura de genes conhecida como análise de microarray. Descobriu-se, então, a origem da secreção da betatrofina, no fígado e nas células adiposas. A princípio, o hormônio recebeu um nome em inglês, *rabbit*, porque foi descoberto no ano chinês do coelho e por promover a multiplicações acelerada das células beta. ■

Fonte: Revista Veja, saúde, Ed. 24/2013

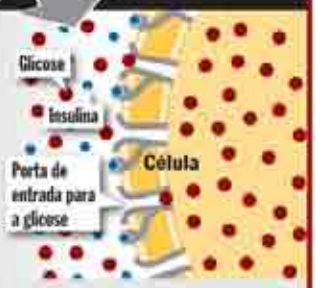


O que já se sabia

Um adulto saudável possui de 1 bilhão a 3 bilhões de **células beta** *(em verde)*. Encontradas no pâncreas, elas produzem o hormônio insulina em resposta à presença de glicose no sangue. Quanto mais altas as taxas glicêmicas, maior é a síntese de insulina

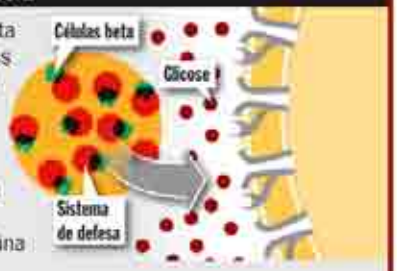
Organismo saudável

A insulina funciona como uma espécie de chave para a entrada de glicose nas células, onde é transformada em energia. O diabetes se caracteriza por uma falha nesse processo



Diabetes tipo 1

As células beta são destruídas pelo sistema de defesa do próprio organismo, o que o torna incapaz de produzir insulina



Diabetes tipo 2

As células beta ou estão em pequena quantidade ou enfraquecidas, o que leva à deficiência de insulina

Se o diabético, tanto do tipo 1 quanto do tipo 2, conseguisse aumentar o número de células beta, a doença não existiria

Como foi a descoberta

No início deste ano, pesquisadores da Universidade Harvard revelaram que, em quadros de resistência à insulina, o organismo "entende" erroneamente que o hormônio está em falta e, como forma de defesa, aumenta a produção de células beta. Esse foi o ponto de partida para a descoberta da betatrofina

1 Os pesquisadores Peng Yi e Douglas Melton, também de Harvard, induziram camundongos de laboratório a desenvolver resistência à insulina. Por análise genética, descobriram que uma substância, a betatrofina, produzida no fígado e no tecido adiposo aumentava a produção de células beta pelo pâncreas

2 Em seguida, eles injetaram a substância em cobaias com resistência à insulina. Entre os animais que receberam a betatrofina, a proliferação das células beta foi, em média, **17 vezes** maior do que entre os outros roedores

3 O mesmo gene responsável pela produção de betatrofina nos camundongos é encontrado nos seres humanos

Fontes: Peng Yi, pesquisador da Universidade Harvard, e Freddy Eliaschewitz, endocrinologista e diretor do Centro de Pesquisas Clínicas, de São Paulo

Redução de Estômago será Testada Contra Hipertensão e Complicações do Diabetes

Pesquisa será feita no Hospital do Coração, em São Paulo; InCor vai avaliar cirurgia para reduzir risco cardíaco.

