



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

JOELMA INES TAGLIAPIETRA

**EFEITO DA SITAGLIPTINA NOS POTENCIAIS EVOCADOS (SOMATO-
SENSITIVO E VISUAL) E NO CONTROLE METABÓLICO DO DIABETES
MELLITUS TIPO 2.**

Fortaleza

2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

JOELMA INES TAGLIAPIETRA

**EFEITO DA SITAGLIPTINA NOS POTENCIAIS EVOCADOS (SOMATO-
SENSITIVO E VISUAL) E NO CONTROLE METABÓLICO DO DIABETES
MELLITUS TIPO 2.**

Tese submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor em Farmacologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Elisabete Amaral de Moraes

Co-Orientador: Prof^o. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior

Fortaleza

2010

C998a Tagliapietra, Joelma Ines

Efeito da Sitagliptina nos potenciais evocados (somato-sensitivo e visual) e no controle metabólico do diabetes *mellitus* do tipo 2 / Joelma Ines Tagliapietra– Fortaleza, 2010

263 f.: il.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Ceará. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza-Ce, 2010

1.Diabetes *mellitus*. 2. Incretinas. 3. Complicações do diabetes
I. Moraes, Maria Elisabete Amaral de (orient.) II. Título

CDD: 616.35

JOELMA INES TAGLIAPIETRA

Tese submetida à coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor em Farmacologia

Aprovada em de 19 de abril de 2010

BANCA EXAMINADORA

Profª Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará – UFC

Profº. Dr. Otoni Cardoso do Vale
Universidade Federal do Ceará – UFC

Profº. Dr. Renan Magalhães Montenegro Jr (Co-orientador)
Universidade Federal do Ceará – UFC

Profª. Dr Gilberto De Nucci
Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP

Profª. Dra. Janaína Serra Azul Monteiro Evangelista
Universidade Estadual do Ceará – UECE

DEDICATÓRIA

Dedicatória

**À minha mãe Elizabeta por
ter generosamente me acolhido nesta existência.**

**Ao meu marido Sergius
Vinicius pelo seu apoio incondicional em meus projetos de vida.**

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela dádiva da vida.

A Jesus e aos amigos espirituais que me protegem, me intuem e me ajudam a perseverar no caminho reto.

Ao meu marido Vinicius, companheiro de todas as horas, ombro amigo. Obrigada pela paciência e pelo teu amor.

A minha mãe Elizabeta e minha irmã Tissiane pelo amor que compartilhamos.

Aos meus familiares que estão sempre me apoiando, torcendo pelo meu sucesso e disponíveis quando da necessidade.

A Ana e o Ary Silva, irmãos do coração, obrigada pela amizade.

À Prof^a. Dr^a. Maria Elisabete Amaral de Moraes, pelo acolhimento na Unidade de Farmacologia Clínica, pela confiança em mim depositada, pelas orientações recebidas e pela amizade.

Aos voluntários da pesquisa que disponibilizaram seu tempo para que esta pesquisa se realizasse.

Ao Dr^o. Francisco Vagnaldo Fachine, pela disponibilidade, paciência e pelos ensinamentos estatísticos.

Ao Dr^o Frota por sua amizade.

Aos Drs. Manoel Odorico de Moraes e Gisela Costa Camarão pelos ensinamentos.

Ao Dr^o Renan Magalhães Montenegro Jr pelas orientações e ensinamentos.

Ao Dr^o Otoni Cardoso do Vale pelas excelentes aulas de Neurologia e pela colaboração na realização desta pesquisa.

Ao Dr. Marcelo pelo apoio no atendimento neurológico.

À Kátia por sua inestimável ajuda na realização dos potenciais evocados.

Ao Dr. Clayton por suas orientações.

A Dr^a Virgínia Oliveira Fernandes, exemplo de que se pode atender com urbanidade e carinho os mais desprovidos, pela sua disponibilidade e apoio no desenvolvimento desta pesquisa.

Aos Dr^{os} Miguel Ângelo, Marcellus Henrique e Antoniaela pelo apoio e suporte sempre que solicitados.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Farmacologia, pelas brilhantes orientações acerca do ensino e a Aura pelo apoio sempre que necessário.

Aos colegas do mestrado e doutorado em Farmacologia.

Aos amigos da Unidade de Farmacologia Clínica. Obrigada pela amizade, pela ajudas recebidas, pelos agradáveis momentos que passamos juntos.

Ao Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, a Unidade de Saúde Anastácio Magalhães e a Associação Cearense de Diabetes e Hipertensão pelo apoio e atendimento aos pacientes.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Instituto Claude Bernard (InCB), FINEP, UNIFAC/HM, MCT, MS, FUNCAP, CNPq, pela colaboração financeira e incentivo no desenvolvimento da pesquisa nacional.

Ao Laboratório Clementino Fraga, em especial ao Dr. Luis Carlos e ao Dr Telles. Ao primeiro pela generosidade de disponibilizar o laboratório e ao segundo pelo esforço e pela dedicação dispensada na realização dos exames que lhe foram solicitados.

A Dra Fernanda (LACEN) pelo apoio e amizade.

Ao Hospital Geral de Fortaleza (HGeF), na figura de seu diretores que sempre me apoiaram na execução deste projeto.

Aos companheiros do laboratório do HGeF pelo agradável convívio nestes seis anos de caserna em Fortaleza; ao Ten Jairo pela ajuda na reta final. Ao Major Josemario Pedro da Silva pela amizade e apoio nesta jornada.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

...

Tinha uma pedra no meio do caminho

...

No meio do caminho tinha uma pedra

Nunca me esquecerei desse acontecimento

Na vida de minhas retinas tão fatigadas

Nunca me esquecerei que no meio do caminho tinha uma pedra

Tinha uma pedra no meio do caminho

...

Carlos Drummond de Andrade

RESUMO

RESUMO

Efeito Da Sitagliptina No Controle Metabólico Do Diabetes *Mellitus* Tipo 2. Joelma Ines Tagliapietra. Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes. Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará para obtenção do grau de Doutor em Farmacologia. Fortaleza, 2010.

Diabetes *mellitus* (DM) é uma síndrome associada a secreção de insulina deficiente, resistência à ação da insulina ou uma associação de ambas. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica que a longo prazo poderá causar retinopatia, nefropatia, neuropatia periférica e autonômica. Este estudo do tipo intervencionista, prospectivo e aberto teve como objetivo avaliar a eficácia terapêutica da sitagliptina no controle metabólico do diabetes *mellitus* do tipo 2 recentemente diagnosticado (menos de seis meses) e nas vias de condução nervosa somato-sensitiva e visual. Antes de iniciar o tratamento, foram avaliados os índices antropométricos e a pressão arterial. Também foram realizadas as dosagens em jejum de triglicerídeos, colesterol total, colesterol de alta densidade (HDL), gama glutamil transferase, aspartato amino transferase, alanina amino transferase, proteína C reativa, microalbuminúria, óxido nítrico, glicose, hemoglobina glicada (A1C), peptídeo C, insulina e glucagon. Após um estímulo alimentar de 566 Kcal foram feitas coletas de sangue seriadas durante 3 horas nos tempos de 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos para a dosagem de glicose, insulina e glucagon com a construção da área sob a curva (AUC) destes analitos. Um subgrupo de 20 pacientes realizou ainda, análises seriadas das incretinas (GLP-1 ativo e GIP total) após estímulo alimentar e, também, exames eletroneurofisiológicos (potenciais evocados somato-sensitivos – PESS, e visuais - PEV). Após estas avaliações, os pacientes receberam sitagliptina 100 mg (1 comprimido/dia) por um período de 3 meses, após o qual, eles retornaram para avaliação clínica e para realizar todas as dosagens bioquímicas e os exames de PESS e PEV que haviam realizado no início do estudo. Dos 41 pacientes avaliados, 28 eram do sexo feminino e 13 do sexo masculino, idade média de $53,2 \pm 9,43$ anos, em média obesos e 50% deles eram hipertensos. Após o tratamento, observou-se a melhora dos índices antropométricos, de todos os parâmetros laboratoriais com ênfase na glicose em jejum (pré: $174,43 \pm 67,18$ e pós: $129,07 \pm 29,19$ mg/dL), A1C (pré: $8,76 \pm 2,68$ e pós: $6,64 \pm 1,11\%$) e óxido nítrico (pré: $85,21 \pm 44,02$ e pós: $39,91 \pm 20,99$ μ M), todos com $P < 0,0001$ e ainda, aumento da concentração da AUC de GLP-1 ativo ($P = 0,003$) e diminuição da AUC de GIP total ($P = 0,001$), bem como diminuição das latências N9D ($P < 0,0001$), N13E ($P = 0,036$), N20D ($P = 0,028$) e dos tempos de condução central N13-N9E ($P = 0,045$), N20-N13D ($P = 0,044$), além de correlações com significância estatística entre parâmetros bioquímicos e eletroneurofisiológicos. Este estudo concluiu que houve melhora clínica, metabólica e nas vias de condução do impulso nervoso somato-sensitivo e visual dos pacientes tratados com sitagliptina.

Palavras-chave: Diabetes *mellitus*, incretinas, complicações do diabetes, metabolismo

ABSTRACT

ABSTRACT

Effects of Sitagliptin on the Metabolic Control of Type 2 Diabetes *Mellitus*.

Joelma Ines Tagliapietra. Supervisor: PhD Maria Elisabete Amaral de Moraes. Thesis presented for the degree of PhD in Pharmacology. Department of Physiology and Pharmacology. Faculty of Medicine. Federal University of Ceara. Fortaleza, 2010.

Diabetes *mellitus* (DM) is a syndrome associated with deficient insulin secretion, resistance to insulin action or the combination of both. It is characterized by chronic hyperglycemia that in a long term can cause retinopathy, nephropathy, peripheral and autonomic neuropathy. The present interventional, prospective and open study was designed to evaluate therapeutic efficacy of sitagliptin in metabolic control of diabetes *mellitus* type 2 recently diagnosed (less than 6 months) and in pathways of visual and somatosensory nerve conduction. Blood pressure and anthropometric data were collected before treatment. Measures of fasting triglycerides, total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol gamma glutamyl transpeptidase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, microalbumin, nitric oxide, glucose, glycated hemoglobin (A1C), C-peptide, insulin and glucagon were also collected. Also during the pre-study, after a feeding stimulus of 566 Kcal, biochemical evaluations were conducted of the metabolism in fasting and during 3 hours, in standard intervals of 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 and 180 minutes for glucose, insulin and glucagon for design of the area under curve (AUC) of these analytes. In a subgroup of 20 patients were performed dosages in pre-fixed times of incretins (active Glucagon Like Peptide -1, GLP-1, and total Glucose-dependent Insulinotropic polypeptide, GIP) after feeding stimulus and electroneurophysiological tests (somatosensory evoked potentials - SEP, and visual - VEP). After these evaluations, the patients received sitagliptin 100 mg (1 tablet a day) for 3 months and then returned for clinical evaluation and to repeat all the biochemical dosages, SEP and VEP exams. From 41 patients evaluated, 28 were female and 13 male, the average age was 53.2 ± 9.43 years, in average obese and 50% were hypertensive. After treatment, improvement was observed in all anthropometric and laboratory parameters, specially fasting glucose (pre: $174,43 \pm 67,18$ mg/dL and post: $129,07 \pm 29,19$ mg/dL), A1c (pre: $8,76 \pm 2,68$ and post: $6,64 \pm 1,11\%$), and nitric oxide (pre: $85,21 \pm 44,02$ and post: $39,91 \pm 20,99$ μ M), all with $P < 0.0001$, and also increase in the concentration of the AUC of active GLP-1 ($P = 0.003$), decrease of the AUC of total GIP ($P = 0.001$), and decrease of the N9D ($P < 0.0001$), N13E ($P = 0.036$), N20D ($P = 0.028$) latencies and of the central conduction time N13-N9E ($P = 0.045$), N20-N13D ($P = 0.044$). There were also statistically significant correlations between biochemical and electrophysiological parameters. This study concluded that there was clinical, metabolic and somatosensory and visual nerve impulse conduction pathways improvement in patients treated with sitagliptin.

Keywords: Diabetes *mellitus*, incretin, complications of diabetes, metabolism.

LISTAS

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** - Milhões de casos de diabetes em 2000 e projeções para 2030 com as mudanças percentuais previstas (Fonte: WILD et al, 2004).....36
- Figura 2** - Panorama do diabetes no Brasil (Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, diabetes.org.br/sala-de-noticias/noticias-da-sbd, acessado em 11-11-2009).....37
- Figura 3** - Vias nervosas visuais (Fonte: FELTEN & JOSEFOWICZ, 2005).....58
- Figura 4** - Estrutura do pré-glucagon e pré-pró-GIP codificando GLP-1 e GIP respectivamente. A seta designa a posição da clivagem mediada pela enzima DPP-4 depois da posição 2 do resíduo de alanina. (GRPP: peptídeo pancreático relacionado à glicentina; IP: peptídeo de intervenção) (Fonte: DRUCKER, 2003)....61
- Figura 5** - Síntese e secreção de GLP-1 e GIP, acessado em 26/03/2010. (Fonte: http://images.google.com.br/www.incretin.com.tw/images/GIP_GLP-1)62
- Figura 6** - Mecanismo de transdução do sinal no receptor de GLP-1 na célula β pancreática (Fonte: Drucker, 2006).....63
- Figura 7** - Ações de GLP-1 e GIP nos tecidos importantes para o controle da homeostasia da glicose. (Fonte: DRUCKER, 2007).....64
- Figura 8** - Representação esquemática da ação de Januvia®. (Fonte: <http://www.nature.com/nbt/journal/v27/n8/images/nbt0809-682c-F1.gif>).....71
- Figura 9** - Ilustração esquemática do software usado para o cálculo de HOMA2 (Fonte: <http://www.dtu.ox.ac.uk/index.php?maindoc=/homa/index.php>. Acessado em 25-03-2010).....91
- Figura 10** - Potencial evocado somato-sensitivo normal (Fonte: LABORATÓRIO DE ELETRONEUROFISIOLOGIA - UFC).....93
- Figura 11** - Localização dos eletrodos de acordo com o sistema internacional 10/20 (Fonte: ODOM et al., 2004).....94
- Figura 12** - Potencial evocado visual padrão reverso normal (Fonte: LABORATÓRIO DE ELETRONEUROFISIOLOGIA -UFC).....96
- Figura 13** – Fosfato de sitagliptina (Fonte:JANUVIA®, MERCK SHARP DOHME). .96
- Figura 14** - Avaliação do peso dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; *P= 0,011 em relação ao pré-tratamento. 111
- Figura 15** - Avaliação do Índice de Massa Corpórea (IMC) dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e

desvio padrão; **P= 0,007 em relação ao pré-tratamento. Kg/m²: Kilograma dividido por metro quadrado. 111

Figura 16 - Avaliação da medida da circunferência da cintura (C.C.) dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; *P= 0,040 em relação ao pré-tratamento, cm: centímetro. 112

Figura 17 - Avaliação da medida da circunferência do quadril (C.Q.) dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; *P= 0,042 em relação ao pré-tratamento, cm: centímetro. 112

Figura 18 - Avaliação da medida da pressão arterial sistólica (PAS) dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; ***P= 0,001 em relação ao pré-tratamento; mmHg: milímetros de mercúrio. 114

Figura 19 - Avaliação da medida da pressão arterial diastólica (PAD) dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; ***P= 0,001 em relação ao pré-tratamento; mmHg: milímetros de mercúrio. 114

Figura 20 - Avaliação da medida da pressão arterial média (PAM) dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; ***P= 0,0002 em relação ao pré-tratamento; mmHg: milímetros de mercúrio. 115

Figura 21 - Avaliação da concentração de hemoglobina glicada (A1C) dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; ***P<0,0001 em relação ao pré-tratamento; %: percentual. 118

Figura 22 - Avaliação da concentração de glicose basal dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; ***P<0,0001 em relação ao pré-tratamento; mg/dL: miligramas por decilitro. 118

Figura 23 - Avaliação da concentração de colesterol total dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; *P=0,044 em relação ao pré-tratamento; mg/dL: miligramas por decilitro. 119

Figura 24 - Avaliação da concentração da transaminase glutâmico pirúvica (ALT) dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; *P=0,048 em relação ao pré-tratamento. ALT: transaminase glutâmico oxalacética; U/L: unidades por litro. 119

Figura 25 - Avaliação da concentração de óxido nítrico dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; ***P<0,0001 em relação ao pré-tratamento. 120

- Figura 26** - Avaliação da concentração de glicose em jejum e após estímulo alimentar durante o período de 180 minutos dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão. mg/dL: miligrama por decilitro. 121
- Figura 27** - Avaliação da área sob a curva de glicose após estímulo alimentar e durante o período de 180 minutos dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; ***P<0,0001 em relação ao pré-tratamento. min.mg/dL: minuto x miligramas por decilitro. 122
- Figura 28** - Avaliação da concentração de insulina em jejum e após estímulo alimentar durante o período de 180 minutos dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; P=0,115 em relação ao pré-tratamento. 123
- Figura 29** - Avaliação da concentração de glucagon em jejum e após estímulo alimentar durante o período de 180 minutos dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão.pg/mL: picogramas por mililitro. 124
- Figura 30** - Avaliação da área sob a curva de glucagon após estímulo alimentar e durante o período de 180 minutos dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; ***P=0,0005 em relação ao pré-tratamento. min.pg/mL: minuto x picogramas por mililitro. 124
- Figura 31** - Avaliação da função da célula β pancreática (%B) usando insulina e glicose em jejum no cálculo de HOMA 1 dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; ***P<0,0001 em relação ao pré-tratamento. 126
- Figura 32** - Avaliação do índice insulinogênico (Δ 30') antes e após tratamento com sitagliptina. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil; **P=0,003 em relação ao pré-tratamento. 126
- Figura 33** - Avaliação da função da célula β pancreática (%B) usando peptídeo C e glicose em jejum no cálculo de HOMA 2 dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; ***P<0,0001 em relação ao pré-tratamento. 128
- Figura 34** - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da variação da área sob a curva da glicose (Δ AUC glicose) e a variação nas dosagens da hemoglobina glicada (Δ A1C), pré-tratamento menos pós-tratamento. 130
- Figura 35** - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, do percentual de secreção da célula β ($\Delta\% \beta$ HOMA 2) usando peptídeo C e glicose e a variação nas dosagens da hemoglobina glicada (Δ A1C), no pré-tratamento menos pós-tratamento. 131
- Figura 36** - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, do percentual (%) de secreção da célula β ($\Delta\% \beta$ HOMA 2) usando peptídeo C e glicose

e a variação da área sob a curva da glicose (Δ AUC glicose) no pré-tratamento menos pós-tratamento. 132

Figura 37 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da concentração da proteína C reativa ultrasensível (Δ PCRU) e a variação da concentração de gama glutamil transferase (Δ GGT) no pré-tratamento menos pós-tratamento. 134

Figura 38 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da concentração da transaminase oxalacética (Δ AST) e a variação da concentração de gama glutamil transferase (Δ GGT) no pré-tratamento menos pós-tratamento..... 135

Figura 39 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da resistência à insulina (Δ RI HOMA1) e a variação da área sob a curva da glicose (Δ AUC glicose) no pré-tratamento menos pós-tratamento..... 136

Figura 40 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da medida da circunferência da cintura (Δ C.C.) e a variação do índice de massa corpórea (IMC). 138

Figura 41 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da medida da pressão arterial média (Δ PAM) e a variação da medida da circunferência da cintura (Δ C.C.)..... 139

Figura 42 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da concentração de triglicérides (Δ TG) e a variação da pressão arterial média (Δ PAM). 140

Figura 43 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da concentração de colesterol total (Δ CT) e a variação da pressão arterial sistólica (Δ PAS). 141

Figura 44 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da concentração de colesterol total (Δ CT) e da variação da concentração de triglicérides (Δ TG). 142

Figura 45 - Avaliação da concentração de Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon (GLP-1) ativo em jejum e após estímulo alimentar durante o período de 180 minutos dos 20 pacientes, antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão. pmol/L: picomol/litro; min: minuto..... 149

Figura 46 - Avaliação da área sob a curva do Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon ativo (AUC de GLP-1 ativo) após estímulo alimentar e durante o período de 180 minutos dos 20 pacientes, antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; **P=0,003 em relação ao pré-tratamento. min.pmol/L: minuto x picomol por litro. 149

Figura 47 - Avaliação da concentração de Polipeptídeo insulínico Dependente de Glicose (GIP) total em jejum e após estímulo alimentar durante o período de 180 minutos dos 20 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; pmol/L: picomol/litro. 150

| | |
|--|-----|
| Figura 48 - Avaliação da área sob a curva (AUC) de Polipeptídeo insulínico Dependente de Glicose (GIP) total após estímulo alimentar e durante o período de 180 minutos antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; P=0,0013 em relação ao pré-tratamento. min.pmol/L: minuto x picomol por litro. | 151 |
| Figura 49 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da área sob a curva do Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon (Δ AUC GLP-1) ativo e da concentração de triglicerídeos pré menos pós-tratamento..... | 154 |
| Figura 50 - Avaliação da medida da Latência N9 do lado direito (lat N9D) após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; P<0,0001 em relação ao pré-tratamento; ms: milissegundos. | 159 |
| Figura 51 - Avaliação da medida da Latência N13 do lado esquerdo (lat N13E) após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; P=0,036 em relação ao pré-tratamento; ms: milissegundos. | 159 |
| Figura 52 - Avaliação da medida da Latência N20 do lado direito (lat N20D) após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; P=0,028 em relação ao pré-tratamento; ms: milissegundo. | 160 |
| Figura 53 - Avaliação da medida do tempo de condução central (TCC) N13-N9 do lado esquerdo após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; P=0,045 em relação ao pré-tratamento; ms: milissegundo. | 160 |
| Figura 54 - Avaliação da medida do tempo de condução central (TCC) N20-N13 do lado direito após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; P=0,044 em relação ao pré-tratamento; ms: milissegundo. | 161 |
| Figura 55 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da diferença da concentração de glicose em jejum e da diferença da medida da latência N13D (Δ LatN13D) pré menos pós-tratamento. | 163 |
| Figura 56 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da diferença da concentração de glucagon em jejum e da diferença da medida da latência N13E (Δ LatN13E) pré menos pós-tratamento | 164 |
| Figura 57 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da concentração de peptídeo C em jejum e a variação da medida da latência N9D (Δ LatN9D) no pré menos pós-tratamento. | 165 |
| Figura 58 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da área sob a curva de Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon (Δ AUC GLP-1) ativo e da medida da latência N20E (Δ LatN20E) pré menos pós-tratamento..... | 167 |
| Figura 59 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da área sob a curva do Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon (Δ AUC GLP-1) ativo e da medida do tempo de condução central N20-N9E (Δ TCC N20-N9E) pré menos pós-tratamento. | 170 |

| | |
|---|-----|
| Figura 60 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da área sob a curva do Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon (Δ AUC GLP-1) ativo e da medida do tempo de condução central N20-N12E (Δ TCC N20-N13E) pré menos pós-tratamento. | 171 |
| Figura 61 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da concentração de hemoglobina glicada (Δ A1C) e da medida da latência P100 do olho direito (Δ LatP100D) e da variação pré menos pós-tratamento..... | 176 |
| Figura 62 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da concentração de hemoglobina glicada (Δ A1C) e da medida da latência N120 do olho direito (Δ LatP120D) pré menos pós-tratamento. | 177 |
| Figura 63 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da concentração de peptídeo C e da medida da latência N75 do olho esquerdo (Δ LatN75E) pré menos pós-tratamento. | 178 |
| Figura 64 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da concentração de peptídeo C e da medida da latência P100 do olho esquerdo (Δ LP100E) pré menos pós-tratamento. | 179 |
| Figura 65 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da concentração de peptídeo C (Δ Peptídeo C) e da diferença da amplitude N75-P100 esquerda (Δ AmpN75-P100 E)..... | 182 |
| Figura 66 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da concentração da hemoglobina glicada (Δ A1C) e da diferença da medida interocular da amplitude N75-P100 (Δ AmpN75-P100 D-E). | 183 |
| Figura 67 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da concentração da área sob a curva da glicose (Δ AUC glicose), e da variação da medida da amplitude N75-P100 D-E interocular (Δ AmpN75-P100 D-E) pré menos pós-tratamento. | 185 |
| | |
| Quadro 1 - Consultas médicas e exames laboratoriais do processo de seleção..... | 80 |
| Quadro 2 - Representação esquemática das etapas do ensaio clínico..... | 86 |
| | |
| Tabela 1 - Valores de glicose plasmática (em mg/dL) para diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> e seus estágios pré-clínicos (SBD, 2006). | 38 |
| Tabela 2 - Características de agonistas dos receptores de GLP-1 e dos inibidores de DPP-4 (Fonte: DRUCKER, 2007)..... | 70 |
| Tabela 3 - Caracterização sócio-demográfica dos pacientes..... | 105 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 4 - Prevalência de ansiedade e depressão entre os participantes do estudo antes do início do tratamento, avaliada através da Escala Hospitalar de Ansiedade e depressão (N: número de pacientes). | 107 |
| Tabela 5 - Caracterização das variáveis hematológicas dos pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo2 recém –diagnosticado. | 108 |
| Tabela 6 - Avaliação das variáveis antropométricas pré e pós-tratamento com sitagliptina dos 41 pacientes. | 110 |
| Tabela 7 - Avaliação da pressão arterial no pré e no pós-tratamento com sitagliptina. | 113 |
| Tabela 8 – Comparação das análises de A1C, glicose, insulina, glucagon e peptídeo C realizadas em jejum no pré e pós-tratamento com sitagliptina. | 116 |
| Tabela 9 - Comparação das análises de triglicerídeos, colesterol total, HDL e LDL, creatinina, proteína C reativa, GGT, AST, ALT e óxido nítrico realizadas em jejum e microalbuminúria de 24 horas, no pré e pós-tratamento com sitagliptina. | 117 |
| Tabela 10 - Comparação das áreas sob a curva de alguns parâmetros bioquímicos pré e pós-tratamento com sitagliptina. | 121 |
| Tabela 11 - Comparação das estimativas de resistência à insulina (RI), da função da célula β pancreática (% β) através de HOMA 1 (modelo de avaliação da homeostase) e índice insulinogênico ($\Delta 30'$), pré e pós-tratamento com sitagliptina. | 125 |
| Tabela 12 - Comparação das estimativas de resistência à insulina (RI), da sensibilidade à insulina (%S), da função da célula β pancreática (%β) usando insulina ou peptídeo C através de HOMA 2 (modelo de avaliação da homeostase) pré e pós-tratamento com sitagliptina. | 127 |
| Tabela 13 - Correlação das variações de A1C, das áreas sob as curvas (AUC) de glicose, insulina, glucagon, % β HOMA 2 pré-tratamento menos pós-tratamento com sitagliptina dos 41 pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 recentemente diagnosticados. | 129 |
| Tabela 14 - Correlação das variações de óxido nítrico (NO), PCRU, GGT, AST, ALT, AUC da glicose e resistência à insulina (HOMA1) pré-tratamento menos pós-tratamento com sitagliptina dos 41 pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 recentemente diagnosticados..... | 133 |
| Tabela 15 - Correlação das variações de IMC, CC, CC/CQ, PAS, PAD, PAM, TG, CT e resistência à insulina pré-tratamento menos pós-tratamento com sitagliptina dos 41 pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 recentemente diagnosticados. | 137 |
| Tabela 16 - Comparação das variáveis antropométricas pré e pós tratamento com sitagliptina do subgrupo de 20 pacientes. | 144 |
| Tabela 17 - Comparação das medidas da pressão arterial pré e pós tratamento com sitagliptina do subgrupo de 20 pacientes. | 144 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 18 - Comparação das variáveis bioquímicas em jejum pré e pós - tratamento com sitagliptina do subgrupo de 20 pacientes..... | 146 |
| Tabela 19 - Comparação das variáveis bioquímicas em jejum pré e pós - tratamento com sitagliptina do subgrupo de 20 pacientes..... | 147 |
| Tabela 20 - Comparação das áreas sob a curva de glicose, insulina, glucagon, GLP-1 ativo e GIP total pré e pós-tratamento com sitagliptina. | 148 |
| Tabela 21 - Correlações entre as variações de A1C, peptídeo C, das áreas sob as curvas de glicose, insulina, glucagon, GLP-1 ativo e GIP total no pré-tratamento menos pós-tratamento com sitagliptina do subgrupo de 20 pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 recentemente diagnosticados..... | 152 |
| Tabela 22 - Correlações entre as variações de triglicerídeos, colesterol total, gama glutamil transferase, transaminase glutâmico oxalacética, transaminase glutâmico pirúvica, óxido nítrico, microalbuminúria e áreas sob as curvas de GLP-1 ativo e GIP total no pré-tratamento menos pós-tratamento com sitagliptina do subgrupo de 20 pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 recentemente diagnosticados. | 153 |
| Tabela 23 - Comparação das latências e das amplitudes dos potenciais evocados somato-sensitivos (PESS) pré e pós-tratamento com sitagliptina. | 157 |
| Tabela 24 - Comparação dos tempos de condução central dos potenciais evocados somato-sensitivos (PESS) pré e pós-tratamento com sitagliptina. | 158 |
| Tabela 25 - Correlação das variações das latências dos potenciais evocados somato-sensitivos com a variação de alguns parâmetros bioquímicos dosados em jejum antes e após tratamento com sitagliptina do subgrupo de 20 pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 recentemente diagnosticados. | 162 |
| Tabela 26 - Correlação das variações das latências dos potenciais evocados somato-sensitivos com a variação da medida da área sob a curva de GLP-1 ativo, GIP total, insulina, glucagon e glicose antes e após tratamento com sitagliptina do subgrupo de 20 pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 recentemente diagnosticados. | 166 |
| Tabela 27 - Correlação das variações dos tempos de condução central (TCC) dos potenciais evocados somato-sensitivos com a variação de alguns parâmetros bioquímicos dosados em jejum antes e após tratamento com sitagliptina do subgrupo de 20 pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 recentemente diagnosticados. | 168 |
| Tabela 28 - Correlação das variações dos tempos de condução central (TCC) dos potenciais evocados somato-sensitivos com a variação da medida da área sob a curva de GLP-1 ativo, GIP total, insulina glucagon e glicose antes e após tratamento com sitagliptina do subgrupo de 20 pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 recentemente diagnosticados..... | 169 |
| Tabela 29 - Comparação da acuidade e dos potenciais evocados visuais pré e pós-tratamento com sitagliptina..... | 173 |

Tabela 30 - Comparação das amplitudes dos potenciais evocados visuais pré e pós-tratamento com sitagliptina..... 174

Tabela 31 - Correlação das variações das latências dos potenciais evocados visuais com a variação de alguns parâmetros bioquímicos dosados em jejum antes e após tratamento com sitagliptina do subgrupo de 20 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 recentemente diagnosticados..... 175

Tabela 32 - Correlação das variações das latências dos potenciais evocados visuais com a variação da medida da área sob a curva de GLP-1 ativo, GIP total, insulina, glucagon e glicose antes e após tratamento com sitagliptina do subgrupo de 20 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 recentemente diagnosticados. 180

Tabela 33 - Correlação das variações das amplitudes dos potenciais evocados visuais com a variação de dosagens bioquímicas antes e após tratamento com sitagliptina do subgrupo de 20 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 recentemente diagnosticados. 181

Tabela 34 - Correlação das variações das amplitudes dos potenciais evocados visuais com a variação da medida da área sob a curva de GLP-1 ativo, GIP total, insulina, glucagon e glicose antes e após tratamento com sitagliptina do subgrupo de 20 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 recentemente diagnosticados. 184

