

DÉBORA GONÇALVES DA SILVA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO DIABETES MELLITUS NO NOROESTE DE MINAS
GERAIS**

BRASÍLIA

2017

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

DÉBORA GONÇALVES DA SILVA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO DIABETES MELLITUS NO NOROESTE DE MINAS
GERAIS**

**Dissertação apresentada como requisito
parcial para a obtenção do Título de Mestre
em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília.**

Orientadora: Prof. Dra. Angélica Amorim Amato

BRASÍLIA

2017

DÉBORA GONÇALVES DA SILVA

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO DIABETES NO NOROESTE DE MINAS GERAIS

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em: Brasília, __06__, ____Novembro____ de 2017

BANCA EXAMINADORA

Presidente: Prof. Dra. Angélica Amorim Amato

Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo Da Motta

Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade de Brasília

Prof. Dra. Janice Sepúlveda Reis

Instituto de Ensino e Pesquisa – Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte

Prof. Dra Mariella Guimaraes de Lacerda

Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade de Brasília

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, irmã e sobrinhos pelo amor essencial e ao meu marido por suportar as dificuldades e ausências.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e a Nossa Senhora por me capacitar mesmo em minha pequenez. A minha família em Brasília (Antônio, Olinda, Daniele e Isabela) que me deram suporte e acolhida. A minha querida orientadora Angélica cuja humildade em transmitir tão grande conhecimento foi inspiradora. Agradeço em especial a cada paciente diabético que confia em mim parte do controle dessa doença tão complexa e fascinante.

EPÍGRAFE

***“Como é bom render graças ao Senhor e cantar louvores ao Teu nome, ó
Altíssimo; anunciar de manhã o Teu amor e de noite a Tua fidelidade”***

Salmos 92:1-2

RESUMO

Introdução: Os casos de diabetes crescem dramaticamente em todo o mundo. Tratar uma doença crônica com complicações graves é um desafio constante e, conseqüentemente, mais de 60% dos diabéticos do mundo não atingem a meta de controle. **Objetivo:** Traçar o perfil epidemiológico da doença em uma população que representa um país de renda média-alta com alta prevalência de diabetes, localizada no noroeste de Minas Gerais para entender quais estratégias estão relacionadas ao bom controle. **Métodos:** Estudo de corte transversal através de análise de prontuários em centros atendidos por especialista em endocrinologia. Estabelecido o valor de ponto de corte para o bom controle do diabetes como hemoglobina glicada inferior a 7%, dividimos a amostra em dois grupos para cálculo de estimativa de risco (odds ratio) estabelecendo, dessa forma, as variáveis relacionadas ao bom/mau controle. **Resultados:** Foram analisados os dados de 688 pacientes, 87,5% de diabetes tipo 2, mediana de idade de 55 anos, 68% mulheres e 50% com menos de 5 anos de diabetes. Encontramos mediana de hemoglobina glicada 7,7%. Apenas 14,81% dos diabéticos tipo 1 e 35,58% dos diabéticos tipo 2 obtiveram hemoglobina glicada inferior a 7%. Os fatores associados ao mau controle foram: escolaridade inferior a 4 anos, uso de insulina. Os fatores associados ao bom controle foram: tempo de doença inferior a 10 anos, consultas com nutricionista e consultas com endocrinologista. **Conclusão:** O nível educacional da população tem importante impacto no controle da doença, o tratamento multidisciplinar é peça-chave para obtermos melhor controle e a terapia com insulina precisa ser melhor trabalhada.

Palavras-chave: diabetes, hemoglobina glicada, insulina

ABSTRACT

Introduction: Diabetes cases grow dramatically around the world. Treating a chronic disease with severe complications is a constant challenge, and consequently more than 60% of the world's diabetics are out of control goal. **Objective:** Establish the epidemiological profile of the disease in a population that represents a high-middle income country with a high prevalence of diabetes, located in the northwest of Minas Gerais, to understand which factors are related to good control. **Methods:** Cross-sectional study through the analysis of medical records in centers attended by a specialist in endocrinology. Establishing the cutoff value for good control of diabetes as glycated hemoglobin less than 7%, we divided a sample into two groups for odds ratio calculation. **Results:** Data from 688 patients, 87,5% of type 2 diabetes, median age of 55 years, 68% of women and 50% with less than 5 years of diabetes were analyzed. We found a median of 7.7% glycated hemoglobin. Only 14.81% of type 1 diabetics and 35.58% of type 2 diabetics had glycated hemoglobin less than 7%. The factors associated to bad control were: schooling less than 4 years, use of insulin. The factors associated to good control were: diabetes time less than 10 years, consultations with a nutritionist and consultations with endocrinologist. **Conclusion:** The level educational of population has important impact on disease control; multidisciplinary treatment is a key factor to achieve good control and insulin therapy needs to be better worked on.

Key words: diabetes, glycated hemoglobin, insulin

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estratificação da HbA1c por tipo de diabetes.

Figura 2. Mediana da HbA1c entre diabéticos tipo 2 em uso de insulina vs. não-insulinizados.

Figura 3. Correlação de Spearman entre glicemia em jejum e HbA1c em diabéticos tipo 2.

Figura 4. Correlação de Spearman entre glicemia pós-prandial e HbA1c em diabéticos tipo 2.

Figura 5. Correlação de Spearman entre glicemia em jejum e HbA1c em diabéticos tipo 1.

Figura 6. Correlação de Spearman entre glicemia pós-prandial e HbA1c em diabéticos tipo 1.

Figura 7. Pesquisa de complicações microvasculares (retinopatia diabética).

Figura 8. Pesquisa de complicações microvasculares (nefropatia diabética).

Figura 9. Pesquisa de complicações microvasculares (neuropatia diabética).

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Transformando o valor de HbA1c para glicemia média estimada.

Tabela 2. Características demográficas gerais dos sujeitos com DM.

Tabela 3. Características clínicas gerais dos sujeitos com DM.

Tabela 4. Características demográficas e clínicas por tipo de diabetes.

Tabela 5. Variáveis relacionadas ao tratamento por tipo de diabetes.

Tabela 6. Variáveis bioquímicas por tipo de diabetes.

Tabela 7. Estimativa de risco entre variáveis categóricas para sujeitos DM1.

Tabela 8. Estimativa de risco entre variáveis categóricas para sujeitos DM2.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA – American Diabetes Association

ADAG – A1c derived average glucose study

AIT – ataque isquêmico transitório

AMP-K - proteína quinase adenosina monofosfato

AVC – acidente vascular cerebral

DAA – auto-anticorpos associados ao diabetes

DCCT – Diabetes control and complications trial

DM1 – Diabetes mellitus tipo 1

DM2 – Diabetes mellitus tipo 2

DPP-4 – dipeptilpeptidase tipo 4

EASD – European Association Study of Diabetes

EDIC – Epidemiology of diabetes interventions and complications

eNOS - óxido nítrico sintetase

GIP – glucose-dependent insulinotropic polypeptide

GLP-1 – glucagon like peptide 1 – peptídeo semelhante ao glucagon

GLUT – insulin-responsive glucose transporter

HR – hazard risk

HbA – hemoglobina A

HbA1c/A1c – hemoglobina glicada

HLA – human leukocyte antigen – sistema antígeno leucocitário humano

HOMA – homeostatic model assesment

HR – hazard risk – risco relativo

IMC – índice de massa corporal

IDF – International Diabetes Federation

MODY – maturity onset diabetes in Young

NHANES – National Health and Nutrition Evaluation - Pesquisa nacional de saúde e nutrição

NNT – número necessário para tratar

OMS – Organização Mundial de Saúde

OR – odds ratio

RR – risco relativo

PPAR – receptor ativador de peroxissomo

TCFL2 – fator de transcrição semelhante ao gene 2

TFG – taxa de filtração glomerular

TNF – fator de necrose tumoral

UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES	17
2.2 GLICOTOXICIDADE E HEMOGLOBINA GLICADA	20
2.3 A SITUAÇÃO DO CONTROLE GLICÊMICO NO MUNDO	24
2.4 OPÇÕES DE TRATAMENTO MEDICAMENTOSO	26
3. OBJETIVOS	35
3.1 OBJETIVOS GERAIS	35
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
4. MÉTODOS	37
4.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA	38
5. RESULTADOS	39
6. DISCUSSÃO	57
7. CONCLUSÃO	73
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75

1 INTRODUÇÃO

O diabetes é uma das doenças crônico-degenerativas mais prevalentes no mundo, com cerca de 415 milhões de casos de acordo com dados do International Diabetes Federation (IDF) em 2015, sendo o diabetes tipo 2 a forma mais comum (até 91% em países desenvolvidos). Estima-se que em 2040, teremos 642 milhões de diabéticos no mundo. Em 2015, um a cada onze adultos tem diabetes e, a cada seis segundos, uma pessoa morre em consequência da doença. Cerca de 673 bilhões de dólares foram gastos em 2015 para tratar o diabetes ou prevenir suas complicações. O diabetes tipo 1, embora menos comum, também tem sofrido aumento de cerca de 3% ao ano e em 2015 o número de crianças com diabetes tipo 1 ultrapassa 500.000 pela primeira vez. A estimativa de prevalência de adultos com diagnóstico de diabetes no mundo, segundo dados do mesmo IDF, é de 7,2-11,4%. O Brasil é terceiro país com maior número de crianças diabéticas tipo 1 (30.900), perdendo para Estados Unidos e Índia e o quarto com maior número de diabéticos tipo 2 (14,3 milhões), atrás de China, Índia e Estados Unidos (1).

Embora o diabetes tenha historicamente maior prevalência em países de alta renda, a prevalência de diabetes tem aumentado rapidamente em países de baixa a média renda, como demonstrado abaixo, onde 80% das pessoas com diabetes vivem. Um grande estudo analisando 198 países pela renda (alta se \$ 12.616 ou mais per capita) entre 2000 e 2008, mostrou que a prevalência de diabetes cresceu dois pontos percentuais entre 1990 (7,4%) e 2008 (9,4%) com um nível similar de crescimento para países de baixa renda (7,5 para 9,3%). Globalmente, 24,5% da prevalência de diabetes atribuída à idade mostra prevalência idade-específica entre 45 e 55 anos, e 22,4% entre 55 e 65 anos. Esse padrão foi semelhante para países de baixa renda com 24,9% entre 45 e 55 anos (2). Outro estudo, com análises de 4,372 milhões de participantes, em 200 países, mostrou a prevalência entre 1980 e 2014, com aumento de 4,3% (IC 95% 2,4-7) para 9% (IC 95% 7,2-11,1) em homens e de 5 % (2,9-7,9) para 7,9% (6,4-9,7) em mulheres. Os dados deste estudo mostraram que metade dos adultos com diabetes em 2014 viviam em cinco países: China, Índia, EUA, Brasil e Indonésia. Países de baixa e média renda, incluindo a Indonésia, Paquistão, México e Egito, substituíram países europeus, incluindo Alemanha, Ucrânia, Itália e Reino

Unido, e estão na lista dos dez países com maior número de adultos com diabetes (3). O nível de renda pode interferir no tratamento do diabetes e, um estudo realizado em 32 países (5 de baixa renda, 13 de baixa-média, 14 de renda superior) mostrou que os países de renda média-baixa têm menor número médio de medicamentos essenciais. A carga relativa de diabetes também foi associada ao número total de medicamentos essenciais ($b = 0,8403$, p -valor = $0,020$), enquanto a prevalência de diabetes não foi associada ($b = 0,1029$, p -valor = $0,576$) (4).

Os estudos de referência sobre controle glicêmico, Diabetes control and complications trials (DCCT, 1993) e o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS, 1998) mostraram que a obtenção de controle glicêmico intensivo com hemoglobina glicada menor que 7% é capaz de reduzir as complicações. Esses estudos foram continuados e os 10 anos de acompanhamento do UKPDS e o estudo Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), o qual incluiu 90 por cento dos participantes do DCCT, mostraram redução de doença cardiovascular (42% no EDIC) e infarto agudo do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral ou morte por causas cardiovasculares (57% de redução do risco no EDIC e 33% para infarto do miocárdio no UKPDS) (5-8).

Apesar de haver clara recomendação da Sociedade Brasileira de Diabetes e American Diabetes Association para a obtenção de nível de hemoglobina glicada menor que 7%, a situação do controle glicêmico no Brasil é extremamente preocupante: 90% dos diabéticos tipo 1 e 73% dos diabéticos tipo 2 estão fora das metas de controle (9-11). Estudo realizado em São Paulo entre pacientes diabéticos com mais de 60 anos revelou que 37,5% dos pacientes não acham necessário consulta médica para controle do diabetes. Esses dados refletem a grave falta de conhecimento a respeito da gravidade das complicações (12). Apesar da clara redução das complicações relacionadas à doença obtida através do controle glicêmico estrito, no mundo, mais de 60% dos diabéticos não atingem as metas de controle. As causas para o mau controle são alvo de vários estudos e são diversas: adesão a dieta e atividade física, acesso ao especialista, tempo de doença, implementação de monitorização supervisionada do tratamento, desconhecimento a cerca da doença assim como educação a respeito da mesma, baixo índice de automonitorização, obesidade, aderência às medicações, tempo de doença (13).

Para que haja melhorias no tratamento, é necessário identificar onde estão os problemas. Por se tratar de uma doença com complicações gravíssimas, o diabetes bem controlado permite evitar a maioria dos casos de cegueira e doença renal terminal. Dessa forma, a ação sobre o bom controle da doença é fundamental para redução da morbimortalidade e dos altos custos exigidos pelas complicações.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Definição e classificação do diabetes

A primeira referência ao diabetes foi encontrada no papiro Ebers, descoberto pelo alemão Gerg Ebers em 1872, no Egito, conhecido como o primeiro documento a fazer referência a uma doença que se caracterizava por emissão frequente e abundante de urina, sugerindo até alguns tratamentos à base de frutos e plantas. Acredita-se que este documento tenha sido elaborado em torno de 1500 AC. Mas atribui-se a Araeteus, discípulo de Hipócrates (Sec. II d.C.), a denominação de *diabetes* dada à doença. Trata-se de palavra de origem grega e a maioria dos lexicógrafos e dos autores que escrevem sobre *diabetes* dão a esta palavra o significado de sifão, e explica-se pelo fato de que a poliúria, que caracterizava a doença, assemelhava-se “à drenagem de água através de um sifão”. Posteriormente, Cullen, no séc. XVIII (1769), sugeriu o termo mellitus (mel, em latim), diferenciando os tipos de diabetes em diabetes mellitus, caracterizado pela urina abundante com odor e sabor de mel, e diabetes insipidus, com urina também abundante, clara, e não adocicada. Dessa forma, o termo "diabetes", que também significa "fonte" (da urina), chamada de a "urina de mel", isto é, o diabetes mellitus, era uma condição distinta de outras formas de poliúria (14-15).

Com a descoberta da insulina e o conhecimento de que todos os pacientes com diabetes responderam às injeções de insulina, uma única causa, ou seja, a deficiência de insulina, por um tempo, tornou-se a única etiologia definida. Posteriormente com o maior conhecimento a respeito das ações da insulina e da descoberta dos agentes orais para o tratamento do diabetes, a doença ficou classificada entre diabetes insulino dependente e não insulino dependente.

O diagnóstico de diabetes conforme a Sociedade Brasileira de Diabetes e American Diabetes Association pode ser feito, em não-gestantes, pelo encontro de alteração de exames laboratoriais: glicemia em jejum maior ou igual a 126 mg/dl, glicemia 2 horas após 75 gramas de dextrosol maior ou igual a 200 mg/dl, hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5% ou glicemia casual acima de 200 mg/dl com sintomas típicos (poliúria, polidipsia, polifagia, emagrecimento). Este último critério é o único que não exige repetição do exame ou associação com outro (9-10).

A classificação é importante porque relembra pontos importantes a respeito da história natural da doença, sua fisiopatologia, seu tratamento e até de seu prognóstico. Em geral, a classificação se dá entre quatro tipos: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes monogênico, diabetes gestacional e outros tipos (16). A definição de diabetes tipo 1 é praticamente feita de forma clínica, acometendo crianças e adolescentes com auto-anticorpos associados ao diabetes (DAA) e insulino dependentes desde o diagnóstico. No entanto, há casos em que fenótipo clínico é de diabetes tipo 2, mas com características imunogenéticas de diabéticos tipo 1, dessa forma, os pacientes são diagnosticados com diabetes auto-imune latente de adultos (LADA), também chamado diabetes insulino dependente lentamente progressivo (SPIDDM). As diretrizes classificam os diabéticos com DAA, incluindo aqueles com LADA, como diabetes tipo 1 (10). Três classes de biomarcadores (imunológicos, metabólicos e genéticos) caracterizam os diabetes tipo 1: DAA, níveis de peptídeo C, como um indicador dos níveis de secreção de insulina, e HLA. Em resumo, categoriza-se como diabetes tipo 1 o encontro dos seguintes achados: início na infância, dependência clínica de insulina no momento do diagnóstico, presença de DAA em indivíduos com genótipos HLA de alto risco de doença e níveis muito baixos de peptídeo C. No entanto, nenhum fator único é específico para o diabetes tipo 1: os genótipos HLA são sensíveis, mas não marcadores específicos; DAA pode ser encontrada em outras condições, incluindo 1% da população normal, idade e níveis de peptídeo C são variáveis contínuas e iniciar a terapia com insulina é, muitas vezes, decisão do médico (16).

Outra classificação de diabetes, o denominado MODY (maturity onset diabetes in young), diabetes de início em idade adulta, caracteriza-se clinicamente semelhante ao diabetes adulto, porém mais comumente diagnosticado em crianças, responsável por cerca de 5% de todos casos de diabetes na Europa em indivíduos com menos de 40 anos. Pelo menos 13 genes estão implicados em MODY (também conhecido como diabetes monogênico), e os tipos genéticos de MODY têm causas distintas e diferentes características clínicas. Ainda mais infrequentes são outras causas monogênicas de diabetes, como diabetes neonatal e diabetes com surdez de herança materna (10,16).

O diabetes tipo 2 é uma das doenças crônicas mais comuns no mundo, apresenta uma etiologia complexa o que torna impossível sua definição com uma

única característica, que, talvez, possa ser a falta de DAA. De fato, o diabetes tipo 2 abrange amplamente qualquer tipo de diabetes que não seja diabetes tipo 1, MODY ou diabetes secundário. Os principais subtipos de diabetes não são monogênicos, mas poligênicos. Estudos de associação genoma revelaram que cada tipo principal de diabetes tem pelo menos 50 fatores genéticos associados, de modo que a complexidade da susceptibilidade genética confunde os esforços para classificá-lo geneticamente.

Enquanto os polimorfismos genéticos associados ao diabetes tipo 1 relacionam-se com a função dos linfócitos T, não com a função das células beta, no diabetes tipo 2 verifica-se o inverso. Os genes implicados na patogênese do DM2 são vários: PPAR gama, adiponectina, CD36, receptores beta-adrenérgicos, calpaína 10, IRS (insulin receptor substrate), 11 beta-desidrogenase tipo 1, PCR, TNF-alfa. Entretanto, um polimorfismo TCF7L2 (transcription fator 7 like 2 gene) associado à secreção de insulina tem uma forte associação genética com diabetes tipo 2 e com LADA. O TCF7L2 é o maior fator de transcrição da via de sinalização Wnt, conhecida como beta-cat/TCF. Este fator de transcrição bipartite é formado pela beta-catenina livre e um membro da família de fatores de transcrição regulando a diferenciação pré-adipocitária, estado inflamatório, função da célula beta-pancreática, secreção de cortisol e aldosterona. Vários estudos confirmam a associação entre o polimorfismo de um único nucleotídeo SNP (rs7903146) em DM2 e TCF7L2 em populações de diferentes etnias. No diabetes tipo 2 não há evidência de que uma variante de um único gene influencie a doença suficientemente para justificar genotipagem. Não obstante, estão em curso outros estudos para identificar variantes raras que possam contribuir para o risco genético (17).