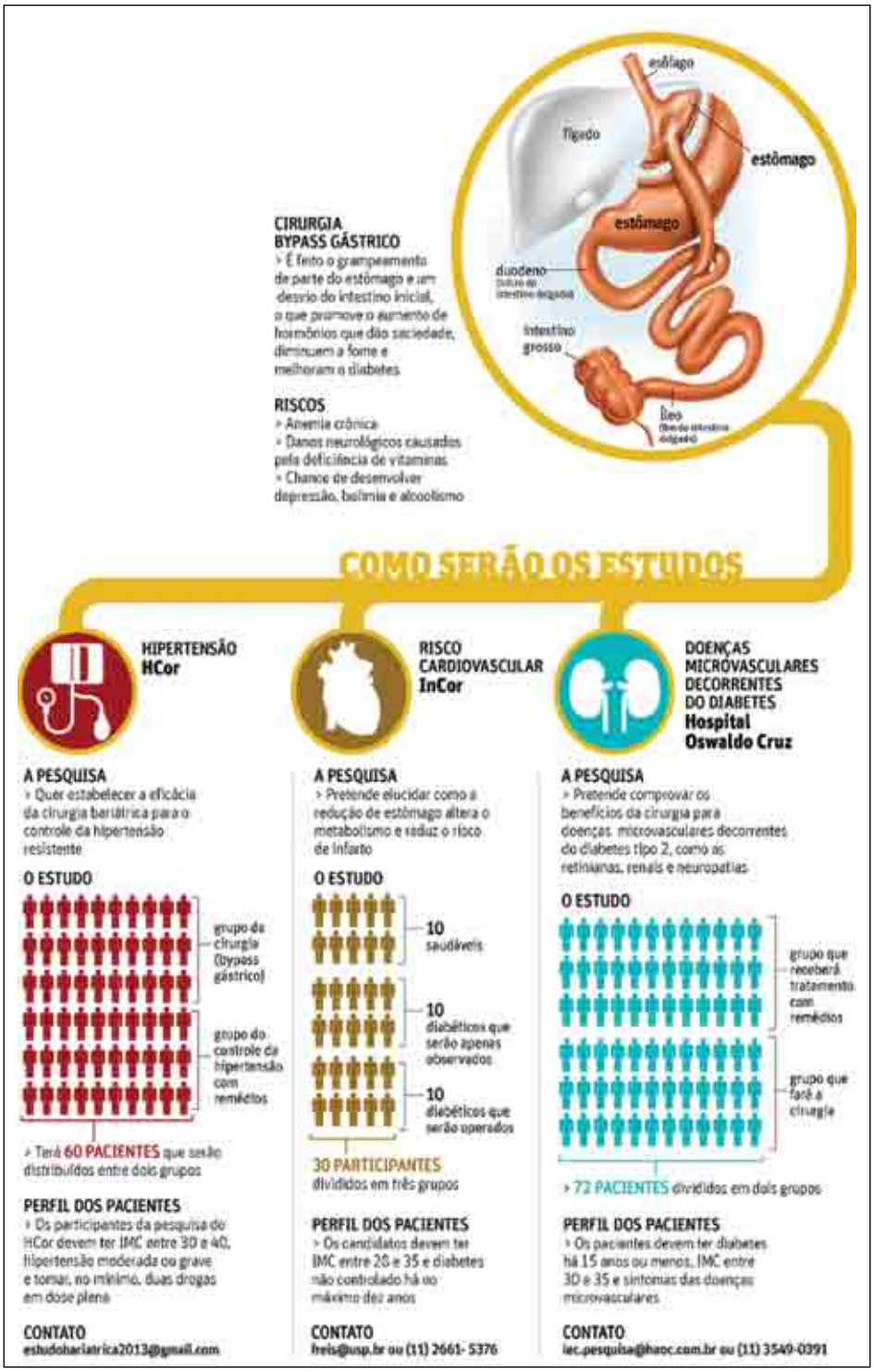
Estudos vão incluir pessoas "pouco" obesas e com sobrepeso, para as quais a operação não é indicada hoje

Três hospitais de São Paulo - o HCor (Hospital do Coração), o InCor (Instituto do Coração do HC da USP) e o Hospital Alemão Oswaldo Cruz - vão testar a cirurgia bariátrica para o tratamento de outras doenças que não a obesidade e o Diabetes, suas indicações primárias.

As pesquisas se concentrarão em problemas circulatórios e cardíacos, e as três instituições estão recrutando voluntários.

No HCor, a redução de estômago será testada para controlar a hipertensão resistente, condição na qual o paciente não consegue baixar a pressão mesmo tomando dois ou mais remédios ao dia.

O estudo vai comparar a cirurgia com o tratamento clínico. Os pacientes devem ter obesidade grau 1 ou 2, ou seja, IMC (Índice de Massa Corporal) entre 30 e 40.



CORAÇÃO

Já o estudo do InCor pretende investigar como a cirurgia bariátrica pode reduzir o risco cardiovascular. Os pacientes devem ter Diabetes e IMC entre 28 e 35, ou seja, sobrepeso e obesidade grau 1. Hoje, a cirurgia só é autorizada no país para obesos grau 3 e grau 2 - neste último caso, quando há doenças associadas. ■

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

Dia Mundial do Diabetes 2013

Diabetes: Protejamos nosso futuro

International Diabetes Federation
IDF Centre of Education
2009-2013

O Dia Mundial do Diabetes 2013 é o 5º e último ano da campanha (2009-2013) dedicada à educação e prevenção do Diabetes sob o tema "Diabetes: Protejamos nosso futuro".

A Campanha tem o objetivo de inspirar e envolver a todos para que promovam mensagens educativas e de prevenção.

As comunidades de Diabetes também organizarão atividades para reforçar a conscientização pública sobre Diabetes e sua ameaça para saúde mundial.

Todas as atuações, por menores e mais simples ajudam a modificar as coisas e a conseguir importantes resultados para as pessoas com Diabetes ou aqueles que correm o risco de desenvolver Diabetes.

As mensagens-chave são:

- Os países mais populosos: 1.China, 2.Índia, 3.DIABETES, 4.EEUU, 5.Brasil.
- Um em cada 2 pessoas com Diabetes não sabe que a tem (correm risco?)
- Diabetes: Conheça as complicações: amputações, ataque cardíaco, cegueira, insuficiência renal, etc...
- As pessoas com Diabetes são como você: não as discrimine.