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--------------|---|
| A1C | Hemoglobina glicada |
| ACC- β | Coenzima A Carboxilase β |
| ADA | <i>American Diabetes association</i> |
| ADP | Adenosina Difosfato |
| AEMA | <i>American Association of Electrodiagnostic Medicine</i> |
| AGE | Produtos Finais de Glicação Avançada |
| ALT/ ALT | Aspartato Amino Transferase |
| AMP | Adenosina monofosfato |
| AMP | Amplitude |
| AMPK | Proteína Quinase ativada pelo AMP |
| AMPK | Proteína Quinase ativada pelo AMP |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| AST/AST | Alanina Amino Transferase |
| ATP/ALT | Adenosina Trifosfato |
| AUC | Área sob a curva |
| AV | Ângulo visual |
| Bpm | Batimentos por minuto |
| CC | Circunferência da cintura |
| CD | Disco compacto |
| CEP | Comitê de Ética em Pesquisa |
| CNS | Conselho Nacional de Saúde |
| CONEP | Conselho Nacional de Pesquisa |
| CQ | Circunferência do quadril |
| CRF | Formulário de Relatório de Caso |
| CT | Colesterol total |
| CTA | Aversão condicionada ao sabor |
| d.p | Desvio padrão |
| DCCT | Diabetes control and complications trial |
| D-E | Diferença interocular |
| DM | Diabetes <i>mellitus</i> |
| DM 1 | Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 |
| DM 2 | Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 |
| DNA | Ácido desoxirribonucleico |
| DPP - 4 | Dipeptidil Dipeptidase – 4 |
| ECochG | Eletrococleograma |
| EDTA | Ácido etilendiamino tetracético |
| ELISA | Enzima Imunoensaio |
| ELISA | Enzima Imunoensaio |
| eNOS | Sintase do óxido nítrico endotelial |
| EP | Ponto de Erb |
| GAD | Descarboxilase do ácido glutâmico |
| GGT | Gama Glutamil Transferase |
| GIP | Peptídeo Insulínico Dependente de Glicose |
| GLP-1 | Peptídeo 1 semelhante ao Glucagon |
| GLP-2 | Peptídeo 2 semelhante ao Glucagon |
| GRPP | Peptídeos Pancreático Relacionado à Glicentina |
| HADS | Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão |
| HCG | Gonodotrofina Coriônica Humana |
| HDL | Lipoproteína de Alta Densidade |
| HOMA | Avaliação da Homeostase |

| | |
|-----------------------------|---|
| HUWC | Hospital Universitário Walter Cantídio |
| IBGE | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística |
| IMC | Índice de Massa Corporal |
| iNOS | Sintase do óxido nítrico induzida |
| IP | Peptídeo de Intervenção |
| IR | Receptor de Insulina |
| JNK | Jun N-terminal quinases |
| Kcal | Kilocaloria |
| Kcal | Kilocaloria |
| kΩ | Kilohom |
| LADA | Diabetes latente auto-imune do adulto |
| LAT | Latência |
| LDL | Lipoproteína de Baixa Densidade |
| L-NAME | Nitro-L-Arginina Metil Éster |
| Mm | Milimol |
| Mmol/L | Milimol por litro |
| MODY | <i>Maturity onset diabetes of the young</i> |
| MS | Ministério da Saúde |
| MSD | Merck Sharp & Dohme |
| Mseg | Milisegundo |
| Na | Sódio |
| NADPH | Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato na forma reduzida |
| nNOS | Sintase do óxido nítrico neuronal |
| NO | Óxido nítrico |
| Nx | Onda de Potencial Evocado Negativo |
| O ₂ ⁻ | Superóxido |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| Oz | Região occipital mediana |
| PA | Pescoço anterior |
| PAD | Pressão arterial diastólica |
| PAE | Potencial Evocado Auditivo |
| PAELL | Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência |
| PAELM | Potencial Evocado Auditivo de Média Latência |
| PAETC | Potencial Evocado Auditivo do Tronco Cerebral |
| PAM | Pressão arterial média |
| PAS | Pressão arterial sistólica |
| PC | Computador pessoal |
| PCR | Proteína C Reativa |
| PCRU | Proteína C Reativa Ultrassensível |
| PE | Potencial Evocado |
| PESS | Potencial Evocado Somato-Sensitivo |
| PEV | Potencial evocado visual |
| PEV-PR | Potencial evocado visual de padrão reverso |
| Pg/mL | Picograma por mililitro |
| PI3-K | Fosfatidilinositol 3 quinase |
| PKA | Proteína Quinase A |
| PKC | Proteína Quinase C |
| Pmol/L | Picomol por litro |
| Px | Onda de Potencial Evocado Positivo |
| RCQ | Relação entre as medidas das circunferências cintura e do quadril |
| RI | Resistência à Ação da Insulina |
| RNA | Ácido Ribonucléico |
| RNA | Ácido Ribonucléico |
| ROS | Espécies reativas de oxigênio |
| RPM | Rotações por minuto |

| | |
|--------|--|
| SBD | Sociedade Brasileira de Diabetes |
| SEPs | <i>Evoked potentials sensitive</i> |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| SNP | Sistema Nervoso Periférico |
| TCC | Tempo de condução central |
| TCLE | Termo de consentimento livre e esclarecido |
| TG | Triglicerídeos |
| TOTG | Teste de Tolerância à Glicose |
| TSH | Hormônio Tiroestimulante |
| UCP2 | Proteína desacopladora 2 |
| UFC | Universidade Federal do Ceará |
| UKPDS | <i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i> |
| UNIFAC | Unidade de Farmacologia Clínica |
| VC6 | Sexta vértebra cervical |
| VLDL | Lipoproteína de Muito Baixa Densidade |
| x | Número da onda |

LISTA DE SÍMBOLOS

| | |
|---|---------------|
| ± | Mais ou menos |
| μ | micro |
| < | Menor que |
| > | Maior que |
| % | Porcentual |
| β | Beta |
| Δ | Delta |
| ♀ | Feminino |
| ♂ | Masculino |

SUMÁRIO

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 35 |
| 1.1 | Diabetes <i>mellitus</i> | 35 |
| 1.2 | Epidemiologia do diabetes <i>mellitus</i> | 35 |
| 1.3 | Diagnóstico do diabetes <i>mellitus</i> | 37 |
| 1.4 | Fatores de risco para o diabetes <i>mellitus</i> em adultos (ADA, 2006). | 38 |
| 1.5 | Classificação do diabetes <i>mellitus</i> | 39 |
| 1.5.1 | Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 | 39 |
| 1.5.2 | Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 | 39 |
| 1.5.3 | Outros tipos de diabetes | 40 |
| 1.5.4 | Diabetes gestacional | 40 |
| 1.6 | Fisiopatologia do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 (DM2) | 41 |
| 1.7 | Patogênese das complicações tardias do diabetes <i>mellitus</i> | 45 |
| 1.8 | Potenciais evocados | 49 |
| 1.8.1 | Potenciais evocados somato-sensitivos (PESS) | 52 |
| 1.8.2 | Potenciais evocados visuais (PEV) | 56 |
| 1.8.3 | Potenciais evocados auditivos (PEA) (PEREIRA, 2004) | 59 |
| 1.9 | Incretinas | 60 |
| 1.9.1 | Síntese, secreção e ação de incretinas | 61 |
| 1.9.2 | Incretinas: estratégias terapêuticas para o diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 | 67 |
| 2 | RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA | 73 |
| 3 | OBJETIVOS | 76 |
| 3.1 | Geral | 76 |
| 3.2 | Específicos | 76 |
| 4 | PROTOCOLO DO ESTUDO | 78 |
| 4.1 | Tipo de estudo | 78 |
| 4.2 | Locais da pesquisa | 78 |
| 4.3 | População estudada | 79 |
| 4.4 | Seleção dos pacientes | 79 |
| 4.4.1 | Crítérios de inclusão | 81 |
| 4.4.2 | Crítérios de exclusão | 81 |
| 4.4.3 | Crítérios de retirada | 82 |
| 4.5 | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A) | 83 |
| 4.6 | Delineamento do estudo – meta primária | 84 |
| 4.6.1 | Pré-tratamento | 84 |

| | | |
|-------------|--|------------|
| 4.6.2 | Tratamento com sitagliptina | 84 |
| 4.6.3 | Avaliação do tratamento | 85 |
| 4.7 | Coleta de dados | 87 |
| 4.7.1 | Aspectos sócio-demográficos | 87 |
| 4.7.2 | Avaliação antropométrica..... | 87 |
| 4.7.3 | Medida da temperatura corporal, frequência cardíaca e pressão arterial ... | 87 |
| 4.7.4 | Questionário de frequência de consumo alimentar (Anexo III do Apêndice B) - adaptado de SALVO, 2002..... | 88 |
| 4.7.5 | Questionário para avaliação da ansiedade e depressão através da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (APÊNDICE C) – ZIGMOND; SNAITH, 1983; Marcolino, <i>et al.</i> , 2007 | 88 |
| 4.7.6 | Medidas laboratoriais | 88 |
| 4.7.7 | Estímulo alimentar para a dosagem seriada de glicose, glucagon, insulina e incretinas..... | 90 |
| 4.8 | Modelo de avaliação da homeostase (HOMA) | 90 |
| 4.8.1 | Avaliações eletroneurofisiológicas | 91 |
| 4.9 | Tratamento com sitagliptina..... | 96 |
| 4.10 | Comitê de ética em pesquisa | 97 |
| 4.10.1 | Aspectos éticos..... | 97 |
| 4.11 | Descrição das “regras de parada” ou critérios de descontinuação para os pacientes individualmente, em parte ou em todo o estudo. | 98 |
| 4.12 | Avaliação de segurança..... | 98 |
| 4.12.1 | Especificação dos parâmetros de segurança | 98 |
| 4.12.2 | Tipo e duração do seguimento dos pacientes após efeitos adversos..... | 99 |
| 4.13 | Descrição dos métodos estatísticos..... | 99 |
| 4.13.1 | Cálculo do tamanho da amostra | 99 |
| 4.13.2 | Análise estatística | 100 |
| 4.13.3 | Controle de qualidade e garantia de qualidade..... | 101 |
| 4.13.4 | Confidencialidade..... | 101 |
| 5 | RESULTADOS | 103 |
| 5.1 | Caracterização dos pacientes que participaram do estudo | 103 |
| 5.2 | Avaliação do tratamento do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 com sitagliptina dos 41 pacientes com diagnóstico recente de diabetes | 108 |
| 5.2.1 | Avaliação dos parâmetros antropométricos e da pressão arterial sistêmica dos 41 pacientes | 109 |
| 5.2.2 | Avaliação dos parâmetros bioquímicos dos 41 pacientes..... | 115 |
| 5.2.3 | Análises de correlação entre parâmetros bioquímicos, antropométricos, HOMA 1 e 2 e pressão arterial sistêmica dos 41 pacientes..... | 128 |
| 5.3 | Caracterização do subgrupo de 20 pacientes que realizaram exames eletroneurofisiológicos e dosagem de incretinas | 142 |
| 5.4 | Avaliação do tratamento com sitagliptina no grupo de 20 pacientes.... | 143 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 5.4.1 | Avaliação antropométrica e da pressão arterial sistêmica do subgrupo de 20 pacientes..... | 143 |
| 5.4.2 | Avaliação dos parâmetros bioquímicos dos 20 pacientes..... | 145 |
| 5.4.3 | Correlações entre resultados das análises bioquímicas e das incretinas do subgrupo de 20 pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2. | 151 |
| 5.4.4 | Correlações dos parâmetros antropométricos e da pressão arterial com os resultados das incretinas..... | 154 |
| 5.4.5 | Avaliação dos exames de potencial evocado somato-sensitivos (PESS) do subgrupo de 20 pacientes | 154 |
| 5.4.6 | Correlações dos exames de potencial evocado somato-sensitivos (PESS) do subgrupo de 20 pacientes com parâmetros bioquímicos | 161 |
| 5.4.7 | Avaliação dos exames de potencial evocado visuais (PEV) do subgrupo de 20 pacientes | 171 |
| 5.4.8 | Correlações dos exames de potencial evocado visuais (PEV) do subgrupo de 20 pacientes com parâmetros bioquímicos | 174 |
| 6 | DISCUSSÃO | 187 |
| 7 | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 210 |
| 8 | CONCLUSÃO | 214 |
| 9 | REFERÊNCIAS..... | 216 |
| 10 | APÊNDICES..... | 232 |
| | APÊNDICE A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido | 232 |
| | APÊNDICE B: Formulário de Relatório de Caso..... | 237 |
| | APÊNDICE C: Escala de Ansiedade e Depressão – HAD..... | 261 |
| 11 | ANEXO – APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMEPE | 263 |

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Diabetes *mellitus*

Diabetes *mellitus* (DM) é uma síndrome de etiologia múltipla associada a secreção de insulina deficiente, incapacidade da insulina exercer seus efeitos adequadamente ou à associação de ambas. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica, frequentemente acompanhada de dislipidemia, hipertensão arterial e disfunção endotelial (ADA, 2006) .

A hiperglicemia crônica do diabetes está associada com danos a longo prazo, o que inclui retinopatia com potencial perda da visão, nefropatia levando à falência renal, neuropatia periférica com risco de úlceras nos pés e à amputações, à neuropatia autonômica causando disfunção gastrointestinal, genito-urinária e sexual. Pacientes com diabetes têm uma maior incidência de aterosclerose, e maior risco de eventos cardíaco e cerebrovasculares (ADA, 2006).

1.2 Epidemiologia do diabetes *mellitus*

O diabetes *mellitus* é um problema de importância crescente em saúde pública, pois sua incidência e prevalência estão aumentando, alcançando proporções epidêmicas, podendo atingir níveis de pandemia em 2030. Está associado a complicações que comprometem a produtividade, a qualidade de vida e a sobrevivência dos indivíduos (WILD *et al.*, 2004).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o sudeste asiático e a região do Oceano Pacífico estão à frente na epidemia diabética. Na Índia e China, a incidência e a prevalência de diabetes tipo 2 entre os adolescentes estão aumentando em taxas alarmantes, com consequências potencialmente devastadoras (WILD *et al.*, 2004).

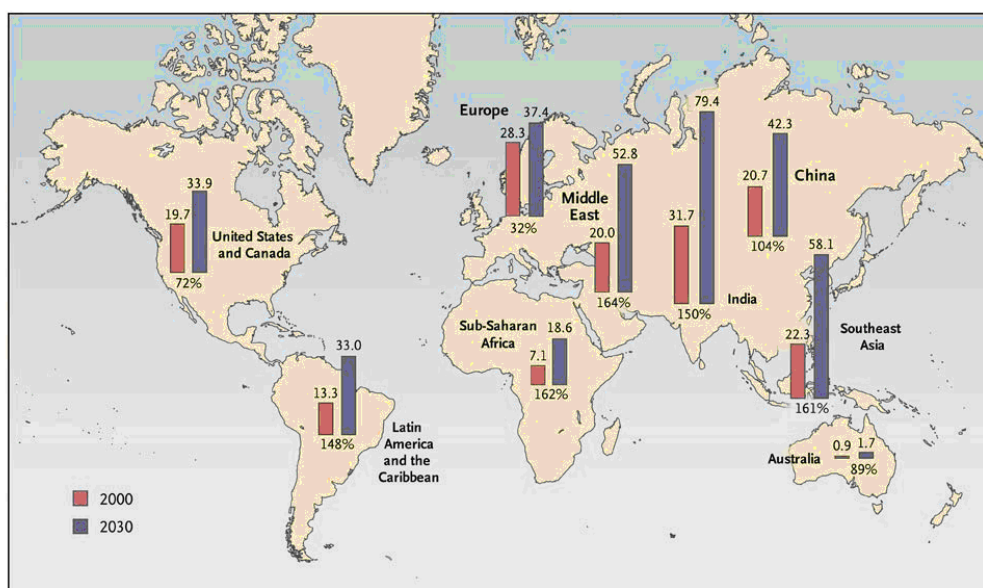


Figura 1 - Milhões de casos de diabetes em 2000 e projeções para 2030 com as mudanças percentuais previstas (Fonte: WILD et al, 2004)

No mês de julho de 2009 o Censo Nacional Brasileiro de Diabetes completou 21 anos de existência, desde o encerramento da coleta de dados realizada no período de novembro de 1986 e julho de 1988 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1989).

Os dados de 1988 já demonstravam uma prevalência média de diabetes *mellitus* de 7,6% na população urbana brasileira entre 30 e 69 anos, com nada menos que um adicional de 7,8% nessa mesma faixa etária, de tolerância diminuída à glicose (pré-diabetes).

Um estudo regional conduzido por Torquato *et al.* em Ribeirão Preto, São Paulo e publicado em 2003, utilizando a mesma metodologia do Censo Nacional de Diabetes, mostrou uma prevalência média de diabetes de 12,1% e de tolerância diminuída à glicose (pré-diabetes) de 7,7%, o que perfaz a cifra integrada de 19,8% na faixa etária de 30 a 69 anos.

Uma pesquisa recente realizada por Toledo e Associados que entrevistou pessoas pertencentes às classes A/B/C/D/E com idade entre 18 e 75 anos residentes nas capitais, regiões metropolitanas e no interior de 5 regiões do Brasil foi apresentada no XI Congresso da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica/ I Simpósio Internacional de Cirurgia do Diabetes em São Paulo pelo Dr.

Luiz Vicente Berti (SBD on line, 2009). A pesquisa entrevistou 1.275 pessoas e estimou que 11% da população brasileira é portadora de diabetes.

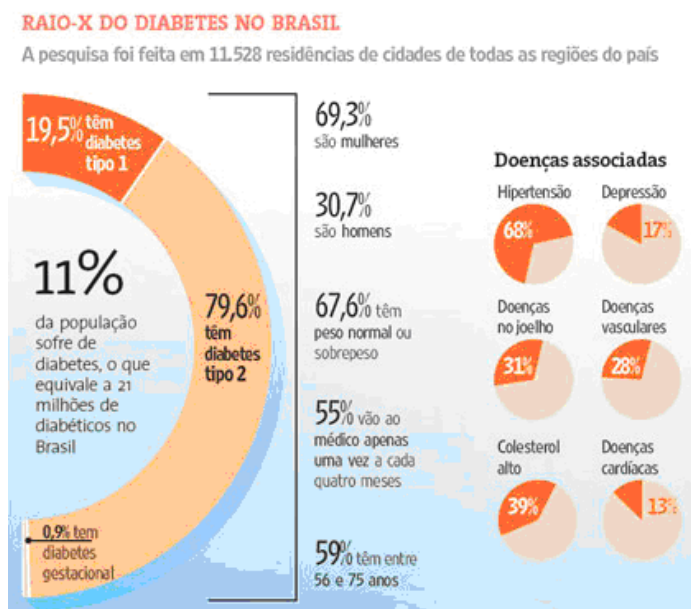


Figura 2 - Panorama do diabetes no Brasil (Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, diabetes.org.br/sala-de-noticias/noticias-da-sbd, acessado em 11-11-2009)

1.3 Diagnóstico do diabetes *mellitus*

A evolução para o diabetes *mellitus* ocorre ao longo de um período de tempo variável, passando por estágios intermediários que recebem as denominações de glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída. O primeiro estágio evidenciaria um aumento da produção hepática de glicose e o segundo, na presença de glicemia de jejum normal, representaria um quadro de resistência insulínica. Na presença de ambos os estágios, haveria um quadro misto, com maior risco para progressão para diabetes e doença cardiovascular (DAVIES *et al.*, 2000). Os critérios diagnósticos destes estágios estão na tabela 1. Qualquer dos estágios, pré-clínicos ou clínicos, pode seguir em ambas as direções, progredindo para o estado diabético ou revertendo para a normalidade da tolerância à glicose (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES - SBD, 2006).

Tabela 1 - Valores de glicose plasmática (em mg/dL) para diagnóstico de diabetes *mellitus* e seus estágios pré-clínicos (SBD, 2006).

| Categoria | Jejum* (mg/dL) | 2 h após 75 g de glicose (mg/dL) | Casual** (mg/dL) |
|---------------------------------------|---------------------------------|---|--------------------------------------|
| Glicemia normal | < 100 mg/dL | < 140 mg/dL | |
| Tolerância à glicose diminuída | > 100 e <126 | > 140 e < 200 | |
| Diabetes mellitus | > 126 | > 200 | > 200 mg/dL com sintomas clínicos*** |

mg/dL: miligrama por decilitro; *o jejum é definido como a falta de ingestão calórica por no mínimo 8 horas; ** glicemia plasmática casual é definida como aquela realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo após a última refeição; *** os sintomas clínicos do diabetes *mellitus* incluem poliúria, polidipsia e perda inexplicada de peso.

Caso o paciente apresente dois resultados consecutivos de glicose em jejum acima de 126 mg/dL fica confirmado o diagnóstico de diabetes. Se o paciente apresentar um resultado em torno de 100 a 125 mg/dL torna-se necessária a realização do teste oral de tolerância à glicose que é a medida da glicose em jejum e 2 horas após a administração de 75 gramas de glicose anidra (ou dose equivalente, como por exemplo, 82,5 gramas de dextrosol), por via oral (SBD, 2006).

1.4 Fatores de risco para o diabetes *mellitus* em adultos (ADA, 2006).

- Idade acima de 45 anos;
- História familiar de diabetes *mellitus* (pais, filhos, irmãos);
- Excesso de peso (IMC > 25 Kg/m²) e sedentarismo;
- Colesterol HDL baixo (<35 mg/dL) ou triglicérides elevados (>250 mg/dL);
- Hipertensão arterial;
- Diabetes gestacional prévio;

- Apresentar intolerância à glicose previamente detectada;
- Uso de medicamentos hiperglicemiantes (ex.: corticosteróides, tiazídicos, beta bloqueadores).

1.5 Classificação do diabetes *mellitus*

A classificação atual é baseada na etiologia e inclui quatro classes clínicas: Diabetes *mellitus* tipo 1, Diabetes *mellitus* tipo 2, outros tipos específicos de Diabetes *mellitus* e diabetes *mellitus* gestacional (SBD, 2006)

1.5.1 Diabetes *mellitus* tipo 1

Resulta primariamente da destruição das células β pancreáticas usualmente levando à deficiência absoluta de insulina. Inclui casos decorrentes de doenças autoimunes e aqueles dos quais a causa da destruição das células β não é conhecida. Corresponde a 5 a 10% do total de casos. Os marcadores de destruição imune incluem auto-anticorpos contra as células das ilhotas, contra a insulina e contra a descarboxilase do ácido glutâmico (GAD). Estudos demonstram que a presença desses anticorpos pode ocorrer em pacientes com diagnóstico na vida adulta (diabetes latente autoimune do adulto - LADA), o que aceleraria o uso da insulina como proposta terapêutica, uma vez que a presença destes anticorpos acarreta uma destruição mais rápida das células beta, predizando a necessidade do uso de insulina para controle glicêmico (SBD, 2006).

1.5.2 Diabetes *mellitus* tipo 2

O diabetes *mellitus* tipo 2 resulta, em geral, de graus variáveis de resistência à insulina e deficiência relativa de secreção de insulina. Representa 90 a 95% dos casos de diabetes. A maioria dos pacientes tem excesso de peso. (SBD, 2006).

A evolução deste tipo de diabetes é lenta e gradual, a despeito disto, esses indivíduos apresentam elevado risco para o desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares.

1.5.3 Outros tipos de diabetes

São várias as formas decorrentes de defeitos genéticos associados com outras doenças ou com o uso de fármacos diabetogênicos.

Há indivíduos com defeitos genéticos de função da célula β (*MODY*, ou diabetes juvenil), ou com defeito na ação da insulina; indivíduos com doenças do pâncreas exócrino, tais como pancreatite ou fibrose cística; indivíduos com disfunções associadas com outras endocrinopatias (por exemplo, acromegalia) ou disfunções causadas por drogas, químicos ou infecções, sendo que algumas infecções virais podem estar envolvidas na evolução do diabetes através da agressão direta às células beta pancreáticas (SBD, 2006).

Existem diabetes relacionadas com formas incomuns de autoimunidade. Os pacientes com síndrome de “Stiff-person” que é uma doença autoimune do sistema nervoso central apresentam altas titulações do anticorpo anti GAD e um terço deles desenvolve diabetes. Outra síndrome relaciona-se à presença de auto-anticorpos contra os receptores de insulina que a eles se ligam atuando como agonista ou antagonista da insulina e pode acontecer em pacientes portadores de lupus eritematoso sistêmico (LIU *et al.*, 1999).

Algumas síndromes genéticas raras têm sido associadas ao desenvolvimento de diabetes. Entre elas podem ser citadas as síndromes de Down, de Klinefelter, de Turner e de Wolfram (SAAD *et al.*, 1993).

1.5.4 Diabetes gestacional

No diabetes gestacional ocorrem alterações no metabolismo dos hidratos de carbono com diminuição da tolerância à glicose, de magnitude variável, podendo

ou não persistir após o parto. Abrange os casos de diabetes *mellitus* e de tolerância à glicose diminuída detectada na gravidez (SBD, 2006).

1.6 Fisiopatologia do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2)

O diabetes *mellitus* tipo 2 clássico se caracteriza pela combinação de resistência à ação da insulina e à incapacidade da célula beta em manter uma adequada secreção de insulina.

A disfunção da célula beta é um fator patogênico precoce e crucial do desenvolvimento do DM2. O primeiro defeito, provavelmente de origem genética, é a mudança na secreção oscilatória da insulina, quando ocorre a perda na secreção aguda deste hormônio ao se iniciar uma refeição contendo carboidratos. Esta primeira fase da secreção da insulina é necessária para a utilização da glicose proveniente da refeição e também para sinalizar ao fígado e inibir a produção endógena de glicose logo após a refeição. Este defeito na resposta bifásica da célula beta também é encontrado em familiares normoglicêmicos de indivíduos portadores de DM2, sugerindo que a perda da 1ª fase de secreção de insulina pode ser um defeito precoce na progressão da doença (STEPPEL; HORTON, 2004).

Anos antes ou nas fases iniciais da história natural do diabetes tipo 2, os indivíduos são, com frequência, hiperinsulinêmicos devido ao aumento da produção da insulina em resposta à resistência periférica.

A resistência à ação da insulina (RI) é uma anormalidade primária e precoce no curso da doença. Esta se caracteriza pela diminuição da habilidade da insulina em estimular a utilização da glicose pelo músculo e pelo tecido adiposo, prejudicando a supressão da lipólise mediada por esse hormônio (MAZZE, *et al.*, 2004).

A resistência à ação da insulina no fígado leva ao aumento da produção hepática de glicose.

Numa fase inicial, a elevação nos níveis de glicemia é compensada pelo aumento da secreção de insulina, mas, à medida em que o processo persiste por

períodos prolongados, a hiperinsulinemia não é suficiente para superar a resistência periférica e a produção da insulina acontece tardiamente em resposta à refeição surgindo então a hiperglicemia pós-prandial (MAZZE *et al.*, 2004).

A obesidade está claramente associada a altos níveis circulantes de ácidos graxos livres. Pacientes com obesidade e resistência à insulina geralmente são resistentes aos efeitos antilipolíticos da insulina; grandes adipócitos e adipócitos presentes na gordura visceral são metabolicamente mais ativos e têm uma taxa alta de lipólise, provavelmente devido a diferenças genéticas na expressão de receptores lipolíticos, contribuindo com uma alta taxa de liberação de ácidos graxos livres na circulação (BJORNTORP, 1997).

Elevações agudas de ácidos graxos livres podem provocar resistência insulínica periférica em animais e humanos, reduzindo a utilização de glicose pelo músculo. Adicionalmente ao papel dos ácidos graxos livres na resistência muscular à insulina, a habilidade deficiente da insulina na supressão da liberação de ácidos graxos pode levar à superprodução hepática de glicose através da gliconeogênese (BODEN, 1997).

O acúmulo de gordura visceral possui igual ou maior importância que a obesidade corporal, pois evidências genéticas mostram uma associação do excesso de gordura abdominal com a resistência à insulina (MOLLER; KAUFFMAN, 2005). Células adiposas viscerais são mais sensíveis que as células do tecido adiposo aos efeitos lipolíticos das catecolaminas e menos sensíveis aos efeitos antilipolíticos e de reesterificação de ácidos graxos pela insulina, um fenômeno que pode aumentar bastante o fluxo de ácidos graxos livres nos indivíduos predispostos a estocar gordura na área visceral. Posteriormente, o efluente venoso de gordura visceral dirige-se para a veia porta, resultando em um grande fluxo de ácidos graxos livres para o fígado, com todas as implicações decorrentes do excesso de ácidos graxos livres no organismo (LEWIS *et al.*, 2002).

Os defeitos quantitativos na secreção de insulina são as raízes da disfunção da célula beta no DM2. Essa manifestação de disfunção da célula beta pode ser relacionada à redução da massa de células beta, perda da função

individual de cada célula beta, ou ambas. Vários fatores contribuem para esta disfunção:

Envelhecimento: A soma da replicação das células beta, a neogênese e o tamanho das mesmas, menos a incidência de apoptose resultarão na massa total de células betas pancreáticas ao longo da vida. Indivíduos obesos que não desenvolvem diabetes apresentam aumento do tamanho da célula, maior replicação celular e neogênese como forma de adaptação, com a maior carga metabólica. Após a quarta década de vida, a apoptose das células beta aumenta em indivíduos cujo pâncreas não tem esta capacidade adaptativa e a massa de células beta pancreática se reduz, desenvolvendo-se o DM2 (CLARK, *et al.*, 2001).

Estresse oxidativo: A perda progressiva da sensibilização da glicose pela célula beta para a produção de insulina tem importante papel na patogênese do DM2. A fim de produzir trifosfato de adenosina (ATP), que é essencial para o funcionamento da célula, a mitocôndria oxida a acetil coenzima A (acetil-coA), proveniente da glicose. Nesse processo há formação de radicais livres, como por exemplo, as espécies reativas de oxigênio e os superóxidos. Com o excesso de substrato (glicose) há também formação em demasia destes radicais livres, que são tóxicos para a célula. Os superóxidos ativam a proteína desacopladora 2 (UCP2) que é uma enzima mitocondrial que age modulando a razão difosfato de adenosina (ADP/ATP), regulando, assim, a produção de insulina na célula beta. Em caso de excesso de radicais livres a UCP2 age desacoplando as moléculas na mitocôndria, prejudicando a produção de ATP (para diminuir a produção de radicais livres) e, portanto, diminuindo a secreção insulínica (CERIELLO; MOTZ, 2004).

Glicotoxicidade: Este termo é descrito como um efeito lento e progressivamente irreversível da hiperglicemia crônica na função da célula beta pancreática (leva ao estresse oxidativo da célula beta), que ocorre após a exposição prolongada aos níveis elevados de glicose. Os efeitos adversos da hiperglicemia crônica na função da célula beta incluem três distintos fenômenos: diminuição de sensibilidade à glicose, exaustão da célula beta e redução da massa de células beta induzida por apoptose. A oferta aumentada de glicose determina uma produção elevada de acetil-CoA que, por sua vez, faz subir a concentração intracelular de hidroperóxidos entre outras substâncias oxidativas. Isso provoca auto-oxidação da

célula beta que é vulnerável ao estresse oxidativo devido ao baixo nível de expressão das enzimas antioxidantes na presença de diabetes. Ocorre então um mecanismo fisiológico adaptativo para preservar a célula beta, reduzindo a primeira fase de secreção da insulina e resultando em menor supressão da produção hepática de glicose após as refeições e consequente hiperglicemia pós-prandial. (KAJIMOTO; KANETO, 2004).

Lipotoxicidade: Os ácidos graxos e não a glicose são a fonte de energia endógena para a ilhota não estimulada. Existem amplas evidências de que os ácidos graxos que, em circunstâncias normais, são uma forma de energia para a célula beta, tornam-se tóxicos quando presentes em concentrações elevadas de forma crônica em indivíduos geneticamente predipostos ao desenvolvimento de DM2. Após a ingestão de uma refeição gordurosa, a concentração plasmática de ácidos graxos livres aumenta e difunde-se dentro da célula beta, convertendo-se em acetil-CoA, que aumenta a secreção de insulina via um mecanismo de sinalização diferente, levando a um aumento da exocitose de insulina estocada dentro dos grânulos secretórios. Em contraste, como efeito agudo da elevação dos ácidos graxos livres para aumentar a secreção de insulina, a exposição por períodos prolongados resulta numa resposta diminuída da célula beta à glicose. A grande produção de acetil CoA dentro da célula beta aumenta a formação de ceramida, um esfingolípido que incrementa a formação de óxido nítrico, que é tóxico para a célula beta, levando à apoptose (FATEHI – HASSANABAD; CHAN, 2005).