Quanto mais jovem for uma criança com o genótipo HLADR3-DQ2 / DR4-DQ8, maior será o risco DAA. DAA, especialmente para descarboxilase do ácido glutâmico 65 (GAD65), é usado em grande parte para definir LADA. Múltiplos auto-anticorpos ou títulos altos identificam pacientes com perda mais rápida da capacidade de secreção de insulina, seja em pré-diabetes, diabetes tipo 1 na infância ou LADA. O diabetes tipo 2 não possui um marcador definidor definitivo.

A categoria de risco aumentado para diabetes que culminou com a classificação para pré-diabetes iniciou suas definições com as publicações em 1997

e 2003 pelo Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus que introduziu os termos glicemia em jejum alterada como níveis de glicemia em jejum entre 100 e 125 mg/dl (5,6-6,9 mmol /L) e tolerância a glicose reduzida como glicemia 2 horas após 75 g de glicose anidra entre 140 e 199 mg/dl (7,8-11 mmol/L). A partir deste termo e sua definição de valores, vários estudos prospectivos que usaram HbA1C para prever a progressão para diabetes demonstraram uma associação forte e contínua entre A1C e diabetes subsequente. Em 2010 uma importante revisão sistemática incluindo 44.203 indivíduos de 16 estudos de coorte com intervalo de seguimento médio de 5,6 anos revelou dados importantes de correlação entre os diferentes estratos de níveis HbA1C para a progressão para diabetes. Para valores entre 5,5 e 6% (37 e 42 mmol/mol) a incidência de 5 anos foi de 9 a 25%, entre 6 a 6,5% (42-48 mmol/mol) o risco em 5 anos para desenvolver diabetes entre 25 e 50% e um risco relativo 20 vezes mais elevado comparado com A1C de 5% (31 mmol/mol). Entretanto, é importante lembrar que a Organização Mundial de Saúde (OMS) e muitas outras organizações de diabetes definem o limite de glicemia de jejum alterada a partir de 110 mg/dl (6,1 mmol /L) (18-20).

2.2 Glicotoxicidade e hemoglobina glicada

A chamada glicotoxicidade, que ocorre quando as concentrações de glicose sanguínea estão persistentemente elevadas, justifica-se por três mecanismos diferentes: glicação de proteínas, hiperosmolalidade e aumento dos níveis de sorbitol dentro da célula. A forma mais estabelecida para avaliar esta toxicidade pode ser medida pela hemoglobina glicada, também denominada glicohemoglobina ou hemoglobina glicosilada, HbA1c como abreviação ou, mais recentemente, apenas como A1C, a qual trata-se de uma fração da hemoglobina A. Esta é constituinte predominante da hemoglobina em adultos, constituída por duas cadeias alfa (α) e duas beta (β). Uma outra hemoglobina nos adultos (cerca de 2% da hemoglobina total) é a hemoglobina A₂, na qual as cadeias β são substituídas por cadeias delta (δ). Sendo assim, a composição da hemoglobina A é $\alpha_2 \beta_2$ e da hemoglobina A₂ é $\alpha_2 \delta_2$.

A HbA, como forma principal e nativa da hemoglobina (Hb), tem como principal fração a HbA₀. Na prática, esta corresponde à chamada fração não-glicosilada da

HbA. Por outro lado, a HbA1 total corresponde a formas de HbA carregadas mais negativamente devido à adição de glicose e outros carboidratos. Por cromatografia, pode-se distinguir vários subtipos de como HbA1a1, HbA1a2, HbA1b e HbA1c. Desses todos, a fração HbA1c refere-se à hemoglobina glicada propriamente dita, cujo terminal valina da cadeia beta está ligado à glicose por meio de uma ligação estável e irreversível. No indivíduo normal a fração HbA1c representa aproximadamente 80% da HbA1 total. As outras frações da HbA1 originam-se da ligação de outras moléculas ao aminoácido valina presente na porção N-terminal da cadeia beta da hemoglobina A: A_{1a1} (frutose-1,6-difosfato), A_{1a2} (glicose-6-fosfato) e A_{1b} (ácido pirúvico). Quando o processo de glicação ocorre em outros pontos da cadeia beta ou da cadeia alfa, pode não ser detectado pelos métodos baseados na diferença de carga elétrica, resultando na fração A. Há uma distinção entre glicação e glicosilação: o processo de “glicação” de proteínas envolve uma ligação não enzimática e permanente com açúcares redutores como a glicose, ao contrário do processo de “glicosilação”, que envolve uma ligação enzimática e instável. A hemácia é livremente permeável à molécula de glicose, sendo que a Hb fica, praticamente, exposta às mesmas concentrações da glicose plasmática. A A1C se acumula dentro das hemácias, apresentando, portanto, uma meia vida dependente da delas. O termo glicosilação não deve ser utilizado, pois indica uma reação mediada por um sistema enzimático. Do ponto de vista químico, a formação da A1C baseia-se em um processo de “glicação”, pois a reação é do tipo não-enzimático entre a glicose e a hemoglobina sendo, por isso, o termo correto (21).

A hemoglobina glicada teve seu uso validado por dois grandes estudos que marcaram a história do diabetes, pois incluíram grande número de pacientes diabéticos tipo 1 e tipo 2 para avaliação do impacto do controle glicêmico sobre as complicações crônicas do diabetes *mellitus* (DM): o Diabetes control and complications trial (DCCT) (1993) e o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (1998). Estes estudos comprovaram que a redução dos níveis de hemoglobina glicada reduz as complicações micro e macrovasculares conforme já discutido anteriormente (6-7). Em indivíduos não-diabéticos, a HbA1c representa 1% a 4% da HbA. Para a maioria dos laboratórios, os valores normais de referência vão de 4% a 6% (21).

Um importante estudo publicado em 2008 realizou uma revisão dos valores de

correspondência entre níveis de A1C e respectivos níveis de glicemia, com base nos achados do estudo A1C-Derived Average Glucose Study Group (ADAG) e revisando os valores inicialmente indicados pelo estudo DCCT. Com base nos resultados do estudo ADAG, a American Diabetes Association (ADA), a European Association for the Study of Diabetes (EASD) e a International Diabetes Federation (IDF) lançaram, em junho de 2008, um novo conceito chamado de glicemia média estimada (GME) como uma nova forma de expressão de resultados em mg/dl para substituir a expressão usual de resultados em termos de percentual de A1C atualmente utilizada. A cada nível de HbA1c determina-se um determinado valor médio de glicemia estimada conforme tabela 1 (22).

Tabela 1 – Adaptada de NATTAN DM et al. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes Care* 2008;31:1473–1478

Nível HbA1c %	Estudo DCCT	Estudo ADAG
	Glicemia em mg/dl	Glicemia em mg/dl
4	65	70
5	100	98
6	135	126
6,5	152	140
7	170	154
8	205	182
9	240	211
10	275	239
11	310	267
12	345	295

ADAG: A1c-derived average glucose; DCCT: diabetes control and complications trial; HbA1c: hemoglobina glicada,

De acordo com o Comitê Internacional de Experts da Associação Americana de Diabetes (ADA), as vantagens para utilização da hemoglobina glicada para avaliação do controle glicêmico justifica-se por vários motivos: 1) melhor índice de exposição glicêmica global e risco de complicações a longo prazo 2) menor variabilidade biológica 3) instabilidade pré-analítica substancialmente menor 4) não há necessidade de jejum ou amostras cronometradas 5) menor interferência de doenças aguda ou estresse 6) boa referência para orientar a gestão terapêutica (23).

No entanto, existem situações que há interferência para a medida dos níveis de A1C e, dessa forma, deve-se ter atenção para estas situações. Alguns traços de hemoglobina, como HbS, HbC, HbF e HbE, interferem com alguns métodos de ensaio A1C e ensaios de afinidade que não são afetados por traços de hemoglobina podem

ser usados. De forma semelhante, qualquer condição que altere a renovação dos glóbulos vermelhos, como anemia hemolítica, malária crônica, perda de sangue ou transfusão sanguínea, levará a resultados espúrios de A1C. A idade também interfere nos níveis de A1C podendo ter seus níveis elevados, mas a extensão da mudança e, se ela se relaciona com outros fatores além do metabolismo da glicose e o efeito dos aumentos relacionados à idade no desenvolvimento de complicações, não são suficientemente claros para serem adotados. As disparidades raciais também podem interferir nos valores de A1C, e cada população deve ter um nível preestabelecido. Embora não exista um único ensaio relacionado com a hiperglicemia que possa ser considerado o padrão-ouro, a HbA1c persiste como o principal parâmetro que se relaciona com o risco de complicações microvasculares e macrovasculares (21).

2.3 A situação do controle glicêmico no mundo

O estudo DEAL (Diabetes En America Latina) realizado em 10 países (Argentina, Brasil, Chile, Costa Rica, Equador, Guatemala, México, Peru e Venezuela) foi realizado em 2004 para avaliar o controle glicêmico em pacientes atendidos em serviço privado em 2004, através da avaliação de 3451 questionários preenchidos por médicos. A amostra contou com pacientes com idade entre 18 e 75 anos e revelou controle deficiente: apenas 43,2% apresentavam HbA1c <7 %, 52,4% dos pacientes apresentavam o diagnóstico há menos de 5 anos, 53,6% eram mulheres, apenas 20,2% estavam com IMC normal e 60% dos pacientes tinham história familiar de diabetes. Com relação ao estilo de vida, 58% seguiam uma dieta inadequada e 71,3% levavam uma vida sedentária ou com pouca atividade física. Apenas 13,2% não apresentava outra comorbidade, sendo as mais comuns, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia. O controle glicêmico diminuiu significativamente com o aumento da duração do DM2, sendo que entre os pacientes com menos de 2 anos de doença, quase 60% dos pacientes apresentavam HbA1c < 7% e aqueles com mais de 15 anos apenas 20% ($p < 0.001$). Acompanhamento com especialista foi relatado em 65,5% dos pacientes e 80,6% nunca tiveram uma consulta com um educador em diabetes. Quando questionados sobre o que poderia ser feito para a melhora do controle, 80,7% dos pacientes disseram que seria o enfoque na mudança do estilo de vida e 59,5% acreditavam que o tratamento médico mais agressivo seria o mais

relevante. O viés apresentado pelo estudo relacionou-se ao maior nível econômico e melhor escolaridade da amostra e, dessa forma os resultados poderiam ser piores no serviço público onde é mais difícil o acesso ao especialista e há menor possibilidade de recursos terapêuticos (24).

O estudo CODE-2 (Cost of Diabetes in Europe - Type II), um estudo multicêntrico europeu, realizado na Bélgica, França, Alemanha, Itália, Holanda, Espanha, Suíça e Reino Unido em 2001, avaliou o controle glicêmico de diabetes tipo 2, através de registros de características clínicas de 7000 pacientes durante o período de estudo de 6 meses. O valor médio de HbA1c para toda a população estudada foi de 7,5%, variando de 7% na Suécia a 7,8% no Reino Unido. Apenas 31% dos indivíduos obtiveram bom controle glicêmico (HbA1c menor ou igual a 6,5%). Houve diferença entre a média da hemoglobina glicada entre os diferentes grupos de tratamento, com pior controle entre os pacientes tratados com insulina (média de 8,1%) comparados aos pacientes tratados apenas com dieta e exercício físico (média de 6,7%) e anti-hiperglicemiante oral (média de 7,5%). Estes dados mostram que também no continente europeu há uma alta proporção de pacientes que não são adequadamente controlados (25).

No Canadá, o Canadian Evaluation Study, realizado em unidades de cuidados primários em 2005, com coleta de dados médicos de atenção primária, analisou 2473 registros de pacientes. A média de HbA1C foi de 7,3%, com 49% dos pacientes em mau controle (HbA1C maior ou igual 7%). De forma semelhante a outros estudos, o controle glicêmico era pior com o aumento da duração do diabetes, apesar do aumento da intervenção terapêutica. Os pacientes com DM2 apresentaram outras morbidades (hipertensão 63%, dislipidemia 59%, complicações macrovasculares 28%, complicações microvasculares 38%), com aumento significativo com a duração do diabetes. Para 79% dos pacientes que não estavam no alvo, a intervenção no estilo de vida seria a estratégia ideal para atingir alvos glicêmicos, enquanto que os planos de tratamento mais agressivos seriam a melhor opção para 56% (26).

A análise do controle glicêmico nos Estados Unidos da América realizada através de dados nacionais entre 1999-2000, revisados a partir da Terceira Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (NHANES III, realizada em 1988-1994) e NHANES 1999-2000, incluindo adultos com idade igual ou superior a 20 anos com diabetes previamente nos estudos NHANES III (n = 1265) e NHANES 1999-2000 (n = 441)

revelou dados importantes. Em comparação com a NHANES III, os participantes com diabetes previamente diagnosticado na NHANES 1999-2000 houve redução do uso de insulina (27,6% para 17%) e redução do tratamento farmacológico (24,8% para 18,7%). O bom controle glicêmico (HbA1c nível inferior a 7%), foi de apenas 37% entre os participantes no NHANES 1999-2000 enquanto NHANES III foi de 44,3% sem significância estatística (27).

Ao analisar a situação no continente Africano, um estudo realizado em três hospitais urbanos de Kampala, capital de Uganda, com o desenho de corte transversal, entre outubro de 2014 e julho de 2015, em indivíduos de 18 anos ou mais, incluindo 423 diabéticos, com idade média de 52,2 anos, 39% com escolaridade primária e 86,87% diabéticos tipo 2 e tempo médio de diabetes de 4,5 anos. A mediana da HbA1c foi 9% e apenas 26,48% dos pacientes estavam em bom controle (HbA1c < 7%) (28).

Dessa forma, podemos avaliar que, em diferentes regiões do mundo, o descontrole glicêmico é gritante e medidas precisam ser tomadas para melhorar o controle e, conseqüentemente, reduzir as complicações.

2.4 Opções de tratamento medicamentoso

Em pacientes diabéticos tipo 1, o uso de insulina é fundamental e indispensável. Porém no tratamento do diabetes tipo 2, quando não há resposta com mudanças alimentares e atividade física, o uso de medicamentos orais, em geral, é a primeira opção quando os níveis glicêmicos não estão tão elevados (HbA1c entre 7-9,5%). Em níveis de HbA1c acima de 9,5% ou quando não há controle com o uso de drogas orais, a insulina pode ser adicionada ao tratamento.

No entanto a insulino terapia no diabetes tipo 2 é complexa, conforme mostra estudo realizado em um hospital terciário no Japão para análise dos diabéticos tipo 2 insulinizados por mais de 1 ano, avaliando 757 pacientes, com média de idade de 65,7 anos e HbA1c 7,8%. Após 1 ano de seguimento, em 22 a 29% dos pacientes que iniciaram a insulina, a HbA1c elevou mais do que 0,5%, independente do tipo de insulina e o regime utilizado. Quanto maior a idade [OR 0,76, 95% CI 0,63–0,91] p 0,04 e maior a HbA1c inicial [OR 0,68, 95% CI 0,57–0,80] p <0,001, menor o risco de

elevação. Apenas 20-30% dos pacientes tiveram bom controle (menor que 7%) durante o seguimento. Este estudo mostra que mesmo utilizando a insulina, o agente mais potente para o controle da glicemia, o bom controle glicêmico ainda depende de outros fatores. Em 20-30% dos pacientes foi adicionado medicamento oral no seguimento e 35-70% dos pacientes tiveram suas doses de insulina aumentada (29). O grande temor gerado pelo uso de insulina e o maior risco de hipoglicemia com suas consequências conhecidas e desastrosas sobre o sistema cardiovascular, além da redução da qualidade de vida, revelam a importância de enfatizar as mudanças de estilo de vida, assim como buscar novas opções medicamentosas orais.

Dessa forma, discutir sobre qual terapia oral é a mais adequada para cada paciente individualmente torna-se estratégia fundamental para obter o bom controle (30). A seguir discutiremos sobre as indicações, contra-indicações e o perfil de paciente que poderá ser mais beneficiado com as classes medicamentosas mais utilizadas no Brasil.

1) Biguanida

O medicamento de primeira escolha para o diabetes de acordo com as sociedades brasileira, americana e europeia, representa esta classe. A metformina é derivada da planta Galega officinalis, contém uma substância chamada guanidina com efeitos redutores da glicemia. A metformina ativa a proteína-quinase adenosina monofosfato (AMP-K) no fígado, causando redução da produção hepática de glicose e inibindo a gliconeogênese através de mecanismos enzimáticos complexos. Além disso, melhora a sensibilidade e a ação da insulina através da ativação da expressão dos receptores de insulina e aumentando sua atividade tirosina. Possui meia-vida de cinco horas, distribui-se sistemicamente com maiores níveis em rim, fígado e intestino, sendo a via renal sua principal via de excreção. Sua principal contra-indicação consiste na disfunção renal (Clearance de Creatinina abaixo de 45-30 ml/min). Os principais efeitos colaterais são os gastrointestinais (náuseas, diarreia, empachamento), acidose láctica (menos de 1% dos casos) e redução de absorção de vitamina B12, cujos níveis devem ser monitorados pelo risco de deficiência. Vários estudos mostram a segurança cardiovascular da metformina e seus efeitos benéficos na redução do risco cardiovascular. Ao ativar a AMP-K, presente no endotélio vascular, há aumento da atividade da eNOS (óxido nítrico sintetase) no endotélio. Essa ativação do eixo AMP-

K-eNOS-NO, é uma cascata protetora que pode ser ativada pela metformina e explicaria suas propriedades protetoras miocárdicas, sem considerar a queda da HbA1c, ou seja, seu efeito intrínseco protetor cardiovascular. Outros efeitos como atenuação da constrição transversa da aorta, hipertrofia de ventrículo esquerdo e diminuição das pressões de enchimento, também foram evidenciados (31-35).

2) Incretinomiméticos

O efeito incretínico se refere a resposta secretória de insulina em resposta a ingestão oral ou venosa de glicose: as incretinas são responsáveis pela secreção de 50 a 70% da insulina após ingestão oral de glicose. Estas incretinas são enterohormônios naturalmente produzidos pelas células K e L do intestino, representadas pelo GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) e GLP-1 (glucagon like-peptide 1). Sua meia-vida é curta (inferior a 2 minutos) devido a ação da enzima DPP-4 (dipeptilpeptidase 4) que as inativam. Em diabéticos, os hormônios incretínicos tem seus efeitos reduzidos ou perdidos. Atualmente estão disponíveis duas classes que representam atuam sobre esse efeito: as gliptinas (inibidores de DPP-4) e os análogos de GLP-1.