A IDF pede a todos para "dar um passo pelo Diabetes", e que as pessoas da comunidade do Diabetes realizem doações simbólicas de "passos" que se irão somando através de várias atividades.

Um "passo" pode ser qualquer atividade que ajude a promover conscientização sobre Diabetes, melhorar a vida das pessoas com a doença, promover um estilo de vida saudável ou reduzir o risco individual de desenvolver Diabetes.

Todos os passos serão enviados através de uma plataforma online, adaptada, na qual se contabilizará o número total de passos utilizados para apoiar aos 371 milhões de pessoas que vivem atualmente com Diabetes.

A iniciativa é aberta a todos e terminará oficialmente coincidindo com o Congresso Mundial de Diabetes, em Melbourne 2013

Dia Mundial do Diabetes
14 de novembro

Mais informações em: www.worlddiabetesday

- APOIO NUTRICIONAL
- APOIO EMOCIONAL
- ATIVIDADE FÍSICA
- MONITORAMENTO
- INFORMAÇÃO
- APLICATIVOS

A ADESÃO AO TRATAMENTO
é um desafio no controle do Diabetes[1]

Em 12 meses:[2]

37% dos pacientes abandonam o tratamento

cerca de **46%** não utilizam o medicamento conforme prescrito

Especial e exclusivo, o programa é totalmente dedicado a auxiliar na orientação aos pacientes para que eles tenham benefícios e melhor qualidade de vida.

acesse:
www.programabemmequero.com.br

Referencias: 1. Mendes AB, et al. Prevalence and correlates of inadequate glycaemic control: results from a nationwide survey in 6,671 adults with diabetes in Brazil. Acta Diabetol. 2010;47(2):137-145. **2.** Hertz RP, Unger AN, Lustik MB. Adherence with pharmacotherapy for type 2 diabetes: a retrospective cohort study of adults with employer-sponsored health insurance. Clin Ther. 2005;27(7):1064-73.

Boehringer Ingelheim

SAC Boehringer Ingelheim 0800 7016633 ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR

Lilly

A Novo Nordisk encomendou uma pesquisa no Brasil para avaliar o quanto o brasileiro conhece sobre Diabetes.

Os resultados foram apresentados num encontro em que foram convidados jornalistas de todos os segmentos e alguns médicos, entre eles, nosso presidente Prof. Dr. Fadlo Fraige Filho.

Na pesquisa foram ouvidas 1103 pessoas, nas regiões Norte, Sul, Nordeste, Centro Oeste e Sudeste, com idade entre 16 e 70 anos de e todas as classes sociais.

Desses 89% não referiram ter Diabetes. 10% estão no grupo de risco para desenvolver Diabetes.

Das pessoas no grupo de risco, 60% desconhece sua condição de risco, apenas 3% consideram provável que venham a desenvolver Diabetes, contra 73% que acreditam pouco ou nada provável que venham a ter Diabetes no futuro.

Entrevista

A.I: Qual foi o objetivo da Novo Nordisk ao desenvolver esta pesquisa.

G.M: A Novo Nordisk, em seus 90 anos, mantém permanentemente sua atenção voltada aos cuidados com a saúde e com o Diabetes.

Esta pesquisa faz parte de um amplo programa mundial de conscientização da população, que é o Projeto Changing Diabetes® (Mudando o Diabetes®).

Entendemos que se conseguirmos desenvolver nas pessoas esta consciência de saúde e dos problemas que o Diabetes acarreta, ajudaremos a que estejam aptas a tomar atitudes que possam prevenir e/ou retardar o aparecimento do Diabetes, as complicações decorrentes do mau controle e dessa forma obter uma melhor qualidade de vida.

Sr. Gustano Mizraje
Presidente da
Novo Nordisk no Brasil

A.I: Como esses dados serão usados para alcançar o objetivo proposto?

G.M: Começamos hoje, ao convocarmos para conhecer estes dados, todos os segmentos da imprensa. Nossa intenção é motivá-los para que divulguem em seus veículos, o grande problema que é o Diabetes no mundo atual.

A imprensa pode ajudar na conscientização das massas, de uma maneira abrangente e efetiva. Também iniciaremos um plano de conscientização junto à área médica, a partir da informação destes dados.

Anvisa Suspende Importação de Remédio para Diabetes

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) determinou a suspensão da importação do remédio Glifage XR...

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) determinou a suspensão da importação do remédio Glifage XR 500 mg, da Merck, usado por pacientes com Diabetes. O remédio integra a lista do Aqui Tem Farmácia Popular. Fiscais da agência identificaram, numa inspeção feita na fábrica da empresa, na França, que exigências de boas práticas de fabricação não eram cumpridas. De acordo com a Anvisa, se a correção dos problemas for comprovada, a importação poderá ser retomada.