O glucagon também é importante para a homeostase da glicose. A função adequada da célula α pancreática é essencial para a glicorregulação normal. Estudos “in vitro” já demonstraram aumento da secreção de glucagon em meio com alta concentração de glicose (SALEHI, 2006). No diabetes *mellitus* tipo 2, o declínio habitual da secreção de glucagon após a refeição não ocorre apesar do aumento da concentração de glicose e, em alguns pacientes, ocorre até mesmo um aumento paradoxal da secreção de glucagon, o que leva a piora da hiperglicemia existente pela liberação da glicose hepática na circulação (MITRAKOU *et al.*, 1990).

1.7 Patogênese das complicações tardias do diabetes melitus

Em relação às complicações do diabetes *mellitus*, os fatores mais importantes na gênese de suas lesões multi-sistêmicas são as alterações metabólicas e vasculares causadas diretamente pela hiperglicemia (BHADADA *et al.*, 2001; KUCERA *et al.*, 2005). O impacto vascular do diabetes ocorre na micro e na macrovasculatura.

A hiperglicemia, característica comum a todos os tipos de diabetes, parece causar lesão tecidual por dois tipos de mecanismo: alterações reversíveis agudas no metabolismo celular, e alterações irreversíveis cumulativas nas macromoléculas. Os mecanismos bioquímicos possíveis incluem: ativação da via dos polióis, ativação da proteína quinase C (PKC), formação de produtos finais de glicação avançada (AGE – do inglês “advanced glycation end products”), e aumento do estresse oxidativo (ISOMAA, 2001; ADA, 2006).

A hiperglicemia crônica está associada com a disfunção e falência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, coração, nervos e vasos sanguíneos, levando ao desenvolvimento de nefropatia, retinopatia, neuropatia, vasculopatia e doença cardiovascular (ADA, 2006).

O modo pelo qual a hiperglicemia leva a um aumento no estresse oxidativo se deve aos efeitos combinados de elevados níveis de espécies reativas de oxigênio e a capacidade diminuída do sistema de defesa antioxidante celular. A auto-oxidação da glicose, a glicação não-enzimática, e a interação entre os produtos glicosados e seus receptores; a superprodução de espécies reativas de oxigênio pela mitocôndria e a via dos polióis, são todos fontes potenciais de estresse oxidativo induzido pela hiperglicemia (CHUNG *et al.*, 2003; MROWICKA *et al.*, 2005).

Os radicais livres são átomos ou moléculas que tem um ou mais elétrons não pareados em sua estrutura e são altamente reativos, sendo que o acúmulo destas substâncias causa alterações em moléculas, membranas e tecidos. O metabolismo da glicose na via glicolítica e o ciclo de ácido tricarboxílico produzem equivalentes reduzidos, utilizados para a síntese de ATP via fosforilação oxidativa mitocondrial, cujos produtos incluem radicais livres como os ânions superóxidos. O

acúmulo de radicais livres altera o DNA mitocondrial, reduz os níveis de óxido nítrico, danifica proteínas celulares, promove adesão leucocitária ao endotélio e induz oxidação de lipoproteínas de baixa e alta densidade (LDL/HDL), favorecendo a aterosclerose (LUM; ROEBUCK, 2001).

O diabetes *mellitus* está associado a um risco aumentado de duas a quatro vezes no desenvolvimento da doença arterial coronariana, e também aumenta o risco para acidente vascular cerebral. Como já comentado, a hiperglicemia leva ao dano endotelial através dos mecanismos associados à superprodução de espécies reativas de oxigênio (ROS) e que podem levar à disfunção endotelial, diminuindo a biodisponibilidade de óxido nítrico por inativação através de sua reação com ROS, e também diminuindo o nível de prostaciclina. Além disso, aumenta a síntese de prostanóides e endotelina, facilitando a formação da placa, desencadeando processos inflamatórios vasculares, induzindo a oxidação de lipoproteínas e favorecendo a trombose. (CERIELLO; MOTZ, 2004).

O paciente diabético apresenta comprometimento da vasodilatação mediada pelo endotélio danificado, aumento da permeabilidade vascular, alteração da expressão de moléculas de adesão que influenciam na trombose, além de aumento de marcadores inflamatórios de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR).

Estresse oxidativo e fatores inflamatórios prejudicam a vasodilatação induzida por óxido nítrico. A insulina é um modesto vasodilatador e estimula a produção de óxido nítrico nas células endoteliais. Esse processo é mediado via fosfatidilinositol 3 quinase (PI3-K), o qual medeia a habilidade da insulina para estimular o transporte da glicose em vários tecidos, incluindo músculo esquelético e tecido adiposo. Na resistência à insulina, ocorre defeito no transporte da glicose e na produção de óxido nítrico estimulada pela insulina (CERIELLO; MOTZ, 2004).

A nefropatia diabética é caracterizada inicialmente por espessamento da membrana basal glomerular e aumento do volume mesangial e da superfície filtrante resultando em aumento da taxa de filtração glomerular seguida por aumento da taxa de excreção da albumina (proteinúria), resultante do aumento da pressão capilar.

Todos os caminhos metabólicos já citados induzidos pela hiperglicemia levarão à alteração renal. (BROWNLEE, 2001).

Os sinais clínicos mais precoces da retinopatia diabética são os microaneurismas e as hemorragias intraretinanas. As alterações começam a partir do espessamento da membrana basal endotelial. Alterações na sua composição interferem na permeabilidade vascular e na atividade endotelial, ocorre enfraquecimento capilar e lentificação do fluxo retiniano com posterior isquemia e até oclusão. A hiperglicemia resulta numa série de eventos que terminam por comprometer a circulação retiniana com a diminuição da demanda de oxigênio e posterior isquemia. A hiperglicemia pode lesar as células endoteliais por excesso de radicais livres, produzidos pelo acúmulo de glicose na via poliol. Leucócitos atraídos para a área podem liberar mediadores inflamatórios que aumentam o extravasamento capilar local, além de lipoproteínas circulantes oxidadas, que parecem ser citotóxicas para células endoteliais (KLEIN; KLEIN; 2007).

A neuropatia diabética é a complicação mais comum do diabetes *mellitus* afetando de 50-60% dos pacientes, e pode resultar de déficit sensorio, motor e autonômico, isoladamente ou em conjunto (SANGIORGIO *et al*,1997). Representa um processo insidioso e progressivo para o qual há uma desconexão entre gravidade patológica e desenvolvimento de sintomas (PERKINS; BRIL, 2003).

Especificamente nos nervos periféricos, a captação de glicose pelas células é um processo independente de insulina, proporcionado por difusão passiva, que depende de sua concentração no sangue. O excesso de glicose é canalizado para a via dos polióis e convertido em sorbitol e frutose pelas enzimas aldose-reductase e sorbitol-dehidrogenase, respectivamente. (ISOMAA, 2001; BHADADA *et al.*, 2001). A membrana da célula nervosa é relativamente impermeável ao sorbitol e à frutose, os quais tendem a acumular-se dentro do nervo, com conseqüente edema e lesão osmótica da célula (GREENE *et al.*, 1999).

Em tecidos diabéticos, a geração de radicais livres é estimulada pelos processos de glicação não-enzimática e a via dos polióis; enquanto a habilidade para neutralizar esses radicais está reduzida por causa do consumo de NADPH devido à atividade aumentada da aldose-reductase.

Os lipídios sofrem peroxidação e formam peróxidos lipídicos, que são diretamente tóxicos para as células, podendo mediar a morte celular. Quando outras moléculas, como proteínas e ácidos nucleicos, sofrem peroxidação e nitrosilação, acontece o acúmulo que sobrecarrega a habilidade da célula de reciclá-los. Desta forma, o acúmulo de proteínas e ácidos nucleicos danificados leva à perda de função neuronal (YOREK, 2003).

A produção de espécies reativas de oxigênio (inclusive superóxidos e peróxido de hidrogênio) ocorre nos neurônios de modo finamente regulado e estas desempenham funções específicas essenciais para a função celular normal, porém quando em excesso aceleram o dano neuronal. As alterações oxidativas induzidas nos fatores de transcrição pelo superóxido e pelo peróxido de hidrogênio podem levar à diminuição da expressão de várias proteínas essenciais para a sobrevivência da célula. O estresse oxidativo pode aumentar a expressão gênica de várias proteínas pró-apoptóticas, incluindo jun N-terminal quinases (JNK), poli ADP ribose polimerase e ciclooxygenase 2. As mitocôndrias neuronais podem ser particularmente sensíveis às alterações oxidativas com prejuízo na função energética regulatória normal das mitocôndrias nos neurônios. Dessa forma, a hiperglicemia aumentando inflamação, dano osmótico e estresse oxidativo neuronal, leva a prejuízo na função de proteínas, danos aos fatores de transcrição e DNA mitocondrial, assim como aumenta a expressão de proteínas pró-apoptóticas. Esses processos interligados são danosos ao sistema nervoso, lentificando o transporte axonal, alterando a sinalização neuronal e, promovendo em última instância, disfunção neuronal (YOREK, 2003).

A neuropatia diabética tem sido definida como presença de sinais e/ou sintomas de disfunção nervosa periférica, em diabéticos, após a exclusão de outras causas (hereditárias, traumáticas, compressivas, tóxicas, nutricionais, infecciosas, imunomediadas, neoplásicas, e secundárias a outras patologias sistêmicas). Como as manifestações da neuropatia diabética mimetizam a polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, a neuropatia alcoólica, e outras neuropatias endócrinas, é imperioso excluir outras causas, antes de se diagnosticar a neuropatia diabética (BHADADA, 2001; ADA, 2006).

As síndromes neuropáticas associadas ao diabetes foram divididas empiricamente em duas grandes categorias: as neuropatias simétricas e as

neuropatias assimétricas (que podem ser focais e multifocais) (PERKINS; BRIL, 2003).

A polineuropatia sensitivo-motora simétrica distal é o tipo mais comum de neuropatia diabética e sua marca patológica característica é a progressiva perda de fibras nervosas, tanto grossas como fibras finas (BRIL; PERKINS, 2002). Ela tem início insidioso e afeta tipicamente as porções distais das extremidades em primeiro lugar, resultando em um padrão “em luvas e meias” de perda sensitiva. Os déficits motores clinicamente aparentes só se desenvolvem em casos raros (BHADADA, 2001).

Os sintomas da polineuropatia simétrica distal são extremamente variáveis, indo desde quadros dolorosos severos em um extremo até uma variedade completamente indolor em outro, que geralmente é a causa primária da ulceração insensível do pé. Os sintomas incluem mais comumente dor em queimação, alteração da percepção térmica, parestesias, dor lancinante e em pontadas, hiperestesia e alodínia (BHADADA, 2001).

A artropatia neuropática (osteoartropatia diabética) e a ulceração do pé são duas das mais temidas complicações neurológicas da neuropatia diabética. As úlceras indolores dos pés em áreas de suporte de peso ocorrem em um contexto de insensibilidade à dor, deterioração proprioceptiva, atrofia de músculos intrínsecos do pé, com conseqüente má distribuição das pressões, distúrbios sudomotores, diminuído fluxo sanguíneo capilar, e edema não inflamatório (BOULTON, 2005).

O pé diabético é alvo de muita atenção dos estudiosos em todo o mundo, por ser a principal causa de amputação não traumática de membros inferiores, levando a grande deterioração na qualidade de vida e elevados custos sócio-econômicos.

1.8 Potenciais evocados

Os potenciais evocados são as respostas elétricas do sistema nervoso à estimulação motora ou sensitiva, ou as manifestações eletrofisiológicas da resposta cerebral a um estímulo externo. As medidas das latências de potenciais evocados

de diferentes modalidades têm sido largamente utilizadas para examinar a integridade funcional do sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP), em diabéticos. É virtualmente impossível seguir todo o percurso dos sinais eletroquímicos produzidos pelos neurônios entre o emaranhado de dendritos e axônios que compõem o sistema nervoso, ou imaginar todas as interações entre as partes que constituem o córtex cerebral (BIESELS, 1999).

A conclusão de que a atividade elétrica do cérebro pode ser medida deve-se ao fisiologista inglês Richard Caton, em seguimento da descoberta do também fisiologista alemão Dubois-Reymond. Este havia demonstrado que correntes elétricas podiam ser detectadas no exterior de nervos periféricos, que transmitiam simultaneamente impulsos nervosos. Muito embora os historiadores atribuam a Richard Caton (1875) a primeira descrição de potenciais espontâneos e evocados em animais, atribui-se a George Dawson (1947) a criação da primeira estratégia para o estudo dos potenciais evocados (SILVA *et al.*, 1998).

Os potenciais evocados representam a descarga síncrona de uma população de neurônios provocada por um estímulo específico e deliberado. São sinais elétricos característicos que ocorrem após esses estímulos. Os registros destes potenciais têm-se demonstrado úteis na localização de funções cerebrais e na análise do estado do sistema nervoso, em pacientes com disfunções sensoriais ou motoras. Os potenciais consistem em uma sequência de ondas, tendo cada uma sua latência, amplitude e polaridade específicas. A morfologia dessas ondas varia com o tipo específico de potencial estudado e com alguns fatores individuais, como estatura, sexo, neuroanatomia central e periférica, variações nos receptores sensitivos e proporções corporais (SILVA *et al.*, 1998).

As ondas são designadas como Nx e Px. O N e o P indicam, respectivamente, ondas de pico negativo e positivo relativamente ao pico de referência, aos x milissegundos (ACNS, 2006).

Os estímulos podem ser provenientes de estimulação elétrica cutânea, visual, auditiva ou do córtex motor, a depender do sistema em que se deseja testar a condução nervosa. Os registros são feitos por eletrodos de superfície colocados sobre as estruturas que revestem a medula espinhal, o cérebro e sobre os membros.

Eletrodos de profundidade e de agulha são, às vezes, utilizados, mas apenas em pesquisa. De um modo geral, um estímulo deve ter um mínimo de intensidade para produzir um potencial evocado; este mínimo é o limiar. Um aumento da intensidade do estímulo, acima do limiar, geralmente aumenta a amplitude e pode diminuir a latência do potencial evocado, podendo também alterar a forma e adicionar mais picos ao potencial evocado. A latência e a amplitude de cada pico de um potencial evocado podem variar independentemente dos outros picos. A resposta isolada a um estímulo é de baixa amplitude e, frequentemente, obscurecida pela atividade elétrica não associada ao mesmo. Isso ocorre porque os potenciais evocados são sinais de menor amplitude do que as observadas em um eletroencefalograma normal (LEGATT, 2006).

Torna-se difícil destacar dos ruídos de fundo os componentes isolados de cada onda. Por isso, na prática, o número de respostas coletadas deve ser grande o suficiente para que potenciais medidos sucessivamente não sejam diferentes uns dos outros. Cada potencial evocado deve ser registrado pelo menos duas vezes, e os traçados devem ser superpostos para garantir que eles se pareçam bastante um com o outro, em latência, amplitude e forma. É fundamental, portanto, que a média da atividade de vários testes estímulo-resposta seja obtida, permitindo que as ondas individuais se destaquem dos ruídos de fundo (LEGATT, 2006).

A latência de um pico de potencial evocado é o tempo que separa o estímulo do aparecimento do potencial característico. É medida em milissegundos (ms). A interlatência é a diferença de tempo entre duas ondas, não necessariamente consecutivas. Os potenciais de curtas e médias latências (até 50 ms, e de 50 a 100 ms após o estímulo, respectivamente) permitem avaliar as respostas físicas mais imediatas do organismo. Os de latência longa envolvem processos neurofisiológicos mais complexos, relacionados com a interpretação de estímulos. As latências e interlatências não são as únicas características a considerar no estudo dos potenciais evocados. As amplitudes e as formas das ondas também revelam um papel muito importante. A amplitude de uma onda de PE representa a diferença de potencial entre o pico máximo da mesma até o pico da deflexão anterior ou posterior a ela; ou seja, é o valor, em microvolts, da diferença de potencial de um ponto de medida, em relação a outro, padronizado como referência (anterior ou subsequente a ele) (SILVA *et al.*, 1998).

Os potenciais evocados são classificados em vários tipos, de acordo com diferentes critérios, tais como: tipo, frequência, duração e modalidade do estímulo, origem anatômica, local do registro, método do registro, etc. O objetivo principal dos potenciais evocados é estudar o funcionamento e analisar o grau de integridade dos caminhos neurofisiológicos percorridos pelas correntes eletroquímicas, ao longo de diversos nervos até o cérebro. Eles são mais sensíveis para a detecção de lesões na medula espinhal e no cérebro, e menos úteis para a detecção de lesões nos nervos periféricos (SILVA *et al.*, 1998).

Na prática clínica, os potenciais evocados são usados para avaliar a condução nos três principais sistemas sensitivos. As lesões envolvendo estes sistemas geralmente atrasam, reduzem ou abolem os potenciais evocados. Os potenciais evocados podem ser anormais mesmo quando o exame clínico e outros testes são normais. Em muitos casos, as anormalidades do potencial evocado indicam a localização das lesões. A localização em certas partes do sistema sensitivo pode ser feita, quer correlacionando-se as anormalidades dos picos específicos do potencial evocados com estruturas anatômicas já conhecidas que geram estes picos, quer por estratégias de estimulação e registro unilaterais, que tiram vantagem das características anatômicas das partes do sistema sensitivo que cruzam e que não cruzam a linha média (SILVA *et al.*, 1998).

1.8.1 Potenciais evocados somato-sensitivos (PESS)

Os potenciais evocados somato-sensitivos (PESS) são obtidos recorrendo-se à estimulação elétrica de nervos periféricos responsáveis pelo movimento e/ou sensibilidade. Eles são distinguidos principalmente pela localização do estímulo e dos eletrodos de registro. A maioria dos PESS é produzida por choques elétricos aplicados aos nervos do membro superior ou do membro inferior. Os PESS com a estimulação de nervo do membro superior são geralmente produzidos pela estimulação do nervo mediano no punho (LEGATT, 2006)

Eles são registrados simultaneamente com eletrodos posicionados no ponto de Erb – acima da clavícula – potencial do ponto de Erb; no pescoço (PSE cervical); e na região parietal do couro cabeludo (PESS do couro cabeludo);

refletindo a atividade gerada principalmente no plexo braquial, na parte superior da medula cervical e no córtex somato-sensitivo, respectivamente (LEGATT, 2006).

A maior parte dos tipos de PESS, se não todos, é mediada por fibras nas colunas dorsais da medula espinhal, no lemnisco medial do tronco cerebral e nos núcleos ventrais póstero-laterais e póstero-mediais do tálamo. Isso é sugerido pela observação clínica frequente de que os PESS tornam-se anormais com lesões que causam perda de vibração e da posição segmentar, em vez de lesões que reduzem as sensações de dor e de temperatura (LEGATT, 2006).

Os PESS corticais e subcorticais não são alterados significativamente por mudanças na atenção, pelo sono ou por drogas depressoras do SNC. Esses fatores geralmente afetam apenas os picos de latência mais longa. Tem sido relatado que o álcool e as drogas depressoras do SNC alteram os PESS do couro cabeludo. A movimentação ativa ou passiva de um dedo estimulado pode diminuir a amplitude dos picos corticais que aparecem cerca de 50 ms após o estímulo (LEGATT, 2006).

Não se deve permitir o resfriamento dos membros, porque as diminuições de temperatura prolongam as latências dos picos. A hipertermia também pode alterar os PESS (LEGATT, 2006).

Uma resposta evocada pode ser obtida com uma intensidade abaixo do limiar de mobilização muscular (contração de um dedo, por exemplo). As amplitudes de todos os componentes periféricos do PESS são aumentadas com a intensidade do estímulo, pelo que é útil usar correntes que provoquem a máxima estimulação tolerada pelo paciente (sem causar dor, desconforto, ou artefatos musculares excessivos), manifestada por uma resposta muscular moderada (SILVA *et al.*, 1998). Para a estimulação de nervos mistos, a intensidade é geralmente ajustada um pouco acima do limiar motor, isto é, numa intensidade suficiente para produzir uma contração muscular causando uma contratura. A duração do pulso elétrico é geralmente de 200 μ s, especialmente para a estimulação dos nervos mistos. Para a estimulação do membro superior, apenas um lado do corpo é usualmente estimulado de cada vez, para ajudar na lateralização correta das anormalidades visível (KIKKAWA, *et al.*, 2005).

A estratégia para testar as várias partes da via somato-sensitiva, desde o membro superior até o córtex, é direta para qualquer um dos dois métodos de registro usados. O método mais comum, que é o de registrar os PESS simultaneamente entre os eletrodos claviculares, cervicais e do couro cabeludo produzem os picos N9, N13 e N20, que indicam a excitação do plexo braquial, da parte superior da medula espinhal e do córtex cerebral ou de seus aferentes talâmicos, respectivamente. O método menos comum de registro entre os eletrodos do couro cabeludo e os de referência não-cefálicos reflete a atividade das mesmas estruturas nos picos sucessivos de um único PESS (LEGATT, 2006). Com ambos os métodos, uma lesão entre essas estruturas abole ou atrasa e diminui a amplitude dos picos que representam as estruturas no nível da lesão que envolve os três segmentos da via somato-sensitiva; entre o ponto de estimulação e o plexo braquial, entre o plexo braquial e a medula cervical superior, e entre a medula cervical superior e o córtex somato-sensitivo e seus aferentes talamocorticais (LEGATT, 2006).

As lesões dos nervos periféricos e dos plexos retardam ou abolem todos os picos do PESS. O retardo do pico que representa o ponto de Erb é mais bem expresso como uma diminuição na velocidade de condução nervosa periférica; as lesões das raízes cervicais e da medula cervical deixam o PESS clavicular (N9) intacto, mas retardam ou abolem o PESS cervical (N13) e, na maioria dos casos, o PESS do escalpo também. O retardo causa um aumento do tempo de condução clavicular-cervical (N9-N13) e clavicular-escalpo (N13-N20) em registros separados a partir desses pontos. As lesões do tronco cerebral e do cérebro retardam ou abolem o PESS do escalpo (N20), sem interferir com os PESS clavicular (N9) e cervical (N13). O retardo causa um aumento do tempo de condução cervical-escalpo (N13-N20) e clavicular-escalpo (N9-N20) em registros separados a partir desses pontos (LEGATT, 2006).

O uso da amplitude de resposta deve ser feito com cautela como critério de normalidade, devido à grande variabilidade interindividual e intraindividual.

Laboratorialmente, são requeridos entre 1500 e 3000 estímulos por ensaio para produzir PESS de alta qualidade, particularmente dos componentes subcorticais mais relevantes. Porém, é necessário um número menor de estímulos

para os membros superiores do que para os inferiores. Se porventura a resposta não sofre alterações significativas após determinado número de estímulos, torna-se desnecessária a aquisição de mais dados (SILVA *et al.*, 1998).

Os PESS de curta latência após estimulação do nervo mediano incluem os seguintes componentes obrigatórios:

N9 ou EP (do inglês, *Erb Point*) – é a descarga propagada passando sob o ponto de Erb, que se localiza 2-3 cm acima da clavícula, na borda posterior da porção clavicular do músculo esternocleidomastóideo. O PSE clavicular é gerado pelas fibras nervosas periféricas do plexo braquial. Tem um pico negativo principal geralmente precedido e seguido por ondas menores positivas; pequenas ondas negativas podem seguir esse primeiro complexo (AEMA, 1998).

N13 – é o potencial cervical estacionário (não propagado), registrado na região dorsal do pescoço, com maior amplitude em C5; geralmente registrado com um eletrodo dois ou cinco processos espinhais acima de C7. Provavelmente reflete atividade principalmente pós-sináptica na coluna cervical. O PSE registrado com uma derivação coluna cervical-couro cabeludo tem, como sua parte maior e mais consistente, um pico negativo com uma latência de cerca de 13 ms após a estimulação do nervo mediano no punho. Pode ser precedido e seguido por picos negativos menores (AEMA, 1998).

P14 – é um potencial gerado subcorticalmente, registrado referencialmente de eletrodos no escalpe. Provavelmente reflete atividade no lemnisco medial caudal (AEMA, 1998).

N18 – é um potencial gerado subcorticalmente, melhor registrado referencialmente de eletrodos no escalpe ipsilaterais ao nervo estimulado. Provavelmente reflete atividade pós-sináptica de múltiplas fontes geradoras no tronco cerebral e talvez no tálamo. Pode dar informações importantes relativas ao nível da lesão (AEMA, 1998).

N20 – reflete ativação da área receptora somato-sensitiva cortical primária. Registra-se usando uma derivação bipolar para subtrair os sinais difusos de campo distal (por exemplo, P14 e N18) da atividade cortical primária sobreposta,

registrada localmente sobre a região centroparietal contralateral ao nervo mediano estimulado. O pico negativo de maior importância clínica tem uma latência de cerca de 20 ms. O N20 pode ser precedido por picos precoces que têm uma amplitude muito baixa nos registros entre eletrodos parietais e mediofrontais e podem ser mais bem analisados com eletrodos colocados bem separados (ACNS, 2006).

O papel dos PESS no diagnóstico de doenças neurológicas é identificar, ou localizar, uma ou mais lesões nas vias somato-sensitivas. Este tipo de exame tem-se revelado particularmente útil em pacientes nos quais não foi identificada uma patologia, permitindo apontar para um possível diagnóstico (SILVA *et al.*, 1998).

Os PESS podem ser registrados mesmo quando os potenciais de ação do nervo não podem ser detectados nos membros visto que as respostas corticais à estimulação de nervos periféricos são integradas pelo córtex. As deficiências de condução do sistema nervoso central em diabéticos podem ser bem detectadas pelo estudo dos potenciais evocados somato-sensitivos, que são muito sensíveis a condições subclínicas (NAKAMURA *et al.*, 1989).

1.8.2 Potenciais evocados visuais (PEV)

O Potencial Evocado Visual (PEV) permite avaliar a função e a integridade das estruturas corticais e subcorticais da via visual. A principal indicação dos PEV consiste do diagnóstico de enfermidades que produzam lesões desmielinizantes no nervo óptico, entre essas a esclerose múltipla. Outras causas de anormalidades dos PEV incluem lesões compressivas (tumores) ou não-compressivas do nervo óptico (neurite óptica isquêmica, ambliopias nutricionais e tóxicas), alcoolismo crônico, doenças afetando difusamente o sistema nervoso, como encefalopatias (de origem metabólica, anóxica, e outras causas, como adrenoleucodistrofia), e ainda a retinopatia diabética (PICTON, 1988).

No PEV diferentes estímulos visuais têm sido utilizados, padronizados ou não. Os não padronizados consistem em “flashes” luminosos, que devido à variabilidade interindividual, mostram difícil valorização do paciente isolado. Os estímulos por padrões, por se mostrarem mais constantes, são mais utilizados na avaliação dos PEV na prática clínica. O estímulo por padrão mais utilizado é o

padrão reverso (PR), que consiste na projeção de figura análoga a tabuleiro de xadrez. Neste, as posições dos quadrados brancos e pretos, alternam entre si em intervalos de tempo iguais, gerando estímulo visual com luminância constante. As dimensões do quadrado são importantes para se estabelecer o padrão, uma vez que o valor do ângulo formado com a fóvea influencia na leitura final dos potenciais gerados (PICTON, 1988).

Admite-se que o PEV-PR seja a resposta cortical originada nos cones da fóvea, compreendendo três a cinco graus centrais da visão, representa, portanto, a visão macular, ou seja, a visão discriminativa (fotópica). A imagem é então captada pela retina, gerando potencial elétrico que é conduzido através dos nervos ópticos, que têm características anatômicas e histológicas semelhantes às do SNC, e atinge o quiasma óptico, e a seguir os tratos ópticos, que terminam no corpo geniculado lateral do tálamo. Deste último, partem as radiações ópticas que são projetadas principalmente para a superfície posterior do lobo occipital (córtex visual). O sinal é captado por eletrodos, amplificado e enviado ao computador. Acredita-se que a onda negativa que ocorre em torno de 75 ms (N75) esteja relacionada à passagem do estímulo pelo lobo occipital, e a onda positiva em torno de 100 ms (P100) por áreas do córtex estriado e pré-estriado do lobo occipital e suas conexões com vias tálamo-corticais. A utilidade clínica do P100 no diagnóstico de distúrbios visuais e neurológicos é bem estabelecida. Observa-se também um componente negativo aos 120 ms (N120), PICTON, 1998.

O sucesso da aplicação clínica deste teste depende da avaliação correta dos valores obtidos de grupos de indivíduos considerados sadios através de estudo normativo. Devido à grande sensibilidade das respostas a qualquer variação nas condições de estimulação e ao fato de que dificilmente se podem reproduzir as mesmas condições em laboratórios diferentes, é necessário estabelecer sempre valores normativos próprios. Por outro lado, a realização do PEV é influenciada por variáveis técnicas, como o valor da impedância dos eletrodos, grau de luminância gerada pelo monitor, tamanho do ângulo visual (AV) e por fatores biológicos, entre eles sexo, idade, acuidade visual, diferença interocular e tamanho do perímetro cefálico (PICTON, 1988).

No diabetes *mellitus*, a deficiência visual parece resultar tanto da doença vascular como por anormalidades metabólicas, que podem afetar a retina, o nervo óptico e o trajeto visual (PICTON, 1988).

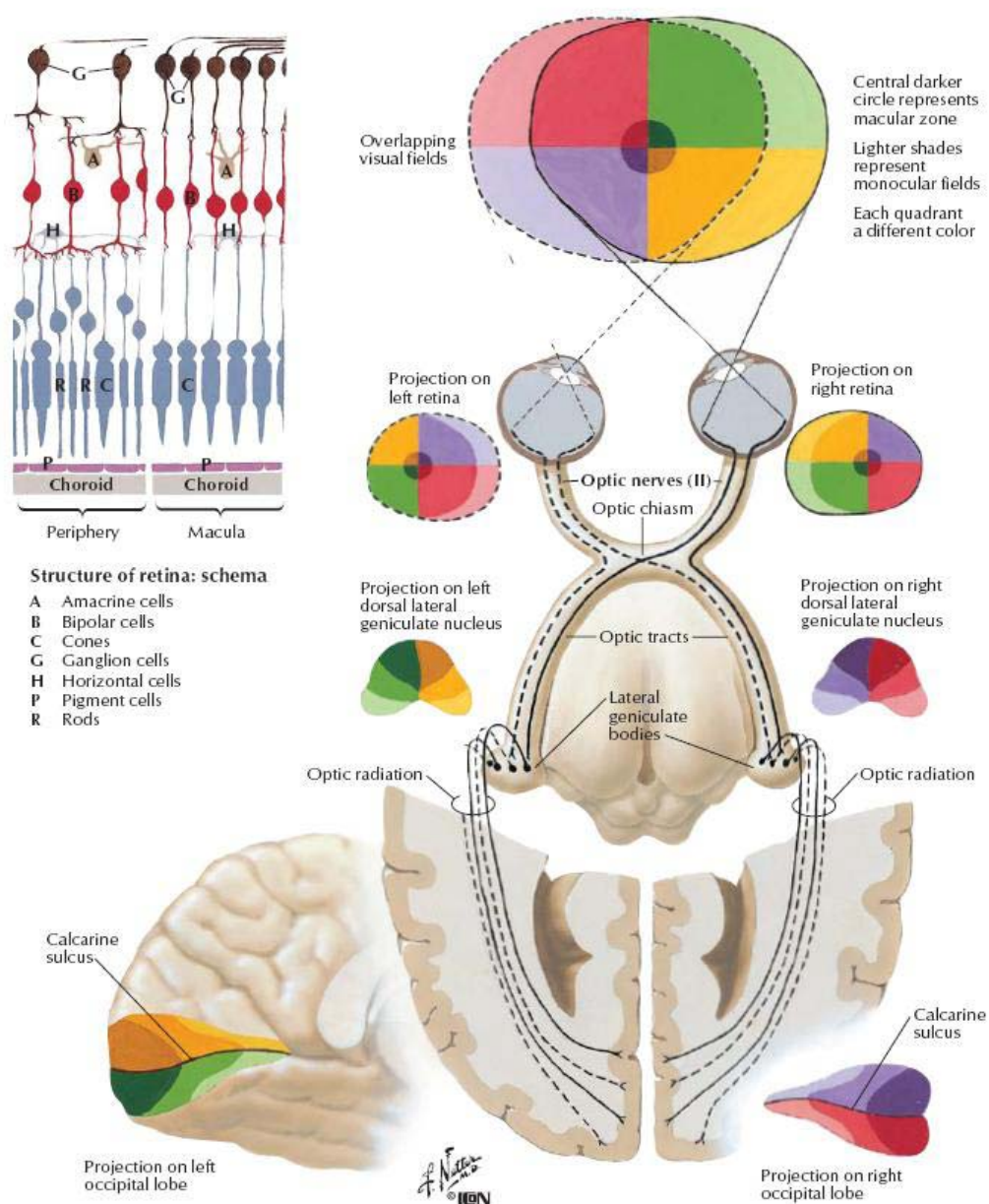


Figura 3 - Vias nervosas visuais (Fonte: FELTEN & JOSEFOWICZ, 2005).