As gliptinas (ou inibidores da DPP-4) são medicamentos orais que tem efeito na redução da glicemia, com efeito neutro sobre o peso. As representantes são: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina e alogliptina. Um importante benefício dos inibidores da DPP-4 em melhorar a função das células beta entre os pacientes com DM2 foram demonstrados em modelos animais diabéticos com melhora da sobrevivência das células beta, da neogênese das ilhotas, biossíntese da insulina e preservação da massa e função das células beta. Em humanos com DM2, os inibidores da DPP-4 demonstraram melhora da função das células beta tanto em jejum quanto na fase pós-prandial, e esses efeitos benéficos foram sustentados em estudos com duração de até 2 anos. Uma meta-análise recém-publicada envolvendo 52 estudos randomizados e controlados mostrou que há melhora da função da célula beta medida pelo índice HOMA-beta, embora não interfira na resistência insulínica (HOMA-IR) (36). Os análogos de GLP-1 são medicamentos de aplicação subcutânea e se diferem quanto a homologia em relação do GLP-1 endógeno e com isso, diferem suas características farmacocinéticas. Os primeiros análogos de GLP-1 lançados foram o Exenatide, um agonista com 53% de homologia com o GLP-1 endógeno e o

Liraglutide, um análogo de GLP-1 com 97% de homologia. O primeiro tem meia-vida mais curta e, por isso, necessita de aplicação duas vezes ao dia, já o segundo por ter meia-vida mais prolongada permite o uso de dose única diária. As vantagens destes sobre os inibidores do DPP-4 é a perda de peso conseguida (cerca de 2,8 a 3,4 kg). Recentemente no Brasil foi lançado o primeiro análogo de GLP-1 de aplicação semanal, o Dulaglutide. Como efeito de classe, todos os incretinomiméticos tem baixíssimo risco de hipoglicemia quando usados isoladamente, pois seu estímulo a secreção de insulina é glicose-dependente. Os três efeitos colaterais mais frequentes das gliptinas são nasofaringite, infecção do trato respiratório inferior e cefaleia. Pancreatite aguda é efeito raro para ambos, e os análogos de GLP-1 podem causar náuseas e vômitos e foram relatados casos de câncer medular de tireoide em camundongos (30).

Com relação a segurança cardiovascular, o LEADER trial (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results), um estudo multicêntrico, com seguimento de 9340 pacientes diabéticos tipo 2 com alto risco cardiovascular, por 3,8 anos, placebo-controlado apresentou dados relevantes. Com relação aos desfechos primários (morte por causas cardiovasculares, infarto miocárdico e AVC não fatais) foram significativamente menos pacientes no grupo Liraglutide (13%) do que no grupo placebo (14,9%) (RR 0,87; 95% intervalo de confiança [CI], 0,78 a 0,97; $p < 0,001$ para não-inferioridade; $p 0,01$ para superioridade). Menos pacientes morreram por causas cardiovasculares no grupo Liraglutide (4,7%) do que no grupo placebo (6%) (RR 0,78; IC 95%, 0,66 a 0,93; $p 0,007$). A taxa de morte por qualquer causa foi menor no grupo Liraglutide (8,2%) do que no grupo placebo (9,6%) (RR 0,85; IC 95%, 0,74 a 0,97; $p 0,02$). A descontinuação do tratamento teve como causa mais comum os efeitos adversos gastrointestinais (náuseas e vômitos), no entanto a incidência de pancreatite foi menor que no grupo placebo (37).

3) Inibidores de SGLT-2

Representam uma nova classe medicamentosa chamada glicosúricos devido a ação de inibição do co-transportador de sódio e glicose tipo 2 nos túbulos contorcidos proximais. Dessa forma, sua ação anti-hiperglicemiante é independente da ação da insulina o que torna possível seu uso em diabetes tipo 2 de longa duração, onde pode

haver falência pancreática secundária. Os representantes da classe são: canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina. Os efeitos colaterais mais relatados são infecção do trato urinário e infecção genital (principalmente candidíase). Casos de cetoacidose diabética foram descritos especialmente em pacientes diabéticos tipo 1, cujo uso nesta população ainda não há liberação.

Com relação a empagliflozina, um importante estudo foi publicado em 2016 com melhora dos eventos cardiovasculares em diabéticos com alto risco (EMPAREG-outcome). Este estudo contou com 7020 pacientes e 3,1 anos de acompanhamento, placebo-controlado, empagliflozina (doses de 10 e 25 mg). O desfecho primário em análise (morte por causas cardiovasculares, infarto agudo do miocárdio não fatal, acidente vascular não fatal) obteve risco relativo (RR) de 0,86 (IC 95% 0,74–0,99) p 0,04. Quanto aos desfechos secundários, houve menor número de mortes por causas cardiovasculares no grupo controle com risco relativo de 0,62 (IC 95% 0,49–0,77) p < 0.001 (3,7%, vs. 5,9% no grupo placebo), menor hospitalização por insuficiência cardíaca com RR 0,65 (IC 95% 0,50–0,85) p 0,002 (2,7% e 4,1%, respectivamente; 35% redução do risco relativo) e menor número de mortes por qualquer causa com RR 0,68 (95% CI, 0,57–0,82) p <0.001 (5,7% e 8,3%, respectivamente) (38). Atualmente, não se sabe se o benefício observado no EMPA-REG outcome são específicos da empagliflozina ou se são um efeito de classe dos inibidores de SGLT2. Os ensaios de resultados cardiovasculares de longo prazo com outros inibidores de SGLT2 estão atualmente em andamento (39).

Para segurança cardiovascular da Canagliflozina, foi publicado em junho de 2017 o estudo CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study com análise de 9734 nos dois braços do estudo (CANVAS e CANVAS-R) com seguimento de 126 e 108 semanas, em diabéticos tipo 2, mínimo 10 anos de doença, houve menor taxa de desfecho primário (evento cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou AVC não fatal) com a canagliflozina do que com o placebo (ocorrendo em 26,9 versus 31,5 participantes por 1000 pacientes-ano, risco relativo 0,86 (95% IC 0,75-0,97; p <0.001 para não-inferioridade e p 0,02 para superioridade). Os desfechos secundários como a morte por qualquer causa (RR 0,87; IC 95% 0,74-1,01) e morte por causas cardiovasculares (RR 0,87; IC 95% 0,72-1,06), não foram significativas. A regressão da albuminúria também ocorreu mais frequentemente entre aqueles que receberam

canagliflozina do que entre aqueles que receberam placebo (293,4 vs 187,5 participantes com regressão por 1000 pacientes-ano, risco relativo 1,70 (IC 95% 1,51-1,91) (40).

Outros eventos adversos permanecem únicos para drogas individuais. Por exemplo, para a canagliflozina, um risco aumentado de amputações da perna e do pé (principalmente afetando os dedos dos pés) foi observado no estudo CANVAS, resultando em um alerta de segurança da Federal Drug and Administration (40). Além disso, o uso de dapagliflozina não é recomendado em pacientes com taxa de filtração glomerular estimada (TFG) <60 mL/min/1,73 m², enquanto que a canagliflozina e a empagliflozina não devem ser iniciadas ou devem ser diminuídas se a TFG diminui persistentemente para <45 mL/min /1,73 m² (38).

4) Sulfonilureias

São agentes anti-hiperglicemiantes estabelecidos como tratamento de segunda linha para associação a metformina, com ação sobre a secreção de insulina pela células beta-pancreáticas ligando-se ao receptor de sulfonilureia 1, que faz parte do canal de potássio trifosfato-sensível de adenosina Kir6.2. Como monoterapia, as sulfonilureias são fármacos eficazes para a redução da glicose, levando a reduções na glicemia de jejum em 36-72 mg/dl e HbA1c em 1%-2%. Dessa forma, são agentes preferidos para início da doença, quando a função de célula beta-pancreática está preservada. Os agentes de primeira geração (tolbutamida, clorpropamida) não são mais comumente usados devido a maior meia-vida e alto risco de hipoglicemia. Os agentes de segunda geração (glibenclamida, glimepirida, gliburida, gliclazida, glipizida) são amplamente utilizados, pois tem uma boa ação em redução da glicemia (1-2% da HbA1c), no entanto podem causar ganho de peso e reação de hipersensibilidade (41).

Entretanto, sabe-se que os agentes de segunda geração apresentam diferenças com relação a segurança cardiovascular. Estudo realizado por Jorgensen et.al. avaliando os desfechos em pacientes com infarto agudo do miocárdio não tratados com terapêutica percutânea em portadores de DM, avaliados de 1997-2006 totalizando 9876 pacientes com média de idade de 72,3 anos, comparando um grupo tratado com apenas com metformina e outro tratado com sulfonilureias (glibenclamida,

glimiperida, glipizida e tolbutamida) mostrou um aumento no risco na mortalidade por causas cardiovasculares RR de 1,31 (1,17-1,46), 1,19 (1,06-1,32), 1,25 (1,11-1,42), e 1,18 (1,03-1,34), respectivamente, comparado com a metformina. Gliclazida foi a única sulfonilureia que consistentemente não aumentou o risco de eventos cardiovasculares (RR 1,03 95% IC: 0,88-1,22) (42).

5) Tiazolidinedionas (glitazonas)

Os representantes dessa classe são pioglitazona e rosiglitazona. Seu mecanismo de ação é a diminuição da resistência periférica da insulina nos tecidos, ativando o receptor ativador proliferador de peroxissomo gama, o qual controla a homeostase energética. Esses genes irão sensibilizar a ação da insulina em tecidos periféricos, principalmente em músculo esquelético e tecido adiposo, e em menor grau no fígado, por meio da expressão do transportador tipo 4 da glicose GLUT4, adiponectina, resistina, fator de necrose tumoral, entre outros. O receptor PPAR quando inativado, tanto in vitro como in vivo, resulta em resistência à insulina. Ratos com deficiência do receptor, desenvolveram hiperlipidemia, hiperglicemia e hiperinsulinemia. Alguns efeitos protetores vasculares também podem ser visualizados pois as glitazonas também ativam a cascata AMPK/eNOS, previamente citada na metformina, reduzindo assim o estresse oxidativo. Entretanto, alguns efeitos colaterais dependentes da ativação do receptor, ou talvez intrínsecos a droga, como retenção de fluidos, ganho de peso, insuficiência cardíaca congestiva, hepatotoxicidade e fratura óssea, são observados. Com relação às fraturas, pode ser explicado por expressão da PPAR no estroma da célula óssea, o que altera o turnover e diferenciação de osteoclastos, com menor diferenciação em osteoblastos, implicando em alteração mesenquimal e diminuição da formação óssea. A pioglitazona tem sido suspeita de estar associada ao câncer de bexiga, esses casos estão alertando quanto à possível suspensão deste medicamento, embora estudos caso-controles, realizados em países europeus não tenham evidenciado aumento na ocorrência de câncer (30).

O estudo RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes*) confirmou um risco aumentado de insuficiência cardíaca (RR 2,10; IC 95% 1,35-3,27), enquanto os dados sobre o risco de infarto do

miocárdio permaneceram não conclusivos (RR 1,14 IC 95%, 0,80-1,63). O estudo prospectivo de avaliação clínica de pioglitazona para eventos macrovasculares (PROactive), avaliou 5238 pacientes com DM2 de alto risco, seguidos por 34,5 meses, mostrou que o medicamento não era efetivo na redução desfecho primário (IAM não fatal, acidente vascular cerebral e amputação dos membros) com RR 0,90 (IC 95% 0,80-1,02; p 0,09), enquanto que reduziu significativamente o desfecho secundário (mortalidade por todas as causas, IAM não fatal e AVC) com RR 0,84 (IC 95% 0,72-0,98; p 0,02). No entanto, a pioglitazona aumentou significativamente a internação por insuficiência cardíaca (6% vs 4%), mas não a mortalidade relacionada à mesma. Dessa, o uso das glitazonas quanto à segurança cardiovascular têm sido controverso, pois apesar dos grandes benefícios além do controle glicêmico citados anteriormente, a ativação de outros padrões diferentes de (PPAR γ) ainda não conhecidos, pode aumentar o risco cardiovascular, necessitando de maior cautela e acompanhamento dessa medicação. Necessita-se de mais estudos para se conhecer os diferentes subtipos de (PPAR γ) para prever os efeitos cardiovasculares desejados, inclusive em usos em outras doenças como câncer, síndrome metabólica, hipertensão e obesidade (43-44).

Duas importantes considerações devem ser feitas a respeito das classes: potência de redução da HbA1c entre as diferentes classes medicamentosas e o efeito sobre o peso corporal. As últimas evidências não mostraram diferença entre a metformina e as sulfonilureias quanto a redução de HbA1c. Também não houve diferença entre metformina e tiazolidinedionas (ou entre tiazolidinedionas e sulfonilureias) na redução dos níveis de HbA1c. A metformina reduz os níveis de HbA1c em maior grau do que os inibidores da DPP-4 assim como as sulfonilureias em relação aos inibidores da DPP-4. Até o momento não há evidências robustas entre os inibidores SGLT-2 e metformina. No que se refere ao peso a metformina reduz o peso mais do que as tiazolidinedionas (diferença média entre grupos combinada, 2,6 kg) ou sulfonilureias (diferença combinada entre grupos, 2,7 kg). Há também superioridade da metformina com relação aos inibidores de DPP-4 para redução de peso (diferença média entre grupos combinada 1,3 kg). Os inibidores de SGLT-2 reduzem o peso mais do que a metformina (intervalo de diferenças entre grupos 1,3 a 1,4 kg) ou inibidores de DPP-4 (diferença entre grupos 2,5 a 2,7 kg) e os inibidores de DPP-4 reduzem

mais peso do que as tiazolidinedionas (intervalo de diferenças entre grupos 2,3 a 2,5 kg). As sulfonilureias causam menor ganho de peso do que as tiazolidinedionas (diferença média entre grupos combinada, 1,2 kg) e os inibidores de DPP-4 são mais favorecidos sobre sulfonilureias (intervalo entre diferenças entre grupos 0,7 a 1,8 kg) (45).

Conhecer as diferentes classes e saber aplicar suas indicações, respeitando as contra-indicações, em cada paciente individual, é um desafio no dia-a-dia do consultório médico. Para evitar a inércia clínica é importante lembrar que as complicações relacionadas ao diabetes são muito mais onerosas do que a tarefa árdua de obter o bom controle. Além disso, não podemos nos ater apenas no pensamento glucocêntrico, uma vez que a principal causa de mortalidade entre diabéticos persiste sendo a doença cardiovascular, o que torna imprescindível conhecer sobre a segurança cardiovascular de cada grupo de medicamentos.

Um estudo de revisão realizado para avaliar o impacto econômico do tratamento do diabetes tipo 2 na Europa revelou que os pacientes com complicações incorrem em custos até 250% maiores do que os pacientes sem complicações. Comparando o custo da terapia medicamentosa antihiperlipidêmica, este é consideravelmente menor em comparação com o custo do tratamento das complicações do diabetes (18% vs 40-60%, respectivamente, do custo total). Além disso, os custos com os eventos adversos relacionados ao tratamento, como hipoglicemia e ganho de peso, podem estar associados a custos de saúde significativos e redução da qualidade de vida. Grande parte dos custos estão relacionados com internações hospitalares mais frequentes e mais prolongadas. Dessa forma, a busca do controle ideal envolve esforços dos programas de saúde em oferecer tratamento com mais opções medicamentosas, o qual, embora inicialmente possa ser mais oneroso, a longo prazo é capaz de reduzir as complicações e seus custos (46).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos gerais

Apesar do aumento vertiginoso do diabetes, há poucos estudos epidemiológicos que permitem dimensionar o controle da doença em Minas Gerais e no Brasil. O objetivo deste estudo é descrever e analisar a situação do controle do diabetes no noroeste de Minas Gerais utilizando variáveis demográficas, sociais, condições de controle da doença e estilo de vida. A partir destes dados, podemos identificar as variáveis associadas ao mau controle.

3.2 Objetivos específicos

- Levantar e analisar os prontuários de pacientes diabéticos atendidos em serviço de Endocrinologia público e privado em João Pinheiro e Paracatu – MG e classificá-los em diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, pré-diabéticos e LADA.
- Descrever características demográficas, clínicas e bioquímicas de portadores de diabetes (tipo 1, 2, pré-diabetes e LADA) residentes nas cidades do noroeste de Minas Gerais.
- Descrever o perfil epidemiológico dos diabéticos da região estudada em relação a idade, escolaridade e estado civil.
- Descrever características clínicas dos portadores de diabetes em relação a índice de massa corporal, prática de atividade física, tempo de doença, classe de anti-hiperglicemiantes utilizada, uso de insulina, frequência de auto-monitorização glicêmica, presença de comorbidades, pesquisa de complicações microvasculares, acompanhamento nutricional e endocrinológico.
- Descrever as classes de anti-hiperglicemiantes orais usadas nesta população e a frequência de uso de cada uma.
- Descrever características bioquímicas de portadores de diabetes em relação a glicemia em jejum, glicemia pós-prandial, hemoglobina glicada, perfil lipídico e proteinúria de 24 horas.

- Estabelecer para cada tipo de diabetes a mediana dos valores de glicemia em jejum, glicemia pós-prandial, hemoglobina glicada, perfil lipídico e proteinúria de 24 horas.
- Estratificar os níveis de hemoglobina glicada a cada dois pontos percentuais para cada tipo de diabetes.
- Estratificar a população estudada entre grupos de bom controle (hemoglobina glicada inferior a 7%) e mau controle (hemoglobina glicada superior a 7%) para análise dos fatores associados ao bom controle.
- Analisar características clínicas e laboratoriais de portadores de diabetes de acordo com os níveis de hemoglobina glicada através de medidas de estimativa de risco (odds ratio).
- Analisar a frequência de pesquisa de complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia).
- Estabelecer a correlação entre os valores de glicemia em jejum, glicemia pós-prandial e hemoglobina glicada entre os pacientes diabéticos tipo 1 e diabéticos tipo 2.
- Confrontar os dados obtidos com estudos nacionais e internacionais para correlacionar os resultados encontrados.
- Avenir possíveis melhorias no controle da população com diabetes na região estudada.

4 MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal com base em dados primários coletados após a revisão de prontuários médicos. Os dados foram organizados em um questionário estruturado para a coleta de características sócio-demográficas (idade, sexo, escolaridade, estado civil e cidade), variáveis sobre a doença (ocasião e tempo de diagnóstico, uso de insulina e anti-hiperglicemiante, glicosímetro e automonitorização glicêmica), estilo de vida (alcooolismo, tabagismo, atividade física), parâmetros clínicos/ laboratoriais (glicemia de jejum e pós-prandial, hemoglobina glicada, perfil lipídico e proteinúria de 24 horas, índice de massa corporal) e acompanhamento multiprofissional (consultas nutricionais e endocrinológicas). A amostragem foi realizada de forma não-aleatória, como amostra de conveniência, em ambulatórios atendidos por especialista em endocrinologia nas cidades de Paracatu-MG, cidade com maior número de habitantes (91.724) no noroeste de Minas Gerais e João Pinheiro-MG, terceira cidade com maior número de habitantes (48.472), segundo o censo do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) de 2010 e com um produto interno bruto de US \$ 7234 per capita em média de ambas as cidades (47). Todos os pacientes diabéticos de qualquer faixa etária residentes na região do estudo foram incluídos e os pacientes que não apresentaram hemoglobina glicada em pelo menos uma medida nos doze meses anteriores à coleta de dados (junho a dezembro de 2016) e mulheres grávidas foram excluídos. O critério diagnóstico para diabetes e pré-diabetes foram seguidos de acordo com as recomendações da ADA ou pacientes já em tratamento adequado para a doença. Para LADA consideramos os seguintes critérios diagnósticos: idade entre 25 e 65 anos; ausência de cetoacidose ou hiperglicemia sintomática no diagnóstico ou imediatamente após, sem necessidade de insulina por 6 a 12 meses; e presença de auto-anticorpos (especialmente GADA) (48).