Além do Glifage, a Anvisa determinou, pelos mesmos motivos, a suspensão da importação do Glucovance, nas apresentações de 250 mg/1,25 mg, Glucovance 500 mg/2,5mg, Glucovance 500mg/5mg e Glucovance 1.000mg/5mg, também indicados para controle das taxas de açúcar no sangue. A decisão foi publicada em 14 de maio, no "Diário Oficial" da União (DOU).

O Glifage tem como substância ativa o cloridrato de metformina. Pacientes que usam o medicamento podem consultar o médico e substituí-lo por produtos que levam o mesmo princípio ativo. ■

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

NOTA DO EDITOR

Tendo em vista esta publicação, leia a seguir a informação recebida do Laboratório Merck do Brasil.

Comunicado aos Profissionais de Saúde

Rio de Janeiro, 22 de maio de 2013.

Prezado (a) Profissional de Saúde;

Atendendo ao propósito de permanente informação aos profissionais de saúde, a Merck S.A. vem comunicar sobre recentes notícias divulgadas a respeito de seus produtos Glifage XR e Glucovance.

Foi publicada no Diário Oficial da União de 15 de maio de 2013 a Resolução - RE n° 1.736 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, que determinou a suspensão da importação dos produtos Glifage XR 500mg, Glucovance 250mg/1,25mg, Glucovance 500mg/2,5mg, Glucovance 500mg/5mg e Glucovance 1000mg/5mg, fabricados pela empresa Merck Santé S.A.S, localizada na França, por não atender às exigências regulamentares da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Diante desse quadro, **é imprescindível esclarecer que esses medicamentos são produzidos no Brasil pela Merck S.A., que se encontra devidamente certificada pela ANVISA e portanto, os produtos estão aptos a serem comercializados normalmente no mercado brasileiro. A única exceção é o Glucovance 1000mg/5mg, que é fabricado pela Merck Santé S.A.S.**

Mesmo o Glucovance 1000mg/5mg segue com sua comercialização normal, visto que os lotes fabricados antes da suspensão da importação não têm nenhuma restrição de uso.

A Merck aproveita a oportunidade para reafirmar seu compromisso com a qualidade e respeito ao consumidor, assegurando a continuidade da comercialização de toda a linha Glifage XR e Glucovance.

Estas informações estão disponibilizadas no site da ANVISA, podendo ser acessadas no endereço abaixo: www.anvisa.gov.br

Informações Adicionais

Em caso de dúvidas, não hesite em contatar o Departamento de Relações Médicas ou o Serviço de Atendimento ao Cliente através do telefone 0800-7277293.

Atenciosamente,

Dr. André Abrahão
Diretor Médico

FENAD
UNIDOS SEREMOS FORTES
Federação Nacional das Associações e Entidades de Diabetes

Faltam Insumos em Minas Gerais

A FENAD vem insistindo junto a Secretário de Estado de Minas Gerais para que seja dada uma solução para a falta de tiras reagentes no Estado e também para que seja substituído o glicosímetro que a Secretária vem oferecendo à população, uma vez que ele não é confiável e que, por essa razão, vem provocando situações de risco para quem faz uso dele.

Em maio seu presidente Prof. Dr. Fadlo Fraige Filho enviou, uma nova manifestação ao Secretário da Saúde, porém ainda não obtivemos resposta.

Leia a seguir o Comunicado FENAD.

Ao Governo do Estado de Minas Gerais - Secretaria de Estado de Saúde

Gabinete do Ilustríssimo Secretário de Estado de Saúde e Gestor do SES/MG Senhor Antônio Jorge de Souza Marques

São Paulo, 8 de maio de 2013

Ref.: Ofício 1796/2012, do Gabinete do Ilustríssimo Senhor Antônio Jorge de Souza Marques

Prezados Senhores,

A Federação Nacional das Associações e Entidades de Diabetes- FENAD*, com sede na Rua Eça de Queiroz, nº. 198, São Paulo/SP, inscrita no CNPJ/MF sob nº 51602654/0001-26, por seu representante legal que esta subscreve, vem, respeitosamente, se reportando ao Ofício 1796/2012, do Gabinete do Ilustríssimo Senhor Antônio Jorge de Souza Marques, informar o que segue:*

Em 20.12.2012, o presidente da Federação Nacional das Associações e Entidades de Diabetes- FENAD, Professor Doutor Fadlo Fraige Filho, recebeu desta Respeitável Secretaria de Estado de Saúde a resposta de que seriam tomadas providências quanto ao desabastecimento deflagrado no Estado de Minas Gerais, no que se refere às tiras de medição de glicemia capilar e seus aparelhos monitores. Neste sentido, foi-nos apresentada a data de 14.12.2012 como conclusiva da nova compra que reabasteceria a população.

No entanto, a coletividade de diabéticos de Minas Gerais segue sofrendo pelos inúmeros problemas causados pela falta do fornecimento de insumos para a aferição glicêmica, além daqueles decorrentes da qualidade do produto CEPA, da empresa TaiDoc Technology Co. - que nunca havia sido comercializado no Brasil e jamais fora utilizado por Instituições Públicas (nem mesmo Privadas).