1.8.3 Potenciais evocados auditivos (PEA) (PEREIRA, 2004)

São usados para diagnosticar deficiências auditivas. Podem distinguir lesões ao nível do nervo acústico (que transporta informação do ouvido até ao tronco cerebral), ou déficit na condução das vias auditivas pertencentes ao próprio tronco cerebral. Os PEA são úteis no diagnóstico do neurinoma do acústico (tumor do nervo auditivo), em variadas lesões das vias auditivas no Sistema Nervoso Central e nomeadamente no tronco cerebral. É um método muito utilizado na avaliação de neonatos e de indivíduos difíceis de serem avaliados por meio de procedimentos audiológicos convencionais. São igualmente úteis para avaliar a capacidade auditiva para altas-frequências, para determinar morte cerebral, e para monitorizar funções do tronco cerebral durante cirurgia. São ainda de grande utilidade para avaliações da maturidade elétrica das vias em recém-nascidos.

Os tipos de PEA são:

- PEA de latência curta (até 10 ms): - os transitórios de latência curta (PAE do tronco cerebral – PAETC e PAE lento do tronco cerebral) e o PAE equilibrado de latência curta: potencial pós-frequência
- PEA de latência média (10 a 50 ms): os transitórios de latência média - PAELM e o PAE equilibrado de latência média - PAE 40 Hz.
- PEA de latência longa (acima de 50 ms): os transitórios de latência longa em 100-200ms - PAELL e o PAEs transitórios de latência mais longa.
- Eletrococleograma (ECochG): o potencial de ação do nervo auditivo (PAN), a microfonia coclear e o potencial somatório.
- PEA somotores: PAE pós-auricular e PAE somomotor do pescoço e do couro cabeludo.

Nesta tese não foi estudado o potencial evocado auditivo.

1.9 Incretinas

O conceito de que a administração de nutrientes por via oral (glicose) promove uma liberação de insulina maior do que a observada quando da administração da mesma concentração de glicose por via parenteral é a base do efeito incretina, isto é dizer que existem fatores derivados do intestino que aumentam a secreção de insulina das ilhotas das células β pancreáticas quando estimulados por glicose. A existência hipotética destes fatores foi postulada no início do século XX (BAYLISS; STARLING, 1902, MOORE; EDIE; ABRAM, 1906).

O termo incretina foi usado subsequentemente para denominar estes fatores derivados do intestino como visto no artigo de La Barre em 1932. Com o desenvolvimento do radioimunoensaio como técnica de análise, esta comunicação entre o intestino e o pâncreas endócrino foi confirmado quando foi demonstrado que uma administração oral de glicose está associada com um grande aumento dos níveis de insulina em comparação com a glicose endovenosa (MCINTYRE; HOLDSWORTH; TURNER, 1964 e 1965).

O primeiro hormônio incretina a ser identificado foi o polipeptídeo inibitório gástrico (GIP) assim chamado por sua habilidade em inibir a secreção ácida gástrica. Estudos subsequentes verificaram que o GIP poderia também estimular a secreção de insulina e, por isso, foi renomeado como polipeptídeo iinsulínico dependente de glicose, mantendo a sigla GIP (DUPRE *et al.*, 1973).

A descoberta de um segundo hormônio incretina, o peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) foi após a clonagem e o sequenciamento do gen do proglucagon em mamíferos. Este hormônio, além de estimular a secreção de insulina, também suprime a liberação de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico e aumenta a saciedade (DRUCKER, 2006).

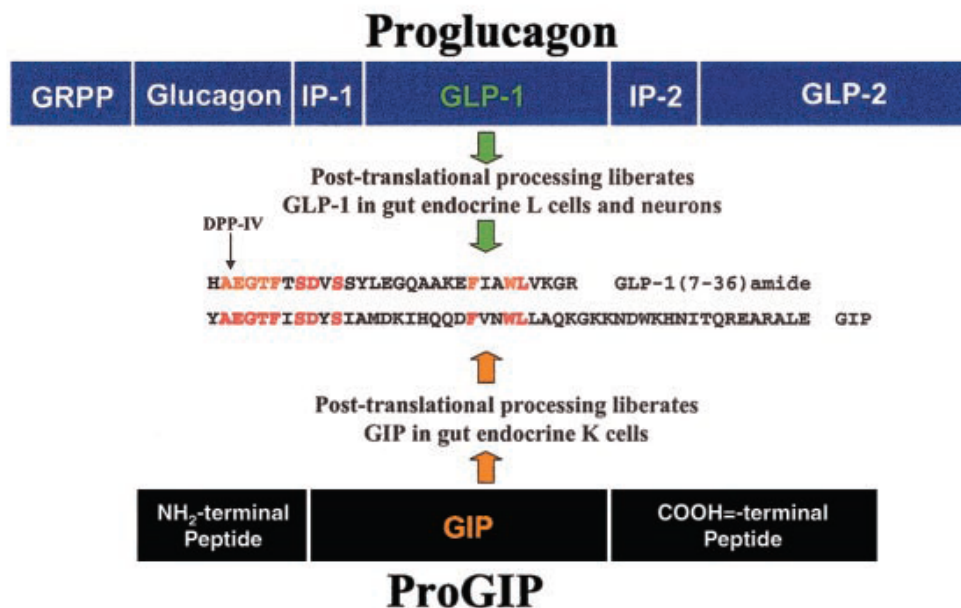


Figura 4 - Estrutura do pré-glucagon e pré-pró-GIP codificando GLP-1 e GIP respectivamente. A seta designa a posição da clivagem mediada pela enzima DPP-4 depois da posição 2 do resíduo de alanina. (GRPP: peptídeo pancreático relacionado à glicentina; IP: peptídeo de intervenção) (Fonte: DRUCKER, 2003).

1.9.1 Síntese, secreção e ação de incretinas

O GLP-1 é produzido nas células L enteroendócrinas distribuídas em alta concentração no íleo distal, mas distribuída também no restante do intestino delgado e em grande densidade no intestino grosso. Os níveis plasmáticos de GLP-1 crescem rapidamente dentro de minutos após a ingestão de alimentos, parece que fatores neurais e/ou fatores endócrinos promovem a secreção de GLP-1 das células L distais, antes que os nutrientes digeridos atravessem o intestino delgado e façam contato direto com as células L enteroendócrinas (DRUCKER, 2006).

O GIP é um peptídeo de 42 aminoácidos produzido predominantemente na célula K do duodeno no intestino delgado. O GIP também foi localizado no sistema nervoso central, onde pode ter um papel no controle da sobrevivência celular (NYBERG *et al.*, 2005). O estímulo predominante para a secreção de GIP é a ingestão de nutrientes; níveis circulantes de GIP são baixos no jejum e aumentam dentro de minutos após a ingestão de alimentos. Por possuir uma alanina na posição 2, é um substrato excelente para a dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), uma enzima essencial na regulação da degradação tanto de GIP como de GLP-1. GIP (1-42) de

cadeia longa é convertido rapidamente ao bioativo GIP (3-42) minutos após a secreção da célula K intestinal. (KIEFFER *et al.*, 1995). Ainda, GIP imunorreativo circulante representa uma mistura de GIP(1-42) ativo e GIP(3-42) inativo, e a análise experimental dos níveis de GIP circulante requer a discriminação entre o peptídeo intacto e o clivado.

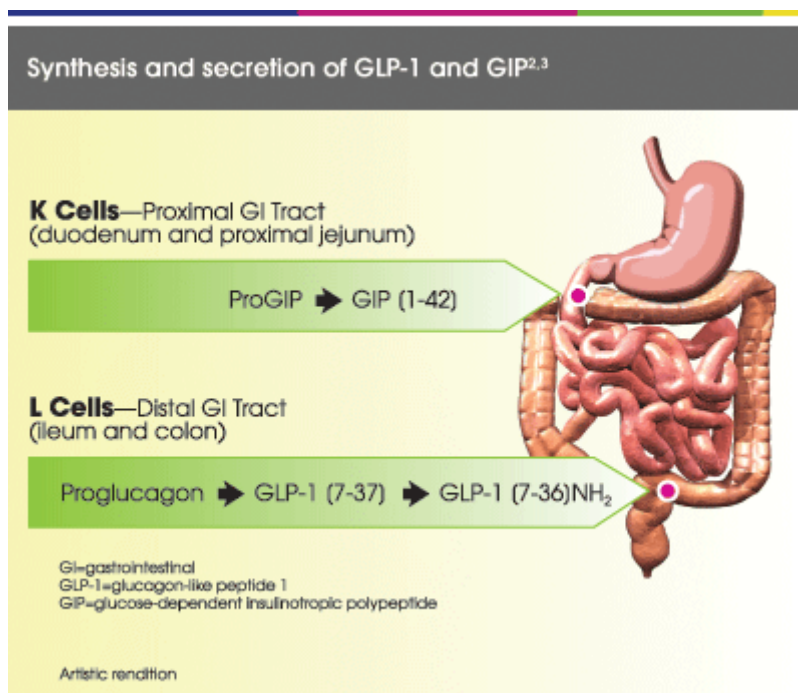


Figura 5 - Síntese e secreção de GLP-1 e GIP, acessado em 26/03/2010. (Fonte: http://images.google.com.br/www.incretin.com.tw/images/GIP_GLP-1)

O proglucagon é processado à glicentina, oxintomodulina, GLP-1, e GLP-2 nas células L intestinais, através de um processo que requer o pró-hormônio convertase-1. GLP-1 bioativo é gerador de GLP-1(1-37) e existe circulando como duas formas moleculares equipotentes, GLP-1(7-37) e GLP-1(7-36) amida, estando esta última em maior concentração circulando no plasma humano (Orskov *et al.*, 1994). Ambas as formas de GLP-1, contêm uma alanina na posição 2 e são degradados rapidamente por DPP-4 a GLP-1(9-37) ou GLP-1(9-36) amida depois da liberação das células L intestinais.

O receptor de GIP humano existe como duas isoformas, de 466 e 493 aminoácidos, expressos nas células β da ilhota pancreática, no tecido adiposo, no coração e no cérebro. A ativação do receptor de GIP também está acoplada à

ativação da adenilil ciclase, a um aumento no cálcio intracelular, e ao fluxo do ácido araquidônico (ORSKOV *et al.*, 1994).

O receptor de GLP-1 humano está acoplado à proteína G e expresso nas ilhotas pancreáticas (predominantemente nas células β), nos rins, pulmão, coração, e em múltiplas regiões do sistema nervoso central e periférico. A ligação com o receptor resulta em ativação da adenilil ciclase com consequente produção intracelular de AMP cíclico, resultando na ativação da proteína quinase A (PKA), a família da Epac e a cascata de proteínas diretamente ativadas por AMP cíclico. Estes fatos levam à inibição dos canais de potássio, elevação dos níveis de cálcio intracelular, aumento da síntese de ATP mitocondrial e aumento da exocitose da insulina das vesículas secretórias (WOOK; EGAN, 2008).

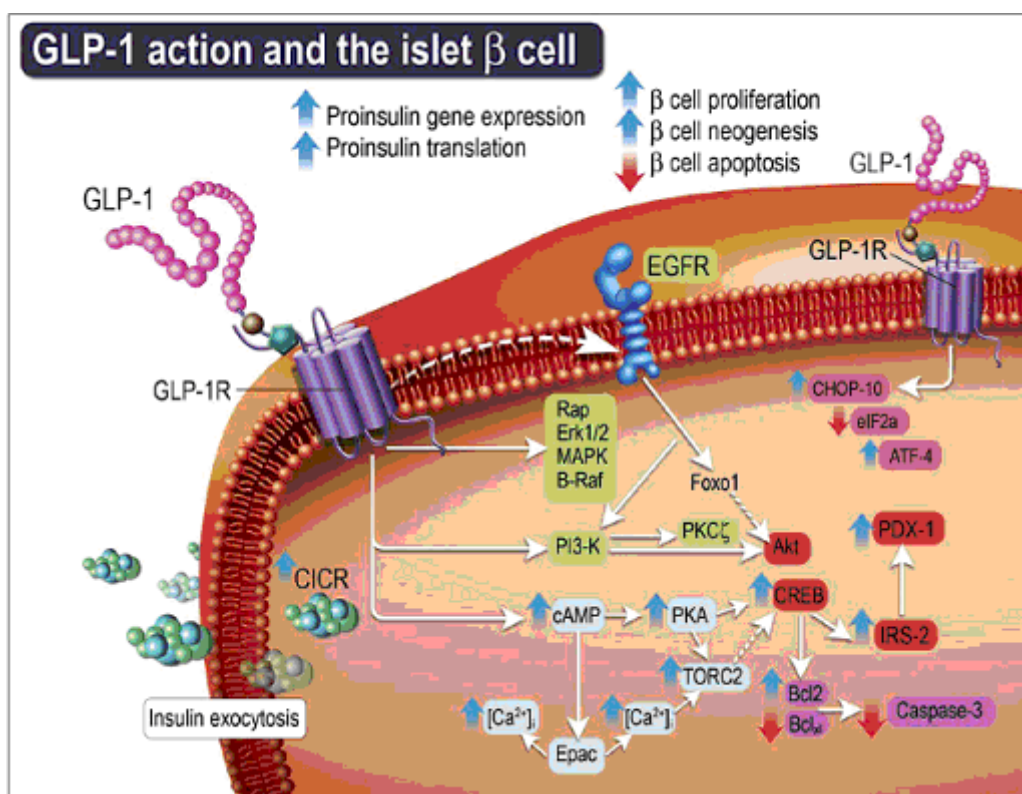


Figura 6 - Mecanismo de transdução do sinal no receptor de GLP-1 na célula β pancreática (Fonte: Drucker, 2006).

Tanto GLP-1 como GIP estimulam a secreção de insulina dependente de glicose através da ativação de seus respectivos receptores acoplados à proteína G expressos diretamente nas células β das ilhotas pancreáticas. Diferentemente de outros secretagogos que atuam fundamentalmente através dos canais de K_{ATP} ,

GLP-1 também repõe os estoques de insulina através da estimulação da expressão do gene da pró-insulina (DRUCKER *et al.*, 1987). Além disso, GLP-1 diminui a glicose através da inibição da secreção de glucagon das células α das ilhotas. A inibição da secreção do glucagon pode ser diretamente através dos receptores de GLP-1 expressos nas células α das ilhotas (há controvérsias sobre a presença destes receptores na célula α), ou indiretamente através do estímulo da secreção de insulina e da somatostatina. De relevância clínica direta, a supressão da secreção de glucagon é regulada de uma maneira dependente de glicose, reduzindo desse modo o risco de hipoglicemia por diminuir a inibição da célula α uma vez que a glicose tenha alcançado níveis normais ou mesmo abaixo do normal (DEGN *et al.*, 2004; NAUCK *et al.*, 2002).

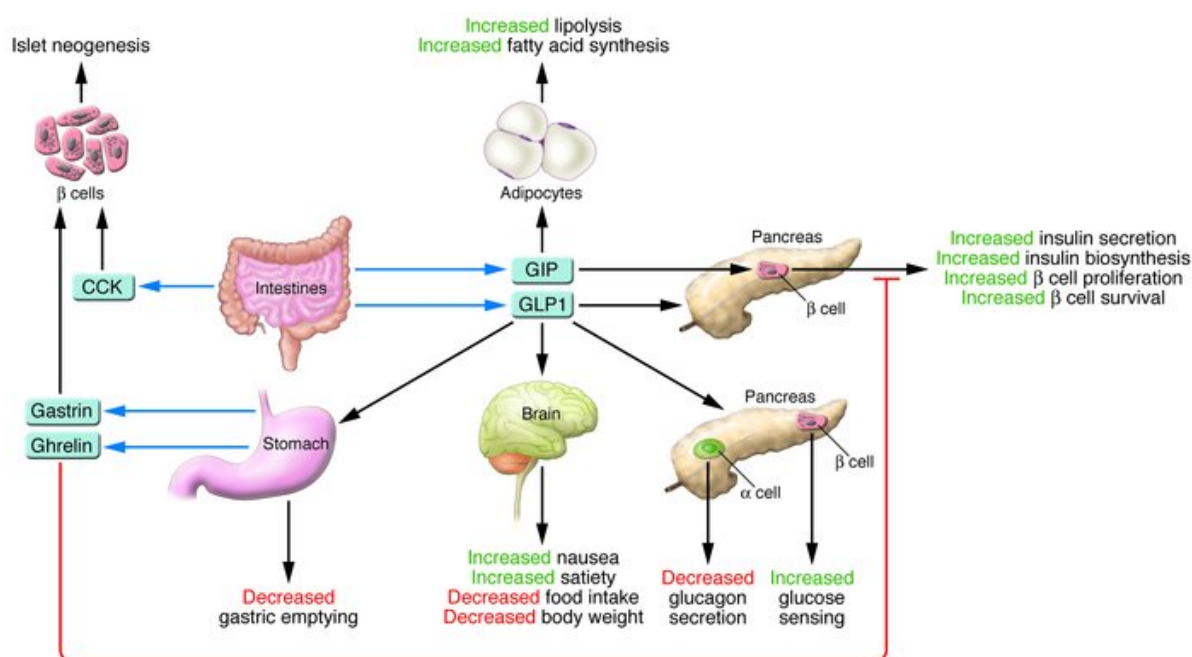


Figura 7 - Ações de GLP-1 e GIP nos tecidos importantes para o controle da homeostasia da glicose. (Fonte: DRUCKER, 2007).

Um determinante importante da ação de GLP-1 no controle da glicose pós-prandial é a desaceleração da taxa de esvaziamento gástrico. Este mecanismo é complexo e envolve comunicação do sistema nervoso central e periférico. Os receptores de GLP-1 também são expressos diretamente nas células parietais gástricas, onde GLP-1 pode regular diretamente a secreção de ácido gástrico (SCHMIDTLER *et al.*, 1994), porém os efeitos de GLP-1 na secreção gástrica mostraram estar abolidos em pacientes vagotomizados (WETTERGREN *et al.*,

1997). Isto evidencia uma considerável importância da inervação vagal para o controle dependente do receptor de GLP-1 para secreção gástrica e a motilidade.

A administração de agonistas do receptor de GLP-1 intracerebroventricular e periférica inibe a ingestão de alimento nos roedores (TANG-CHRISTENSEN *et al.*, 1996; TURTON *et al.*, 1996), e os receptores de GLP-1 foram localizados nos núcleos hipotalâmicos paraventriculares o que é importante na regulação da saciedade. Em contraste, GIP tem pouco efeito no esvaziamento gástrico ou no controle da ingestão de alimentos.

GLP-1 produz um efeito de aversão em roedores, incluindo o desenvolvimento de uma aversão condicionada ao sabor (CTA) (THIELE *et al.*, 1997), o que pode contribuir para as ações anoréticas deste peptídeo.

Agonistas dos receptores de GLP-1 também aumentam a proliferação das células β em estudo empregando linhagem das células das ilhotas, ilhotas normais, ou roedores. O aumento da proliferação e a expansão da massa de células β ocorrem mesmo em roedores normoglicêmicos (EDVELL; LINDSTROM, 1999; KIM *et al.*, 2003; XU *et al.*, 1999). Os agonistas de GLP-1 também promovem a preservação e a expansão da massa de células β através da inibição dos mecanismos apoptóticos (WANG; BRUBAKER, 2002).

GLP-1 também pode mediar seus efeitos no controle da glicose independentemente da secreção de insulina através da ativação dos sensores periféricos ligados à disponibilidade aumentada de glicose (THIELE *et al.*, 1997).

Existem receptores de GLP-1 expressos no coração de roedores e de seres humanos, a localização específica, porém, ainda não foi relatada. Os agonistas aumentam rapidamente a taxa cardíaca e a pressão sanguínea (BARRAGAN *et al.*, 1994). GLP-1 melhora a função e o débito cardíaco em modelos experimentais de injúria ou falência cardíaca (NIKOLAIDIS *et al.*, 2004). Consistente com as ações citoprotetoras de GLP-1 no pâncreas endócrino, também reduziu o tamanho do infarto do miocárdio no coração isolado perfundido de rato e nos modelos animais de isquemia miocárdica (BOSE *et al.*, 2005; NIKOLAIDIS *et al.*, 2005).

As ações endógenas das incretinas têm sido avaliadas em estudos que empregam antagonistas dos peptídeos ou em camundongos com deleção do gene para o receptor de incretina. O antagonista do receptor GLP-1 exendina (9-39) liga-se ao receptor de GLP-1 e tem sido usado para demonstrar o papel fisiológico essencial de GLP-1 endógeno na homeostasia da glicose em camundongos, em ratos, e em seres humanos. Exendina (9-39) aumenta tanto a glicemia pós-prandial como a de jejum e reduz os níveis circulantes de insulina estimulados pela refeição (BAGGIO *et al.*, 2000; D'ALESSIO *et al.*, 1996; EDWARDS *et al.*, 1999; KOLLIGS *et al.*, 1995; SCHIRRA *et al.*, 2005). Exendina (9-39) também aumenta os níveis plasmáticos de glucagon em seres humanos com níveis normais ou elevados de glicose, consistentes com a importância de GLP-1 endógeno como um inibidor tônico da secreção de glucagon (SCHIRRA *et al.*, 1998). A importância de GIP para homeostasia da glicose foi avaliada usando antagonistas do peptídeo da ação de GIP ou antisoro contra receptor de GIP em ratos. Estas experiências demonstraram um papel predominante do GIP na regulação da depuração pós-prandial de glicose. Contrastando aos estudos com GLP-1, GIP endógeno não parece ser importante para o controle da glicose de jejum (BAGGIO *et al.*, 2000; LEWIS *et al.*, 2000; TSENG *et al.*, 1996).

Alguns estudos sugeriram a presença de receptores de GIP na célula α pancreática (MOENS, *et al.*, 1996). Algumas linhas de evidência sugerem que GIP estimula secreção de glucagon em modelos animais e em humanos sob certas circunstâncias, por exemplo, em pacientes com cirrose hepática e hiperglucagonemia basal (DUPRE, *et al.*, 1991) e em modelos animais e humanos durante condições de euglicemia, mas em pessoas saudáveis sob condições hiperglicêmicas ou no diabetes tipo 2 nenhum efeito do GIP na secreção do glucagon foi registrado. (MEIER, *et al.*, 2003),

O receptor de GIP também está expresso em vários tecidos extrapancreáticos como osso, intestino, coração, estômago, cérebro e tecido adiposo (USDIN, *et al.*, 1993).

Dietas ricas em gorduras levam à hiperplasia da célula K, aumentam a expressão do gene do GIP e o conteúdo do GIP intestinal, resultando em elevadas concentrações de GIP circulante (BAILEY, *et al.*, 1986). Obesidade e diabetes em

humanos e modelos animais mostrado estar associado com níveis circulantes elevados de GIP e exagerada resposta secretória da célula K (VISBOLL *et al.*, 2003). Desta forma, GIP também regula o metabolismo graxo nos adipócitos, incluindo a estimulação da atividade da lipoproteína lípase, incorporação e síntese de ácidos graxos, favorecendo a deposição de gorduras (GETTY-KAUSHIK, *et al.*, 2006). Isto sugere que GIP possa estar parcialmente envolvido no estoque de gorduras. McClean e colaboradores em 2007, ao usar um antagonista do receptor de GIP em camundongos previamente alimentados com uma alimentação rica em gorduras por 60 dias para induzir obesidade e diabetes, verificaram que o bloqueio da ação do GIP resultou em significativa perda de peso, melhora da resistência à insulina e melhora do diabetes.

1.9.2 Incretinas: estratégias terapêuticas para o diabetes *mellitus* tipo 2

Após a ingestão de alimentos, os nutrientes chegam ao estômago e o trânsito pelo trato gastrointestinal proximal estimula a ativação de sinalização neural e hormonal que controla o esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal, absorção de nutrientes e regulação hormonal, a disponibilização e o estoque de energia. A mucosa epitelial do trato gastrointestinal é um dos integradores iniciais das informações relevantes para a digestão e assimilação dos nutrientes, principalmente através dos hormônios incretinas liberados das células enteroendócrinas altamente especializadas (DRUCKER, 2003).

Estudos em pacientes diabéticos do tipo 2 demonstraram que a amplitude da liberação de insulina após uma refeição é anormal nestes pacientes e possíveis correlações com as incretinas (GLP-1 e GIP), sua geração, ou resistência à sua ação poderiam justificar a hiperglicemia pós-prandial residual e persistente, mesmo em pacientes em uso de secretagogos (NAUCK *et al.*, 1993; ELAHI *et al.*, 1994; DRUCKER, 2003).

O GLP-1 mostrou conservar a ação insulínica em pacientes diabéticos, sem risco de hipoglicemia quando administrado subcutaneamente em indivíduos obesos com diabetes do tipo 2 (NAUCK *et al.*, 1993; ZANDER *et al.*, 2002) Além disso, a administração intravenosa de GLP-1 normalizou a concentração

da glicose sanguínea mesmo em pacientes com a doença por longo período de tempo e com fraca resposta à drogas antidiabéticas orais (NAUCK, 1993).

A melhora na função da célula β , a diminuição de níveis de glicose de jejum e pós-prandial e também de hemoglobina glicada (A1C), observada após infusão subcutânea contínua de GLP-1 nativa por seis semanas, foi associada com perda modesta de peso e melhora da sensibilidade à insulina (DEGN *et al.*, 2004; ZANDER *et al.*, 2002).

O primeiro agonista do receptor de GLP-1 aprovado para o tratamento do diabetes *mellitus* do tipo 2 foi exendina-4, um análogo do peptídeo de ocorrência natural isolado do veneno de *Heloderma suspectum*. As ações da exendina-4 sintética (exenatida) foram examinadas em uma série de estudos clínicos de fase III em que exenatida foi administrada duas vezes ao dia em pacientes com diabetes *mellitus* do tipo 2 que não tinha alcançado controle glicêmico satisfatório com metformina e/ou sulfoniluréia. A terapia com exenatida diminuiu os níveis de HbA1c em todos os três grupos tratados em aproximadamente 0,9%, com 34-36% dos pacientes atingindo níveis de HbA1C menor que 7%. Além disso, mostrou ser capaz de levar a uma redução de peso em média de 4 Kg nos pacientes que continuaram o tratamento por 82 semanas (BUSE, *et al.*, 2004; KENDALL *et al.*, 2005).

Outros agonistas do receptor de GLP-1 estão em desenvolvimento clínico, incluindo liraglutida (um análogo de GLP-1 resistente à enzima DPP-4) que se liga não-covalentemente à albumina e pode ser administrada apenas uma vez ao dia por causa de sua meia-vida mais longa que exenatida (DEGN, *et al.*, 2004). O uso de liraglutida uma vez ao dia pode ser uma vantagem terapêutica em relação à exenatida duas vezes ao dia por apresentar melhoras similares na A1C e no peso corporal (NEUMILLER; CAMPBELL, 2009).

Uma forma de exenatida de liberação longa designada exenatida-LAR também está sob investigação. Uso de exenatida-LAR uma vez por semana resultou em uma melhora significativa no controle glicêmico em comparação com o uso de exenatida duas vezes ao dia, sem aumento de risco de hipoglicemia e com reduções similares no peso corporal (DRUCKER *et al.*, 2008).

A dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) é a enzima que cataliza a clivagem de GLP-1 e GIP ao bioativo GLP-1(9-37) ou GLP-1(9-36) amida e GIP(3-42), respectivamente; está amplamente expressa em muitos tecidos e tipos celulares e é cataliticamente ativa tanto na forma solúvel circulante no plasma, como na forma ligada às membranas celulares. A importância de DPP-4 para a homeostasia da glicose foi revelada em estudos com roedores deficientes de DPP-4. Ratos deficientes de DPP-4 exibiram níveis elevados de GLP-1 e melhoraram a tolerância à glicose (MITANI, 2002); camundongos deficientes de DPP-4 exibiram níveis plasmáticos elevados de GLP-1 e GIP plasmático, melhora na secreção de insulina, melhora da tolerância à glicose e melhora da resistência à obesidade induzida pela dieta (MARGUET, 2000).

Consistente com as observações acima, os inibidores da DPP-4, diminuíram a glicose, estimularam a secreção de insulina e aumentaram os níveis de GLP-1 e GIP intactas em modelo pré-clínico de diabetes (AHREN *et al.*, 2000); similarmente, inibidores da DPP-4 produziram substancial redução da glicemia, bem como dos níveis de glucagon circulantes, e melhora na relação insulina/glucagon em seres humanos com diabetes *mellitus* tipo 2 (AHREN *et al.*, 2000; AHREN *et al.*, 2004). Dois inibidores de DPP-4, vildagliptina e sitagliptina, completaram os ensaios clínicos de fase III. Ambos diminuíram marcantemente os níveis de HbA1C quando usado seja como monoterapia, seja em combinação com outros agentes antidiabéticos orais, tais como as biguanidas, as tiazolinedionas ou as sulfoniluréias (DRUCKER, *et al.* 2007).

A capacidade do GLP-1 e do GIP de potencializarem a secreção de insulina glicose dependente abriu uma nova possibilidade de terapêutica para o DM2. Aumentar os níveis circulantes das incretinas reduziria os níveis glicêmicos e ainda traria efeitos adicionais na secreção do glucagon, no esvaziamento gástrico e na saciedade. O GLP-1 melhora, também, vários outros aspectos da função da célula beta, conforme foi demonstrado anteriormente em pesquisa com seres humanos, e em animais (VISBOLL; HOLST, 2004).

Tabela 2 - Características de agonistas dos receptores de GLP-1 e dos inibidores de DPP-4 (Fonte: DRUCKER, 2007).

| Características | Agonista do receptor de GLP-1 | Inibidores de DPP-4 |
|---|--------------------------------------|----------------------------|
| Via de Administração | Injeção | Disponível por via oral |
| Concentração de GLP-1 | Farmacológica | Fisiológica |
| Mecanismo de ação | GLP-1 | GLP-1 + GIP |
| Ativação do sensor de glicose portal | Não | Sim |
| Aumento da secreção de insulina | Sim | Sim |
| Redução da secreção de glucagon | Sim | Sim |
| Esvaziamento gástrico | Inibição | Sem efeito |
| Perda de peso | Sim | Não |
| Expansão da massa de célula β (pré-clínico) | Sim | Sim |
| Náuseas e vômitos | Sim | Não |
| Imunogenicidade potencial | Sim | Não |

GLP-1: peptídeo 1 semelhante ao glucagon; **GIP:** Polipeptídeo Insulinotrópico Dependente de Glicose. **DPP-4:** dipeptidil peptidase 4; β : beta.