Os dados dos testes laboratoriais foram obtidos através do último exame descrito no prontuário, de acordo com o pedido habitual feito pelo clínico ou especialista seguindo as recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes e Associação Americana de Diabetes. A glicemia em jejum e pós-prandial foi determinada pelo método enzimático-colorimétrico e para a hemoglobina glicada os métodos foram: Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC), Imunoturbidimetria, afinidade de Boronato e Cromatografia de troca iônica, todos

métodos de acordo com o método padronizado pela "National Glycohemoglobin Standardization Program" (NGSP). O perfil lipídico foi medido utilizando Enzymatic-Colorimetric (Trinder). Estes métodos estavam descritos nos prontuários quando feita a coleta dos dados. O rastreamento para Doença Renal do Diabetes foi considerado como realizado se houvesse registro no prontuário do exame de proteinúria de 24 horas (método colorimétrico).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro Educacional Hyarte - Faculdade Atenas - Paracatu, Minas Gerais (Anexo 1).

4.1 Análise estatística

A base de dados foi construída a partir dos questionários identificados apenas por data de nascimento, sendo a idade calculada com base na data dos exames laboratoriais utilizando o programa Excel (Microsoft Office versão 2013) para a construção das tabelas de distribuição de frequência para a descrição das variáveis. O ponto de corte para estabelecer o bom controle de diabetes foi hemoglobina glicada inferior a 7% conforme definido pelo ADA. Os pacientes foram classificados em duas categorias: bom controle (hemoglobina glicada inferior a 7%) e mau controle (hemoglobina glicada superior a 7%). Para cada variável, tabelas de contingência foram criadas de acordo com o bom e mau controle. Os testes de Fisher e qui-quadrado foram utilizados para avaliar as diferenças entre as categorias e as diferentes variáveis em análise (cálculo de estimativa de risco – odds ratio e intervalo de confiança) com significância estatística de 5% para cada variável. Para o cálculo das variáveis quantitativas, após submeter os valores de glicemia de jejum e pós-prandial, hemoglobina glicada, colesterol total e frações, triglicérides e proteinúria de 24 horas aos testes de normalidade (Shapiro-Wilk, D'Agostino e Pearson e Kolmogorov-Smirnov), os dados foram considerados de distribuição não gaussiana e, dessa forma, a mediana foi utilizada como medida de tendência central. Correlações entre as variáveis bioquímicas (glicemia de jejum e pós-prandial, HbA1c) foram realizadas utilizando a correlação de Spearman. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa estatístico GraphPad Prism (versão 6.0).

5 RESULTADOS

Foram analisados dados dos prontuários de 688 pacientes, com mediana de idade de 55,1 anos, 72% atendidos pelo serviço público, 67% do sexo feminino, 61% casados e 63,3% com 8 anos de escolaridade ou menos, 90% residentes nas cidades de João Pinheiro-MG e Paracatu-MG, conforme dados demonstrados na Tabela 1.

Tabela 1 – Características demográficas gerais dos pacientes com DM incluídos no estudo.

Variáveis demográficas	N	%
Idade (anos)		
0-19	31	4,5
20-39	59	8,6
40-59	320	46,5
60-79	257	37,4
80-100	21	3
Sexo		
Feminino	461	67
Masculino	227	33
Estado Civil		
Casado (a)	423	61
Solteiro (a)	132	19
União estável	17	2
Viúvo (a)	95	14
Não-informado	21	3
Escolaridade		
Analfabeto	54	7,8
Fundamental incompleto (inferior a 4 anos)	206	30
Fundamental completo (4- 8 anos)	175	25,5
Médio incompleto (8-11 anos)	41	6
Médio completo (8-12 anos)	86	12,5
Superior incompleto (mais de 12 anos)	13	1,9
Não-informado	113	16,4
Cidade de procedência		
Bonfinópolis	22	3
Brasilândia	22	3
Buritiz	4	1
Chapada Gaúcha	7	1
Guarda-Mor	4	1
João Pinheiro	325	47
Paracatu	298	43
Três Marias	1	0
Unai	5	1
Contexto de atendimento		
Público	493	72
Privado	95	14
Saúde Suplementar	100	14

Entre os tipos de diabetes, a amostra incluiu 602 diabéticos tipo 2 (87,5%) e 54 pacientes com diabetes tipo 1 (7,9%), 6 (0,9%) pacientes com diagnóstico de LADA e 26 (3,7%) com diagnóstico de pré-diabetes. A maioria (67%) dos pacientes teve o diagnóstico de diabetes feito por um exame de rotina e 29% apresentaram sintomas

típicos (poliúria, polidipsia e emagrecimento) quando receberam o diagnóstico. Quanto ao peso, os dados mostram a maior proporção de obesidade entre os diabéticos, uma vez que 33% dos pacientes estavam na faixa de sobrepeso (IMC 25 a 29,9 kg/m²), 23% apresentavam obesidade grau I (IMC 30 a 34,9 kg/m²) e 11% obesidade grau II (IMC 35 a 39,9 kg/m²) e 6,3% em obesidade grau III (IMC > 39,9 kg/m²), ou seja, apenas 21,7% apresentavam-se eutróficos (IMC 18,5-24,9 Kg/m²). Praticamente metade dos pacientes possuíam o glicosímetro para a automonitorização, conforme Tabela 2.

Tabela 2 – Características clínicas gerais da amostra

Tipo de diabetes	N	%
Diabetes tipo 1	54	7,9%
Diabetes tipo 2	602	87,5%
Pré-diabetes	26	3,7%
LADA	6	0,9%
Contexto do diagnóstico		
Sintomas típicos	202	29%
Exame de rotina	463	67%
Gestação	6	1%
Pré-operatório	1	0%
Pancreatite	1	0%
Infecção	9	1,3%
Acidente vascular cerebral	2	0,4%
Hipertensão arterial sistêmica	1	0,1%
Cetoacidose diabética	1	0,1%
Não-informado	2	0,1%
IMC		
<18,5	4	0,7%
18,5 -24,9	149	21,7%
25 – 29,9	227	33%
30 – 34,9	158	23%
35 – 39,9	77	11%
Maior que 40	35	5%
Maior que 50	9	1,3%
Não-informado	29	4,3%
Glicosímetro		
Sim	338	49%
Não	350	51%

A Tabela 3 mostra a mediana de idade e sexo por tipo de diabetes, assim como hábitos de vida.

Tabela 3 – Características clínicas dos participantes do estudo por tipo de diabetes.

Tipo de diabetes	Diabetes tipo 1	Diabetes tipo 2	Pré-Diabetes	LADA
Idade - mediana	18	58	55	34
Sexo				
Masculino	24 (44%)	192 (32%)	1 (4%)	3 (50%)
Feminino	30 (56%)	410 (68%)	25 (96%)	3 (50%)
Índice de massa corporal (kg/m²)				
<18,5	3 (6%)	1 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
18,5-24,9	39 (72%)	103 (17%)	1 (3,9%)	6 (100%)
25-29,9	8 (15%)	212 (35%)	7 (27%)	0 (0%)
30-34,9	4 (7%)	146 (24%)	8 (31%)	0 (0%)
35-39,9	0 (0%)	71 (12%)	6 (23%)	0 (0%)
> 40	0 (0%)	33 (5%)	2 (7,5%)	0 (0%)
> 50	0 (0%)	8 (1%)	1 (3,8%)	0 (0%)
Não-informado	0 (0%)	28 (5%)	1 (3,8%)	0 (0%)
Tempo de diagnóstico				
< 3 anos	19 (35%)	245 (41%)	26 (100%)	3 (50%)
3-4,9 anos	5 (9%)	72 (12%)		2 (33%)
5-9,9 anos	9 (17%)	115 (19%)		1 (17%)
10-19,9 anos	14 (26%)	127 (21%)		
>20 anos	7 (13%)	43 (7%)		
Atividade física minutos/semana				
Nenhuma	27 (50%)	402 (67%)	16 (62%)	2 (33%)
< 50 minutos	5 (9%)	30 (5%)	1 (4%)	1 (17%)
50-150 minutos	15 (28%)	108 (18%)	8(31%)	2(33%)
>150 minutos	7 (13%)	62 (10%)	1 (4%)	1 (17%)
Glicosímetro				
Sim	53 (98%)	279 (45%)	1 (4%)	5 (83%)
Não	1 (2%)	313 (53%)	21 (80%)	1 (17%)
Não-informado	0 (0%)	10 (2%)	4 (16%)	0 (0%)
Adoçante				
Sim	45 (83%)	357 (59%)	11 (42%)	3 (50%)
Não	8 (15%)	233 (39%)	14 (54%)	3 (50%)

Não-informado	1 (2%)	12 (2%)	1 (4%)	0 (0%)
Alcoolismo				
Nunca	38 (70%)	319 (53%)	18 (69%)	3 (50%)
2 vezes por mês	9 (17%)	88 (14.6%)	5 (19%)	1 (17%)
1 a 3 vezes por semana	3 (6%)	57 (9.5%)	0 (0%)	1 (17%)
4-7 vezes por semana	0 (0%)	9 (1.5%)	0 (0%)	1 (17%)
Ex-etilista	4 (7%)	113 (18.7%)	3(12%)	0 (0%)
Não-informado	0 (0%)	16 (2.70)	0 (0%)	0 (0%)
Tabagismo				
Nunca	44 (81%)	360 (60%)	15 (58%)	5 (83%)
< 5 anos/maço	6 (11%)	4 (1%)	1 (4%)	0 (0%)
5-10 anos/maço	1 (2%)	4 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
>10 anos/maço	1 (2%)	38 (6%)	0 (0%)	0 (0%)
Ex-tabagista	1 (2%)	181 (30%)	0 (0%)	1 (17%)
Não-informado	1 (2%)	15 (2%)	10 (38%)	0 (0%)
Comorbidades				
HAS	4 (7.40%)	429 (71%)	14 (54%)	1 (17%)
Doença Cardiovascular	1 (2%)	63 (10%)	1 (3,8%)	0 (0%)
Hipotireoidismo	4 (7.40%)	45 (7.47%)	1 (3,8%)	1 (17%)
Câncer	0 (0%)	8 (1%)	3(12%)	0 (0%)

Houve diferença entre os sexos (67% mulheres e 33% homens) na amostra total, justificada pela maior proporção de mulheres no grupo de pacientes com diabetes tipo 2 e pré-diabetes (68% e 96%, respectivamente). Entretanto, nos grupos tipo 1 e LADA, não houve diferença entre os sexos (56% e 50%, respectivamente). A maior proporção de sobrepeso e obesidade foi encontrada em pacientes diabéticos tipo 2 (35% com sobrepeso e 42% obesos) e pré-diabetes (27% sobrepeso e 65,3% obesidade) em relação à diabetes tipo 1 (15% sobrepeso e 7% obesidade) e as pacientes LADA (todos eutróficos). Analisando o tempo de diabetes, entre os todos os tipos, 35-50% apresentava a doença por menos de 3 anos. Com relação aos hábitos de vida, encontramos um baixo consumo de álcool e tabaco, uma vez que os dados mostraram que 50-70% da amostra nunca fumaram ou beberam.

O uso de adoçantes foi maior entre os diabéticos tipo 1 (83%) do que entre os

diabéticos tipo 2 (59%), pré-diabéticos (52%) e LADA (50%). Quanto à atividade física, sedentarismo foi observado na metade da amostra dos pacientes em todos os tipos e apenas 10-17% praticam regularmente 150 minutos ou mais por semana (Tabela 4).

A comorbidade mais comum apresentada pela amostra foi a hipertensão arterial, presente em 71% dos pacientes diabéticos tipo 2 e 54% dos pré-diabéticos. Doença cardiovascular manifesta (infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral) estava presente em 10% dos pacientes diabéticos tipo 2. Com relação ao hipotireoidismo, a mesma proporção foi encontrada em pacientes diabéticos tipo 2 e tipo 1 (7.4%).

Tabela 4 – Variáveis relacionadas ao tratamento entre os pacientes com DM incluídos no estudo.

Variável	Diabetes tipo 1	Diabetes tipo 2	Pré-Diabetes	LADA
Uso de insulina				
Sim	53 (98%)	232 (34%)	0 (0%)	5 (84%)
Não	1 (2%)	370 (66%)	0 (0%)	1 (17%)
Tempo de tratamento com insulina				
Meses-3 anos	18 (34%)	128 (55%)	0 (0%)	2 (40%)
3-5 anos	5 (9%)	27 (12%)	0 (0%)	2 (40%)
5-10 anos	9 (17%)	31 (13%)	0 (0%)	1 (20%)
10-20 anos	14 (26%)	32 (14%)	0 (0%)	0 (0%)
20-30 anos	7 (13%)	12 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
30-40 anos	0 (0%)	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Uso de metformina				
Sim	4 (7%)	424 (70.4%)	18 (69.2%)	5 (83%)
Não	50 (93%)	178 (29.6%)	8 (30.8%)	1 (17%)
Uso de anti-hiperglicemiantes orais				
Nenhum	50 (93%)	86 (15%)	8 (30.8%)	5 (83%)
Metformina	4 (7%)	286 (46.5%)	18 (69.2%)	1 (17%)
Inibidores de DPP4	0 (0%)	8 (1%)	0 (0%)	0 (0%)

Metformina + Pioglitazona	0 (0%)	3 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Metformina + Sulfonilureia	0 (0%)	159 (26,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Metformina+ Sulfonilureias + Inibidores de DPP4	0 (0%)	14 (2,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Sulfonilureias	0 (0%)	15 (2.4%)	0 (0%)	0 (0%)
Metformina + Inibidores de DPP4	0 (0%)	22 (3.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Metformina + inibidores de SLGT2	0 (0%)	1 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Metformina + Sulfonilureias + inibidores de SLGT2	0 (0%)	2 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Metformina + Sulfonilureia + análogos de GLP1	0 (0%)	1 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Metformina + inibidores de DPP4 +inibidores de SLGT2	0 (0%)	1 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Metformina + análogos de GLP1	0 (0%)	2 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Frequência de auto-monitorização glicêmica				
<3 vezes /semana	5 (9%)	99 (35%)	0 (0%)	1 (17%)
3-6 vezes/ semana	9 (17%)	67 (24%)	1 (100%)	0 (0%)
6-9 vezes/ semana	5 (9%)	44 (16%)	0 (0%)	0 (0%)
>10vezes/ semana	34 (64%)	69 (25%)	0 (0%)	5 (83%)
Acesso a fitas de glicemia capilar				
<50 unidades/mês (publico)	0 (0%)	25 (9%)	0 (0%)	0 (0%)
50-90 unidades/mês (publico)	9 (17%)	152 (54%)	0 (0%)	1 (17%)
>90 unidades/mês (publico)	31 (58%)	7 (3%)	0 (0%)	3 (50%)
Privado	6 (11%)	37 (13%)	1 (100%)	1 (17%)
Nenhum	7 (13%)	58 (21%)	0 (0%)	0 (0%)

Consultas com nutrição

Nunca	12 (22%)	277 (46%)	15 (58%)	1 (16,5%)
1-2 vezes ao ano	38 (70%)	303 (50%)	9 (35%)	4 (67%)
3-5 vezes ao ano	4 (7%)	16 (3%)	1 (4%)	1 (16,5%)
Mensalmente	0 (0%)	6 (1%)	1 (4%)	0 (0%)

Consultas com endocrinologista

Nunca	0 (0%)	5 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
1-2 vezes ao ano	30 (56%)	482 (80%)	21 (81%)	5 (83%)
3-5 vezes ao ano	22 (41%)	103 (17%)	5 (19%)	1 (17%)
Mensalmente	2 (4%)	13 (2%)	0 (0%)	0 (0%)

DPP4: dipeptidil peptidase 4; GLP1: peptídeo 1 semelhante ao glucagon; SGLT2: transportador 2 de sódio e glicose.

Sobre o tratamento, a amostra mostrou que 98% dos diabéticos tipo 1 e 34% dos diabéticos tipo 2 estavam recebendo insulina no momento da coleta de dados. Entre os medicamentos anti-hiperglicemiantes, a metformina foi a mais utilizada (70% nos diabéticos tipo 2 e pré-diabéticos). A segunda classe mais comumente utilizada de agentes anti-hiperglicemiantes foram as sulfonilureias (31,8% isoladas ou associadas à metformina). Quanto aos insumos para o tratamento da diabetes, 98% e 47% dos diabéticos tipo 1 e 2, respectivamente, têm um glicosímetro, mas apenas uma minoria de diabéticos tipo 2 realizam a glicemia capilar regularmente (25%), já entre os diabéticos tipo 1, 35% realizam a glicemia capilar menos de 3 vezes por semana (apenas se sintomas), 24% realizam entre 3- 6 vezes por semana (em jejum), 16% entre 6-9 vezes por semana (jejum e principal refeição) e 25% mais de 10 vezes por semana (jejum e pré-prandial).

Com relação a consultas com profissionais especializados, 22% dos diabéticos tipo 1, 46% dos diabéticos tipo 2, 58% dos pré-diabéticos e 16,5% dos pacientes com LADA nunca foram a consulta com nutrição. Consultas com endocrinologista foi visto que 56% dos diabéticos tipo 1, 80% dos diabéticos tipo 2 e pré-diabéticos e 83% dos pacientes com LADA consultam uma a duas vezes ao ano.

A tabela 5 demonstra os parâmetros bioquímicos por tipo de diabetes com mediana de glicemia em jejum e pós-prandial, HbA1c superior entre os DM1, níveis

de triglicérides menores entre os DM2 e proteinúria de 24 horas revelando níveis de microalbuminúria entre os tipos conforme mediana.

Tabela 5 - Variáveis bioquímicas por tipo de diabetes entre os pacientes com DM incluídos no estudo.

Variável	DM1	DM2	Pré- diabetes	LADA
Glicemia em jejum (mg/dL)	145	132,5	100	102
Glicemia pós-prandial (mg/dL)	199	161	110,5	142
HbA1c (%)	8,7	7,7	6,1	7,7
Colesterol total (mg/dL)	170	167	179,5	171
LDL-colesterol (mg/dL)	95	94	95,5	95
HDL-colesterol (mg/dL)	46	57	49,5	44
Triglicérides (mg/dL)	140	76	139,5	127
Proteinúria em urina 24 h (mg/24h)	109	100,5	78	125

* variáveis apresentadas como mediana.

HbA1c: hemoglobina glicada; HDL: lipoproteína da alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade.