Ressalte-se que no momento da aquisição pública, tal produto não possuía atestado de capacidade técnica que comprovasse a sua segurança e, desde o início do fornecimento público, até hoje, vêm apresentando resultados demasiadamente discrepantes aos sintomas do paciente diabético. Neste sentido, é da responsabilidade desta Respeitável Secretaria garantir a aquisição de produtos que reúnam as condições de melhor preço e qualidade, sempre colocando a saúde e a vida em primeiro plano.

Ora, é sabido que a Administração Pública deve vincular e direcionar seus atos de modo a garantir que interesses privados de empresas que não honram os seus contratos públicos não prevaleçam nem sucumbam necessidades vitais da coletividade. Tal indisponibilidade do interesse público constitui um direito fundamental cuja implementação deve ser prioridade da Administração e dos seus agentes.

Vale dizer que anteriormente à troca do fornecedor de tiras reagentes e aparelhos glicosímetros, esta Douta Secretaria de Saúde atendia amplamente à legalidade administrativa e privilegiava o interesse público.

Em contrapartida, hoje são inúmeras as manifestações da população, na Grande Mídia e nas redes sociais, acerca do desrespeito aos seus direitos, incluindo, mas não se limitando às ofensas ao direito à vida, ao direito à saúde, além do desrespeito aos princípios constitucionais que regem a eficiência e a moralidade da contratação pública. Em anexo, encaminhamos algumas novas notícias veiculadas sobre o assunto, demonstrando tais irregularidades, além dos perigos à vida dos portadores de Diabetes do Estado de Minas Gerais.

Assim, diante da urgência dos fatos narrados, pedimos, gentilmente, (i) o agendamento de uma reunião entre o Ilustríssimo Secretário de Estado de Saúde Senhor Antônio Jorge de Souza Marques e o Professor Doutor Fadlo Fraige Filho, presidente da FENAD, além de (ii) uma resposta a esta carta até a data de 20.05.2012.

Sendo o que por ora nos cumpria, agradecemos desde já pela compreensão, colocamo-nos à disposição para demais esclarecimentos e aproveitamos para enviar nossos protestos de estima e consideração.

Professor Doutor Fadlo Fraige Filho
Presidente da Federação Nacional das Associações e Entidades de Diabetes- FENAD

Dia Mundial da Atividade Física

Caminhada do Agita Mundo empolga São Paulo!

Com a participação de mais de 8.000 pessoas a caminhada Agita Mundo percorreu as ruas da cidade em comemoração a data.

Houve mais de 600 eventos em 34 países nos 5 continentes, que agitaram o mundo em 2013. Aqui em São Paulo o CELAFISCS mais uma vez coordenou o evento, que contou com a presença do Ministro da Saúde Alexandre Padilha, o Governador de São Paulo Geraldo Alckmin, o Secretário Estadual de Saúde Giovani Cerri, o Secretário de Estado do Esporte José Auricchio e do município Celso Jatene, além do vereador Gilberto Natalini e o Deputado Federal Walter Feldman.

Nosso presidente Prof. Dr. Fadlo Fraige Filho também compareceu com uma grande equipe de associados da ANAD, coordenados pela nutricionista Hanna Ferraz Martiniano e pelo professor de educação física Luiz Américo Bravo.

Dr. Fadlo entrevistando o Dr. José da Silva Guedes

Dr. Fadlo entrevistando o Governador Geraldo Alckmin

Dr. Victor Matsudo (Coordenador do Evento), Dr. Geraldo Alckmin (Governador do Estado de São Paulo) e Dr. Alexandre Padilha (Ministro da Saúde)

Neuropatias

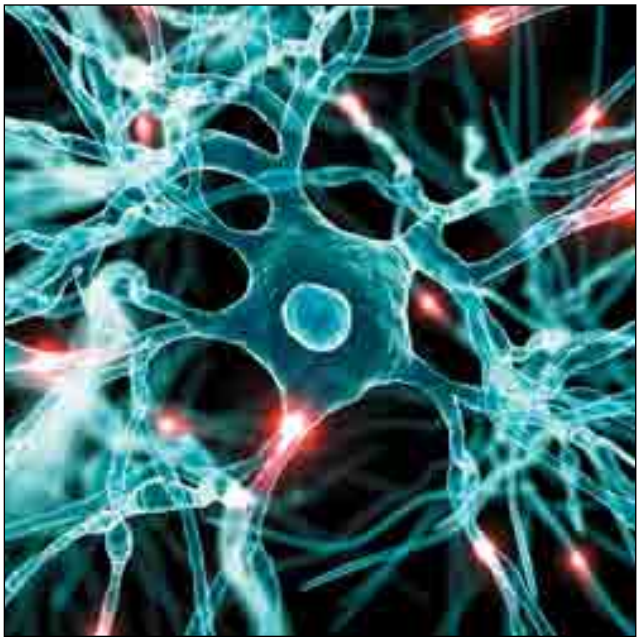
Pesquisadores relatam que as amputações em indivíduos com diabetes caíram em 65% entre 1996 e 2008. Qual é a razão para esse grande avanço? Isso tudo se deve a uma detecção precoce e um melhor controle dos fatores de risco. Os provedores de saúde estão ficando cada vez melhores em diagnosticar e monitorar a neuropatia diabética. A neuropatia afeta aproximadamente dois terços dos diabéticos e pode causar danos irreversíveis e até mesmo levar a amputações. O diagnóstico é muito importante para que os afetados possam tomar as medidas necessárias para minimizar a dor e a perda da sensibilidade. O controle da glicose sanguínea pode ajudar a diminuir a progressão de todos os tipos de neuropatias.