Embora os dois tipos de agentes estimulem a secreção de insulina e inibam a secreção de glucagon, os agonistas do receptor de GLP-1, mas não os inibidores de DPP-4, inibem o esvaziamento gástrico e promovem a saciedade, levando a perda de peso. Em contrapartida, os inibidores de DPP-4 parecem ser extremamente bem tolerados, sem náusea substancial ou vômito. (DRUCKER, 2007).

A sitagliptina (Januvia[®] – Merck-Sharp-Dohme) foi o primeiro inibidor da DPP-4 a entrar no mercado farmacêutico para o tratamento de diabetes tipo 2. Uma única dose de 100mg inibe a atividade de DPP-4 por um período de 24 horas e aumenta em 2 ou 3 vezes os níveis de GLP-1 e GIP estimulado por alimentos ou glicose (HERMAN *et al.*, 2006).

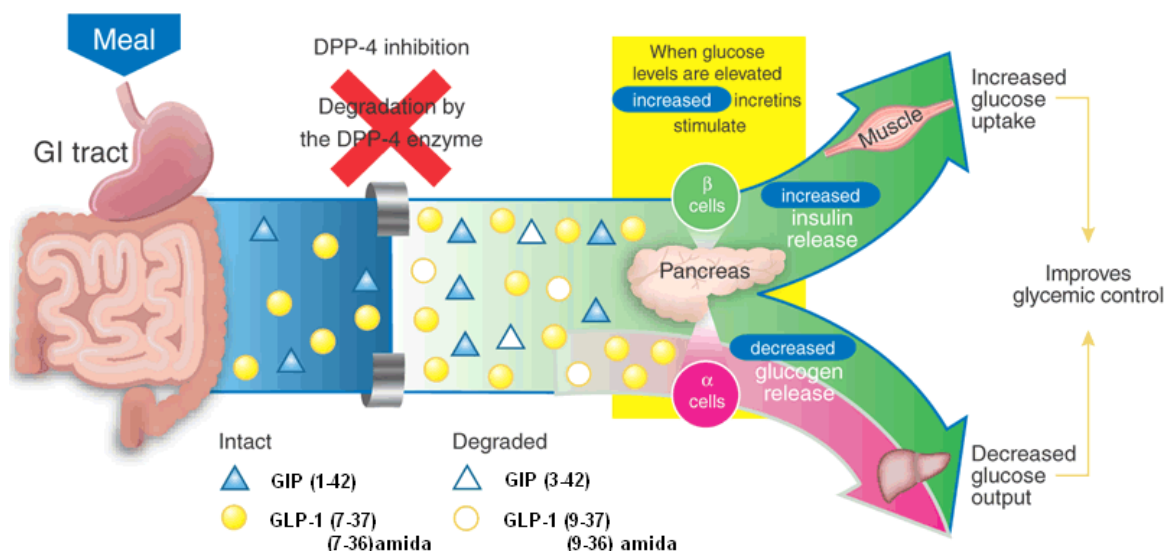


Figura 8 - Representação esquemática da ação de Januvia[®]. (Fonte: <http://www.nature.com/nbt/journal/v27/n8/images/nbt0809-682c-F1.gif>).

A segurança e a eficácia da sitagliptina como monoterapia e em combinação com outros antidiabéticos existentes foi avaliada em quatro ensaios clínicos duplo-cego controlados com placebo, com o envolvimento de mais de 2.000 pacientes. Em dois estudos clínicos duplo-cegos, controlado por placebo em que a sitagliptina (100mg) foi usado como monoterapia por um período de 18 e 24 semanas, houve reduções na concentração de hemoglobina glicada na ordem de 0,48% e 0,61% em relação ao basal, comparado com um aumento na concentração de hemoglobina glicada de 0,12% e 0,18% com placebo (RAZ, *et al.*, 2006; ASCHNER, *et al.*, 2006).

A sitagliptina foi geralmente bem tolerada nos estudos clínicos tanto em monoterapia como em terapia combinada. A incidência global de eventos adversos bem como a descontinuação da terapia por eventos adversos, foi semelhante à observada com o placebo. (MSD, 2007). Os resultados dos estudos já realizados sugerem ser a sitagliptina uma boa opção para o tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2 (DHILLON, 2010).

RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

2 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

Em comparação com a população não-diabética, os diabéticos apresentam uma elevada morbidade (perda da visão, insuficiência renal terminal, amputação não-traumática dos membros inferiores, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, etc.), e uma mortalidade duas a três vezes maiores consequentes das complicações crônicas da doença (ISOMAA, 2001).

A neuropatia é a principal causa de incapacitação em pacientes diabéticos e a principal complicação crônica da doença. Essa evolução indesejada do diabetes poderia ser amenizada ou parcialmente evitada pelo diagnóstico e tratamento precoces da doença e de suas complicações. Em exames clínicos de rotina, as anormalidades da função sensitiva só são passíveis de detecção em estágios relativamente avançados, daí a importância do estudo dos Potenciais Evocados para detecção de alterações nas vias condutivas nervosas nos seus estágios iniciais.

Há vários estudos demonstrando a utilidade dos potenciais evocados somato-sensitivos obtidos por estímulo dos membros inferiores e demonstrando redução da condução nervosa ao longo da medula espinhal em pacientes com diabetes (CRACCO; CASTELLSK; MARK, 1994; GUPTA; DORFMAN, 1981, NAKAMURA *et al.*, 1989). Outros estudos com estimulação do nervo mediano (KUCERA, 2005; NAPOLEÃO, 2006) têm documentado aumento de latências e diminuição de amplitudes dos potenciais evocados, além da lentificação da velocidade de condução nervosa, em pacientes diabéticos sem clínica neurológica, ao compará-los com indivíduos normais, sugerindo alterações precoces nas vias nervosas somato-sensitivas

Vieira de Souza e colaboradores em 2004 demonstraram que o tratamento da retinopatia diabética é efetivo na prevenção da perda visual, e que a detecção precoce e acompanhamento são importantes para o bom prognóstico. Os potenciais evocados visuais são capazes de detectar patologias envolvendo as vias ópticas e córtex visual e por isso podem ser usados como método de diagnóstico complementar da retinopatia diabética subclínica (MISULIS, 2003). NASCIMENTO em 2006 estudando potenciais evocados visuais com estímulo tipo padrão reverso,

verificou aumento de latências em pacientes sem complicação neurológica, comparando com controle normal.

O controle metabólico envolvendo o manejo da dislipidemia e da hiperglicemia no paciente diabético com conseqüente redução da lipotoxicidade e da glicotoxicidade pode prevenir ou retardar o aparecimento das complicações neurológicas (YOREK, 2003).

Napoleão, 2006 e Nascimento 2006, detectaram, nos estudos já citados no início deste capítulo, que havia correlações de parâmetros bioquímicos com alterações dos potenciais evocados, e que o analito que teve maior influência sobre estas alterações foi a hemoglobina glicada.

Dentro deste contexto, visualizou-se a importância de se investigar as repercussões do controle metabólico sobre os potenciais evocados somato-sensitivos e visuais, em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 recém diagnosticado, utilizando como antidiabético oral a sitagliptina, bem como as interrelações entre os hormônios incretinas, envolvidos na regulação entero-pancreática, e as complicações neurológicas (retinopatia e neuropatia) diabéticas subclínicas.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar o efeito da sitagliptina nas alterações neurológicas subclínicas detectadas nos potenciais evocados (somato-sensitivo e visual) e no controle metabólico do diabetes *mellitus* tipo 2.

3.2 Específicos

Julgar a utilidade dos exames de potenciais evocados somato-sensitivos e visuais como marcadores subclínicos de complicações neurológicas do diabetes *mellitus*.

Avaliar, em pacientes com Diabetes *mellitus* tipo 2 recém-diagnosticado, assintomáticos e com exame neurológico normal, a prevalência de alterações neurológicas utilizando-se os potenciais evocados somato-sensitivos e visuais.

Analisar se a redução dos níveis glicêmicos obtidos com a intervenção em curto período de tempo com sitagliptina se associa a modificação dos parâmetros dos potenciais evocados somatossensitivos e visuais, em pacientes com Diabetes *mellitus* tipo 2 recém-diagnosticado.

Estabelecer correlações entre o controle metabólico do diabetes *mellitus* com os valores dos hormônios incretinas e as alterações funcionais das vias somato-sensitivas (centrais e periféricas) e visuais.

PROCOLO DE ESTUDO

4 PROTOCOLO DO ESTUDO

4.1 Tipo de estudo

Ensaio clínico do tipo intervencionista, prospectivo e aberto.

4.2 Locais da pesquisa

A pesquisa foi desenvolvida na Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) - Departamento de Fisiologia e Farmacologia - Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Ceará (UFC), situada à Rua Coronel Nunes de Melo, 1127; na Unidade Básica de Saúde Anastácio Magalhães/Secretaria de Saúde de Fortaleza, situada à Rua Belmiro de Farias, 1679; nos Serviços de Endocrinologia e Diabetes/HUWC-UFC, e de Neurologia – Laboratório de Neurofisiologia Clínica - Faculdade de Medicina Universidade Federal do Ceará (UFC) situados a Rua Capitão Francisco Pedro, 1290, todos os locais situados no bairro Rodolfo Teófilo – Fortaleza – CE.

A Unidade de Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará é credenciada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dispõe de uma estrutura assistencial própria que consiste de salas para consultório, posto de enfermagem e enfermarias, perfazendo um total de vinte e quatro leitos, destinados exclusivamente para ensaios clínicos e fármacos-clínicos, além de toda infraestrutura para internamento dos pacientes. Dispõe ainda de uma Unidade Analítica com um laboratório para preparação de amostras. A UNIFAC, coordenada pela Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes, é parte integrante dos Centros de Pesquisa Clínica da REDE NACIONAL DE PESQUISA CLÍNICA EM HOSPITAIS DE. ENSINO – Ministério da Saúde e Ministério da Ciência e Tecnologia/FINEP.

A Unidade Básica de Saúde Anastácio Magalhães e o Serviço de Endocrinologia e Diabetes dispõem de ambulatórios para o atendimento médico, balança com estadiômetro, fita métrica e esfignomanômetro.

O laboratório de neurofisiologia clínica possui os seguintes equipamentos e acessórios:

- Eletromiógrafo Alvar, quatro canais, com estimuladores elétrico, acústicos e visuais, com características suficientes para as exigências metodológicas do procedimento, com interface para microcomputador PC Pentium IV, contendo uma unidade gravadora de CD e com “software” fornecido pelo fabricante para análise dos resultados;
- Eletrodos de superfície de captação dos sinais biológicos e de estímulo, bem como eletrodos, agulhas monopolares e coaxiais bipolares;
- Pasta condutora para aposição dos eletrodos de superfície;
- Duas impressoras “jato de tinta” HP 5650 para documentação gráfica dos exames eletrofisiológicos.

4.3 População estudada

Foi constituída de pacientes com Diabetes *mellitus* do tipo 2 recentemente diagnosticados (menos de seis meses de diagnóstico), que não tinham feito uso de nenhum tratamento medicamentoso com hipoglicemiantes. ou que o tinham suspenso por um período de tempo mínimo de sete e meias vidas do princípio ativo do fármaco utilizado, antes de entrar no estudo.

4.4 Seleção dos pacientes

Os pacientes foram recrutados na Unidade Básica de Saúde Anastácio Magalhães/Secretaria de Saúde, no Serviço de Endocrinologia e Diabetes/HUWC/UFC. e em campanhas junto à Associação Cearense de Diabéticos e Hipertensos.

Os pacientes foram contatados por telefone ou pessoalmente pela pesquisadora responsável que os esclareceu sobre as condições nas quais se

desenvolveria a pesquisa clínica. Aqueles que concordaram em participar do estudo foram convidados a comparecerem à Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) para se submeterem ao processo de seleção. Os pacientes recrutados em campanhas foram encaminhados primeiramente para a Unidade Básica de Saúde Anastácio Magalhães ou o Serviço de Endocrinologia e Diabetes para avaliação do endocrinologista a fim de realizar e/ou confirmar o diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2.

A inclusão no estudo ocorreu ao longo de 24 meses e foram aceitos somente por aqueles que preencheram os critérios de seleção, a juízo dos pesquisadores autorizados neste protocolo, com base na história médica, e exames laboratoriais que antecederam a admissão no estudo. Os mesmos foram submetidos a uma entrevista para esclarecimentos de dúvidas, e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A) para participação no estudo.

Quadro 1 - Consultas médicas e exames laboratoriais do processo de seleção.

| Categoria | Exames |
|--------------------------------------|---|
| Consulta com endocrinologista | Avaliação clínica para rastreamento e/ou confirmação do diabetes tipo 2. |
| Consulta com neurologista | Avaliação para detecção clínica de complicações neurológicas do diabetes |
| Análise hematológica | Hemoglobina; hematócrito; contagem total de leucócitos; contagem de glóbulos vermelhos; contagem de plaquetas, |
| Análise Bioquímica/Sorologia | Creatinina, glicemia de jejum, teste oral de tolerância à glicose (quando necessário) AST, ALT, TSH, beta HCG (para as mulheres no pré-estudo). |
| Análise urinária | Pesquisa de glicosúria e cetonúria. |

Todos os dados relacionados à avaliação médica, resultados de exames laboratoriais, eventos adversos, e qualquer outra informação considerada relevante

pelos investigadores foram registrados no Formulário para Relato de Caso (CRF) (APÊNDICE B).

4.4.1 Critérios de inclusão

Os seguintes critérios foram satisfeitos para que o paciente participasse do estudo:

- Pertencentes ao sexo masculino ou feminino (mulheres não grávidas) com idade entre 18 e 65 anos;
- Pacientes com diabetes *mellitus* do tipo 2 diagnosticado nos últimos seis meses e apresentando glicose aleatória maior que 140 mg/dL e menor que 350 mg/dL;
- O voluntário não estar usando hipoglicemiante oral ou, caso esteja fazendo, deve descontinuar o uso por um período de tempo correspondente a sete e meias vidas do princípio ativo do fármaco antes de entrar no estudo;
- O voluntário foi capaz de compreender a natureza e objetivo do estudo, inclusive os riscos e efeitos adversos e com intenção de cooperar com o pesquisador agindo de acordo com os requerimentos de todo o protocolo;
- Concordou livremente e assinou o Termo de Consentimento, após todos os elementos essenciais terem sido esclarecidos, antes de qualquer procedimento.

4.4.2 Critérios de exclusão

Qualquer um dos seguintes critérios excluiu o voluntário do estudo:

- O voluntário ser portador de outras formas de diabetes;

- O voluntário apresentar corpos cetônicos positivos na urina (cetonúria) acima de duas cruces (2+);
- Quaisquer sintomas ou sinais que pudessem sugerir envolvimento cerebral ou neurológico passíveis de detecção clínica;
- O voluntário ser portador de doença com critérios de malignidade;
- Estar em tratamento concomitante com outras drogas experimentais;
- Ter feito uso ou estar usando insulina;
- Mulheres grávidas ou amamentando;
- Histórico de ingestão alcoólica em quantidade e frequência mal caracterizadas, ou consumo de etanol maior ou igual a 20g/dia. A ingestão alcoólica foi quantificada com a utilização da seguinte fórmula:
[consumo de etanol (g/dia) = concentração de álcool na bebida (%) x volume ingerido ao dia (mL) x 0,8 / 100] (OKUBO, *et al.*, 2001);
- Histórico de uso de drogas ilícitas;
- Teve qualquer condição que o investigador julgasse relevante para a não participação do estudo;

4.4.3 Critérios de retirada

- Voluntário não desejar continuar no estudo por razões pessoais (ou mesmo sem razão);
- Voluntário não desejar continuar no estudo devido aos eventos adversos do fármaco do estudo (efeitos não desejáveis, possivelmente relacionados ao fármaco em estudo);
- Voluntário apresentar alergia ao fármaco;

- Voluntário precisar ser internado ou apresentar descontrole glicêmico (glicemia aleatória > 350 mg/dL);
- Voluntário não desejar continuar por razões outras que não efeitos adversos, por ex. indisponibilidade, intolerância aos procedimentos do estudo.

O voluntário que fosse retirado do estudo continuaria tendo acompanhamento médico até sanar a condição que o levou a ser retirado do estudo.

Todos os detalhes e razões da retirada do voluntário do estudo foram anotados na parte do CRF destinada a este fim (Seção de Término do Estudo).

4.5 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A)

Os pacientes receberam uma explanação verbal e escrita da natureza e dos objetivos do estudo. Foi enfatizado que o estudo tinha a finalidade de pesquisa. O voluntário também foi informado que ele era livre para se retirar a qualquer momento do estudo, sem ser obrigado a fornecer o motivo de fazê-lo e sem que isto causasse qualquer prejuízo no seu atendimento junto à Unidade de Farmacologia Clínica, aos Serviços de Endocrinologia e de Neurologia ou junto a Unidade de Saúde Anastácio Magalhães.

Havendo a concordância do voluntário em participar do estudo, este assinava o TCLE, antes da realização de qualquer procedimento que o envolvia efetivamente na pesquisa.

Através da assinatura deste termo, os referidos pacientes permitiram que se efetuasse a coleta de seus dados sociais e antropométricos, forneceram informações sobre seus hábitos alimentares, responderam a questionários e concordaram em coletar amostras de sangue e urina para a análise dos exames laboratoriais. Além disso, também concordaram em realizar os exames de potenciais evocados somato-sensitivo (PESS) e potenciais evocados visuais (PEV) antes e depois do tratamento com sitagliptina. Também permitiram que os dados e os

resultados obtidos fossem usados como subsídios para a confecção desta tese de doutorado e sua futura publicação.

4.6 Delineamento do estudo – meta primária

A finalidade primária do presente estudo foi analisar o controle metabólico e seu reflexo nos parâmetros dos potenciais evocados somato-sensitivos e visuais antes e após tratamento com sitagliptina.

O ensaio clínico foi composto de três etapas: pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento.

4.6.1 Pré-tratamento

Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os pacientes responderam a questionários de frequência alimentar e de avaliação de ansiedade e depressão. Realizaram medidas antropométricas, de temperatura, de frequência cardíaca e de pressão arterial. Coletaram urina para o sumário de urina, foram submetidos à coleta de sangue em jejum de 12 horas e durante 3 horas (180 minutos) após estímulo alimentar com uma dieta em forma de vitamina com 566 Kcal. Em dias subseqüentes foram realizados exames de potenciais evocados somato-sensitivos e visuais. Os pacientes foram orientados a coletar urina de 24 horas para o exame de microalbuminúria.

4.6.2 Tratamento com sitagliptina

Após a conclusão da etapa pré-tratamento, os voluntários receberam gratuitamente o medicamento Januvia[®] do Laboratório Merck-Sharp-Dohme nome comercial da sitagliptina para o tratamento da diabetes para o período de um mês com orientações verbais sobre o modo de utilizar o medicamento (1 comprimido de 100 mg 1 vez ao dia antes do café da manhã). Também foram dadas orientações nutricionais de restrição de carboidratos e orientações para a realização de exercícios aeróbicos (caminhadas, natação). O voluntário era instruído para retornar

em 28 dias para a consulta clínica, a realização de exame de glicose capilar e recebimento de medicamento para o segundo mês, ao fim do qual ele retornava a fim de realizar os mesmos procedimentos realizados na primeira visita e, ainda, receber o tratamento para o terceiro e último mês. Caso houvesse alguma intercorrência durante o tratamento o voluntário poderia ligar para a pesquisadora ou para a médica Virgínia Oliveira Fernandes cujos celulares foram disponibilizados para este fim.

4.6.3 Avaliação do tratamento

Essa etapa foi realizada após os três meses de tratamento com sitagliptina. Nesta ocasião foram avaliados todos os parâmetros analisados no pré-tratamento.

Após a finalização de todos os procedimentos estabelecidos, os pacientes que participaram da pesquisa continuaram sendo atendidos na Unidade de Saúde Anastácio Magalhães pela Dr^a Virgínia Oliveira Fernandes, seguindo tratamento adequado a cada caso.

Quadro 2 - Representação esquemática das etapas do ensaio clínico.

| | |
|--------------------------------|---|
| Pré-Tratamento | <p>Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.</p> <p>Realização de medidas antropométricas, de temperatura, da frequência cardíaca e da pressão arterial.</p> <p>Preenchimento dos questionários de frequência alimentar e da escala de avaliação de ansiedade e depressão.</p> <p>Coleta de sangue para realização de exames laboratoriais em jejum.</p> <p>Administração de vitamina para estímulo alimentar.</p> <p>Coleta de sangue para realização de exames laboratoriais após estímulo alimentar, durante 3 horas.</p> <p>Realização dos exames de potencial evocado.</p> |
| Tratamento Com Januvia® | <p>Entrega de medicamento suficiente para 1 mês.</p> <p>Retorno para realizar glicemia capilar.</p> <p>Entrega de medicamento para o 2º mês.</p> <p>Retorno para realizar glicemia capilar.</p> <p>Entrega de medicamento para o 3º mês.</p> |
| Pós-Tratamento | <p>Realização de medidas antropométricas, de temperatura, da frequência cardíaca e de pressão arterial.</p> <p>Coleta de sangue para realização de exames laboratoriais em jejum.</p> <p>Administração de vitamina para estímulo alimentar.</p> <p>Coleta de sangue para realização de exames laboratoriais após estímulo alimentar, durante 3 horas..</p> <p>Realização dos exames de potencial evocado</p> |

4.7 Coleta de dados

4.7.1 Aspectos sócio-demográficos

Os dados foram obtidos após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e anotados no formulário de relato de caso (CRF), onde constou os dados pessoais do voluntário, hábitos, uso de medicamentos, antecedentes familiares de cardiopatias e diabetes e antecedentes patológicos pessoais.

4.7.2 Avaliação antropométrica

Os dados antropométricos coletados foram peso (Kg) e altura (m) para uso como dados individuais e também para o cálculo do índice de massa corpórea (IMC) através da fórmula kg/m^2 . A circunferência da cintura (CC) foi medida em centímetro (cm) ao nível umbilical e a circunferência do quadril (CQ) em cm ao nível da extensão máxima dos glúteos, ambas as medidas foram feitas com o voluntário em pé, os valores sendo usados como dados individuais e também para calcular a relação CC/CQ.

4.7.3 Medida da temperatura corporal, frequência cardíaca e pressão arterial

A medida da temperatura corporal foi feita com a colocação de um termômetro sob a axila com permanência no local por 5 minutos.

A frequência cardíaca foi verificada colocando-se os dedos indicador e médio da mão esquerda sobre a artéria radial do pulso esquerdo do voluntário e contando-se as pulsações da artéria pelo tempo de 1 minuto, sendo o resultado expresso em batimentos por minuto (bpm).

A pressão arterial foi verificada com esfigmomanômetro manual estando o voluntário na posição sentada por no mínimo 5 minutos. Foi medida a pressão arterial sistólica (PAS), a pressão arterial diastólica (PAD) e calculada a pressão arterial média (PAM) através da fórmula $\text{PAM} = \text{PAD} + [0,333 (\text{PAS}-\text{PAD})]$

4.7.4 Questionário de frequência de consumo alimentar (Anexo III do Apêndice B) - adaptado de SALVO, 2002

Os pacientes responderam a um questionário que abordou questões referentes ao tipo de alimento que ele comumente ingeria e a frequência e a quantidade em que estes alimentos presentes na dieta eram costumeiramente ingeridos.

4.7.5 Questionário para avaliação da ansiedade e depressão através da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (APÊNDICE C) – ZIGMOND; SNAITH, 1983; Marcolino, *et al.*, 2007

Os pacientes responderam a um questionário cujas respostas às questões eram valoradas de 0 a 3 constituindo a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão. O objetivo foi verificar se os mesmos preenchiam os critérios para o diagnóstico de ansiedade e depressão.

4.7.6 Medidas laboratoriais

4.7.6.1 Processamento e armazenamento inicial das amostras

Inicialmente preparou-se a bateria de tubos de coleta de cada paciente. Para a coleta do jejum -15 minutos, ou seja, a 1ª coleta 15 minutos antes do estímulo alimentar foram preparados tubos com anticoagulante EDTA para o hemograma, com anticoagulante fluoreto para glicose e sem anticoagulante para as dosagens bioquímicas e hormonais. Para as dosagens das incretinas Peptídeo 1 semelhante ao Glucagon (GLP-1) ativo e Polipeptídeo Insulinotrópico Dependente de Glicose (GIP) total foi utilizado um tubo com anticoagulante EDTA e adicionado um inibidor da enzima DPPIV (diprotina - 10µL/mL de sangue) no momento da coleta, após a qual este tubo foi colocado imediatamente em banho de gelo para evitar a deterioração dos peptídeos. Para a dosagem de glucagon foi utilizado um tubo sem anticoagulante, sendo que ao se colocar o sangue no tubo era adicionado um coquetel inibidor de proteases (20µL/mL de sangue) e este colocado

imediatamente em banho de gelo. Para a segunda amostra de jejum, ou seja, 0 minutos antes da ingestão da vitamina (estímulo alimentar), foram preparados tubos para a coleta das incretinas, da glicose, do glucagon e da insulina. Depois da ingestão da vitamina foram usados os mesmos tubos do 2º jejum para os 9 tempos de coleta restantes.

Todas as amostras de sangue com excessão do hemograma foram centrifugadas a 3000 rpm por 15 minutos na temperatura de 4°C para a separação do soro ou plasma, sendo que as amostras coletadas em tubo sem anticoagulante (com excessão do glucagon) foram primeiramente deixadas coagular em banho-maria à 37°. Após acondicionamento do soro/plasma em alíquotas duplicadas, as amostras das incretinas, do glucagon e da insulina foram armazenadas (-70°C) até serem analisadas. Os outros analitos foram acondicionados e enviados ao Laboratório Louis Pasteur para serem analisados, inclusive a urina para a realização do sumário de urina e dosagem de microalbuminúria em urina que foi coletada pelo voluntário em um período de 24 horas ininterruptas.

4.7.6.2 Métodos laboratoriais

As determinações séricas de colesterol total (CT), colesterol HDL (HDL-c), triglicerídeos (TG), glicose, alanina amino transferase (ALT), aspartato amino transferase (AST), gama glutamil transferase (GGT), creatinina, foram realizadas em sistema automatizado, através de método enzimático.

O colesterol LDL foi calculado pela fórmula de Friedwald: $CT - (HDL-c + TG / 5)$.

O peptídeo C, a insulina, o hormônio tireoestimulante (TSH) e o β -HCG (Teste de Gravidez) foram dosados por eletroquimioluminescência em aparelho automatizado.

GLP-1 ativo e GIP total foram dosados por imunoensaio onde anticorpos de captura específicos para cada analito se ligam à amostra e esta ligação é detectada por meio de marcador fluorescente específico para a reação com GLP-1 ativo ou o GIP total. A detecção e a quantificação de cada analito foram realizadas

em um aparelho chamado Luminex® que usa feixes de “lasers” em um citômetro de fluxo.

Glucagon foi determinado por radioimunoensaio.

Óxido nítrico pelo método colorimétrico de Griess com comparação com curva padrão de nitrito (NO_2^-). Reagente de Griess (1% de sulfoniamida, 0,1% naftiletilediamina dihidroclorato em 5% de ácido fosfórico). A coloração púrpura/magenta da reação do soro com o reagente de Griess aparece imediatamente e é medida em leitor de placas com filtro entre 520-550 nm.

A Proteína C reativa ultra-sensível, a hemoglobina glicada (HbA_{1c}) e a microalbuminúria foram determinadas por turbidimetria em aparelho automatizado.

O hemograma foi realizado por automação e microscopia, e o sumário de urina foi realizado por fita reativa e microscopia.

4.7.7 Estímulo alimentar para a dosagem seriada de glicose, glucagon, insulina e incretinas.

Após realizar as duas coletas de sangue em jejum (-15 e 0 minutos) o voluntário recebeu uma dieta padronizada em forma de vitamina (Glucerna SR®) com 566 quilocalorias (Kcal), contendo 33% de lipídios, 20% de proteínas e 47% de carboidratos de lenta absorção. Após a ingestão da vitamina foram coletadas amostras de sangue nos tempos 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos, para realizar as dosagens seriadas de glicose, insulina, glucagon, GLP-1 ativo e GIP total e calcular a área sob a curva de cada analito, segundo VILSBOLL *et al.*,2001.

4.8 Modelo de avaliação da homeostase (HOMA)

O HOMA estuda o estado funcional da célula β ($\% \beta$), a sensibilidade à insulina ($\% S$) e a resistência à insulina (IR).

O teste conhecido como HOMA foi descrito em 1985 por David Matthews e colaboradores, é de execução simples e exige apenas a determinação da glicemia

e da insulinemia de jejum. O cálculo da resistência utiliza a insulina de jejum ($\mu\text{mol/L}$) multiplicada pela glicose em jejum (mmol/L) dividido por 22,5, ou seja, $\text{insulina} \times \text{glicose} / 22,5$. O cálculo para a avaliação da função da célula β pancreática usa a insulina de jejum ($\mu\text{mol/L}$) multiplicada por 20 dividida pela glicose de jejum (mmol/L) diminuída de 3,5, ou seja, $(\text{insulina} \times 20) / (\text{glicose de jejum} - 3,5)$.

Mais recentemente foi publicada uma atualização do modelo original, o HOMA 2, com bases fisiológicas mais precisas na predição da resposta homeostática. Este modelo leva em conta a captação periférica de glicose e pode usar os valores de glicemia em jejum e insulina ou peptídeo C. Abaixo se encontra ilustrado um esquema do software usado para calcular o HOMA 2.

The image shows a screenshot of a software application titled "HOMA2 Calculator". The interface is designed for inputting fasting values and calculating HOMA2 metrics. It includes the following elements:

- Window Title:** HOMA2 Calculator
- Section:** Fasting values
- Inputs:**
 - Plasma glucose: 7.8 (unit: mmol/l selected)
 - Insulin: 65 (unit: pmol/l selected)
- Outputs:**
 - %B: 45.6
 - %S: 74.5
 - IR: 1.3
- Buttons:** Calculate, Copy, Print, Exit

Figura 9 - Ilustração esquemática do software usado para o cálculo de HOMA2 (Fonte: <http://www.dtu.ox.ac.uk/index.php?maindoc=/homa/index.php>. Acessado em 25-03-2010).

4.8.1 Avaliações eletroneurofisiológicas

Avaliações eletroneurofisiológicas foram realizadas no Laboratório de Neurofisiologia Clínica do Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará.

4.8.1.1 Exames de potenciais evocados somato-sensitivos (PESS)

Os pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 recém-diagnosticada, foram submetidos aos potenciais evocados somato-sensitivos antes e após o tratamento com sitagliptina.

A metodologia empregada no estudo dos potenciais evocados somato-sensitivos tem sido amplamente utilizada em protocolos de exame eletrofisiológico do sistema nervoso e o acesso a esta metodologia está sedimentado na literatura médica (CHIAPPA, 1990).

O paciente ficou em posição supina em uma sala silenciosa, climatizada e adequada. Durante o exame, o voluntário foi encorajado a minimizar a interferência muscular e proveniente do pestanejar, mantendo-se vigil ou em sono espontâneo, sem uso de sedativos (CHIAPPA, 1990).

Pulsos quadrados de 0,2 mseg de duração foram aplicados sobre o nervo mediano direito, no punho, a uma frequência de 3 pulsos por segundo. Eletrodos de captação de superfície (revestidos por cloreto de prata, medindo 1 cm em diâmetro) foram apostos sobre a pele, previamente limpa, coberta por pasta colóide condutora em cinco regiões, incluindo o ponto de Erb ipsilateral ao estímulo, processo espinhoso da sexta vértebra cervical (VC6), o pescoço anterior (PA) acima da cartilagem tireóide, a região parietal [70 mm lateralmente à linha média e 30 mm atrás de Cz, posteriores à região contra-lateral ao estímulo do potencial N9 e N20 e frontal mediana (Fz – eletrodo de referência)]. O eletrodo terra para as quatro regiões foi apostado sobre o ombro contralateral ao estímulo (CHIAPPA, 1990).