Sobre o principal parâmetro de controle do tratamento, a hemoglobina glicada apresentou dados alarmantes para controle glicêmico: 46% dos diabéticos tipo 1, 33% do tipo 2 e 32% dos LADA estão com valores entre 7-9%; 20%, 17% e 33%, respectivamente, apresentaram valores entre 9-11% e 18% e 11% dos tipos 1 e 2 apresentaram valores acima de 11%. Portanto, apenas 14,81% dos diabéticos tipo 1 apresentaram bom controle, 35,58% dos diabéticos tipo 2 e 33,3% dos LADA, conforme mostra Figura 2. Entre os pacientes diabéticos tipo 2, houve diferença entre a mediana da HbA1c entre os pacientes em uso de insulina (8,7%) e os pacientes não-insulinizados (7%) p 0.001 conforme figura 3.

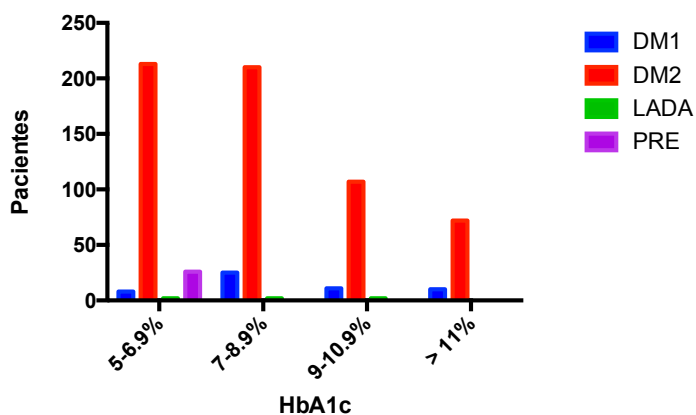


Figura 2. Estratificação da hemoglobina glicada por tipo de diabetes, entre os pacientes com DM incluídos no estudo.

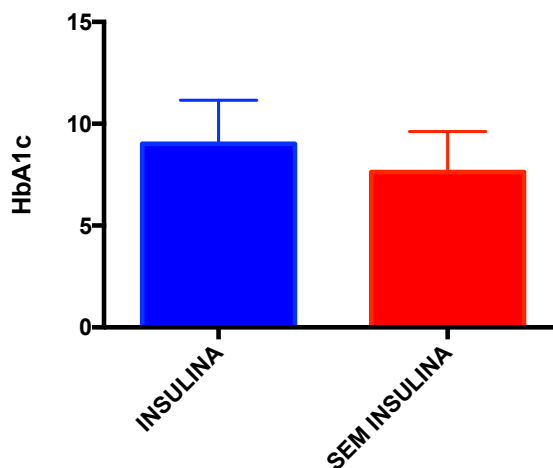


Figura 3 – Mediana HbA1c diabéticos tipo 2 em uso de insulina vs em uso de anti-hiperglicemiantes. Mediana da HbA1c de 8,6% entre pacientes em uso de insulina vs 7% entre pacientes em uso de anti-hiperglicemiantes orais ($p < 0,001$).

A estimativa de risco para determinar os fatores associados ao bom controle em qualquer variável não foi estatisticamente significativa entre os fatores associados ao bom / mau controle entre os diabéticos tipo 1, possivelmente devido ao menor tamanho da amostra, conforme demonstrado em Tabela 6.

Tabela 6 – Estimativa de risco entre variáveis categóricas DM1

Variável	Mau controle	Bom controle	OR (IC95%)	Valor p
Sexo				
Masculino	27	3	2,36	0,44

Feminino	19	5	(0,50-9,64)	
Idade (anos)				
< 20	26	3	2,16	0,44
>20	20	5	(0,46-8,82)	
Estado civil				
Solteiro/Viúvo	34	7	0,40	0,66
Casado	12	1	(0,03-2,90)	
Escolaridade				
0-4 anos	9	4	0,24	0,08
Mais de 4 anos	37	4	(0,06-0,99)	
Atendimento				
Público	9	5	0,93	>0,99
Privado	37	3	(0,22-4,31)	
Tempo de diabetes				
< 10 anos	9	4	0,84	0,99
>10 anos	37	4	(0,22-3,18)	
Atividade física				
Sim (>50 min)	18	4	0,64	0,7
Não	28	4	(0,17-2,44)	
IMC (kg/m ²)				
< 25	8	4	0,21	0,06
>25	38	4	(0,05-0,87)	
Adoçante				
Sim	38	6	0,79	>0,99
Não	8	1	(0,06-7,03)	
Frequência AMG				
< 3 vezes por semana	5	1	1,03	>0,99
>3 vezes por semana	41	7	(0,16-5,76)	
Consultas Nutrição				
1-3 vezes/ano	11	1	0,45	0,66
Nunca	35	7	(0,03-3,32)	

Endocrinologista				
3-5 vezes/ano	20	4	0,80	>0,99
1-2 vezes/ano	26	4	(0,21-3,04)	

Tabela 7 – Estimativa de risco entre variáveis categóricas DM2

Variável	Mau controle	Bom controle	OR (IC95%)	Valor P
Sexo				
Masculino	128	64	1,36	0,10
Feminino	245	165	(0,94- 1,97)	
Idade (anos)				
< 60	216	127	0,03	0,34
>60	173	86	(-0,03-0,11)	
Estado civil				
Solteiro/Viúvo	80	53	0,80	0,29
Casado	254	153	(0,53-1,19)	
Escolaridade				
0-4 anos	168	79	1,46	0,04
Mais de 4 anos	221	134	(1,01-2,12)	
Atendimento				
Público	275	143	1,05	0,85
Privado	119	65	(0,72-1,49)	
Tempo de diabetes				
< 10 anos	250	185	0,27	<0,0001
>10 anos	139	28	(0,18-0,33)	
Atividade física				
Sim (>50 min)	108	73	0,72	0,09
Não	283	138	(0,51-1,04)	
IMC (kg/m²)				
< 25	313	159	1,39	0,09
>25	76	54	(0,93-2,06)	

Adoçante				
Sim	220	114	1,09	0,64
Não	137	78	(0,77-1,58)	
Hipertensão				
Sim	284	138	1,23	0,28
Não	102	61	(0,84-0,80)	
Uso de insulina				
Sim	201	31	6,14	<0,0001
Não	190	180	(4,03-9,39)	
Uso de metformina				
Sim	138	23	0,76	0,66
Não	55	7	(0,28-1,89)	
Frequência AMG				
< 3 vezes por semana	71	28	0,63	0,14
>3 vezes por semana	155	39	(0,36-1,10)	
Consultas Nutrição				
1-3 vezes/ano	193	165	0,54	0,0005
Nunca	166	78	(0,39-0,77)	
Endocrinologista				
3-5 vezes/ano	56	57	0,47	0,0005
1-2 vezes/ano	325	157	(0,31-0,71)	

Entre os diabéticos tipo 2, os fatores associados ao controle deficiente foram: escolaridade abaixo de 4 anos com OR 1,46 [IC 1,01-2,12] p 0,04 e uso de insulina OR 6,14 [IC 4,03-9,39] p <0,0001. Os fatores protetores foram: tempo de doença menor que 10 anos OR 0,27 [IC 0,18-0,33] P <0,0001, consultas com nutricionistas OR 0,54 [IC 0,39-0,77] p 0,0005 e consultas com endocrinologista OR 0,47 [CI 0,31-

0,71] p 0,0005 (Tabela 7).

As Figuras 4,5,6 e 7 mostram a correlação entre glicemia de jejum e pós-prandial com hemoglobina glicada utilizando o coeficiente de correlação de Spearman. Embora a HbA1c seja o parâmetro mais estabelecido para estabelecer metas de controle glicêmico, sabe-se que pode não estar sempre disponível. Nossos dados mostraram uma significativa correlação de Spearman da glicemia em jejum tanto para diabetes tipo 2 (correlação moderada - r 0,64 e 0,62) quanto para diabetes tipo 1, a glicemia em jejum 2 obteve correlação significativa (r 0,42). A amostra de pacientes com glicemia pós-prandial entre os diabéticos tipo 1 foi menor, o que poderia justificar a ausência de correlação.

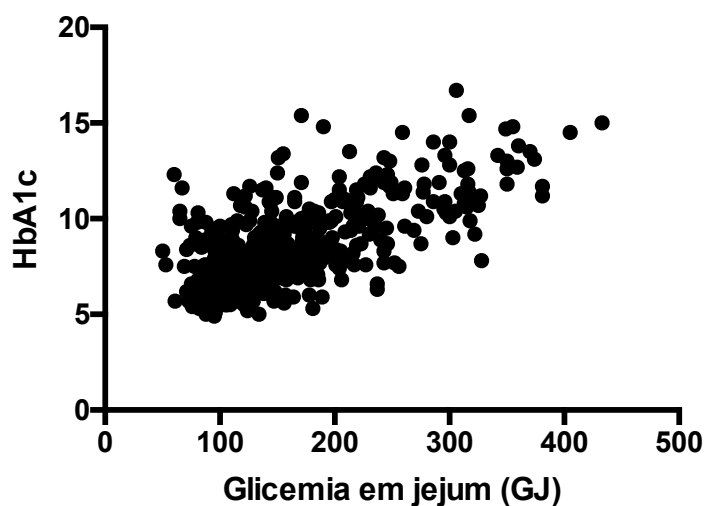


Figura 4 - Correlação de Spearman entre glicemia em jejum e HbA1c entre pacientes com DM2 [r 0,64 (IC50% 0,59-0,69) p < 0.0001].

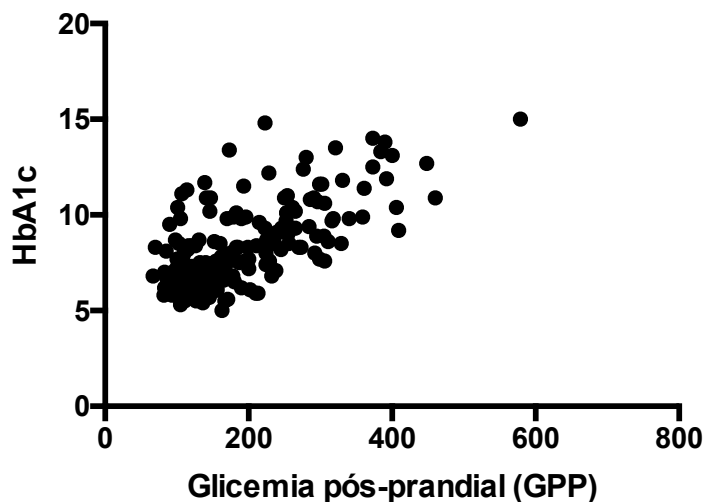


Figura 5 - Correlação de Spearman entre glicemia pós-prandial e HbA1c entre pacientes com DM2 [r 0,62 (IC50% 0,52-0,70) p < 0,0001].

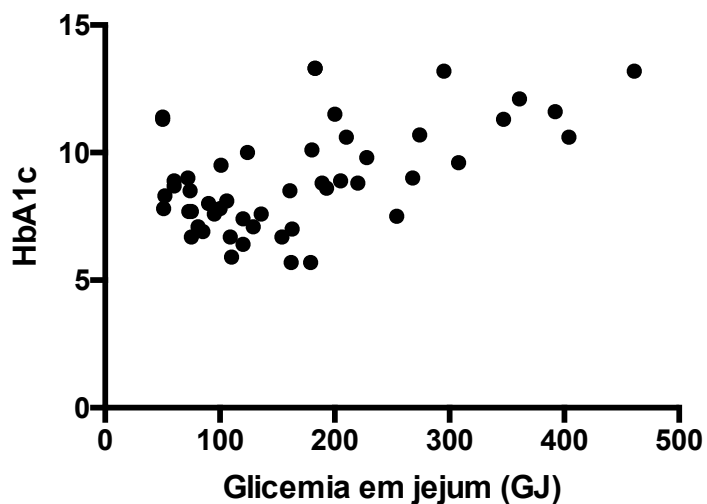


Figura 6 - Correlação de Spearman entre glicemia em jejum e HbA1C entre pacientes com DM1 [r 0,42 (IC50% 0,15-0,63), p = 0,0022].

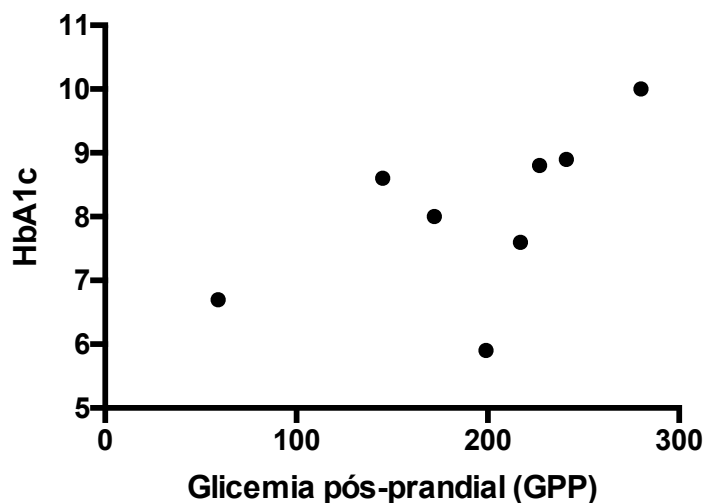


Figura 7 - Correlação de Spearman entre glicemia pós-prandial e HbA1c entre pacientes com DM1 [r 0,71, p = 0,057].

Ao avaliar a pesquisa de complicações microvasculares, foi visto que 57% dos pacientes diabéticos tipo 2 não foram submetidos ao exame de fundo de olho para a pesquisa de retinopatia no último ano, a maioria dos diabéticos tipo 1 (78%) e metade dos pacientes DM2, LADA e pré-diabéticos (49, 50, 57,7% respectivamente) não tiveram avaliação para nefropatia. Entre os tipos de diabetes, houve maior proporção de queixa de dor em pés (32%) em diabéticos tipo 2 comparados ao tipo 1 (13%) e pré-diabéticos (17%), conforme demonstrado em Figuras 8,9,10.

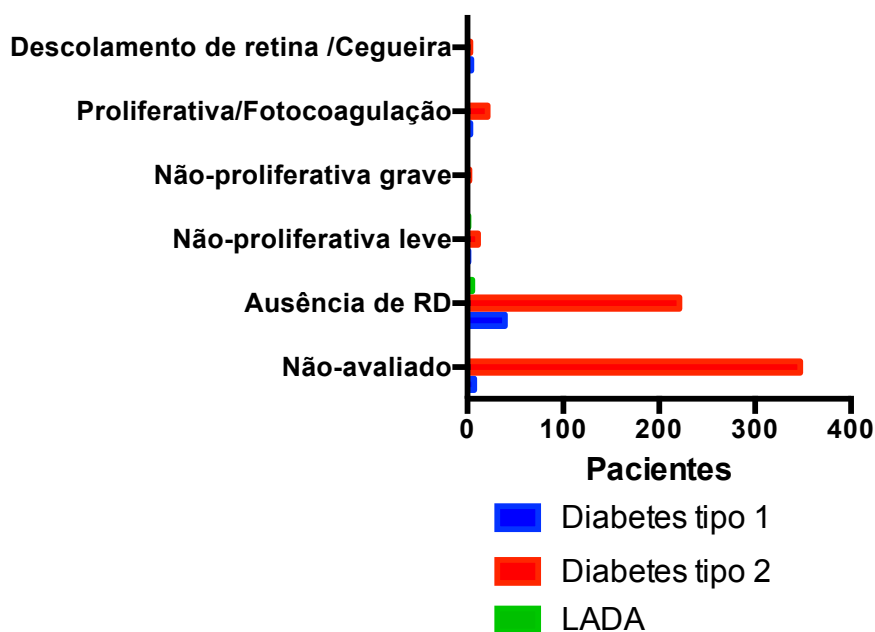


Figura 8 - Frequência de complicações (retinopatia) por tipo de diabetes. DM1: Não-avaliado: 13%, Ausência de RD 72,2%, Não-proliferativa leve 1,8%, Proliferativa/Fotocoagulação 5,5%. DM2: Não-avaliado: 57,3%, Ausência de RD 36,5%, Não-proliferativa leve 1,8%, Não-proliferativa grave: 0,3% Proliferativa/Fotocoagulação 3,5% Descolamento de retina/cegueira: 0,5%. LADA: ausência de RD 83,3%, Não-proliferativa leve 16,7%. Os pré-diabéticos não estão representados uma vez que não foram submetidos ao rastreamento.

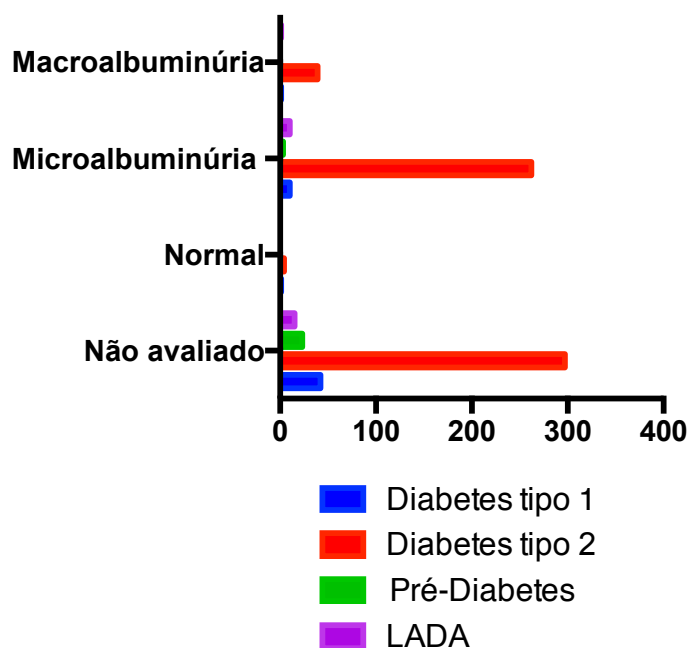


Figura 9 - Frequência de complicações (nefropatia – proteinúria de 24 horas) por tipo de diabetes. DM1 não avaliado: 77,8% Microalbuminúria 18,5% Macroalbuminúria 1,8% Normal: 1,8%. DM2 Não avaliado: 49,3% Microalbuminúria 43,5% Macroalbuminúria 6,5% Normal: 0,7%. Pré-diabetes: Não avaliado: 57,7% Microalbuminúria 38,5% Macroalbuminúria 3,8% Normal: 0%. LADA: Não avaliado: 50% Microalbuminúria 50%



Figura 10 - Frequência de complicações (neuropatia) por tipo de diabetes: DM1 87,1% sem dor e 12,9% com dor; DM2 62% sem dor, 32,3% com dor, não-avaliados 3,3%, lesão (pé diabético) 2,3%, amputação 0,1%. LADA 50% sem dor e 50% com dor. Os pré-diabéticos não estão representados uma vez que todos não apresentaram sintomas.

6 DISCUSSÃO

Nosso estudo avaliou dados de 688 pacientes diabéticos residentes no Noroeste de Minas Gerais. A maioria da amostra foi representada por pacientes diabéticos tipo 2 (87,5%) o que corrobora com o tipo mais comuns de diabetes no mundo (cerca de 90%). Os pacientes avaliados foram atendidos em 72% dos casos na rede pública de saúde, e os dados encontrados mostram que devemos melhorar a atenção multidisciplinar, assim como ressaltam a importância da escolaridade para obtermos o bom controle. Os dados obtidos ainda mostram que a insulino terapia precisa ser melhor trabalhada, pois o uso de insulina esteve associado a maior risco de mau controle.