Neuropatia Periférica

É um assunto importante e a polineuropatia simétrica distal, frequentemente chamada de neuropatia periférica, é responsável por, aproximadamente, 95% das neuropatias em diabéticos, de acordo com o Dr. Solomon Tesfaye, MD, FRCP, da Universidade de Sheffield, na Inglaterra. A neuropatia periférica é o dano dos nervos que enviam os sinais dos braços, pernas, mãos e pés para o cérebro. A American Diabetes Association (ADA) recomenda que as pessoas com diabetes sejam avaliadas para neuropatia diabética uma vez ao ano, começando no diagnóstico para as pessoas com o diabetes tipo 2 e cinco anos depois do diagnóstico para os indivíduos com diabetes tipo 1. "A razão para o diagnóstico da neuropatia," de acordo com o Dr. Aristidis Veves, MD, DSc, da Harvard Medical School é que "você precisa identificar os pacientes sob o risco de desenvolver ulcerações nos pés." As pessoas com essas ulcerações – feridas que não cicatrizam – precisam ser educadas sobre como cuidar dos pés e sobre como prevenir ferimentos, explica ele.

O que esperar de um Exame dos Pés

- **Detecção**: Na triagem, um provedor de cuidados com a saúde fará perguntas sobre os sintomas típicos da neuropatia periférica. "Dor em queimaçãp, dor como picadas de agulhas, choques elétricos que duram alguns segundos são as mais comuns", conta o Dr. Tesfaye. Uma característica distinta desse tipo de neuropatia é que são, geralmente, simétricas, ocorrendo do lado direito e do lado esquerdo, igualmente. O Dr. Tesfaye conta que podem existir outras causas, além do diabetes para tais sensações, como a artrite. Portanto, o provedor de saúde precisa descartar outras possibilidades ao fazer o diagnóstico.



Nem todos os indivíduos com neuropatia apresentam dor como sintoma de alerta. "É muito importante saber que a falta de sintomas não significa que não existe neuropatia," explica do Dr. Veves. Até metade dos casos de neuropatia periférica é assintomática. Deve-se fazer um teste nos pés para detectar sutis perdas de sensibilidade, "que podem ser tão ruins quanto a neuropatia dolorosa porque também podem levar à amputação," explica o Dr. Tesfaye. Existem diversos testes, não invasivos, para avaliar os níveis se sensibilidade (ver "O Que Esperar de um Exame dos Pés"). "Se o paciente apresentar uma diminuição de sensibilidade, onde não é capaz de perceber sensações dolorosas, vibratória, de temperatura ou aplicação de monofilamento, tal paciente deve ser considerado como sob risco de ulcerações," conta o Dr. Tesfaye.

- **O Tratamento**: Embora não exista cura para a neuropatia periférica, vários potenciais tratamentos estão sendo desenvolvidos. O controle da glicose sanguínea pode retardar o desenvolvimento da doença e existem medicamentos para controlar os sintomas. Os tratamentos para a dor neuropática incluem cremes com capsaicina, adesivos com lidocaína para deixar a pele dormente, alguns medicamentos anti-convulsivos, anti-depressivos e, como último recursos, analgésicos a base de opiáceos.

Nova Geração de Testes

Apesar de promissores e emocionantes, esses testes para as terminações nervosas ainda não foram comprovados por pesquisas.

↓

É um procedimento invasivo, mas **uma biópsia da pele do pé** pode revelar a presença de neuropatia se forem encontradas fibras nervosas em um nível anormalmente baixo.

↓

Um dispositivo experimental **que avalia a condição de condução nervosa e a presença de neuropatia**, enquanto outro avalia a resposta nervosa à temperatura.

↓

Um estudo descobriu que um exame visual do formato e quantidade das fibras nervosas no olho pode prever a saúde dos nervos nos pés.

Neuropatia Autonômica

O sistema autonômico é responsável pelo controle de várias funções orgânicas, desde as batidas do coração até a digestão. O diabetes também pode danificar esses nervos, levanto à neuropatia autonômica. Essas neuropatias tendem a afetar um órgão ou sistema em particular. Assim, os médicos desenvolveram testes específicos para cada tipo de neuropatia.