Foram avaliadas as latências de pico dos seguintes potenciais: Erb (N9), espinhal (N13) na montagem VC6-PA e dos potenciais N20, captados pelos eletrodos do escalpo. O tempo de condução do componente N9 à resposta do componente espinhal N13 ou do componente de resposta espinhal N13 ao potencial cortical N20, bem como do potencial N9 ao potencial N20, foi medido pelos métodos pico-a-pico. A latência de pico do potencial espinhal N13 na montagem VC6-PA foi admitida como o tempo de entrada do impulso nervoso na medula espinhal (sabidamente esta latência é igual à latência de pico do componente P₁₁ da

montagem Pc ou Fz – referência não cefálica, o qual é supostamente gerado pelos “volleys” dos funículos posteriores). A latência de pico do componente N20 (tempo de chegada cortical) foi identificada como o marcador em que os potenciais frontais e parietais contralaterais se divergem. O início do tempo de condução central (TCC) foi definido como sendo o tempo de trânsito entre o pico de N13 e o de N20 ou entre o potencial N9-N20. Em cada indivíduo, foi analisado o TCC (pico) – o tempo de trânsito a partir do pico de N₁₃ ao pico de N₂₀. Foram medidas também as amplitudes (início- pico) do potencial do ponto de Erb (N₉) e N₁₃, bem como de N₂₀, (neste caso entre os picos de N₂₀ e P23) (CHIAPPA, 1990).

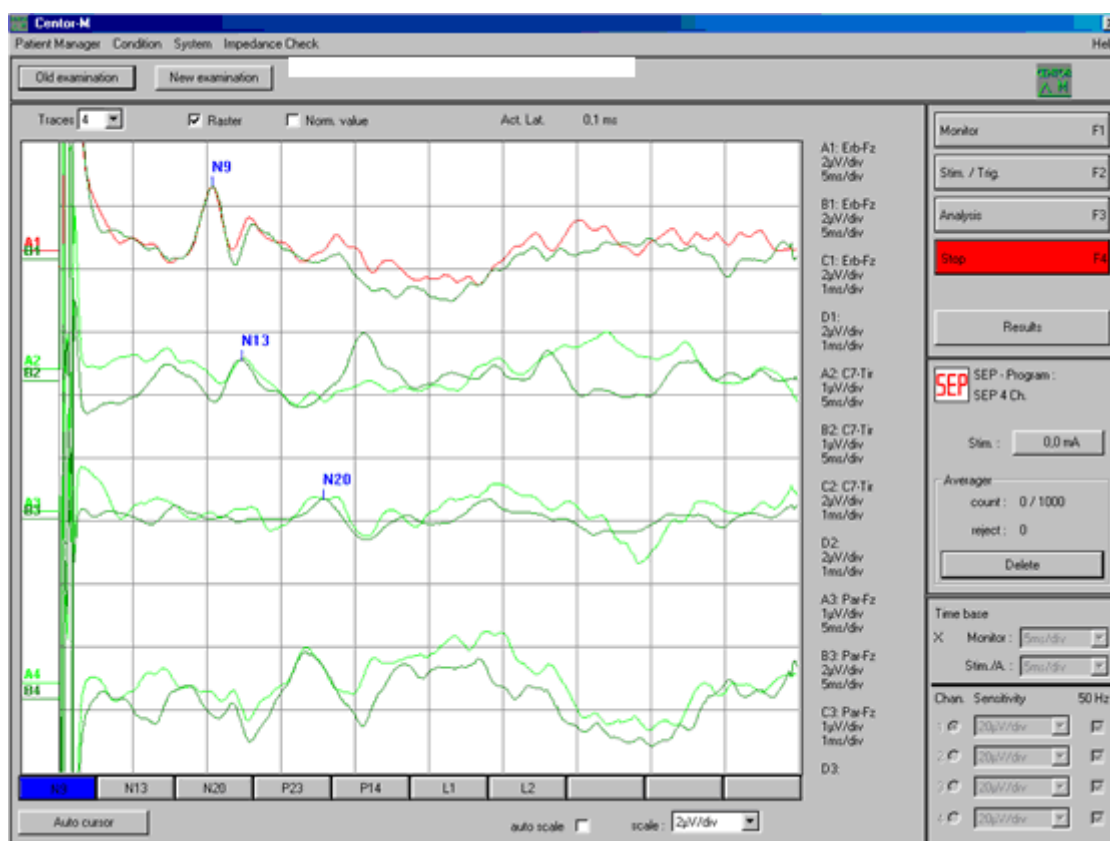


Figura 10 - Potencial evocado somato-sensitivo normal (Fonte: LABORATÓRIO DE ELETRONEUROFISIOLOGIA - UFC).

4.8.1.2 Exames de potenciais evocados visuais (PEV)

A metodologia empregada no estudo dos potenciais evocados foi realizada de acordo com protocolos sugeridos por CHIAPPA em 1990. Os potenciais evocados foram obtidos usando um equipamento Centor M ® (Racia Alvar) de três

canais para a estimulação visual e amplificação das respostas que através de um software apropriado permitiu a gravação dos exames para posterior análise. Para registro dos PEVs foram utilizados eletrodos de prata/cloreto de prata medindo 1 cm. Os eletrodos foram aderidos ao escalpo através do uso de uma pasta eletrolítica, de modo que a impedância fosse inferior a 5 k Ω . O posicionamento dos eletrodos no escalpo se deu de acordo com o sistema internacional 10/20. (Figura 11, abaixo). Foram afixados três eletrodos ativos na região occipital, localizados na região occipital esquerda (O1), região occipital direita (O2) e região occipital mediana (Oz). O eletrodo de referencia foi posicionado em Fz, o eletrodo terra foi localizado no lobo da orelha (A1ou A2).

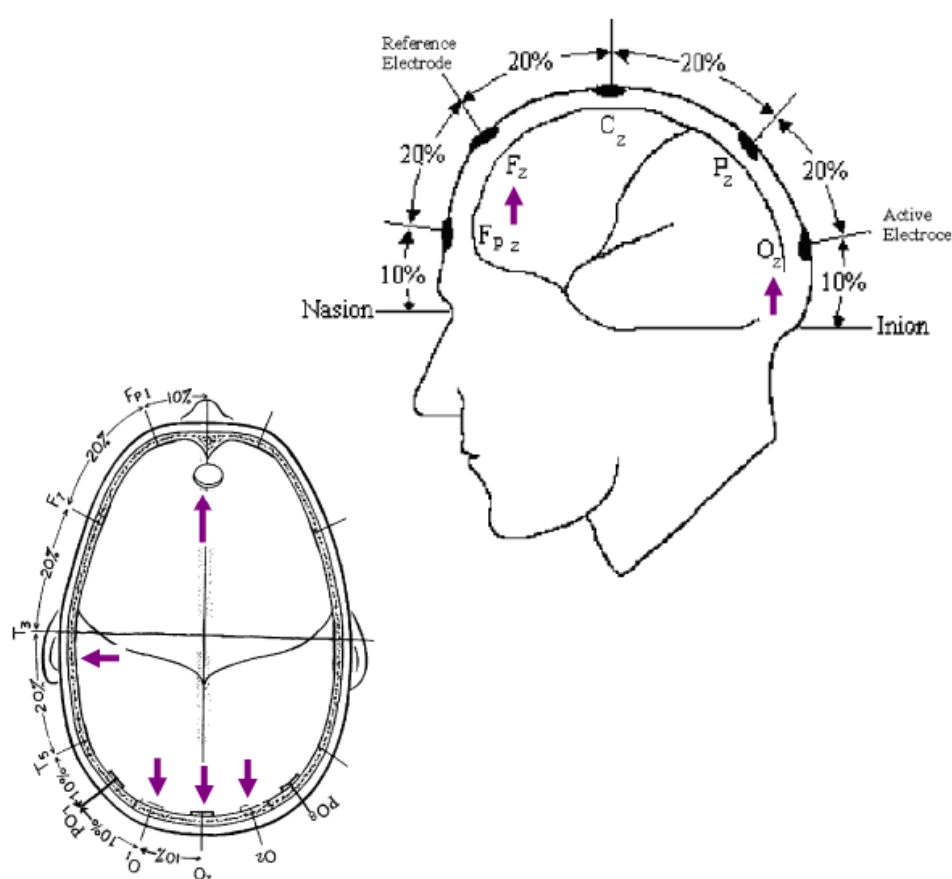


Figura 11 - Localização dos eletrodos de acordo com o sistema internacional 10/20 (Fonte: ODOM et al., 2004).

Para a realização dos exames os pacientes mantiveram sentados em uma cadeira confortável, em uma sala na obscuridade, silenciosa, climatizada e adequada. Durante o exame, os pacientes foram encorajados a minimizar a

interferência muscular e proveniente do pestanejar, mantendo-se em vigília. Os pacientes foram posicionados a uma distância de 100 cm, defronte a um estimulador (monitor de vídeo). O estímulo utilizado foi do tipo padrão reverso tabuleiro de campo total, com ângulo visuais de 28° 14' min correspondendo a quadrados de 18 x 18 mm. A luminância da tela foi constante (99%). Os filtros do amplificador foram ajustados de modo a contemplar a faixa de 2 a 300 Hz. A frequência de estímulo utilizada foi de 2 Hz. Cada olho foi examinado separadamente ocluindo-se o outro olho, e os pacientes foram orientados a manterem sua visão em um ponto de fixação representado por um quadrado vermelho de dimensões 2 x 2 mm localizado no centro da tela, utilizado para evitar dispersão da atenção. Um total de 100 amostras foram promediadas para obter as latências e amplitudes das ondas N 75, P 100 e N 120. Foram sobrepostos os resultados de, no mínimo, duas promediações sucessivas para averiguação da reproductibilidade e, portanto, confiabilidade técnica do exame; qualquer resultado que não fosse visualmente reproduzível era automaticamente eliminado. Os dados foram armazenados em computador para subsequente análise.

A mensuração das amplitudes foi procedida pelo dimensionamento pico-a-pico N75-P100 e P100-N120, estabelecendo-se as médias calculadas a partir de cada exame repetido para avaliação da reproductibilidade. Também foi considerada a diferença de latências e amplitudes em ambos os lados (PICTON, 1988).

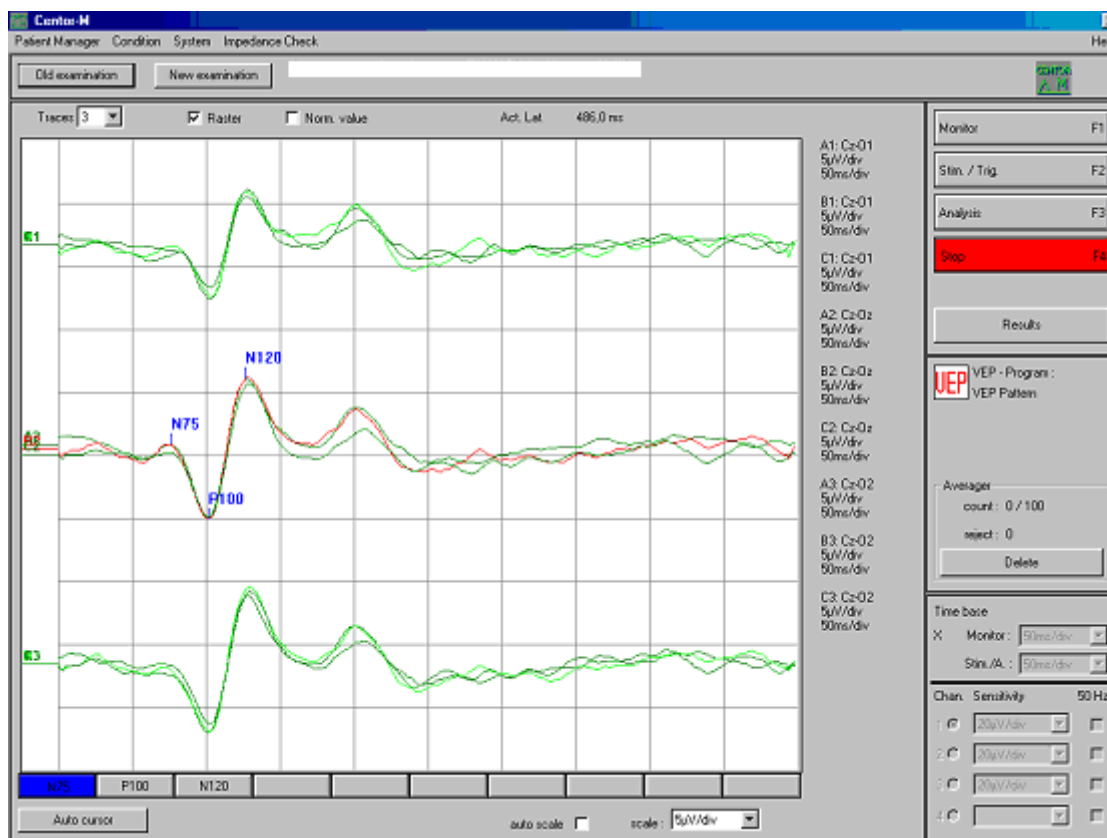


Figura 12 - Potencial evocado visual padrão reverso normal (Fonte: LABORATÓRIO DE ELETRONEUROFISIOLOGIA -UFC).

4.9 Tratamento com sitagliptina

Os pacientes foram instruídos a ingerir um comprimido de 100 mg de sitagliptina (Januvia[®], Merck Sharp Dohme), uma vez ao dia, pela manhã, em jejum, durante três meses. Após esse período, os pacientes realizaram novamente os exames laboratoriais e eletroneurofisiológicos e foram reavaliados pela endocrinologista.

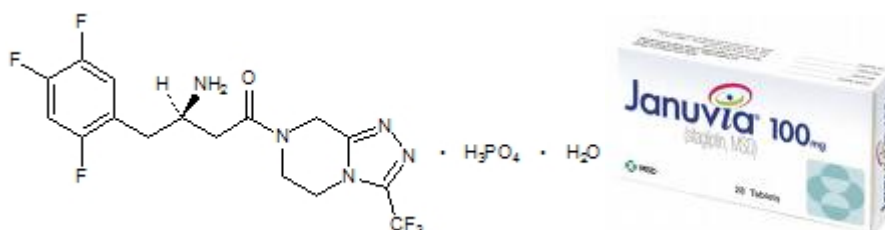


Figura 13 – Fosfato de sitagliptina (Fonte: JANUVIA[®], MERCK SHARP DOHME).

4.10 Comitê de ética em pesquisa

O projeto de pesquisa, o protocolo experimental e o termo de consentimento livre e esclarecido foram submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, credenciado pelo CONEP - Conselho Nacional de Saúde/MS.

Os investigadores foram responsáveis por conduzir o estudo em estrita observação ao Protocolo aprovado.

4.10.1 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa, com o respectivo protocolo clínico bem como o TCLE foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, credenciado pelo Conselho Nacional de Saúde/MS (APÊNDICE A). Nenhuma das etapas dos ensaios clínicos foi iniciada antes da aprovação do protocolo experimental pelo Comitê de Ética e todos os consentimentos dos pacientes foram obtidos por escrito após orientação sobre riscos e benefícios dos estudos.

O ensaio clínico realizado foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque (1964) e suas revisões, assim como as regulamentações locais (Resoluções nºs 196/96 do CNS-MS). Todos os investigadores e instituições envolvidas se comprometeram a permitir a realização de auditorias oficiais, revisão por parte do Comitê de Ética em Pesquisa e inspeção pelos órgãos governamentais envolvidos, proporcionando, caso fosse necessário, o acesso aos dados brutos, única e exclusivamente para fins relacionados ao estudo. Não obstante, este direito de acesso implica a anuência dos envolvidos aos aspectos de confidencialidade dos dados. As informações assim obtidas somente poderiam ser utilizadas para os fins diretos das atividades que estiverem sendo exercidas, mantendo-se mesmo assim o sigilo quanto à identidade dos pacientes. Os pacientes que participaram do estudo não receberam ressarcimento monetário. Entretanto, realizaram de forma gratuita todas as consultas médicas e todos os exames laboratoriais e eletroneurofisiológicos, além de terem recebido gratuitamente o medicamento

Januvia® pelo período de três meses de tratamento e ainda, ajuda de custo para o deslocamento até a Unidade de Farmacologia Clínica no pré-tratamento e no pós-tratamento.

4.11 Descrição das “regras de parada” ou critérios de descontinuação para os pacientes individualmente, em parte ou em todo o estudo.

Os pacientes poderiam ter sua participação no estudo encerrada, antecipadamente, em função dos “Critérios de Retirada” descritos no item 4.4.3 deste protocolo. Além disto, com o objetivo de garantir o bem-estar dos pacientes, o estudo poderia ser interrompido a juízo do Coordenador da Etapa Clínica, ficando estabelecido que os riscos a que os pacientes estavam sendo submetidos seriam superiores aos antecipadamente previstos.

4.12 Avaliação de segurança

4.12.1 Especificação dos parâmetros de segurança

Para fins de acompanhamento de segurança, os pacientes foram observados clinicamente durante o estudo, visando a detecção de eventos adversos. Um evento adverso é qualquer ocorrência médica não desejada em um sujeito que esteja participando de uma investigação clínica, ao qual já tenha sido administrado alguma das terapias vinculadas à investigação. Esta ocorrência não necessita ter uma relação causal com a terapia. Um Evento Adverso pode, portanto, ser um sinal (incluindo achados anormais de exames ou sinais vitais) ou sintoma desfavorável e não intencional, ou uma doença temporalmente associada à terapia, relacionada ou não à terapia.

Um evento adverso sério é um *evento adverso* que, independente de dose:

- Provoca a morte.
- Ameaça à vida.

- Requer hospitalização ou prorrogação da hospitalização.
- Resulta em debilidade / incapacitação significativa ou persistente.
- Trata-se de uma anomalia congênita ou defeito ao nascimento.
- Trata-se de uma neoplasia maligna.

A ameaça à vida refere-se a condições efetivamente encontradas no momento da ocorrência do evento ou que requeiram, também, no momento do evento, intervenção para prevenir que haja ameaça à vida. Além da comunicação de eventos pelo voluntário ou simples observação, os investigadores deverão registrar e avaliar os valores de exames físico, e laboratoriais pós-estudo em relação aos do pré-estudo. Os eventos adversos deverão ser documentados e notificados.

4.12.2 Tipo e duração do seguimento dos pacientes após efeitos adversos

É de responsabilidade do investigador garantir que os pacientes envolvidos recebam um tratamento definitivo para qualquer evento adverso, se necessário. Os eventos caso ocorressem deveriam ser seguidos clinicamente e por estudos laboratoriais (quando indicados) até que os parâmetros voltassem ao normal.

Se fosse necessário, a equipe da Unidade de Farmacologia Clínica teria que monitorar a segurança dos pacientes desde a ocorrência de um evento adverso até a recuperação satisfatória. Para isso seriam necessárias visitas de retorno e testes laboratoriais (quando apropriado), mesmo depois que o estudo fosse completado e que tivesse ocorrido a alta da unidade clínica.

4.13 Descrição dos métodos estatísticos

4.13.1 Cálculo do tamanho da amostra

Para o cálculo do tamanho da amostra, tomou-se como base a hemoglobina glicada (A1C), definida como o desfecho primário, medida nas fases de

pré e pós-tratamento. Para tanto, estabeleceu-se que o estudo deveria proporcionar um poder de 90% para detectar uma diferença de 0,35% no valor de A1C (diferença clinicamente relevante), entre as fases de pré e pós-tratamento com sitagliptina, com uma confiança de 95%, considerando um desvio padrão das diferenças estimado em 0,65%. O tratamento com sitagliptina reduziria, então, em pelo menos 0,35% o valor de A1C. Assim, para que tais requisitos sejam satisfeitos, o tamanho da amostra foi calculado em 38 pacientes.

4.13.2 Análise estatística

As variáveis quantitativas, contínuas e discretas, foram inicialmente analisadas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade da distribuição. Para a estatística descritiva, calcularam-se a média e o desvio padrão (dados paramétricos) ou a mediana, intervalo interquartil e valores mínimo e máximo (dados não paramétricos). Comparações entre as fases de pré e pós-tratamento foram feitas mediante o uso do teste t para variáveis emparelhadas (dados paramétricos) ou do teste de Wilcoxon (variáveis não paramétricas). O grau e o sinal da correlação linear entre duas variáveis foram quantificados pelo coeficiente de correlação de Pearson (variáveis paramétricas) ou de Spearman (variáveis não paramétricas). A área sob a curva de um dado parâmetro em função do tempo foi determinada conforme a regra dos trapézios (ARMITAGE; BERRY, 1994; MOTULSKY, 1995).

Em todos os casos, estabeleceu-se em 0,05 (5%) a probabilidade α do erro tipo I (nível de significância), sendo considerado como estatisticamente significativo um valor P menor que 0,05.

O *software* GraphPad Prism[®] versão 5.00 para Windows[®] (GraphPad Software, San Diego, California, USA, 2007) foi utilizado tanto para a realização dos procedimentos estatísticos como para a elaboração dos gráficos.

4.13.3 Controle de qualidade e garantia de qualidade

O controle de qualidade incluiu todas as atividades realizadas antes, durante e após a realização do estudo, com o objetivo de verificar e controlar a qualidade. As atividades e técnicas empregadas estavam de acordo com os procedimentos definidos pelas instituições envolvidas em cada etapa (clínica, analítica e estatística) cabendo a cada uma a responsabilidade final pela qualidade de suas correspondentes atividades.

4.13.4 Confidencialidade

Os resultados do exame médico e testes laboratoriais foram registrados no Formulário de Relato de Caso – CRF de cada voluntário. Toda a informação obtida durante o estudo, referente ao estado de saúde do voluntário, estava disponível aos médicos da Unidade de Farmacologia Clínica, cuja obrigatoriedade de manutenção do sigilo é inerente à sua função.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização dos pacientes que participaram do estudo

Ao todo foram avaliados 54 pacientes com Diabetes *mellitus* tipo 2 recentemente diagnosticado (menos de 6 meses de diagnóstico) dos quais 41 concluíram o protocolo de intervenção com sitagliptina por 3 meses, sendo 13 homens e 28 mulheres. Somente 2 homens e 5 mulheres já haviam feito uso de glibenclamida ou metformina por períodos que variaram de 1 semana a 1 mês; estes pacientes tiveram a medicação descontinuada por pelo menos 15 dias antes de ingressarem no estudo. Dos 13 pacientes que não concluíram o protocolo, 01 foi retirado do estudo por haver contraído pneumonia e apresentado descontrole glicêmico que requereu o uso de insulina, 01 foi excluído (uma mulher) devido a dificuldades operacionais nas coletas de sangue com resultante pequeno número de coletas, insuficientes para mantê-la no estudo, 03 foram excluídos (02 mulheres e 01 homem) por não aderirem ao protocolo de intervenção adequadamente. Os 08 pacientes restantes, por motivos particulares, desistiram de participar da pesquisa durante a fase de tratamento.

Apenas 23 pacientes realizaram todos os exames de potenciais evocados somato-sensitivos (PESS) e visuais (PEV), e também as curvas do Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon (GLP-1) ativo e do Polipeptídeo insulínico Dependente de Glicose (GIP) total antes e após tratamento com sitagliptina, sendo que, devido às exclusões referidas acima, apenas os resultados de potenciais evocados e curvas de GLP-1 ativo e GIP total de 20 pacientes foram analisados.

Dos 21 pacientes que não realizaram exames de potencial evocado, 11 deles foram por motivos pessoais e 10 pacientes não realizaram os exames por problemas técnicos ocorridos no aparelho em que se realizavam os exames de potencial evocado na época do retorno pós-tratamento.

Mais de 60% dos pacientes encontravam-se na faixa etária de 41 a 60 anos (idade média de 53,24 anos com desvio padrão de 9,43), não havendo diferença significativa de idade entre os sexos ($P=0,356$), sendo que 68,29% ($n=28$) eram mulheres e destas mais de 50% já se encontravam na menopausa. O estado

civil prevalente foi o estado casado (56,10%), e a renda mensal média estava na faixa de 1-3 salários mínimos (68,29%).

A grande maioria dos pacientes possuía apenas o 1º grau incompleto (46,37%) em ambos os sexos, sendo que dentre os que possuíam 2º grau completo (21,95%), os homens eram a maioria.

Apesar da predominância de pacientes não fumantes (48,78%), pôde-se observar que, entre os homens, 61,54% deles já haviam tido o hábito de fumar.

Quanto ao histórico familiar de cardiopatias e diabetes, apenas 26,83% dos pacientes possuíam casos familiares de cardiopatia (n=11, sendo 3 homens – 27,27% e 8 mulheres – 72,72%), enquanto que o histórico familiar de diabetes esteve presente em 22 pacientes - 53,16% (6 homens – 27,27% e 16 mulheres – 72,73%). Mais de 50% dos pacientes eram hipertensos (n=21) sendo 8 homens (38,09%) e 13 mulheres (61,91%) - Tabela 3 (página 105).

A alimentação habitual dos pacientes no momento da inclusão no estudo era predominantemente composta de carboidratos com pouca ingestão de fibras e proteínas.

Em relação às leguminosas, verificou-se que 2,22% não consumiam feijão, 33,35% consumiam esporadicamente (1 vez por semana) 26,66% consumiam leguminosas adequadamente (1 porção/dia) e 37,77% consumiam além da quantidade recomendada. Quanto ao consumo de cereais e massas 28,00% consumiam 1 vez ao dia, 60,00% 2 vezes ao dia, e 12,00% 3 vezes ao dia salientado que não havia o hábito do uso de produtos integrais na dieta.

Todos os pacientes relataram usar o açúcar como adoçante, 17% deles comiam sobremesa pelo menos 1 vez por dia e mais de 40% deles tomavam refrigerante normal sem adoçante artificial 1 vez ao dia.

Tabela 3 - Caracterização sócio-demográfica dos pacientes.

| Características | Total (N= 41) | | Homens (N= 13) | | Mulheres (N=28) | |
|--|------------------|--------|--------------------------|--------|--------------------------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Faixa etária (anos) | | | | | | |
| 31 – 40 | 5 | 12,20 | 1 | 7,69 | 4 | 14,29 |
| 41 – 50 | 12 | 29,27 | 3 | 23,08 | 9 | 32,14 |
| 51 – 60 | 13 | 31,70 | 4 | 30,77 | 9 | 32,14 |
| 61 – 70 | 11 | 26,83 | 5 | 38,46 | 6 | 21,43 |
| | | 100,00 | | 100,00 | | 100,00 |
| Idade média em anos e (desvio padrão) | 53,24 (9,43) | | 53,85 (9,80) P= 0,356 | | 52,64 (9,58) P= 0,356 | |
| Estado civil | | | | | | |
| Solteiro | 5 | 12,19 | 0 | 0,00 | 5 | 17,86 |
| Casado | 23 | 56,10 | 10 | 76,92 | 13 | 46,43 |
| Divorciado | 6 | 14,63 | 2 | 15,38 | 4 | 14,28 |
| Separado | 5 | 12,20 | 0 | 00,00 | 5 | 17,86 |
| Viúvo | 2 | 4,88 | 1 | 7,70 | 1 | 3,57 |
| | | 100,00 | | 100,00 | | 100,00 |
| Renda mensal | | | | | | |
| < 1 salário mínimo | 6 | 14,63 | 0 | 0,00 | 6 | 21,43 |
| 1-3 salários mínimos | 28 | 68,29 | 9 | 69,23 | 19 | 67,86 |
| 3-6 salários mínimos | 7 | 17,08 | 4 | 30,77 | 3 | 10,71 |
| | | 100,00 | | 100,00 | | 100,00 |
| Grau de Instrução | | | | | | |
| Analfabeto | 3 | 7,32 | 0 | 0,00 | 3 | 10,71 |
| 1º Grau incompleto | 19 | 46,34 | 6 | 46,15 | 13 | 46,43 |
| 1º Grau | 6 | 14,63 | 3 | 23,08 | 3 | 10,71 |
| 2º Grau incompleto | 2 | 4,88 | 0 | 0,00 | 2 | 7,14 |
| 2º Grau | 9 | 21,95 | 4 | 30,77 | 5 | 17,87 |
| 3º Grau incompleto | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 |
| 3º Grau completo | 2 | 4,88 | 0 | 0,00 | 2 | 7,14 |
| | | 100,00 | | 100,00 | | 100,00 |
| Tabagismo | | | | | | |
| Sim | 6 | 14,63 | 0 | 0 | 6 | 21,43 |
| Não | 20 | 48,78 | 5 | 38,46 | 15 | 53,57 |
| Ex-fumante | 15 | 36,59 | 8 | 61,54 | 7 | 25,00 |
| | | 100,00 | | 100,00 | | 100,00 |
| Histórico familiar de cardiopatia | | | | | | |
| Sim | 11 | 26,83 | 3 | 23,08 | 8 | 28,57 |
| Não | 30 | 73,17 | 10 | 76,92 | 20 | 71,43 |
| | | 100 | | 100 | | 100 |
| Histórico familiar de diabetes | | | | | | |
| Sim | 22 | 53,66 | 6 | 46,15 | 16 | 57,14 |
| Não | 19 | 46,34 | 7 | 53,85 | 12 | 42,86 |
| | | 100 | | 100 | | 100 |
| Hipertensão arterial | | | | | | |
| Sim | 21 | 51,22 | 8 | 61,54 | 13 | 46,43 |
| Não | 20 | 48,78 | 5 | 38,46 | 15 | 53,57 |
| | | 100,00 | | 100,00 | | 100,00 |

Em relação ao consumo de carnes, apenas 35% dos pacientes consumiam carne vermelha 1 vez ao dia e 4% consumia peixe diariamente. O consumo dos outros tipos de carne foi relatado como esporádico.

Na análise da ingestão de laticínios, verificou-se que 25,18% não consumiam leite ou derivados do leite habitualmente, 42,94% consumiam esporadicamente (1 vez por semana), 22,96% ingeriam laticínios 1 vez ao dia, 6,70% 2 vezes ao dia e apenas 2,22% consumiam laticínios de forma adequada (3 porções/dia).

Em relação às frutas, 6,66% dos pacientes não tinham o hábito de comer frutas, 42,22% consumiam 1 vez dia, 51,12% comiam frutas esporadicamente, sendo que nenhum deles apresentava o consumo adequado de 3 a 5 porções/dia.

Dos pacientes entrevistados, 20% não consumiam verduras nem legumes, 31,11% apresentavam o hábito de consumo destes alimentos apenas 1 vez ao dia e 48,99% consumiam frutas e legumes esporadicamente.

Dos 41 pacientes analisados, foi verificada a presença dos requisitos para o diagnóstico de ansiedade pela Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) em 14 indivíduos (34,14%), sendo a incidência maior em mulheres (85,72%), principalmente na faixa etária de 41-60anos (66,66%).

Quanto à presença de depressão, verificou-se que 26,83% (n=11) dos pacientes preenchiam os critérios para o diagnóstico de depressão pela HADS, havendo uma incidência maior na faixa etária de 51-60 anos (sendo que 100% dos homens com critérios positivos estavam dentro desta faixa) e, novamente, a incidência foi maior entre as mulheres (90,91%), como se pode verificar na Tabela 4 (página 107).

Analisando o grupo das 28 mulheres verifica-se que, entre as mesmas, a prevalência de ansiedade e de depressão foi de 42,86 e 35,71% respectivamente.