Dessa forma, apresentamos dados importantes sobre o controle de uma doença prevalente com alta morbimortalidade, com o benefício posterior de entender o que poderia ser feito para alcançar melhorias no controle. Os fatores protetores potencialmente modificáveis mais importantes para o controle demonstrados em nosso trabalho foram as consultas com profissionais especializados no controle do diabetes.

Os programas nacionais de controle da doença mostraram-se muito relevantes, conforme mostra um importante estudo realizado no Brasil por Schmidt et al, para avaliar a tendência de mortalidade atribuída ao diabetes entre pacientes adultos de 30 a 69 anos entre 1996 e 2011. Os dados resultantes mostraram que 294.203 mortes foram oficialmente atribuídas ao diabetes, tipo não especificado. Houve um declínio da mortalidade, especialmente em mulheres, sendo neste grupo um declínio cerca de duas vezes maior (declínio 1,01 mortes/100.000 habitantes por ano em mulheres x 0,49 mortes/100.000 habitantes por ano em homens $p < 0,001$). A queda da mortalidade foi, dessa forma, de 30,5% para mulheres e 14,3% para homens durante o período de 15 anos. As razões para o declínio aventadas foram: o aumento da cobertura primária pelo sistema único de saúde, a introdução em 1990 do plano nacional para o diabetes mellitus para garantir o acesso à insulina, em 2001 do plano nacional para reorganizar o cuidado para diabetes e hipertensão e em 2002 através do programa nacional de provisão farmacêutica para hipertensão e diabetes que resultou na distribuição de insumos e medicamentos livres de impostos (49).

Em outros países, os programas para controle do diabetes também mostraram melhora no controle, conforme estudo realizado na Alemanha avaliando indicadores do cuidado de diabetes incluindo objetivos terapêuticos e medicamentos através de entrevistas e prontuários entre 1997-1999 e 2008-2011 em pacientes com diabetes tipo 2 incluindo 333 pacientes no primeiro período e 526 no segundo período de análise. Este estudo encontrou melhora no nível de escolaridade dos pacientes, na prática de atividades esportivas e na cessação do tabaco. Através da introdução de um programa nacional para o diabetes em 2002 com visitas regulares de check-up e medidas para promoção de educação em diabetes, houve melhora no controle glicêmico através de redução da hemoglobina glicada ($< 7\%$ em $32,4\% \times 65,4\%$), da pressão arterial, dos níveis de triglicérides, do uso de estatina, do exame dos olhos e dos pés e complicações cardiovasculares (50).

Um fator de risco potencialmente modificável para o mau controle encontrado em nosso estudo foi a escolaridade com OR 1,46 (IC 1,01-2,12 p 0,04) para menos de 4 anos de estudo ou analfabetismo. A escolaridade tem sido associada ao mau controle também em outros países conforme estudo realizado na China por Li Qi e cols cujo estudo envolvendo 3721 pacientes com DM2 encontrou que escolaridade foi um fator de risco para o mau controle com OR 1,21 (IC 1,16-1,27 p 0,001) para homens e 1,23 (IC 1,17-1,28 p $<0,001$) para mulheres (51).

Em Israel, estudo realizado entre diabéticos atendidos pelo maior plano de saúde do país, envolvendo 228.846 pacientes maiores de 18 anos com média de idade de 60 anos revelou que 16,7% apresentavam hemoglobina glicada maior que 9%, sendo este índice maior em pacientes de menor escolaridade (OR 1,31- IC 1,27-1,34). Neste estudo outros fatores também foram identificados para mais jovens, do sexo masculino (OR 1,13 - IC 1,10-1,15), de pertencentes a minoria étnica (OR 1,46 - IC 1,42-1,51) e com maior tempo de duração da doença (OR 2,48 - IC 1,23-2,59). A adesão menor ao tratamento exerceu papel importante entre a população jovem, determinando maiores índices de mau controle (52).

Ainda com relação a escolaridade, estudo realizado na Arábia Saudita através da amostra simples de 384 pacientes selecionados no Hospital universitário King Khalid, unidade de cuidados primários, diabéticos tipo 2, entre 2012-2013, para avaliação de controle glicêmico (ruim se HbA1c maior que 7%) evidenciou 67,7% da

amostra com mau controle. Não houve diferença entre o nível educacional, mas o maior nível mostrou melhor conhecimento sobre as complicações e maior adesão à dieta. 70,5% estavam sob uso de insulina e anti-hiperglicemiante oral, obesos ou com sobrepeso, com pobre aderência à dieta e exercício e comprometimento com o seguimento. Houve alto índice de má aderência à dieta (68%) e exercício (79,4%), principalmente em mulheres (53). Na Jordânia, foi realizado um estudo descritivo para avaliar 289 pacientes diabéticos em 2013, envolvendo amostra de conveniência, ambulatorial, através de um questionário para teste de conhecimento: 75,1% eram casados, 70% não tinham curso superior, IMC médio de 29,7 kg/m² e duração da doença de 11,3 anos. A média de HbA1C foi de 7,88% e apenas 21,1% checavam a glicemia todo mês (54).

Dessa forma, conclui-se que os programas educacionais e melhora da escolaridade podem melhorar a aderência às mudanças de estilo de vida para obter melhor controle glicêmico e aderência à medicação.

A duração da doença foi um fator protetor encontrado em nosso estudo, como mostramos que, para pacientes com menos de 10 anos de doença, houve OR 0,27 (IC 0,18-0,33 p < 0.001). O maior tempo de doença pode estar associado a menor adesão ao regime do tratamento. Quanto maior a duração da doença, vários estudos no mundo têm demonstrado que os pacientes se frustram devido a demandas exigidas no auto-manejo de suas atividades e levando ao menor controle. O maior tempo de doença foi fator de risco no estudo anteriormente citado em Israel onde maior tempo de duração da doença (OR 2,48 - IC 1,23-2,59). Destaca-se que, neste estudo, 80% dos maus controlados apresentavam a doença há mais de 5 anos (52). Na Jordânia, estudo realizado entre 289 pacientes diabéticos mostrou novamente que a curta duração da doença estava associada ao melhor controle (correlação de Pearson - 0,318). Outras variáveis neste estudo mais relacionadas ao bom controle foram: auto-manejo da doença, alta renda, idade avançada e baixo nível de estresse (54). Um grande estudo chinês entre mulheres diabéticas tipo 2 com idade maior ou igual a 18 anos, envolvendo 13.970 pacientes, com média de idade de 60 anos e duração do diabetes de 4 anos revelou que 65,1% estavam com mau controle (HbA1C maior que 7%) e também encontrou um maior índice de mau controle em pacientes com mais de 3-6 anos de doença com OR 1,35 (IC 1,22-1,50) e mais de 10 anos com OR 1,95 (IC 1,74-2,19) (55). Em outro estudo realizado na Malásia em clínicas de cuidados

primário, a cada um ano de aumento da idade e a cada um ano a menos de duração do diabetes, aumenta em 3,3% e em 5,2% a chance de obter o bom controle da doença, respectivamente (13). Estudo europeu observacional realizado em 10 países também mostrou que a duração do diabetes com 5 a 10 anos HR 1,44 [1,25, 1,66] $p < 0,0001$; e mais 10 anos HR 1,44 [1,17-1,77] $p < 0,0001$ aumentou a chance de pior controle (56).

Nossa amostra contou com maior proporção de mulheres entre os diabéticos tipo 2 (68%) e pré-diabéticos (98%). Revisão sistemática realizada entre 2007-2013 em estudos publicados no Medline entre diabéticos na região do Caribe com idade igual ou maior a 18 anos, revelou que em todos os nove estudos de base populacional, houve maior prevalência em mulheres, apenas dois sem significância estatística, com OR 1,75 (IC 1,42-2,14). Em oito estudos (21070 mulheres) foram encontrados maiores índices de obesidade entre as mulheres, com OR 3,10 pela meta-análise (IC 2,43-3,94). Com relação ao tabagismo, os homens apresentaram maior tendência (OR 0,24 - IC 0,17-0,34). Portanto, este estudo revelou maior prevalência de diabetes em mulheres, particularmente se obesidade presente (57). Estudo brasileiro, realizado em São Paulo, transversal, colhido através de dados do prontuário, com análise em 2003 (872 idosos) e posteriormente em 2008 (924 idosos), com idade predominante entre 60-69 anos, a maioria era do sexo feminino. Em 2003 a prevalência de diabetes por sexo foi de 18,7% no sexo feminino e 15,4% no sexo masculino e, em 2008, 20,5% no sexo feminino e 19,3% no sexo masculino (sem significância estatística). A maioria apresentava menos de 3 anos de estudo, mostrou uma prevalência de diabetes 17,6% em 2003 e 20,1% em 2008 com uma tendência no crescimento (p no limite da significância). Este estudo revelou que 52,1% aderiam à dieta para o diabetes em 2003 e 61% em 2008, sendo maior a aderência entre mulheres (73,8% - p 0,02) e mais de 90% afirmaram que realizavam dieta para perder peso (58).

Ainda avaliando o sexo feminino, encontramos uma revisão sistemática e meta-análise realizada no Nepal incluindo 10 estudos realizados entre 2000 e 2014 com uma amostra total de 30.218 pacientes, maiores de 15 anos, sendo 41,5% homens e 58,5% mulheres. O estudo também revelou uma maior prevalência do diabetes na zona urbana (19,4% x 1,3% na zona rural em 2010 e 14,6% x 2,5% na zona rural). O sexo feminino foi associado ao maior risco de diabetes neste estudo com OR 1,6 (IC 1,3-1,9 $p < 0,05$) (59). O estudo chinês supracitado em relação ao tempo de doença

mostra que entre mulheres chinesas, outros fatores associados ao mau controle foram: maior IMC (obesidade OR 1,16 - IC 1,04-1,31), maior elevação da PA, maiores níveis de colesterol e menor uso de auto-monitorização. A idade não obteve significância estatística, porém mais velhas tendem a reduzir o risco de mau controle. Um dado interessante relaciona-se à altura, pois altura maior ou igual a 164 cm obteve OR 1,26 (p 0,001) (55).

Embora o papel protetor da atividade física esteja bem sedimentado, a atividade física, nosso estudo mostrou alta prevalência de pacientes em sedentarismo (50% não praticavam nenhuma atividade física regular). Os efeitos do exercício sobre o metabolismo estão evidenciados pelo aumento rápido da expressão de GLUT-4 – transportador muscular de glicose - que aumenta a atividade de AMPK a nível muscular, ocorrendo esta indução inclusive em diabéticos que possuem defeito de transmissão do sinal de insulina e oxidação de ácidos graxos. O aumento da sensibilidade à insulina após o exercício é mantido por cerca de 60 horas e retorna ao nível pré-exercício após 3 a 5 dias.

No mundo, o sedentarismo mostra-se um problema importante, conforme estudo realizado na Coreia em 1328 pacientes diabéticos tipo 2 com média de 61,8 anos e 7,9 anos de doença revelou que, em uma coorte com $\frac{3}{4}$ dos pacientes em mau controle (hemoglobina glicada < 6,5%), 56,2% não praticavam nenhuma atividade física. Este estudo mostrou que a atividade física moderada (50-70% da frequência cardíaca) melhorou o controle do diabetes com OR de 0,248 (IC 0,08-0,73, p < 0.05) (60).

Embora nossos dados estatísticos tenham ficado acima do limite da significância (OR 0,72 [IC 0,51-1,04] p 0,09), esse efeito é bem demonstrado com vários estudos como os citados acima na literatura mundial. Um ensaio realizado em França, com uma intervenção e seguimento de 1 ano de 26 pacientes com diabetes tipo 2, envolvendo um programa residencial de 3 semanas que combinava um alto volume de exercícios (15-20 horas/semana) e uma dieta restritiva (500 kcal/dia) mostrou que 54% dos pacientes pararam/diminuíram seus medicamentos, enquanto que apenas 19% aumentaram ou introduziram novos medicamentos ($\chi^2 = 6,3$ p 0,02) (61).

Para o risco de desenvolvimento de diabetes, meta-análise de nove estudos

prospectivos realizada por Cloostermans et al analisou o efeito independente e combinado da atividade física (AF) e índice de massa corporal (IMC) para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 em uma coorte de 117.878 pacientes entre 25 e 65 anos, com seguimento de quatro anos. Neste estudo foi definido como baixa AF nenhuma atividade física semanal; média AF menos de 150 minutos por semana e alta mais de 150 minutos semanais. O grupo com baixa AF mostrou hazard ratio (HR) para o desenvolvimento de diabetes de 1,64 (IC 1,45-1,85), sendo o HR para média AF de 1,11 (IC 0,86-1,43). Com relação ao peso, o sobrepeso teve HR ajustado de 2,33 (IC 1,95-2,78 p 0,096) e obesidade de 6,10 (IC 4,63-8,04 p <0,001). A combinação de baixa AF e sobrepeso elevou o HR para 2,86 (IC 1,93-4,22), sendo que baixa atividade e obesidade culminou em um HR de 7,43 (IC 3,47-15,89). Estes dados confirmam a importante associação entre o IMC elevado e o baixo nível de atividade física para o risco de DM2 (62). O estudo brasileiro realizado em idosos e citado anteriormente também mostrou que mais de 85% referiu não realizar nenhuma atividade física (58).

Conforme apresentamos, apenas 18% dos diabéticos tipo 2 tem peso normal em nossos dados. Obesos americanos tem um custo 42% maior do que pessoas com peso normal. Obesidade é um fator de risco maior para DM2 e 80% dos indivíduos com DM2 estão obesos ou com sobrepeso. Entre diabéticos, obesidade aumenta o risco de desenvolvimento de muitas complicações, incluindo doença cardíaca, retinopatia, dislipidemia e hipertensão. Entre os diabéticos tipo 1 (DM1), há um risco sete vezes maior para obesidade após 18 anos de seguimento e, a quantidade de insulina correlaciona-se positivamente com o ganho de peso. Estudo americano de análise de dados de prontuários eletrônicos de 38 estados entre 2009 e 2011 com uma amostra de 259.595 pacientes revelou que entre os pacientes com DM1 47,8% estavam obesos assim como 63,4% dos pacientes com DM2. Entre as comorbidades apresentadas a dislipidemia e a hipertensão foram as mais comuns. Com relação aos níveis de HbA1c, 91,7% dos pacientes DM1 e 61,1% dos DM2 apresentaram pelo menos uma HbA1c acima de 7% no período de 3 anos do estudo. Entre ambos os tipos de diabetes, tanto o sobrepeso quanto qualquer grau de obesidade aumentaram as chances de mau controle (HbA1c >7%). Neste estudo americano, o sobrepeso obteve resultados importantes: entre os pacientes com DM1, esta classe de IMC aumentou em 30% o risco de HbA1c entre 7-8% (OR 1,30 – IC 1,07-1,57); e entre os

DM2 aumentou o risco em 14% de HbA1c entre 7-8 % (OR 1,14 – IC 1,10-1,21), 15% de HbA1c >9 % (OR 1,15 – IC 1,09-1,21) (63)

Estudo semelhante realizado no Brasil através de dados provenientes da Pesquisa de Orçamento Familiar 2002-2003 com avaliação nutricional de indivíduos com 20 anos ou mais evidenciou que, entre as mulheres, 61,8% e 45,4% do diabetes mellitus foram atribuídos ao sobrepeso e obesidade respectivamente e, 52,8 e 32,7% entre os homens. No Brasil, em todas as regiões, as maiores frações atribuíveis ao sobrepeso e obesidade, para ambos os sexos, são encontrados nas faixas etárias entre 35-44 anos (64).

Com relação a classe de anti-hiperglicemiantes mais utilizadas em nosso estudo verificamos a preponderância do uso da metformina (70%) e, em segundo lugar, as sulfonilureias (31,8%). A terceira classe mais utilizada foram os inibidores de DPP4 (12,6%) com média de 6,3 anos para início da insulinização em diabetes tipo 2 após o diagnóstico. Estudo retrospectivo realizado para avaliar o tempo para intensificação do controle glicêmico após introdução da metformina, através de análise de dados de adultos maiores de 18 anos nos EUA, revelou que, entre 2002 e 2007, 75.069 adultos iniciaram o uso de metformina, com uma média de 1,7 anos para início de segunda droga, sendo que a média de idade de início da metformina foi de 60 anos com uma tendência significativa de iniciação em idades mais jovens, em análise dividida entre 2002-2003, 2004-2005 e 2006-2007. As escolhas de segunda droga mais utilizada foram as sulfonilureias e glinidas, porém com declínio ao longo dos anos (48,9% > 43% > 42,3% - $p < 0,001$). Outra mudança importante foi o aumento do uso das incretinas (4,2% > 12,7% > 26,7% - $p < 0,001$) e o declínio do uso das tiazolidinedionas (43,5% > 40,9% > 26,3% - $p < 0,001$). Com relação à insulinização houve aumento da utilização da insulina com segunda droga (3,2% > 3,2% > 4,5% - $p < 0,001$), assim como houve um aumento da intensificação do tratamento de 2004 para 2007 (1,07 para 1,11 – $p < 0,001$). A intensificação do tratamento é extremamente importante uma vez que a inércia clínica e a falha em escalonar as medicações orais levam a pior controle e aumento das complicações. Infelizmente neste estudo não foi avaliado o nível de hemoglobina glicada (65).

No estudo brasileiro realizado entre idosos, a terapia com insulina não aumentou nesse período de análise, sendo mais prevalente em mulheres 88,2% x

81,4% (p 0,01 em 2003 e 0,01 em 2008). Houve um aumento significativo do uso de anti-hiperglicemiantes orais (61% em 2003 e 71,8% em 2008) e menos de 3% não usavam nenhum anti-hiperglicemiante oral. Os problemas visuais foram mais prevalentes do que os renais, sendo maior em casados, aposentados e não caucasianos. Os problemas renais estavam mais associados a menor nível escolar e ao sexo masculino. Também foi mais prevalente no sexo masculino problemas circulatórios. O estudo estima que 50% dos diabéticos desconhecem a doença, permanecendo assintomáticos até que sejam submetidos a exames de rastreio ou que ocorram complicações (58).

Ainda sobre as classes de anti-hiperglicemiante orais, estudo realizado no hospital universitário da Malásia incluindo 220 pacientes diabéticos com doença cardiovascular estabelecida, média de idade de 64,7 anos e mais de 20 anos de doença, entre 2009-2014, evidenciou que a classe das sulfonilureias era a mais utilizada, com a gliclazida associada a menor índice de hipoglicemia do que a glimepirida. Assim como em nosso estudo, a insulino terapia foi associada a mau controle da doença, estando mais prescrita em pacientes com comorbidades mais severas, e 60,2% dos pacientes insulinizados estavam em mau controle (HbA1C > 8%), enquanto 90% dos pacientes não-insulinizados estavam com HbA1c menor que 8%. Neste estudo a HAS também foi a comorbidade mais comum, presente em 85,5% dos pacientes envolvidos (66).