CORAÇÃO: Os sintomas de neuropatia autonômica, muito frequentemente, fazem com que as pessoas visitem seus médicos, em busca de tratamento, mas isso não acontece muito com a neuropatia autonômica cardiovascular. Danos aos nervos do coração, geralmente, não são detectados – e podem ser mortais. Por essa razão a ADA recomenda um exame anual em busca de neuropatia autonômica cardiovascular para pessoas com diabetes, no diagnóstico para os portadores de diabetes tipo 2 e cinco anos depois para os com diabetes tipo 1. A neuropatia cardíaca está associada com um risco aumentado de doença cardiovascular, fazendo com que seja particularmente perigosa. Os danos aos nervos podem causar certa insensibilidade cardíaca. Pessoas com neuropatia cardíaca "podem não sentir a dor característica da angina," conclui o Dr. Veves. A dor é importante, é sinal de que um infarto do miocárdio pode ser iminente. Um infarto do miocádio pode até passar despercebido.

- **Detecção:** Avaliação da frequência cardíaca: frequência cardíaca elevada em repouso, (maior que 100 batidas por minuto) pode indicar neuropatia cardiovascular. Os nervos cardíacos regulam as batidas do coração, fazendo com que o coração reduza seu ritmo quando em repouso ou aumente o ritmo se uma quantidade extra de sangue for necessária. Outro teste envolve medir a pressão sanguínea do paciente quando ele está sentado e, subitamente, levanta. Normalmente, a pressão sanguínea sobe um pouco quando o indivíduo se levanta, o coração trabalha mais para bombear sangue para o cérebro. Nas pessoas com neuropatia autonômica cardíaca esse sistema é deficiente; a pressão não aumenta como deveria e é possível detectar uma queda da pressão sanguínea, caracterizando hipotensão postural. A pessoa pode experimentar uma leve tontura ou vertigem ao levantar.
- **Tratamento**: Os medicamentos para aumentar a pressão podem combater a tontura ao levantar. Aumentar o sal e a quantidade de líquidos ingeridos pode ajudar.

TRATO GASTRO-INTESTINAL: As neuropatias podem afetar o trato gastrointestinal e levar à gastroparesia, diarréia e/ou constipação. A gastroparesia ocorre quando os nervos responsáveis pela inervação dos músculos gástricos, responsáveis pelo esvaziamento gástrico, não funcionam apropriadamente e o esvaziamento é retardado. Isso pode causar náusea, vômitos ou baixos níveis de glicose sanguínea porque a insulina chega à corrente sanguínea antes que os alimentos de uma determinada refeição sejam digeridos.

- **Detecção**: O teste que avalia o esvaziamento gátrico envolve a ingestão de uma refeição com material radioativo para rastreamento. Um scanner especial detecta o quão rapidamente ou lentamente a refeição passa pelo estômago. Uma endoscopia pode ajudar a descartar outras condições que podem ser confundidas com a gastroparesia.
- **Tratamento**: Mudanças na dieta, com alimentos mais fáceis de digerir, podem aliviar os sintomas da gastroparesia. Por exemplo, um nutricionista

pode recomentar refeições menores e numa frequência maior. Medicamentos anti-náuseas e os que estimulam o estômago são outras opções. Um dispositivo marca-passo gástrico pode ser colocado sob a pele do abdômen e estimular a digestão. Nos casos mais graves, um cirurgião pode alterar o trato digestivo fazendo um bypass gástrico para melhorar seu esvaziamento.

BEXIGA: Danos aos nervos vesicais podem fazer com que seja mais difícil esvaziamento completo da bexiga. A ADA recomenda rastrear neuropatia vesical em pessoas com infecções de trato urinário e renais recorrentes, incontinência ou incapacidade de esvaziar a bexiga.

- **Detecção**: "Quando se suspeita de neuropatia vesical, o médico pode usar ultrassom para avaliar quanto de urina permanece na bexiga depois da micção", explica o Dr. Veves. O médico pode pedir testes para descartar outras causas de problemas na bexiga, como desordens ou infecções ginecológicas. (A disfunção erétil também pode ser causada pela neuropatia.)
- **Tratamento**: O médico pode prescrever medicamentos para ajudar a bexiga a se contrair e promover seu melhor esvaziamento. Ainda, um tratamento contínuo com antibióticos pode manter as bactérias sob controle em pessoas com infecção crônica do trato urinário.

GLÂNDULAS SUDORÍPARAS: Os nervos responsáveis pela sudorese também podem ser danificados pelo diabetes. Pés secos são um sintoma comum de neuropatia, conta o Dr. Veves e essa condição aumenta em muito o risco de ulcerações nos pés. Suar excessivamente pode também ocorrer como resultado de danos aos nervos das glândulas sudoríparas

- **Detecção**: Uma maneira de diagnosticar esse tipo de neuropatia é o teste quantitativo sudomotor axon reflex (QSART). Ele mede a temperatura da pele em repouso, secreção de suor em repouso e secreção de suor estimulada através de um pequeno receptáculo sobre a pele. Um computador analisa os dados e verifica a resposta de suor.