Tabela 4 - Prevalência de ansiedade e depressão entre os participantes do estudo antes do início do tratamento, avaliada através da Escala Hospitalar de Ansiedade e depressão (N: número de pacientes).

| Variável | Total (N= 41) | | Homens (N=13) | | Mulheres (N= 28) | |
|---|------------------|-------|-------------------|-------|---------------------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Ansiedade | | | | | | |
| Todas as faixas etárias (anos) | 14 | 34,14 | 2 | 14,28 | 12 | 85,72 |
| 31 - 40 | 1 | 7,14 | 0 | 0,00 | 1 | 100,00 |
| 41 - 50 | 4 | 28,57 | 0 | 0,00 | 4 | 100,00 |
| 51 - 60 | 5 | 35,72 | 1 | 20,00 | 4 | 80,00 |
| 61 - 70 | 4 | 28,57 | 1 | 25,00 | 3 | 75,00 |
| Depressão | | | | | | |
| Todas as faixas etárias (anos) | 11 | 26,83 | 1 | 9,09 | 10 | 90,91 |
| 31 - 40 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 |
| 41 - 50 | 3 | 27,27 | 0 | 0,00 | 3 | 100,00 |
| 51 - 60 | 5 | 45,46 | 1 | 20,00 | 4 | 80,00 |
| 61 - 70 | 3 | 27,27 | 0 | 0,00 | 3 | 100,00 |

Os pacientes do estudo apresentaram os valores de hemograma dentro dos parâmetros de referência, como se pode ver na Tabela 5, abaixo.

Tabela 5 - Caracterização das variáveis hematológicas dos pacientes com diabetes *mellitus* tipo2 recém –diagnosticado.

| Variável | Valor de Referência | Homens (N= 13) média±d.p | Mulheres (N= 28) média±d.p | P |
|---|-------------------------------------|--------------------------|----------------------------|--------|
| Hematimetria (milhões/mm ³) | Homem 4,5-6,1 Mulher 4,1-5,3 | 4,74 ± 0,4 | 4,42 ± 0,37 | 0,005 |
| Hematócrito (%) | Homem 40-54 Mulher 36-48 | 42,23 ± 2,0 | 39,50 ± 3,16 | 0,004 |
| Hemoglobina (g/dL) | Homem 12,8-17,8 Mulher 11,5-16,4 | 14,5 ± 0,82 | 13,16 ± 1,09 | 0,0002 |
| Leucometria (mil/mm ³) | Adultos 3.6-11.0 | 6.7 ± 1.6 | 7.08 ± 1.9 | 0,27 |
| Plaquetometria (mil/mm ³) | 150-400 | 187.307 ± 44.529 | 249.071 ± 72.349 | 0,003 |

N: número de pacientes; **d.p**: desvio padrão; **mm³**: milímetro cúbico **P**: significância estatística entre homens e mulheres; %: percentual; **g/dL**: gramas por decilitro.

O sumário de urina apresentou densidade média de $1,019 \pm 0,008$ e pH $5,40 \pm 0,70$. Na investigação de presença ou não de glicose na urina (glicosúria) pelo método da fita reativa se verificou que 8 pacientes apresentaram resultado positivo de 1 cruz (1+), 4 pacientes apresentaram resultado positivo de 2 cruzeiros (2+) e 9 pacientes apresentaram resultado positivo de 3 cruzeiros (3+) sendo que a mesma esteve ausente em 20 pacientes. Em relação aos corpos cetônicos constatou-se que 1 voluntário apresentou resultado de 2 cruzeiros (2+) e 1 voluntário apresentou resultado de 1 cruz (+).

5.2 Avaliação do tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2 com sitagliptina dos 41 pacientes com diagnóstico recente de diabetes

O efeito do tratamento nas alterações metabólicas destes pacientes diabéticos foi verificado através da análise dos resultados dos parâmetros antropométricos, das medidas da pressão arterial e dos exames laboratoriais em jejum antes e após estímulo alimentar.

5.2.1 Avaliação dos parâmetros antropométricos e da pressão arterial sistêmica dos 41 pacientes

Os pacientes do sexo masculino eram mais altos do que os pacientes do sexo feminino (altura média de $164,69 \pm 7,54$ cm e $154,21 \pm 6,73$ cm respectivamente; $P < 0,0001$).

Apesar de haver diferenças estatisticamente significativas de peso ($P = 0,0003$), de medida da circunferência da cintura ($P = 0,026$) e da relação circunferência da cintura/circunferência do quadril ($P = 0,039$) entre os 2 sexos no início do estudo, não foi observado diferença estatisticamente significativa nas variações de medidas que ocorreram entre o período pré e pós tratamento comparando o sexo masculino com o sexo feminino, com exceção da variação de peso que foi maior entre os homens ($P = 0,03$) do que entre as mulheres.

Ao se realizar a avaliação antropométrica sem separação entre os gêneros masculino e feminino, verificou-se que os pacientes ao entrarem no estudo eram em média obesos ($IMC = 30,11 \pm 4,67$ kg/m²) e que houve redução significativa neste índice ($IMC = 29,69 \pm 4,65$ kg/m²; $P = 0,0073$) após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. A melhora na avaliação antropométrica após o tratamento pode ser vista também nas medidas das circunferências da cintura e do quadril (c.c: pré-tratamento= $103,35 \pm 9,22$ cm, pós tratamento= $101,95 \pm 10,00$ cm; $P = 0,04$; c.q.: pré-tratamento= $106,02 \pm 7,86$ cm, pós-tratamento: $104,27 \pm 8,61$ cm; $P = 0,042$) e também na variação do peso (pré-tratamento= $74,82 \pm 14,03$ cm, pós-tratamento= $73,84 \pm 13,47$ cm; $P = 0,011$, como se pode ver na Tabela 6, abaixo e da Figura 14 até a Figura 17.

Tabela 6 - Avaliação das variáveis antropométricas pré e pós-tratamento com sitagliptina dos 41 pacientes.

| Variável | Pré-Tratamento média ± d.p | Pós-tratamento média ± d.p | DIF (IC-95%) | P |
|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------|-------|
| Peso (Kg) | T: 74,82 ± 14,03 | T: 73,84±13,47 | 0,98 (0,24 a 1,72) | 0,011 |
| | H: 85,81± 5,31 | H: 83,68±14,67 | | 0,070 |
| | M: 69,71±10,12 | M: 69,27±10,25 | | 0,290 |
| IMC (kg/m²) | T: 30,11 ± 4,67 | T: 29,69 ± 4,65 | 0,42 (0,12 a 0,71) | 0,007 |
| | H: 31,65± 5,10 | H: 30,87± 4,97 | | 0,008 |
| | M: 29,39±4,36 | M: 29,14±4,48 | | 0,170 |
| CC (cm) | T: 103,35 ± 9,22 | T: 101,95±10,00 | 1,40 (0,07 a 2,73) | 0,040 |
| | H: 108,00± 9,56 | H: 105,00± 9,94 | | 0,007 |
| | M: 101,19±8,37 | M: 100,53±9,89 | | 0,440 |
| CQ (cm) | T: 106,02 ± 7,86 | T: 104,27± 8,61 | 1,75 (0,06a 3,45) | 0,042 |
| | H: 107,38± 8,08 | H: 105,07± 7,57 | | 0,006 |
| | M: 105,39±7,81 | M: 103,89±9,16 | | 0,220 |
| CC/CQ | T: 0,975 ± 0,063 | T: 0,978 ± 0,060 | -0,003 (-0,02 a 0,01) | 0,770 |
| | H: 1,00± 0,44 | H: 0,99± 0,45 | | 0,430 |
| | M: 0,96±0,06 | M: 0,96±0,06 | | 0,570 |

DIF: Diferença entre as médias. **d.p:** desvio padrão; **IC-95%:** intervalo de confiança de 95%; **P:** significância estatística pré menos pós-tratamento; **T:** total de pacientes. **H:** Homem; **M:** Mulher. **CC:** circunferência da cintura (valor de referência: Homem <95; Mulher <80). **CQ:** circunferência do quadril. **CC/CQ:** relação da circunferência da cintura pela circunferência do quadril (valor de referência: Homem: <0,90; Mulher: <0,80).

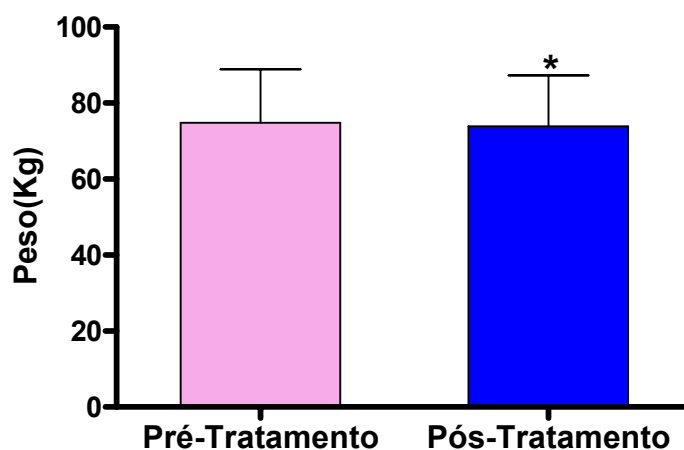


Figura 14 - Avaliação do peso dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; *P= 0,011 em relação ao pré-tratamento.

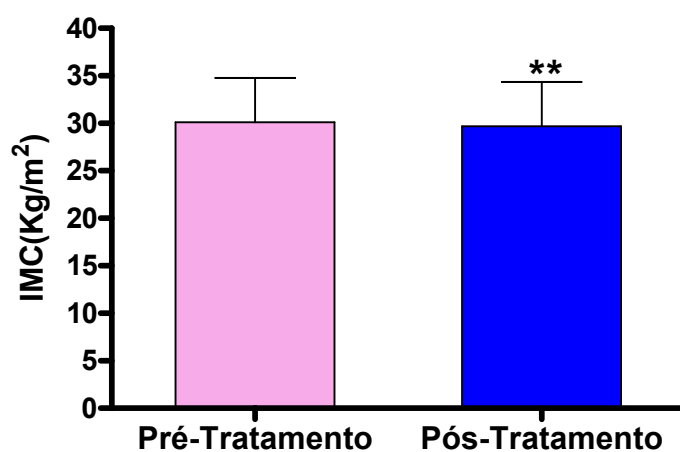


Figura 15 - Avaliação do Índice de Massa Corpórea (IMC) dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; **P= 0,007 em relação ao pré-tratamento. Kg/m²: Kilograma dividido por metro quadrado.

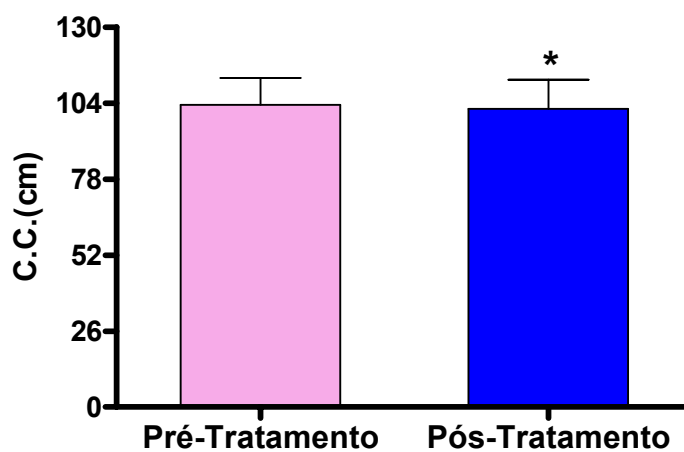


Figura 16 - Avaliação da medida da circunferência da cintura (C.C.) dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; *P= 0,040 em relação ao pré-tratamento, cm: centímetro.

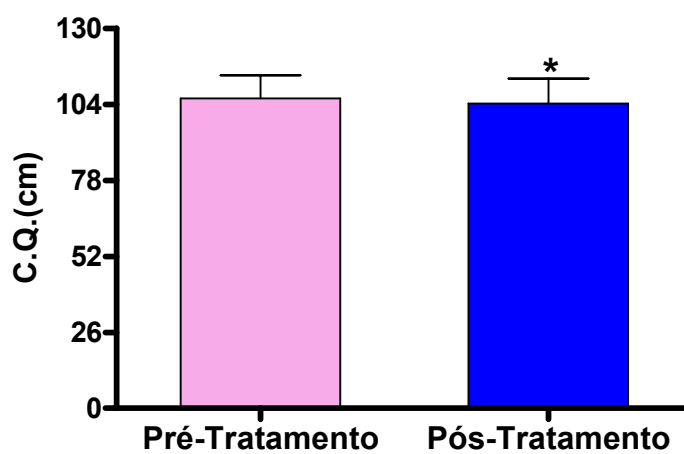


Figura 17 - Avaliação da medida da circunferência do quadril (C.Q.) dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; *P= 0,042 em relação ao pré-tratamento, cm: centímetro.

As medidas da pressão arterial dos pacientes estavam dentro dos valores de referência no início do estudo, pois 48,78% deles não eram hipertensos e os pacientes com hipertensão estavam sendo medicados com anti-hipertensivos (hidroclorotiazida e captopril). Mesmo assim pôde-se verificar que houve uma diminuição nos valores da pressão arterial sistólica (pré-tratamento= $131,83 \pm 18,57$ mmHg, pós-tratamento= $123,90 \pm 14,12$ mmHg) , na pressão arterial diastólica (pré-tratamento= $83,54 \pm 10,38$ mmHg, pós-tratamento= $78,78 \pm 9,80$ mmHg) e na pressão arterial média (pré-tratamento= $99,61 \pm 12,44$ mmHg, pós-tratamento= $93,81 \pm 10,45$ mmHg) – Tabela 7, abaixo.

Tabela 7 - Avaliação da pressão arterial no pré e no pós-tratamento com sitagliptina.

| Variável | Valores de Referência (mmHg) | Pré-Tratamento Média \pm d.p | Pós-tratamento Média \pm d.p | DIF (IC-95%) | P |
|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------|--------|
| Pressão arterial sistólica | < 140 | $131,83 \pm 18,57$ | $123,90 \pm 14,12$ | 7,93 (3,50 a 12,35) | 0,001 |
| Pressão arterial diastólica | < 90 | $83,54 \pm 10,38$ | $78,78 \pm 9,80$ | 4,76 (2,11 a 7,40) | 0,001 |
| Pressão arterial média | 90-100 | $99,61 \pm 12,44$ | $93,81 \pm 10,45$ | 5,80(2,90 a 8,72) | 0,0003 |

d.p: desvio padrão; **DIF:** Diferença entre as médias; **IC-95%:** intervalo de confiança de 95%; **P:** significância estatística pré menos pós-tratamento; **mmHg:** milímetros de mercúrio.

Da Figura 18 até a Figura 20, pode-se verificar as diferenças estatisticamente significantes dos valores do pós-tratamento em relação ao pré-tratamento da pressão arterial sistólica ($P=0,001$), da pressão arterial diastólica ($P=0,001$) e da pressão arterial média ($P=0,0002$).

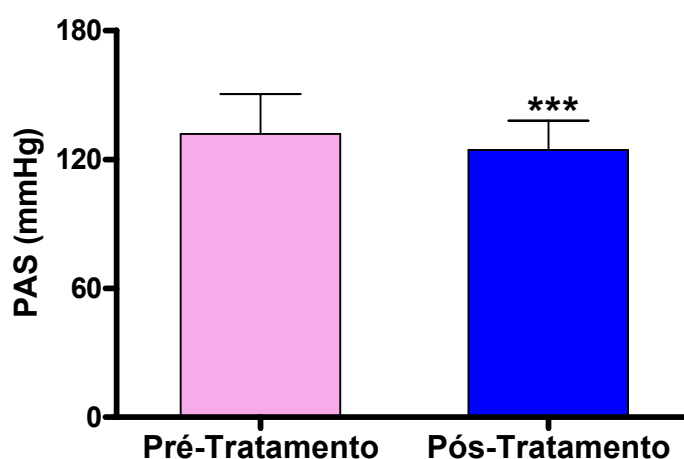


Figura 18 - Avaliação da medida da pressão arterial sistólica (PAS) dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; ***P= 0,001 em relação ao pré-tratamento; mmHg: milímetros de mercúrio.

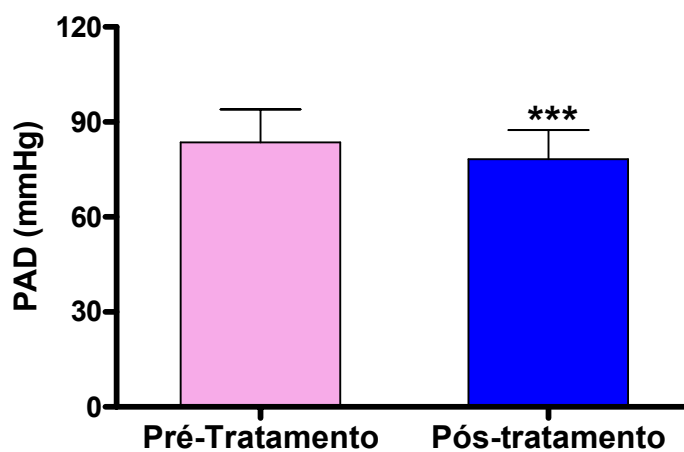


Figura 19 - Avaliação da medida da pressão arterial diastólica (PAD) dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; ***P= 0,001 em relação ao pré-tratamento; mmHg: milímetros de mercúrio.

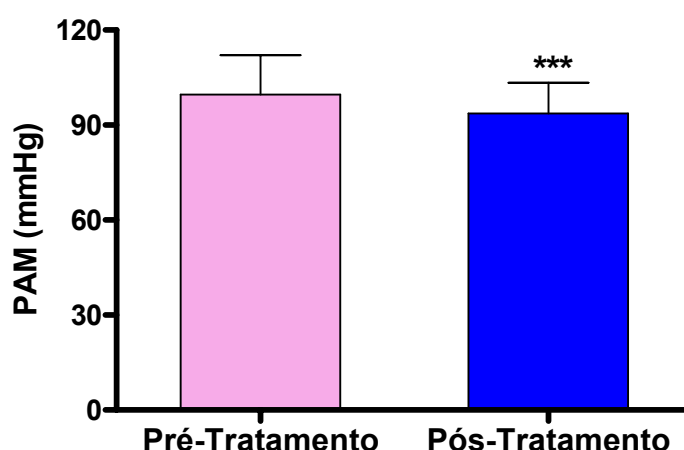


Figura 20 - Avaliação da medida da pressão arterial média (PAM) dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; ***P= 0,0002 em relação ao pré-tratamento; mmHg: milímetros de mercúrio.

5.2.2 Avaliação dos parâmetros bioquímicos dos 41 pacientes

Na análise inicial dos parâmetros bioquímicos dos pacientes verificou-se que os mesmos apresentavam descontrole glicêmico com níveis médios de hemoglobina glicada de $8,76 \pm 2,68\%$ e de glicose $174,43 \pm 67,18$ mg/dL, valores estes acima dos de referência, os quais diminuíram significativamente após o tratamento ($P < 0,0001$). no pré-tratamento (2 homens e 2 mulheres) – Tabela 8, página 116.

Quanto ao lipidograma se observou valores elevados de triglicerídeos no início do estudo com leve diminuição ao final do tratamento; em relação ao colesterol total verificou-se que o valor médio estava no limite superior alcançando uma diminuição significativa ao final do estudo (pré-tratamento= $199,61 \pm 43,40$ mg/dL, pós-tratamento= $88,24 \pm 36,34$ mg/dL, $P=0,044$). O colesterol HDL estava no limite da normalidade e não foi verificada nenhuma variação significativa no pós-tratamento. Podemos verificar também que o analito ALT ainda que ele estivesse em média dentro dos limites de referência ao iniciar o estudo ($27,62 \pm 19,54$ U/L), havia 1 homem e 4 mulheres com concentrações levemente aumentadas que diminuíram após o tratamento, também houve uma diminuição significativa na sua concentração média ao final do tratamento ($22,99 \pm 12,50$ U/L; $P=0,048$). O analito AST apresentou uma tendência à significância no pós-tratamento em relação ao pré-

tratamento ($P=0,061$), apesar de também haver pacientes com concentrações levemente aumentadas, Tabela 9, página 117.

Na avaliação da GGT pode-se verificar que 3 homens e 10 mulheres tinham concentrações acima do limite de referência ao entrar no estudo. Destes, apenas 3 mulheres conseguiram atingir o valor de referência preconizado, apesar de ter todos apresentarem algum nível de redução na concentração do analito após o tratamento. O óxido nítrico apresentou uma diminuição estatisticamente significativa após o tratamento ($<0,0001$), Tabela 9 página 117.

Tabela 8 – Comparação das análises de A1C, glicose, insulina, glucagon e peptídeo C realizadas em jejum no pré e pós-tratamento com sitagliptina.

| Variável | Pré-Tratamento | Pós-Tratamento | DIF (IC-95%) | P |
|--|----------------|----------------|-----------------------|---------|
| A1C VR: até 6% | 8,76 ± 2,68 | 6,64 ± 1,11 | 2,12 (1,34 a 2,88) | <0,0001 |
| Glicose VR: 70 a 99 mg/dL | 174,43 ± 67,18 | 129,07 ± 29,19 | 45,36 (26,23 a 64,48) | <0,0001 |
| Insulina VR: 2,6 a 24,9 µU/mL | 16,39 ± 9,92 | 18,13 ± 10,98 | -1,74 (-4,48 a 0,99) | 0,206 |
| Glucagon VR: até 60 pg/mL | 55,84 ± 24,68 | 53,29 ± 19,86 | 2,55 (-1,76 a 6,86) | 0,240 |
| Peptídeo C VR: 0,9 a 4,0 ng/mL | 2,88 ± 1,18 | 2,96 ± 1,29 | -0,08(-0,36 a 0,19) | 0,543 |

VR: valor de referência laboratorial; DIF: Diferença entre as médias; IC-95%: intervalo de confiança de 95%; P: significância estatística pré menos pós-tratamento; A1C: hemoglobina glicada; GGT: gama glutamil transferase; AST: transaminase glutâmico oxalacética; ALT: transaminase glutâmico pirúvica †: valores expressos como mediana e (intervalo interquartil), os valores dos demais analitos foram expressos como média e desvio padrão.

Tabela 9 - Comparação das análises de triglicerídeos, colesterol total, HDL e LDL, creatinina, proteína C reativa, GGT, AST, ALT e óxido nítrico realizadas em jejum e microalbuminúria de 24 horas, no pré e pós-tratamento com sitagliptina.

| Variável | Pré-Tratamento | Pós-Tratamento | DIF (IC-95%) | P |
|---|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------|
| Triglicerídeos VR: < 150 mg/dL | 194,27 ± 157,05 | 178,17 ± 103,06 | 16,1 (-28,13 a 60,32) | 0,466 |
| Colesterol total VR: < 200 mg/dL | 199,61 ± 43,40 | 188,24 ± 36,34 | 11,37 (0,32 a 22,40) | 0,044 |
| Colesterol HDL VR: ♂ > 40; ♀ > 50 mg/dL | 41,37 ± 11,70 | 40,34 ± 11,0 | 1,03 (-0,98 a 3,03) | 0,310 |
| Colesterol LDL VR: < 130 mg/dL | 119,39 ± 34,57 | 112,27 ± 29,67 | 7,12 (-2,35 a 16,59) | 0,136 |
| Microalbuminúria† VR: 00 a 29mg/24h | 8,3 (2,95 a 22,35) | 10,50 (4,7 a 20,75) | | 0,439 |
| Creatinina VR: 0,7 a 1,2 mg/dL | 0,75± 0,17 | 0,748 ± 0,17 | 0,002 (-0,04 a 0,05) | 0,820 |
| PCR U mg/dL † VR: <0,5 mg/dL | 0,31 (0,14 a 0,82) | 0,32 (0,16 a 0,71) | | 0,810 |
| GGT † VR: ♂ 8 a 61; ♀ 5 a 36 U/L | 35,1 (25,50 a 40,20) | 27,40 (18,65 a 43,60) | | 0,130 |
| AST VR: ♂ até 38; ♀ até 32 U/L | 22,67 ± 9,27 | 20,41 ± 8,66 | 2,26 (-0,09 a 3,79) | 0,061 |
| ALT VR: ♂ até 41; ♀ até 31 U/L | 27,62± 19,54 | 22,99 ± 12,50 | 4,63 (0,045 a 9,21) | 0,048 |
| Óxido nítrico (NO₂⁻) em µM | 85,21 ± 44,02 | 39,91 ± 20,99 | 45,30 (29,14 a 61,45) | <0,0001 |

VR valor de referência laboratorial; DIF: Diferença entre as médias; IC-95%: intervalo de confiança de 95%; P: significância estatística pré menos pós-tratamento; PCRU: proteína C reativa ultrasensível; GGT: gama glutamil transferase; AST: transaminase glutâmico oxalacética; ALT: transaminase glutâmico pirúvica †: valores expressos como mediana e (intervalo interquartil), os valores dos demais analitos foram expressos como média e desvio padrão.

Da Figura 21 até a Figura 25 podemos visualizar a diferença estatisticamente significativa dos resultados dos analitos A1C, glicose, colesterol total, ALT e óxido nítrico no pós-tratamento em relação ao pré-tratamento.

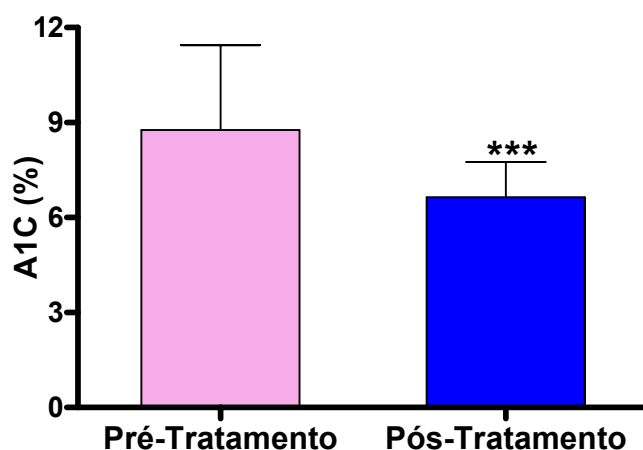


Figura 21 - Avaliação da concentração de hemoglobina glicada (A1C) dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; *** $P < 0,0001$ em relação ao pré-tratamento; %: percentual.

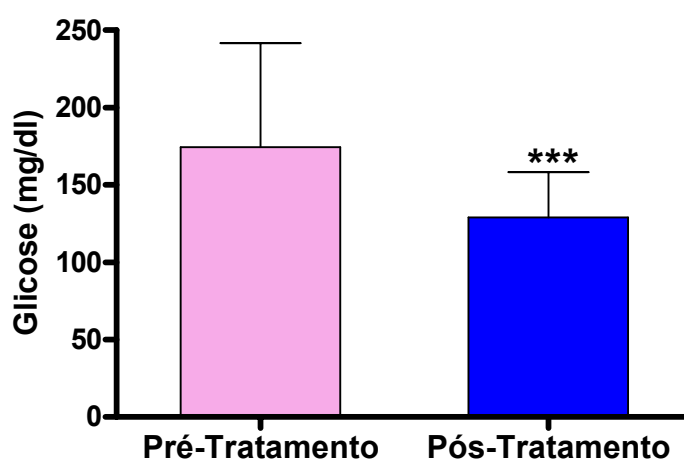


Figura 22 - Avaliação da concentração de glicose basal dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; *** $P < 0,0001$ em relação ao pré-tratamento; mg/dL: miligramas por decilitro.

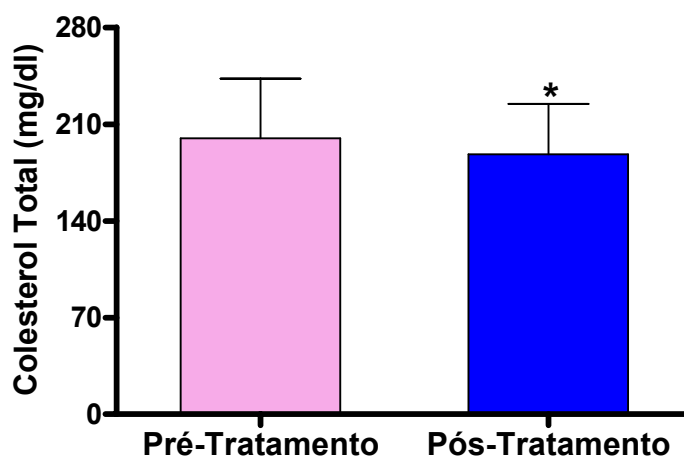


Figura 23 - Avaliação da concentração de colesterol total dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; *P=0,044 em relação ao pré-tratamento; mg/dL: miligramas por decilitro.

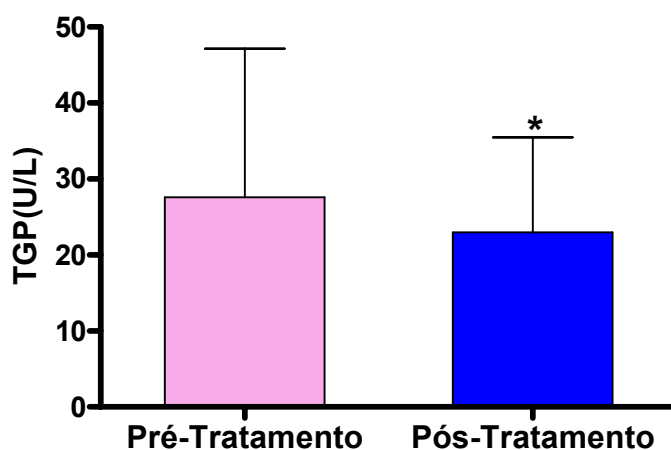


Figura 24 - Avaliação da concentração da transaminase glutâmico pirúvica (ALT) dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; *P=0,048 em relação ao pré-tratamento. ALT: transaminase glutâmico oxalacética; U/L: unidades por litro.

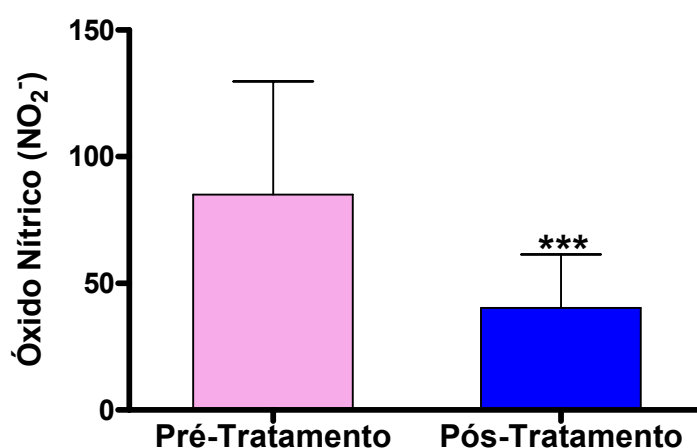


Figura 25 - Avaliação da concentração de óxido nítrico dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; *** $P < 0,0001$ em relação ao pré-tratamento.

Ao final dos 3 meses de tratamento com sitagliptina foi realizada novamente a análise do sumário de urina e se verificou que tanto a glicose como os corpos cetônicos que, previamente ao tratamento, estavam presentes na urina de alguns pacientes, não mais puderam ser detectados pelo método semi-qualitativo da tira reagente.

Após a coleta de sangue em jejum (2 amostras com intervalo de 15 minutos entre elas) foi realizado um teste de estímulo alimentar com a administração ao voluntário de uma dieta de 566 Kcal e foram coletadas amostras de sangue nos tempos 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos, para a dosagem de glicose, insulina e glucagon. Os resultados são mostrados como a medida da área sob a curva destes analitos, como visto na Tabela 10.

Tabela 10 - Comparação das áreas sob a curva de alguns parâmetros bioquímicos pré e pós-tratamento com sitagliptina.

| Variável | Pré-Tratamento (n: 41) média±d.p | Pós-tratamento (n:41) média±d.p | DIF (IC-95%) | P |
|---------------------------------|--|---------------------------------------|----------------------------|---------|
| Glicose (min.mg/dL) | 40.209 ± 16.066 | 27.912 ± 6.127 | 12.297 (7.579 a 17.010) | <0,0001 |
| Insulina (min.µUI) | 9.398 ± 6.167 | 10.520 ± 6.481 | -1.122 (-2.533 a 285,4) | 0,115 |
| Glucagon (min.pg/mL) | 15.020 ± 6.806 | 12.260 ± 3817 | 2.756 (1.299 a 4.214) | 0,0005 |

d.p: desvio padrão; **DIF**: Diferença entre as médias; **IC-95%**: intervalo de confiança de 95%; **P**: significância estatística pré menos pós-tratamento.