Estudo transversal de sete meses realizado em sete clínicas de cuidado primário na Malásia com avaliação de 557 pacientes diabéticos tipo 2 maiores de 20 anos, revelou que apenas 23% conseguiram HbA1c menor que 6,5%, sendo a média da HbA1c de 8,04%. A amostra foi composta de 205 homens e 352 mulheres com média de idade de 55,95 anos e duração do diabetes de 7,8 anos. Com relação a medicação usada 60,3% utilizavam combinação, 24,4% estavam em monoterapia e 15,3% realizavam o uso de insulina em associação com anti-hiperglicemiante oral. Os pacientes em monoterapia e aqueles em uso de combinação de anti-hiperglicemiantes orais tinham 4,8 e 2,3 vezes mais chances de obter bom controle, respectivamente. No que tange aos fatores comportamentais 40,8% não controlavam a ingestão de açúcar e 55,3% não realizavam exercícios, 88,9% não fumavam. O melhor controle foi visto em mulheres (tendência sem significância), de origem chinesa, mais velhas e com maior tempo de doença. Não houve significância estatística a relação de bom

controle com o peso, concomitância de hipertensão arterial e sexo feminino. Estes dados são semelhantes em países em desenvolvimento, sendo aventadas como as maiores razões para o mau controle a dieta rica em carboidratos, inatividade física, desconhecimento sobre a doença e seu tratamento (13).

Analisando a insulinoterapia no tratamento do DM2, nossos dados mostram que a insulina é fator de risco para mau controle com OR 6,14 (IC 4,03-9,39 p 0,001), sendo que 84,58% dos pacientes em uso de insulina apresentaram HbA1c superior a 7%. Outros estudos revelam a associação do mau controle com a insulinoterapia. Na Índia, o segundo país com maior número de diabetes no mundo (mais de 65 milhões), um estudo seccional feito com indivíduos maior de 20 anos incluindo 16.607 pacientes com medidas de hemoglobina glicada, mostrou que uso de insulina obteve OR 2,47 (IC 1,01-6,07 p 0,04). A média da hemoglobina glicada foi de 8,1%, sendo que apenas 31% obtiveram valor de hemoglobina glicada menor que 7%. Valores muito altos de hemoglobina glicada (acima de 10%) foi visto em 27% dos pacientes moradores da zona rural e 23,6% da zona urbana. 20% não tinham avaliado a hemoglobina glicada no último ano. Outros fatores associados ao pior controle glicêmico foram: idade avançada (0,94 IC 0,92-0,97 p < 0,001) e elevação de triglicérides (1,005 - IC 1,002-1,008 p <0,001) (67).

Estudo observacional realizado na Europa para avaliar a introdução de insulinoterapia basal em pacientes com controle subótimo, por 24 semanas, em uso de pelo menos um anti-hiperglicemiante oral. O estudo foi realizado em 2817 locais em 10 países: Canadá, China, Alemanha, Israel, Itália, Polônia, Portugal, Espanha, Turquia e Reino Unido, incluindo 10.763 pacientes para uso de insulina Detemir. Na visita final 66,3% permaneceram com HbA1c acima de 7% e, após análise de regressão logística as características basais relacionadas a grupo de controle subótimo (acima de 7%) comparados ao bom controle (menor que 7%) foram: maior valor HbA1c basal (as chances de não atingir o objetivo glicêmico foram 1,56 vezes maiores por cada HbA1c basal 1% maior – RR 1,56 (IC 1,50-1,62 p <0,0001), IMC e duração do tratamento com anti-hiperglicemiantes orais (ambos com RR 1,03 [1,02, 1,04] p <0,0001) e número de anti-hiperglicemiantes orais (2 RR 1,27 [1,12, 1,44]; > 2 RR 1,38 [1,14-1,66] p 0,0003. Houve menor frequência de hipoglicemia no controle subótimo (RR 0,71 [0,60-0,84] p <0,0001. Mais uma vez, a inércia clínica em aumentar a dose de insulina pode estar relacionada ao maior temor com relação a hipoglicemia

(56).

Nossos dados com relação a auto-monitorização glicêmica, entre os diabéticos tipo 2, apenas 25% realizam a glicemia capilar regularmente. Além disso, a pesquisa de complicações microvasculares encontrou-se extremamente negligenciada: 13% dos pacientes com diabetes tipo 1, 57% dos diabéticos tipo 2, 17% dos LADA não realizaram o exame de fundo de olho em busca de retinopatia, assim como 78%, 49%, 57.7% não foram submetidos a pesquisa de doença renal do diabetes. Tal negligência também foi demonstrada em estudo observacional realizado em 2009 envolvendo 18 países avaliando 1898 pacientes diabéticos tipo 1 e 9901 diabéticos tipo 2 onde encontraram que, em relação a avaliação da hemoglobina glicada, 22% DM1 e 36% dos DM2 nunca realizaram a medida. 10-40% de ambos os tipos de tipos de diabetes não foram rastreados para complicações nos últimos dois anos e apenas 25% dos DM1 e 21% dos DM2 apresentavam hemoglobina glicada menor que 7%. Quanto aos fatores relacionados ao bom controle glicêmico entre os pacientes diabéticos tipo 1, o único relacionado ao alcance da meta glicemia em todos os países foi a automonitorização; a curta duração da doença e a presença de educadores em diabetes foram preditores apenas em países da América Latina. Já entre os pacientes diabéticos tipo 2, a curta duração da doença e menor uso de anti-hiperglicemiante oral foram fatores associados ao melhor controle da doença em todos os países. Na América Latina e Ásia, a ausência de complicações microvasculares e idade avançada obtiveram significância estatística, sendo que o manejo por especialista e a melhor cobertura do sistema de saúde também influenciaram no bom controle na América Latina. Este estudo alerta para a deficiência na valorização da medida da hemoglobina glicada o que atrasa o escalonamento da terapêutica e, conseqüentemente, postergando a chance de obtenção do bom controle glicêmico. Além disso, a displicência no rastreamento de complicações dificulta a instituição de medidas terapêuticas quando ainda é possível reverter as alterações iniciais encontradas (68).

A pesquisa de complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia e cuidados com os pés) é recomendada pela American Diabetes Association, com frequência anual através de exame oftalmológico com dilatação de pupilas e, se necessário, complementação com mapeamento de retina, assim como pesquisa de lesão renal através da relação albumina/creatina em amostra de urina ou proteinúria de 24 horas e o exame dos pés com teste com monofilamento de 10

gramas (10). No entanto, nossos dados mostram que a maioria dos pacientes diabéticos não tem acesso ao exame oftalmológico e não realizam a pesquisa da doença renal. Resultados do estudo International Diabetes Management Practice, conduzido na África, Eurásia, Sul da Ásia e Turquia com análise de 8156 pacientes diabéticos tipo 2 revelou que o controle glicêmico insatisfatório e a presença de complicações foram as variáveis mais associadas ao alto uso de recursos do sistema de saúde. Tanto as complicações microvasculares quanto macrovasculares eram a causa mais comum de uso de recursos e com maior efeito após análise de regressão logística. As complicações microvasculares foram associadas ao maior risco de hospitalização em todas as regiões. Dessa forma, o rastreamento é fundamental para o diagnóstico precoce e para evitar a progressão das complicações (69).

Sabemos que os custos gerados pelas complicações relacionadas ao diabetes são elevados e trabalhar na intenção de encontrar o bom controle é um dos pontos primordiais para evitar os altos custos exigidos por suas complicações. Estudo realizado em Austin em um hospital terciário para determinar os desfechos em pacientes diabéticos com mau controle (definido como nível de HBA1C maior ou igual a 8,5% avaliando 5082 pacientes, revelou um risco maior de readmissão com OR 1,12 (IC 0,96-1,3), embora sem significância estatística (70). A avaliação de complicações relacionadas ao diabetes nos EUA entre 1990 e 2010 revelou queda no número de complicações maiores, principalmente crise hiperglicêmica (redução de 42%), IAM (redução de 67,8%) e AVC (redução de 52,7%). Embora tenha sido evidenciada queda na mortalidade, o número anual de amputações, doença renal crônica estágio dialítico e AVC continuou crescendo devido ao aumento do número de novos casos de diabetes (71). Dessa forma, o enfoque ao tratamento não deve ser dado apenas de forma glucocêntrica, a prevenção de doenças cardiovasculares, especialmente os eventos cerebrovasculares devem receber atenção nas estratégias de prevenção primária.

A comorbidade mais comum em nossa amostra foi a hipertensão arterial sistêmica (HAS), vista em 71% dos diabéticos tipo 2. Embora a definição de HAS seja a mesma para a população não-diabética (acima de 140x90 mmHg), a HAS é duas vezes mais comum do que em não-diabéticos. É importante saber que a hipertensão sistólica isolada é mais comum e que neste grupo de pacientes a doença é mais resistente ao tratamento. Ademais, a presença de neuropatia autonômica causa

menor descenso noturno da pressão arterial, frequência cardíaca basal mais elevada e maior variabilidade da pressão arterial. Dessa forma, a coexistência de HAS e DM aumenta o risco de doença arterial coronariana, hipertrofia de ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca congestiva e acidente vascular comparada a cada doença isolada (72).

Estudo realizado na população da zona rural da China para avaliar a prevalência de diabetes entre hipertensos, através de coleta de dados em uma visita única por cardiologistas e enfermeiros em dois períodos (2004-2006 e 2012-2013), revelou maior prevalência de diabetes também no sexo feminino (8,4 vs 4,6% em homens), sendo a prevalência total de diabetes neste grupo de adultos maiores de 35 anos incluindo 5919 pacientes (15,3%). Após análise de regressão logística, idade avançada, etilismo, sobrepeso ou obesidade, pressão arterial sistólica elevada, colesterol total e ou triglicérides elevados, HDL- c baixo foram fatores determinantes ($p < 0,05$). Houve, ainda, neste período, aumento dramático da prevalência tanto em homens (9,7% para 13,6%) quanto em mulheres (10,2 para 16,8%). O pico maior de idade foi entre 55 e 65 anos, com declínio após 65 anos (73).

A revisão e meta-análise supracitada no Nepal também mostrou que a presença de hipertensão arterial sistêmica era mais comum em diabéticos (OR 2,16 - IC 1,5-2,8). O aumento da prevalência na área urbana foi atribuído à mudança no estilo de vida, deterioração do meio ambiente, aumento da obesidade e redução da atividade física. A razão atribuída ao sexo feminino tanto no Nepal como na Índia, Paquistão e Turquia seria o baixo nível educacional que pode resultar em menor atenção à dieta e atividade física. No Nepal, diabetes e outras doenças crônicas não-transmissíveis não são prioridades governamentais e são poucos os programas para detecção, manejo e prevenção, carecendo a população de educação para o controle e prevenção da doença (59).

Incluimos em nossa amostra 26 pacientes com diagnóstico de pré-diabetes, pois este diagnóstico, conforme explanado na introdução, trata-se de um termo relativamente recente, porém de grande importância para a prática clínica. As consequências do pré-diabetes estão comprovadas por vários estudos que mostraram maior precocidade no surgimento de complicações microvasculares como formas precoces de neuropatia de pequenas fibras nervosas, retinopatia e nefropatia

diabética neste grupo de pacientes (74).

Além disso, há um aumento do risco de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, como ataque isquêmico transitório (AIT) e acidente vascular cerebral (AVC). Cerca de 70% desses pacientes podem desenvolver DM tipo 2 e, o mais importante, a modificação do estilo de vida pode produzir uma redução de 40% a 70% no risco relativo de DM tipo 2 (75,76). O primeiro estudo para a prevenção de diabetes foi o Diabetes Prevention Program (DPP), que consistiu em um ensaio clínico randomizado de 27 centros (1079 pacientes) para determinar se a intervenção do estilo de vida ou a terapia farmacológica (metformina) poderia prevenir ou atrasar o aparecimento de diabetes em indivíduos com tolerância à glicose reduzida. A intervenção no estilo de vida diminuiu a incidência de diabetes tipo 2 em 58%, em comparação com 31% no grupo tratado com metformina (77). Os dois principais objetivos da intervenção no estilo de vida do DPP foram um mínimo de 7% de perda de peso / manutenção de peso e um mínimo de 150 min de atividade física de intensidade semelhante a caminhada rápida. Dessa forma, este estudo foi um marco que determinou a importância das mudanças em estilo de vida (78).

Após este, vários estudos foram conduzidos para demonstrar este efeito. Uma revisão sistemática conduzida por Kerrison e cols para análise do efeito em intervenções sobre o estilo de vida (mudanças alimentares e atividade física moderada) em pacientes com o diagnóstico de pré-diabetes, utilizou 9 estudos totalizando 6022 indivíduos e média de acompanhamento de 36 meses. Oito estudos mostraram redução da incidência de diabetes como os estudos de Knowler et al. com incidência de 14,4% para grupo intervenção e 28,9% para o grupo controle; Kosaka et al. 3% para grupo intervenção e 9,3% para grupo controle; Penn et al obteve uma incidência cumulativa de diagnóstico de diabetes de 55% menos no grupo de intervenção em comparação com o grupo controle. Dessa forma, a incidência cumulativa de diabetes variou de 3% a 39,3% para o grupo de intervenção, com um valor médio de 15,44% em 8 estudos. A incidência cumulativa de diabetes para o grupo controle variou de 7% a 38%, com um valor médio de 24,01%. O estudo Knowler et al. relatou a incidência de diabetes em pessoas-ano e foi visto que, no grupo de intervenção, houve 4,8 casos por 100 pessoas-ano e, no grupo controle, houve 11 casos por cada 100 pessoas-anos (79).

Outra meta-análise de 25 estudos avaliando os efeitos na mudança de estilo de vida para a prevenção de diabetes revelou que mudanças no estilo de vida reduziram o risco de progressão para diabetes em 31% (IC 15-44%) para intervenções que durem de 6 meses a 2 anos. Para mudanças no estilo de vida que durem de 3 a 6 meses a redução de risco foi de 37% (IC 28-46%), número necessário para tratar (NNT) 12. O impacto do uso da metformina também foi analisado neste estudo com redução de risco de 26% (IC 16-35%) com número necessário para tratar 14 (80).

A análise de vários estudos realizados em diferentes partes do mundo, principalmente da Europa, mas também do Japão, República Popular da China, África do Sul e os EUA em pacientes com AVC isquêmico como o principal evento vascular mostrou a prevalência de pré-diabetes em pacientes previamente não normoglicêmicos não-diabéticos que sofreu AIT recente ou AVC isquêmico de cerca de 37%, variando de 31% a 53% nos primeiros 90 dias após o evento vascular (fase aguda) e cerca de 32% em fase pós-aguda (variando de 23% a 46%), obviamente maior do que na população geral. O estudo de avaliação trombolítica de Echoplanar Imaging (EPITHET) estudou o impacto prognóstico da DM e a admissão de glicemia no acidente vascular cerebral. EPITHET foi um estudo prospectivo, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, multinacional, de pacientes com AVC isquêmicos agudos randomizados para tratamento com alteplase (tPA) ou placebo intravenoso 3-6 horas após o início e imagens com ressonância magnética echo-planar em série. Quando havia um diagnóstico preexistente de DM, o nível de glicose sérica inicial foi medido. O tPA intravenoso atenuou o crescimento do infarto em pacientes não diabéticos, mas não em pacientes diabéticos (81).

Finalmente, os dados encontrados em nosso trabalho refletem os dados de um grande estudo brasileiro transversal, analisando amostra de pacientes ambulatoriais acima de 18 anos, envolvendo 10 cidades brasileiras de 4 regiões, realizado entre fevereiro de 2006 a março de 2007 para determinar a prevalência do controle inadequado, com coleta de dados de 6701 pacientes (15% diabéticos tipo 1 e 85% diabéticos tipo 2). Com relação à amostra, 63,8% eram mulheres, 40,8% dos diabéticos tipo 1 eram de escolaridade de primeiro grau, e 66,5% dos diabéticos tipo 2. IMC normal 47,6% dos diabéticos tipo 1 e 28,2% dos diabéticos tipo 2; sobrepeso 32,6% DM1 e 39,8% DM2 e obesos 13,6% DM1 e 27,9% DM2. Controle inadequado

(HbA1c > 7%) obteve a média de 76%, sendo 90% dos DM1 e 73% dos DM2 ($p < 0,001$). Com relação ao tempo de doença: DM1 22% tinham bom controle com menos de 5 anos de doença e apenas 9% dos pacientes com mais de 5 anos de doença conseguiram bom controle. Entre os DM2 42% tinham bom controle com menos de 5 anos de doença e apenas 19% com mais de 5 anos de doença. Não houve diferença entre os sexos, exceto mulheres tipo 2 insulinizadas que tiveram duas vezes mais chance de obter bom controle do que homens ($13,1\% \times 7,8\% \quad p < 0,001$). Os pacientes sob tratamento multidisciplinar também tiveram maior chance de bom controle. Este estudo mostrou a alta prevalência do mau controle, assim como demonstrado em estudos de outros países, e a importância dos programas de educação em diabetes. Ressalta ainda que, a percepção do bom controle está relacionada aos sintomas de hiperglicemia, auto-percepção da aderência a dieta, medicação e informação recente sobre a HbA1c (11).

A análise final dos resultados sobre as variáveis contínuas entre glicemia em jejum, glicemia pós-prandial e hemoglobina glicada pelo coeficiente de correlação de Spearman em nosso estudo mostrou nas figuras 3 a 6 correlação moderada tanto entre a glicemia em jejum ($r 0,64$) quanto a pós-prandial ($r 0,62$) com HbA1c para DM2. Meta-análise realizada por Ketema et al avaliando 11 estudos com 2403 diabéticos com idade entre 48,4 a 63,4 anos revelou coeficiente de correlação de Pearson compilado semelhante com a glicemia em jejum ($r 0,61$; IC 0,48-0,72) e pós-prandial ($r 0,68$; IC 0,56-0,75). Em quatro estudos a glicemia pós-prandial foi mais sensível, específica e com maior valor preditivo positivo (82). Essas correlações são importantes uma vez que embora a hemoglobina glicada seja o padrão-ouro para prever complicações, ela não está sempre disponível ou está limitada pelo maior custo. Além disso, apesar de a HbA1c realizar a média estimada das flutuações da glicemia, ela não fornece informações sobre a dinâmica da glicose. Os valores de glicemia em jejum e pós-prandiais são críticos para o ajuste do tratamento e a decisão clínica. Dessa forma, não podemos subestimar os valores da glicemia em jejum e principalmente a pós-prandial, a qual tem sido relacionada em alguns estudos com desfechos cardiovasculares, estresse oxidativo e disfunção endotelial. Além disso, quando não é possível ou não está disponível a HbA1c podemos usá-las como guia para adequação do tratamento.

Nosso estudo apresenta como principal limitação o fato de se tratar de um estudo de corte transversal e, por seu próprio caráter epidemiológico, não podemos estabelecer relação de causa e efeito. Outro ponto importante trata-se do fato de nossa amostra compreender a maioria de pacientes de diabetes tipo 2 e maioria do sexo feminino, com menos de 5 anos de doença. Também não incluímos em nossa análise pacientes com complicações de doença renal terminal, dessa forma, os dados não podem ser extrapolados para essa população.

O diabetes permanece como a doença crônica não-transmissível de grande importância para o século XXI. As estratégias e programas de saúde pública, os avanços no tratamento medicamentoso oral assim como novos análogos de insulina constituem importantes ferramentas para atingirmos o objetivo do bom controle. No entanto, não podemos esquecer que o nível educacional da população tem grande impacto no controle da doença e que o tratamento multidisciplinar é peça-chave para obtermos maior redução da morbimortalidade associada a doença.