Tratamento: Podem ser usados certos medicamentos que diminuem a sudorese. ■

Fonte: Med Page Today, abril de 2013.

“Curso de Pós Graduação “Latu Senso” para Formação de Educadores de Diabetes

Acompanhe o período de inscrição para o próximo semestre pelo site da UNIP interativa

- 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.

As provas presenciais e a defesa de monografia perante banca examinadora serão realizadas no pólo de matrícula escolhido pelo aluno.

Você de bem com a vida.

/ChocolatesDiatt

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

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

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

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

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

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

1. Editorial

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

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

2. Artigos originais

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

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

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

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

Bibliografia: É aconselhável no máximo 50 referências bibliográficas.

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

3. Revisão

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

4. Atualização ou divulgação

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

5. Relato ou estudo de caso

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

6. Comunicação breve

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

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

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

Bibliografia: São aconselháveis no máximo 15 referências bibliográficas.

7. Resumos

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

8. Correspondência

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

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

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

Preparação do original

1. Normas gerais

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

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

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

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

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

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

2. Página de apresentação

A primeira página do artigo apresentará as seguintes informações:

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

3. Autoria

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

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

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

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

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

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

O conteúdo do resumo deve conter as seguintes informações:

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

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

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

5. Agradecimentos

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

6. Referências

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

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

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

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

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

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

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

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

2013

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 - ANAD

Data: 25 a 28 de Julho
Local: São Paulo
Site: www.anad.org.br/congresso
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

8º Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia (GERP.2013)
7º Simpósio das Ligas de Geriatria e Gerontologia

Local: São Paulo, SP
Data: 26 a 28 de Setembro
Informações: www.gerp2013.com.br
E-mail: claudia@ccmew.com

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: www.fernandapresteseventos.com.br
Tel.: 11 5081-7028

Outubro

XIX Congresso da Sociedade Brasileira de Diabetes

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

Novembro

IV Simpósio Internacional de Atualização em Diabetes e Infecção

Local: Brasília, DF
Data: 21 a 22 de Novembro
Informações: www.adbbrasilia.com.br
E-mail: adbbrasilia@gmail.com

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

Local: Bangkok, Thailand
Data: 21 a 24 de Novembro
Informações: www.fixedcombination.com
E-mail: fixed2013@fixedcombinations.com

Dezembro

World Diabetes Congress - IDF

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

Tecnologia para mudar a vida de quem tem diabetes.

Blend

Paradigm® REAL-Time

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

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

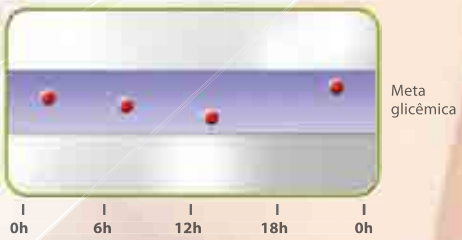
- Ajuda a prevenir a hipo e/ou a hiperglicemia;
- Combina o controle da glicose em TEMPO REAL, com a moderna tecnologia inteligente de infusão contínua de insulina;
- Permite o acompanhamento dos hábitos diários de quem tem diabetes com melhor controle glicêmico.

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

Reg. ANVISA 10339190306

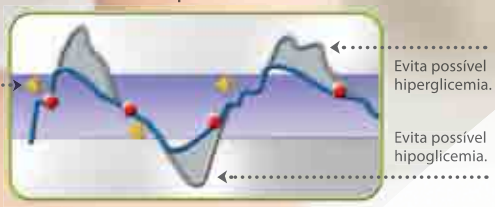
Gráficos de tendência das oscilações glicêmicas com um exame a cada 5 minutos no visor.

Fig. 1 - Glicemias capilares exames pontuais, isolados.



4 glicemias capilares por dia dentro da meta glicêmica.

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



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

StarBem™

VIVER MELHOR.

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

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

LIGUE PARA O StarBem™
0800 703 0080

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

INSTRUTORAS StarBem™

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

VISITE O SITE WWW.STARBEM.COM.BR

Informações e dicas de que os pacientes e cuidadores precisam.

StarBem™ É A POSSIBILIDADE DE BENEFÍCIOS NA COMPRA

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

De acordo com análise de perfil socioeconômico.

StarBem™ TAMBÉM É TECNOLOGIA

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

CONHEÇA A REDE StarBem™ DE FARMÁCIAS

O StarBem™ reuniu farmácias especializadas.

HAVASLIFE

BR-STB-13.03.24 - Junho/2013

SANOFI DIABETES

JUNTOS SUPERANDO FRONTEIRAS