7 CONCLUSÃO

Atingimos o levantamento de 688 prontuários de pacientes diabéticos atendidos em serviço de Endocrinologia público e privado em João Pinheiro e Paracatu – MG e 54 diabetes tipo 1, 602 diabetes tipo 2, 26 pré-diabéticos e 06 pacientes com diagnóstico de LADA.

A análise demográfica permitiu identificarmos que a maioria dos pacientes apresentou a mediana de idade 55 anos, a faixa etária mais atingida pelo diabetes no mundo. Esta população apresentou um baixo nível escolaridade (62,8% com menos de 8 anos de escolaridade), a maioria casados e 67% do sexo feminino.

Com relação as características clínicas, 33% da amostra geral encontrava-se em sobrepeso, 45,5% em graus de obesidade. 44% dos pacientes com DM1 e 53% dos pacientes com DM2 apresentavam o diagnóstico de diabetes há menos de 5 anos. 98% dos pacientes diabéticos tipo 1 estavam recebendo insulina, 32% dos pacientes diabéticos tipo 2 e 84% dos diabéticos tipo LADA. A frequência de auto-monitorização glicêmica foi maior entre os diabéticos tipo 1, embora isso não tenha refletido em melhor controle.

O anti-hiperglicemiante oral mais utilizado foi a metformina e a segunda classe mais utilizada foi a sulfonilureia. Os inibidores de DPP-4 apareceram em terceiro lugar e verificamos ainda uma pequena parcela de pacientes (cerca de 3%) em uso de inibidores de SGLT2 e análogos de GLP1. A comorbidade mais comum apresentada foi a hipertensão arterial sistêmica. A maioria dos pacientes não praticavam atividade física regularmente.

Com relação a pesquisa de complicações microvasculares, verificamos uma menor frequência de pesquisa de retinopatia entre diabéticos tipo 2 do que diabéticos tipo 1 (57,3% não-avaliados vs. 13%) e o inverso ocorrendo com a nefropatia (diabéticos tipo 2 não-avaliados 49,4% vs. 77,7% dos DM1). E, em relação a dor do tipo neuropática, a maioria dos pacientes em todos os tipos de diabetes não apresentaram sintomas compatíveis.

A análise das características bioquímicas entre os tipos de diabetes mostrou um maior valor, em mediana, em pacientes diabéticos tipo 1 para glicemia em jejum, glicemia pós-prandial, hemoglobina glicada. O perfil lipídico foi semelhante entre os

todos os tipos e o valor de proteinúria de 24 horas foi discretamente maior em diabéticos do tipo 1.

Apenas 14,8% dos diabéticos tipo 1, 35,4% dos diabéticos tipo 2 e 33% dos diabéticos tipo LADA apresentaram níveis de hemoglobina glicada considerados como bom controle (inferior a 7%). 18,5% dos pacientes tipo 1 apresentaram níveis muito elevados (acima de 11%) e 12% dos diabéticos tipo 2. Entre os diabéticos tipo 2, houve diferença estatisticamente significativa entre os que estavam em uso de insulina (mediana HbA1c 8,6%) vs pacientes apenas em uso de anti-hiperglicemiantes orais (mediana HbA1c 7%)

As medidas de estimativa de risco (odds ratio) revelaram significância estatística apenas entre pacientes diabéticos tipo 2, o que pode ser explicado pelo maior número de pacientes na amostra. As variáveis associadas ao bom controle foram: tempo de doença inferior a 10 anos, consultas com nutrição e consultas com endocrinologista. As variáveis associadas ao mau controle foram: escolaridade inferior a 4 anos e uso de insulino terapia.

A correlação entre os valores de glicemia em jejum, glicemia pós-prandial e hemoglobina glicada entre os pacientes diabéticos tipo 2 através da correlação de Spearman foi significativa, demonstrando que na impossibilidade de obter de hemoglobina glicada, os valores em jejum e pós-prandial podem ser usados como parâmetros.

As comparações de nossos dados encontraram-se em consonância com dados de estudos nacionais e internacionais que avaliaram os fatores relacionados ao bom controle. As estratégias de tratamento multidisciplinar e melhora da escolaridade da população podem estabelecer melhor controle da doença.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ogurtsova K, Da Rocha Fernandes JD, Huang Y et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 128:40-50. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.024
2. Sudharsanan N, Ali MK, Mehta NK. Population aging, macroeconomic changes and global diabetes prevalence 1990-2008. *Population Health Metrics* 2015 13:33 DOI 10.1186/s12963-015-0065x
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 2016; 387:1513-30.
4. Bazargani YT, deBoer A, Leufkens HGM. Selection of essential medicines for diabetes in low-middle income countries: a survey of 32 national essential medicine. *PLoS ONE* 9 (9):e106072.doi:10.1371/journal.pone0106072.
5. DCCT Research Group. Diabetes control and complications trial (Dcct). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin- dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, v. 329, p. 977-86, 1993.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837–853.

7. Holman RR, Paul KS, Bethel A et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577–1589
8. DCCT/EDIC Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2005, 353(25):2643-2653.
9. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016) /Adolf Milech, et al. São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.
10. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, jan. 2016, vol. 39, s.1.
11. Mendes ABV, Fitipaldi JAS, Neves RCS et al. Prevalence and correlates of inadequate glycemic control: results from a nationwide survey in 6671 adults with diabetes in Brazil. *Acta Diabetol* 2010, 47:137-145.
12. Mendes TAB, Goldbaum M, Segri NJ et al. Diabetes mellitus: fatores associados à prevalência em idosos, medidas e práticas de controle e uso dos serviços de saúde em São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 2011: 27 (6) 1233-1243.
13. Ahmad, SU; Islahudim F, Paraidathatu, T. Factors associated with good glycemic control among patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, 2014; 5: 563-569.
14. Rezende JM. *Linguagem Médica*, 3a. ed., Goiânia, AB Editora e Distribuidora de Livros Ltda, 2004.
15. Arduino, F. *O diabetes ontem e hoje. Diabetes Mellitus*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1980. 414p.

16. Leslie RD, Palmer J, Schloot NC. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. *Diabetologia* (2016) 59:13–20 DOI 10.1007/s00125-015-3789-z.
17. Palizban AA, Rezaei M, Khanahmad H, Fazilati M. Transcription factor 7-like 2 polymorphism and context-specific risk of metabolic syndrome, type 2 diabetes, and dyslipidemia. *J Res Med Sci* 2017;22:40
18. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–1197
19. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al.; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26: 3160–3167.
20. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010;33:1665–1673.
21. Netto AP, Andriolo A, Filho FF, et al. Atualização sobre hemoglobina glicada HbA1C para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais *J Bras Patol Med Lab* 2009; 45(1):31-48.
22. Nattan DM, Kuenen J, Borget R al. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes Care* 31:1473–1478, 2008
23. THE INTERNATIONAL EXPERT COMMITTEE. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*,

2009, v. 32, n 7.

24. Stewart GL, Tambascia M, Guzmán JR et al. Control of type 2 diabetes mellitus among general practitioners in private practice in nine countries of Latin America. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 2007, v.22, n1.

25. Liebl A, Mata M, Eschwege E et al. Evaluation of risk factors for development of complications in Type II diabetes in Europe. *Diabetologia*. 2002 Jul;45(7):S23-8. Epub 2002 Jun 19.

26. Harris SB, Ekoe JM, Zdanowicz Y, Webster-Bogaert S. Glycemic control and morbidity in the Canadian primary care setting (results of the diabetes in Canada evaluation study). *Res Clin Pract*. 2005;70(1):90-7.

27. Saydah SH, Frandki J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA*. 2004 Jan 21;291(3):335-42.

28. Kibirige D, Akabwai GP, Kampiire L, Kiggundu DS, Lumu W. Frequency and predictors of suboptimal glycemic control in an African diabetic population. *International Journal of General Medicine* 2017;10 33–38.

29. Fujita N, Yamamoto Y, Hayashino Y et al. Real-life glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with insulin therapy: A prospective, longitudinal cohort study (Diabetes Distress and Care Registry at Tenri [DDCRT 9]) *Journal of Diabetes Investigation* doi: 10.1111/jdi.12693.

30. Chaudhury A, Duvoor C, Dendi VSR et al. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. *Frontiers in Endocrinology*, jan

2017, vol. 8, article 6, doi: 10.3389/fendo.2017.00006.

31. Eriksson L, Nyström T. Activation of AMP-activated protein kinase by metformin protects human coronary artery endothelial cells against diabetic lipoapoptosis. *Cardiovascular Diabetology* 2014, 13:152.

32. Davis BJ, Xie Z, Viollet B, Zou MH. Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase. *Diabetes*. 2006; 55:496–505.

33. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J*. 2000; 348: 607-14.

34. Calvert JW, Gundewar S, Jha S, Greer JJ, Bestermann WH, Tian R, Lefer DJ. Acute metformin therapy confers cardioprotection against myocardial infarction via AMPK-enos-mediated signaling. *Diabetes* 2008; 57:696–705.

35. Xu X, Lu Z, Fassett J, et.al. Metformin protects against systolic overload-induced heart failure independent of AMP-activated protein kinase $\alpha 2$. *Hypertension* 2014 63(4): 723–8.

36. Lyu X, Zhu X, Zhao B et al. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on beta-cell function and insulin resistance in type2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials, *Scientific RepoRts*, 2017 | 7:44865 | DOI: 10.1038/srep44865.

37. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et.al. Liraglutide and Cardiovascular

Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311-322.

38. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128.

39. Perreault L. EMPA-REG OUTCOME: The Endocrinologist's Point of View. *The American Journal of Medicine* 2017, v. 130, n.6.

40. The CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; DOI:10.1056/NEJMoa1611925

41. Paneni F, Lüscher TF. Cardioprotection for the T2DM Patient. *The American Journal of Medicine* 2017 v. 130, n.6S, p 18-29.

42. Jorgensen CH, Gislason GH, Andersson C et al. Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention - a retrospective nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2010, 9:54 DOI: 10.1186/1475-2840-9-54.

43. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes *N Engl J Med*.2007; 24,356.

44. Korhonen P, Heintjes M, Williams R et. al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer in patients with type 2 diabetes: retrospective cohort study using datasets from four European countries. *BMJ* 2016; 354:i3903

45. Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forciea MA. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine* 2017;v.166, n. 4.

46. Liebl A, Khunti K, Orozco-beltran D, Yale JF. Health Economic Evaluation of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Focused Review. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes* 2015;8 13–19 doi:10.4137/CMed.s20906.

47. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. IBGE Censo

Demográfico, 2010. Brasil, 2010.

48. Calsolari MR, Rosario PWS, Reis JS et al. Diabetes auto-imune latente do adulto ou diabetes tipo 2 magro? *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52 (2):315-321.

49. Schmidt MI, Duncan BB, Ishitani L et al. Trends in mortality due to diabetes in Brazil, 1996-2011. *Diabetol Metab Syndr*. 2015; 7, 109.

50. Du Y, Heidemann C, Rosario S et al. Changes in diabetes care indicators: findings from German National Health Interview and Examinations Surveys 1997-1999 and 2008-2011. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 2015:3e000135.

51. Qi L, Feng L, Ding X. et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose among residents in the Three Gorges Reservoir Region, China. *BMC Public Health* 2014, 14:1152.

52. Feldman B, Cohen-Stavi CJ, Leibowitz M et al. Defining the role of medication adherence in poor glycemic control among a general population with diabetes. *PLOS one* 2014 9:108145.

53. Al-Rasheedi AAS. The role of educational level in glycemic control among patients with type II diabetes mellitus. *International Journal of Health Sciences* 2014 vol. 8, n.2.

54. Sawsan H, Darawad M, Hourani E, Demeh W. Predictors of Glycated Hemoglobin among Jordanian Diabetic Patients. *Iran J Public Health*, 2015; 44 (11): 1482-1491.

55. Lu J, Weng J, Gu W et al. . Non-pharmaceutical factors for poor glycemic control in 13,970 Chinese women with drug-treated type 2 diabetes: a cross-sectional survey in 77 tertiary hospital in four Chinese cities. *Patient Preference and Adherence* 2014; 8:1161-1167.

56. Khunti K, Damci T, Husemoen LL, et al. Exploring the characteristics of suboptimally controlled patients after 24 weeks of basal insulin treatment: An individualized approach to intensification. *Diabetes research and clinical practice* 2017; 123: 209–217.

57. Sobers-Grannum N, Murphy MM, Nielsen A et al. Female gender is a social determinant of diabetes in the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *PLOS*

ONE, 2015, may 21. DOI: 10.1371/journalpone.0126799.

58. Stopa SR, Cesar CLG, Segri NJ et al. Diabetes auto-referido em idosos: comparação das prevalências e medidas de controle. *Rev Saúde Pública* 2014; 48 (4): 554-562.

59. Gyawali B, Sharma R, Neupane D et al. Prevalence of type 2 diabetes in Nepal: a systematic review and meta-analysis from 2000-2014. *Glob Health Action* 2015; 8:29088. DOI10.3402/gha.v8.2988

60. Park, JH Lee YO. Effects of exercise on glycemic control in type 2 diabetes mellitus in Koreans: the fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V). *J Phys. Sci.* 2015; 27:3559-3564.

61. Lanhers C, Walther G, Chapier R, et al. Long-term cost reduction of routine medications following a residential programme combining physical activity and nutrition in the treatment of type 2 diabetes: a prospective cohort study. *BMJ Open* 2017;7: e013763.

62. Cloostermans L, Wendel-Vos W, Doornbos G et al. Independent and combined effects of physical activity and body mass index on the development of type 2 diabetes – a meta-analysis of 9 prospective cohort studies. *Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 2015;12:147. DOI10.1186/s12966-015-0304-3.

63. Bae JP, Late MJ, Nelson DR, Hoogwerf BJ. Obesity and glycemic control in patients with diabetes mellitus: analysis of physician electronic health records in the US from 2009-2011. *Journal of Diabetes and its complications* 2016; 30 (2):212-220.

64. Oliveira AF, Leite JGV, Leite IC. Fração da carga global do diabetes mellitus atribuível ao excesso de peso e a obesidade no Brasil. *Rev Panam Salud Publica*, 2010; 27(5) 38-344.

65. McGoy R, Zhang Y, Herrin J et al. Changing trends in type 2 diabetes mellitus treatment intensification, 2002-2010. *Am J Manag Care* 2015; 21 (5):228-296e.

66. Huri HZ, Ling DYH, Ahmad AW. Association between glycemic control and anti diabetic drugs in type 2 diabetes mellitus patients with cardiovascular complications.

Drug Design Development and Therapy, 2015; 9 4735-4749.

67. Unnikrishnan R, Anjana RM, Deepa M et al. Glycemic control among individuals with self-reported Diabetes in India - The ICMR - INDIAB Study. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2014; 16 (9): 596-603.

68. Chan JCN, Gagliardino JJ, Back SHB et al. Multifaceted determinants for achieving glycemic control: The International Diabetes Management Practice Study. *Diabetes Care* 2009; 32:227-233.

69. Gagliardino JJ, Atanasov PK, Chan JCN et al. Resource use associated with type 2 diabetes in Africa, the Middle East, South Asia, Eurasia and Turkey: results from the International Diabetes Management Practice Study (IDMPS). *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2017;5:e000297. doi:10.1136/ bmjdrc-2016-000297.

70. Nanayakkara N, Nguyen H, Churilov L et al. Inpatient HbA1c testing: a prospective observational study. *BMJ Open Research and Care* 2015, 3 e 000113. DOI 10.1136/bmjdr-2015-000113.

71. Gregg E, Li Y, Wang J et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 2015; 370:1514-1523.

72. Grossman A, Grossman E. Blood pressure control in type 2 diabetic patients *Cardiovasc Diabetol* (2017) 16:3 DOI 10.1186/s12933-016-0485-3.

73. Shasha Y, Sun Z, Zheng L et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in hypertensive adults in Rural China far from leveling off. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12(11):14764-14779.

74. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012; 379(9833):2279–2290.

75. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(13):1310–1317.

76. Vermeer SE, Sandee W, Algra A, et al. Dutch TIA Trial Study Group. Impaired glucose tolerance increases stroke risk in nondiabetic patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *Stroke*. 2006;37(6):1413–1417.

77. The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393–403.
78. The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): Description of lifestyle intervention. *Diabetes Care* 2002; 25(12): 2165–2171.
79. Kerrison G, Gillis RB, Jiwani SI. The Effectiveness of Lifestyle Adaptation for the Prevention of Prediabetes in Adults: A Systematic Review. *Journal of Diabetes Research* 2017;8493145. doi: 10.1155/2017/8493145.
80. Mijajlovic MD, Aleksic VM, Šternic NM. Role of prediabetes in stroke. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2017;13 259–267.
81. Barry E, Roberts S, Oke J et al. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ* 2017;356:i6538 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i6538>.
82. Ketema EB, Tilahun KK. Correlation of fasting and postprandial plasma glucose with HbA1c in assessing glycemic control; systematic review and meta-analysis. *Archives of Public Health* 2015; 73:43 DOI 10:1186/s13690-015-0088-6.

ANEXO 1- PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FACULDADE ATENAS PARACATU – MINAS GERAIS.

FACULDADE ATENAS DE
PARACATU - MG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Perfil epidemiológico do diabetes no noroeste de Minas Gerais

Pesquisador: DEBORA GONCALVES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 58289916.7.0000.5100

Instituição Proponente: CENTRO EDUCACIONAL HYARTE-ML LTDA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.665.543

Apresentação do Projeto:

PROJETO BEM DESCRITO E DE GRANDE RELEVÂNCIA ACADÊMICA

Objetivo da Pesquisa:

BEM DELINEADO

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

NÃO SE APLICA

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

NÃO SE APLICA

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

NÃO SE APLICA

Recomendações:

NÃO SE APLICA

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

NÃO SE APLICA

Considerações Finais a critério do CEP:

APROVADO

Endereço: Rua Euridamas Avelino de Barros, 60

Bairro: Lavrado

CEP: 38.600-000

UF: MG

Município: PARACATU

Telefone: (38)3672-3428

E-mail: stefanimarquez@yahoo.com.br

FACULDADE ATENAS DE
PARACATU - MG



Continuação do Parecer: 1.665.543

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_699714.pdf	15/04/2016 22:03:37		Aceito
Folha de Rosto	FOLHAROSTODEBORA.pdf	15/04/2016 22:02:11	DEBORA GONCALVES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLAUSENCIA.pdf	14/04/2016 19:50:36	DEBORA GONCALVES	Aceito
Outros	ENCASS.pdf	14/04/2016 19:41:25	DEBORA GONCALVES	Aceito
Outros	RESPONSABILIDADEASS.pdf	14/04/2016 19:40:55	DEBORA GONCALVES	Aceito
Orçamento	ORCAMENTOEPDEIABETES.xlsx	14/04/2016 19:38:41	DEBORA GONCALVES	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMAEPDIABETES.docx	14/04/2016 19:38:18	DEBORA GONCALVES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJDEBORADIABETES.docx	14/04/2016 19:37:58	DEBORA GONCALVES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PARACATU, 05 de Agosto de 2016

Assinado por:

DANIELA DE STEFANI MARQUEZ
(Coordenador)

Endereço: Rua Euridamas Avelino de Barros, 60

Bairro: Lavrado

CEP: 38.600-000

UF: MG

Município: PARACATU

Telefone: (38)3672-3428

E-mail: stefanimarquez@yahoo.com.br