Pode-se verificar que o pico máximo de aumento da concentração da glicose antes do tratamento foi aos 120 minutos, a partir daí ocorreu um declínio constante até o tempo observado de 3 horas. No pós-tratamento o pico da concentração da glicose é mais precoce (aos 30 minutos), quando então começa a declinar (Figura 26, abaixo).

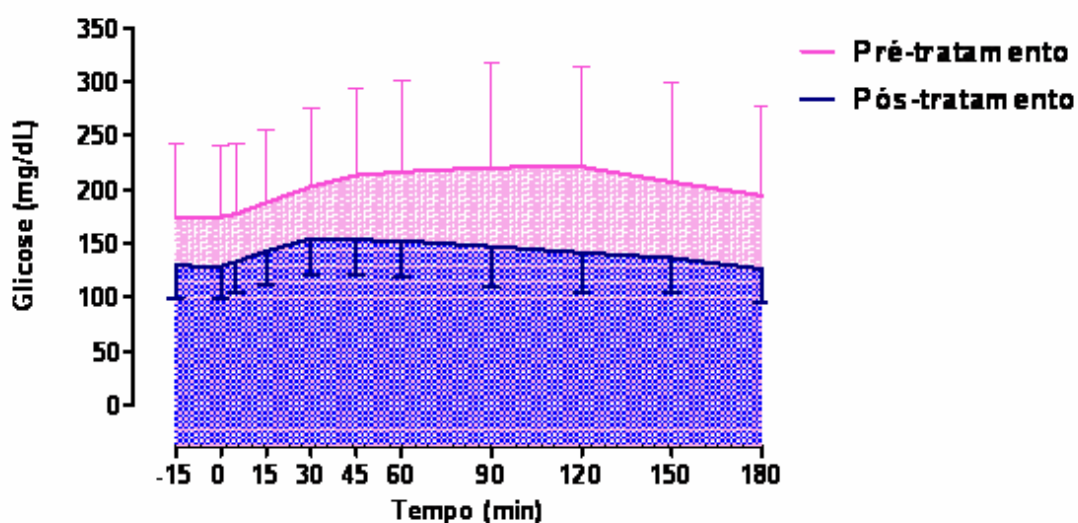


Figura 26 - Avaliação da concentração de glicose em jejum e após estímulo alimentar durante o período de 180 minutos dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão. mg/dL: miligrama por decilitro.

Na Figura 27 vê-se a diferença estatisticamente significativa da medida da área sob a curva de glicose no pós-tratamento em relação ao pré-tratamento ($P < 0,0001$).

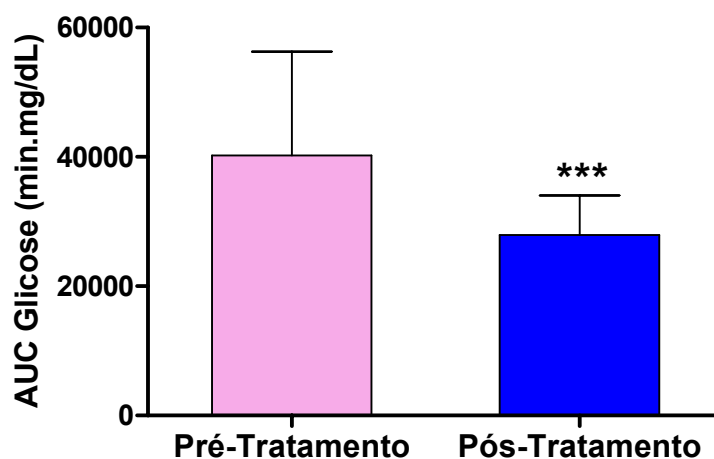


Figura 27 - Avaliação da área sob a curva de glicose após estímulo alimentar e durante o período de 180 minutos dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; *** $P < 0,0001$ em relação ao pré-tratamento. min.mg/dL: minuto x miligramas por decilitro.

Pode-se verificar que o pico máximo de aumento da concentração da insulina antes do tratamento foi aos 120 minutos, após o qual declinou até o tempo observado de 3 horas. No pós-tratamento o pico da concentração da insulina foi aos 45 minutos, quando então começa a declinar (Figura 28).

Em relação ao comportamento da curva de secreção da insulina, durante os 180 minutos de avaliação após o estímulo alimentar, percebeu-se que, no pré-tratamento, houve um pico de concentração aos 120 minutos e que, no pós-tratamento, o pico de concentração do analito se deslocou para o tempo de 45 minutos

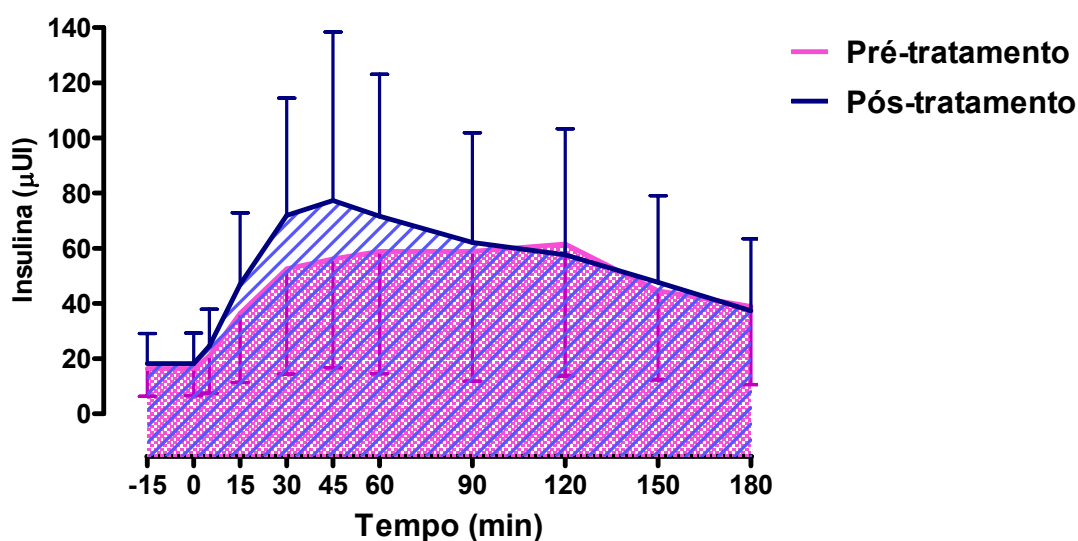


Figura 28 - Avaliação da concentração de insulina em jejum e após estímulo alimentar durante o período de 180 minutos dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; $P=0,115$ em relação ao pré-tratamento.

Pôde-se verificar que o pico máximo de aumento da concentração do glucagon antes do tratamento foi aos 45 minutos, então diminuiu levemente aos 60 minutos e recomeçou a elevar-se até atingir um novo pico aos 120 minutos. Pode-se perceber irregularidades de aumentos e diminuições de concentração ao longo da curva. No pós-tratamento o pico da concentração do glucagon foi aos 30 minutos, quando então começa a declinar até o tempo observado de 180 minutos, (Figura 29).

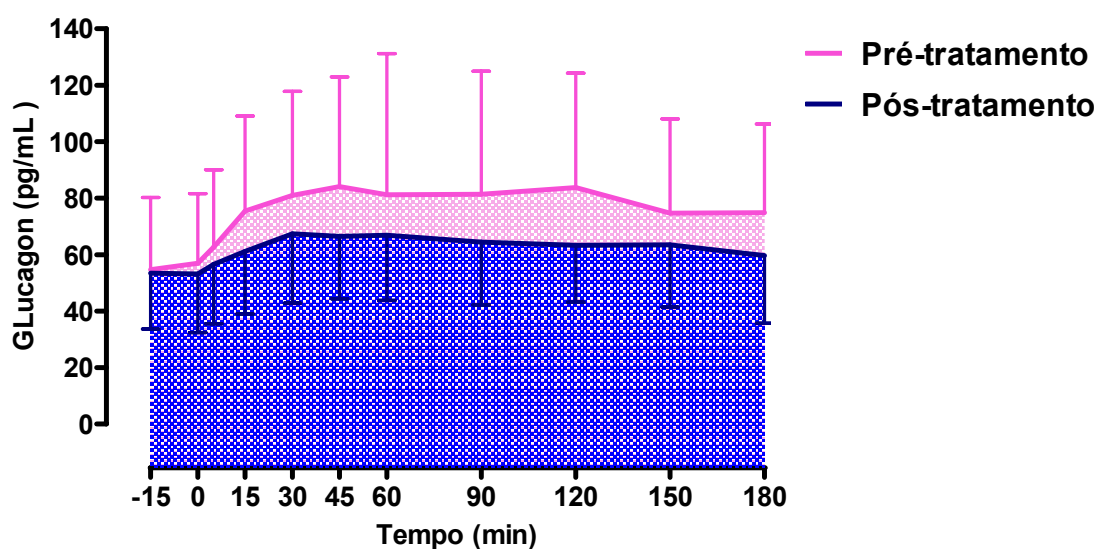


Figura 29 - Avaliação da concentração de glucagon em jejum e após estímulo alimentar durante o período de 180 minutos dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão. pg/mL: picogramas por mililitro.

A Figura 30 mostra a diferença estatisticamente significativa da medida da área sob a curva de glucagon no pós-tratamento em relação ao pré-tratamento ($P=0,0005$).

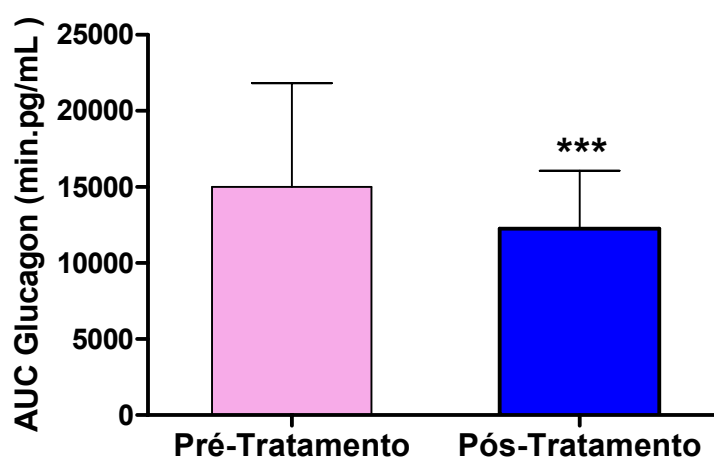


Figura 30 - Avaliação da área sob a curva de glucagon após estímulo alimentar e durante o período de 180 minutos dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; *** $P= 0,0005$ em relação ao pré-tratamento. min.pg/mL: minuto x picogramas por mililitro.

Ao realizar-se a avaliação da resistência à insulina (RI) através do HOMA, se verificou que os pacientes eram resistentes à ação da insulina, e que esta

resistência não apresentou modificação estatisticamente significativa após o tratamento com sitagliptina (Tabela 11 e Tabela 12).

Quanto à função da célula β pancreática (HOMA β) verificou-se uma melhora estatisticamente significativa após o tratamento (tabelas 11 e 12). Tal fato se reflete no incremento de produção de insulina aos 30 minutos – índice insulinogênico ($\Delta 30'$) na análise pós-tratamento.

Tabela 11 - Comparação das estimativas de resistência à insulina (RI), da função da célula β pancreática (% β) através de HOMA 1 (modelo de avaliação da homeostase) e índice insulinogênico ($\Delta 30'$), pré e pós-tratamento com sitagliptina.

| Variável | Pré-Tratamento (n: 41) média \pm d.p | Pós-tratamento (n:41) média \pm d.p | DIF (IC-95%) | P |
|--|--|---|--------------------------|---------|
| RI (p.c.: >2,7 ¹) | 6,61 \pm 3,86 | 5,85 \pm 3,80 | 0,76 (-0,40 a 1,92) | 0,19 |
| % β (calculado com insulina) (p.c.: >67,6 ²) | 72,89 \pm 55,69 | 110,97 \pm 61,39 | -38,08 (-51,92 a -24) | <0,0001 |
| $\Delta 30\ddagger$ | 139,37 (51,20 a 310,77) | 232,34 (144,52 a 353,41) | | 0,003 |

DF: Diferença entre as médias; IC-95%: intervalo de confiança de 95%; P: significância estatística pré menos pós-tratamento; p.c.: ponto de corte; †: valores expressos como mediana e (intervalo interquartil), os valores dos demais analitos foram expressos como média e desvio padrão. ¹ Geloneze *et al*, 2009. ² Buccini; Wolfthal, 2008.

A Figura 31 mostra a diferença estatisticamente significativa da medida da função da célula β pancreática usando insulina e glicose em jejum para o cálculo de HOMA 1 β , no pós-tratamento em relação ao pré-tratamento (P<0,0001).

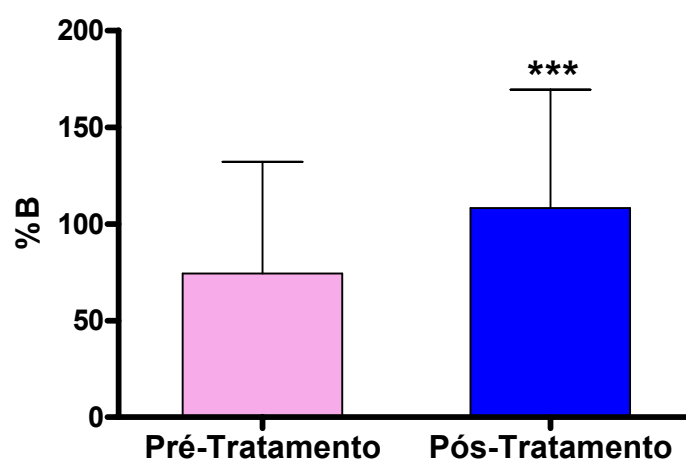


Figura 31 - Avaliação da função da célula β pancreática (%B) usando insulina e glicose em jejum no cálculo de HOMA 1 dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; *** $P < 0,0001$ em relação ao pré-tratamento.

A Figura 32 mostra a diferença estatisticamente significativa do índice insulinogênico (HOMA 1) no pós-tratamento em relação ao pré-tratamento ($P = 0,003$).

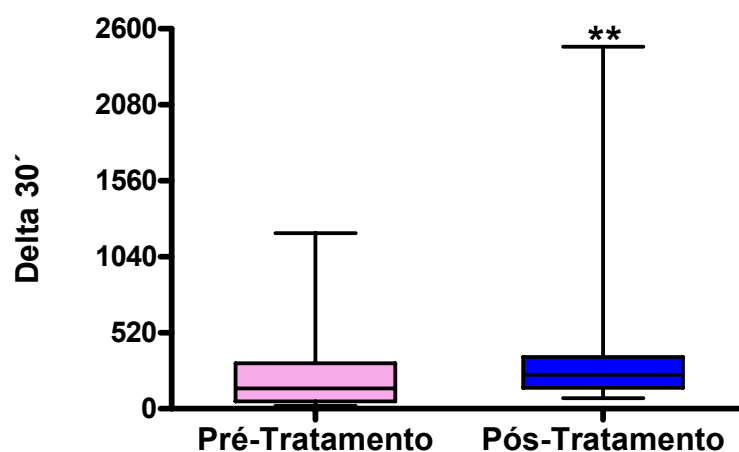


Figura 32 - Avaliação do índice insulinogênico ($\Delta 30'$) antes e após tratamento com sitagliptina. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil; ** $P = 0,003$ em relação ao pré-tratamento.

Tabela 12 - Comparação das estimativas de resistência à insulina (RI), da sensibilidade à insulina (%S), da função da célula β pancreática (% β) usando insulina ou peptídeo C através de HOMA 2 (modelo de avaliação da homeostase) pré e pós-tratamento com sitagliptina.

| Variável | Pré-Tratamento (n: 41) média \pm d.p | Pós-tratamento (n:41) média \pm d.p | DIF (IC-95%) | P |
|--|--|---|--------------------------|---------|
| RI (p.c: >1,8 ¹) | 2,60 \pm 1,46 | 2,53 \pm 1,47 | 0,07 (-0,35 a 0,49) | 0,765 |
| % S (ponto de corte: 59,9% ²) | 54,33 \pm 36,33 | 56,37 \pm 36,84 | -2,04 (-10,50 a 6,42) | 0,63 |
| % β (calculado com insulina) (p.c: >73% ²) | 61,55 \pm 39,40 | 90,17 \pm 38,11 | -28,62 (-37,83 a -19,41) | <0,0001 |
| % β (calculado com peptídeo C) | 62,85 \pm 34,55 | 92,36 \pm 39,64 | -29,51 (-38,30 a -20,71) | <0,0001 |

d.p: desvio padrão; DF: Diferença entre as médias; IC-95%: intervalo de confiança de 95%; P: significância estatística pré menos pós-tratamento; p.c.: ponto de corte.¹Geloneze *et al*, 2009.
² Buccini; Wolfthal, 2008.

Quando se analisa a função da célula β pancreática através de HOMA 2, percebe-se que não há diferença estatisticamente significativa nos resultados usando insulina ou peptídeo C (P= 0,97) no cálculo preconizado, descrito no protocolo do estudo.

A Figura 33 mostra a diferença estatisticamente significativa da medida da função da célula β pancreática usando a concentração de peptídeo C e glicose em jejum para o cálculo de HOMA 2 β , comparando o pós-tratamento em relação ao pré-tratamento (P<0,0001).

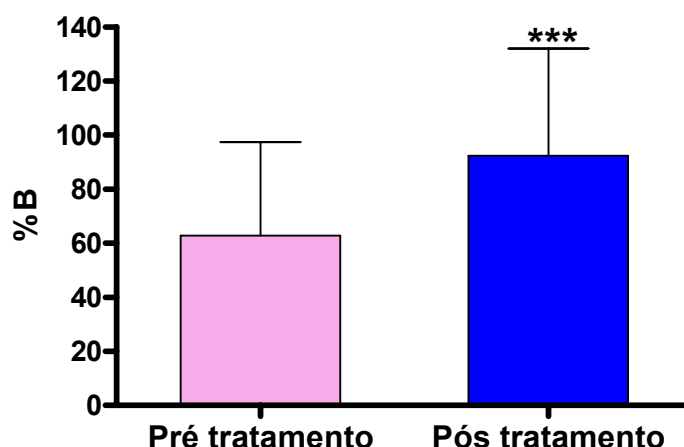


Figura 33 - Avaliação da função da célula β pancreática (%B) usando peptídeo C e glicose em jejum no cálculo de HOMA 2 dos 41 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; *** $P < 0,0001$ em relação ao pré-tratamento.

5.2.3 Análises de correlação entre parâmetros bioquímicos, antropométricos, HOMA 1 e 2 e pressão arterial sistêmica dos 41 pacientes.

Além da disposição das análises de correlação em tabelas também foram construídos alguns gráficos. Os valores utilizados para a confecção destes gráficos foram as diferenças encontradas entre os resultados de cada parâmetro individualmente, antes de iniciar o tratamento com sitagliptina, e os resultados obtidos após o término do tratamento.

Ao realizarem-se análises de correlação, verificou-se que houve uma correlação positiva ($r=0,889$; $P < 0,0001$) entre a concentração de A1C e a curva de glicose. Também se verificou uma correlação negativa entre a função secretória da célula β (% β HOMA2) com a concentração de A1C ($r=-0,38$; $P=0,019$) e com a curva glicêmica ($r=-0,44$; $P=0,003$), como se pode ver na Tabela 13.

Tabela 13 - Correlação das variações de A1C, das áreas sob as curvas (**AUC**) de glicose, insulina, glucagon, % β HOMA 2 pré-tratamento menos pós-tratamento com sitagliptina dos 41 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 recentemente diagnosticados.

| | Corre lação | A1C | Curva de Glicose | Curva de Insulina | Curva de Gucagon | % β HOMA2 c/ pept C |
|---|----------------|---------|---------------------|----------------------|---------------------|------------------------------|
| A1C | r | 1 | 0,89 | -0,25 | -0,057 | -0,38 |
| | P | 1 | <0,0001 | 0,11 | 0,72 | 0,019 |
| AUC de Glicose | r | 0,89 | 1 | -0,24 | 0,133 | -0,44 |
| | P | <0,0001 | 1 | 0,13 | 0,40 | 0,003 |
| AUC de insulina | r | -0,25 | -0,24 | 1 | -0,28 | 0,19 |
| | P | 0,11 | 0,13 | 1 | 0,08 | 0,24 |
| AUC de glucagon | r | -0,057 | 0,133 | -0,28 | 1 | 0,04 |
| | P | 0,72 | 0,40 | 0,08 | 1 | 0,82 |
| % β HOMA2 c/ pept C | r | -0,38 | -0,44 | 0,19 | 0,04 | 1 |
| | P | 0,019 | 0,003 | 0,24 | 0,82 | 1 |

r: coeficiente de correlação de Pearson; P: significância estatística; **A1C**: hemoglobina glicada; % β **HOMA 2**: percentual de secreção da célula Beta pelo modelo de homeostase 2.

Na Figura 34 pode-se ver a correlação existente entre a área sob a curva da glicose e a dosagem de hemoglobina glicada (A1C). Os valores utilizados para a confecção dos gráficos são as diferenças dos valores da área sob a curva de glicose (pré menos pós-tratamento) e da concentração de A1C (pré menos pós-tratamento) com sitagliptina.

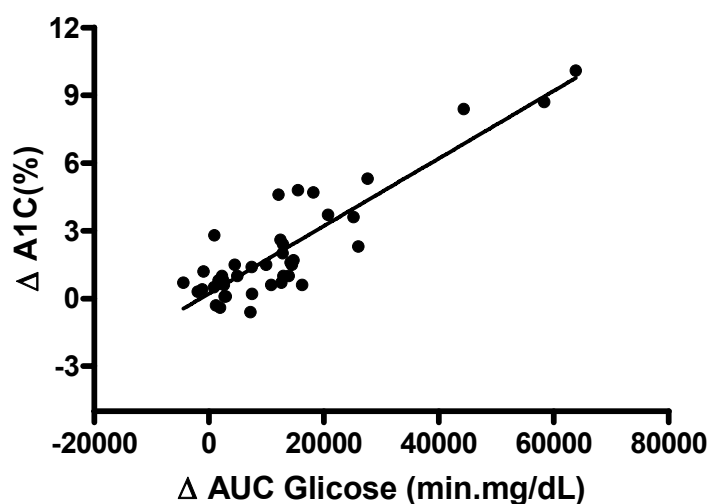


Figura 34 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da variação da área sob a curva da glicose (Δ AUC glicose) e a variação nas dosagens da hemoglobina glicada (Δ A1C), pré-tratamento menos pós-tratamento.

Observou-se uma forte correlação positiva ($r=0,889$; $P<0,0001$) entre as duas variáveis, ou seja, à medida que a variação da área sob a curva da glicose aumentava a diferença entre a medida de hemoglobina glicada pré e pós-tratamento também aumentava.

Tal fato denota que uma diminuição dos valores da curva glicêmica pós-tratamento em relação ao pré-tratamento está associada a uma diminuição da concentração da A1C em relação ao valor verificado no pré-tratamento.

Na Figura 35 observa-se a correlação existente entre o percentual de secreção da célula β e a dosagem de hemoglobina glicada. Os valores utilizados para a confecção dos gráficos são as diferenças encontradas entre os cálculos de percentual de secreção da célula β por HOMA2 (com peptídeo C e glicose) antes e após o tratamento com sitagliptina e as diferenças nos valores dosados de hemoglobina glicada, no início e no término do tratamento.

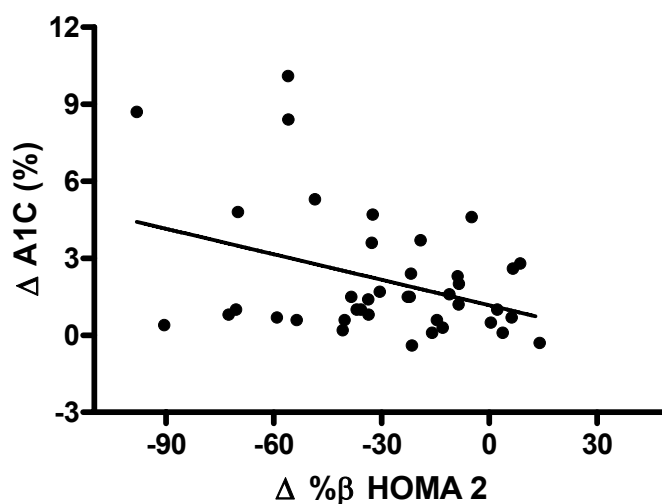


Figura 35 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, do percentual de secreção da célula β ($\Delta\% \beta$ HOMA 2) usando peptídeo C e glicose e a variação nas dosagens da hemoglobina glicada (Δ A1C), no pré-tratamento menos pós-tratamento.

Observou-se uma fraca correlação negativa ($r=-0,38$; $P=0,019$) entre as duas variáveis, ou seja, à medida que a variação do percentual de secreção da célula β ($\Delta\% \beta$ HOMA2) aumentava, a diferença entre a medida de hemoglobina glicada pré e pós-tratamento diminuía.

Tal fato demonstra que um aumento no percentual de secreção da célula β pancreática (demonstrado pelos valores negativos de $\Delta\% \beta$ HOMA 2) está associado a uma diminuição dos valores de hemoglobina glicada (evidenciada pelos valores positivos de Δ A1C) no pós-tratamento.

Na Figura 36 se vê a correlação existente entre o percentual de secreção da célula β e a área sob a curva da glicose. Os valores utilizados para a confecção dos gráficos são as diferenças encontradas entre os cálculos de percentual de secreção da célula β por HOMA2 (com peptídeo C e glicose) antes e após o tratamento com sitagliptina e as diferenças nos valores da área sob a curva da glicose no início e no término do tratamento

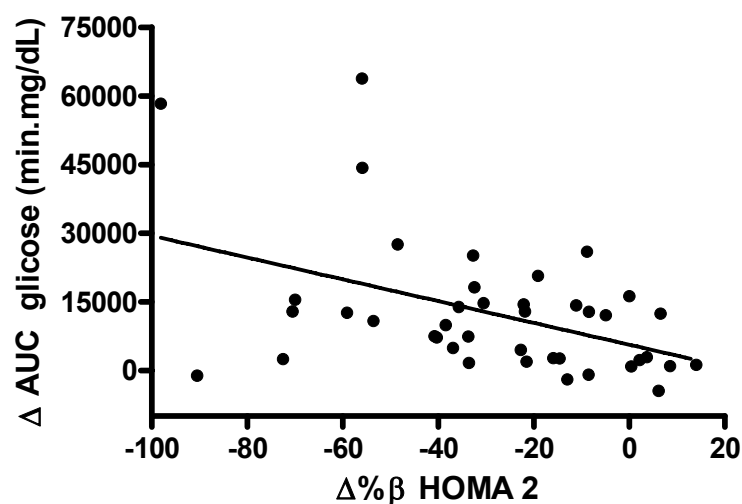


Figura 36 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, do percentual (%) de secreção da célula β ($\Delta\% \beta$ HOMA 2) usando peptídeo C e glicose e a variação da área sob a curva da glicose (Δ AUC glicose) no pré-tratamento menos pós-tratamento.

Observou-se uma correlação negativa ($r=-0,44$; $p=0,003$) entre as duas variáveis, ou seja, à medida que a variação do percentual de secreção da célula β ($\Delta\% \beta$ HOMA 2) aumentava, a variação da área sob a curva da glicose diminuía quando comparado o pré com o pós-tratamento.

Este fato demonstra que um aumento no percentual de secreção da célula β (demonstrado pelos valores negativos de $\Delta\% \beta$ HOMA2) está associado a uma diminuição da área sob a curva da glicose (evidenciada pelos valores positivos da área sob a curva da glicose) no pós-tratamento.

Na Tabela 14 pode-se verificar que houve uma correlação positiva ($r=0,32$; $P=0,04$) entre a concentração de GGT e PCRU e entre GGT e AST ($r=0,52$; $P=0,0006$). Em relação à resistência à insulina se verificou uma correlação positiva com a curva glicêmica ($r=0,41$; $P=0,008$).

Tabela 14 - Correlação das variações de óxido nítrico (NO), PCRU, GGT, AST, ALT, AUC da glicose e resistência à insulina (**HOMA1**) pré-tratamento menos pós-tratamento com sitagliptina dos 41 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 recentemente diagnosticados.

| | Correlação | NO | PCR U | GGT | AST | ALT | AUC de glicose | RI |
|----------------|------------|-------|-------|--------|---------|---------|----------------|-------|
| NO | r | 1 | -0,16 | 0,06 | 0,09 | -0,07 | -0,04 | 0,16 |
| | P | 1 | 0,35 | 0,72 | 0,58 | 0,66 | 0,83 | 0,35 |
| PCR U | r2 | -0,16 | 1 | 0,32 | -0,02 | -0,13 | 0,06 | 0,10 |
| | P | 0,35 | 1 | 0,04 | 0,63 | 0,48 | 0,72 | 0,55 |
| GGT | r2 | 0,06 | 0,32 | 1 | 0,52 | 0,24 | 0,21 | 0,23 |
| | P | 0,72 | 0,04 | 1 | 0,0006 | 0,13 | 0,18 | 0,15 |
| AST | r | 0,09 | -0,02 | 0,52 | 1 | 0,83 | 0,18 | -0,08 |
| | P | 0,58 | 0,63 | 0,0006 | 1 | <0,0001 | 0,27 | 0,63 |
| ALT | r | -0,07 | -0,13 | 0,24 | 0,83 | 1 | 0,10 | -0,11 |
| | P | 0,66 | 0,48 | 0,13 | <0,0001 | 1 | 0,52 | 0,48 |
| AUC de glicose | r | -0,04 | 0,06 | 0,21 | 0,18 | 0,10 | 1 | 0,41 |
| | P | 0,83 | 0,72 | 0,18 | 0,27 | 0,52 | 1 | 0,008 |
| RI | r | 0,16 | 0,10 | 0,23 | -0,08 | -0,11 | 0,41 | 1 |
| | P | 0,35 | 0,55 | 0,15 | 0,63 | 0,48 | 0,008 | 1 |

r: coeficiente de correlação de Pearson; r2: coeficiente de Spearman P: significância estatística; PCRU: proteína C reativa ultrasensível; GGT: gama glutamil transferase; AST: transaminase glutâmico oxalacética; ALT: transaminase glutâmico pirúvica; RI: resistência à insulina; NO: óxido nítrico. Todas as correlações que envolvem GGT e PCRU são correlações de Spearman.

A Figura 37 mostra a correlação existente entre os analito gama glutamil transferase (GGT) e proteína C reativa ultrasensível (PCRU). Os valores utilizados para a confecção dos gráficos são as diferenças encontradas entre a concentração de GGT antes e após o tratamento com sitagliptina e as diferenças nos valores da PCRU no início e no término do tratamento.

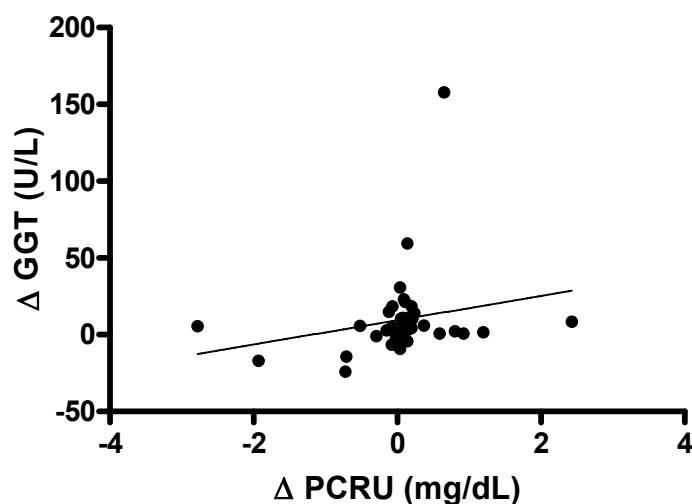


Figura 37 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da concentração da proteína C reativa ultrasensível (Δ PCRU) e a variação da concentração de gama glutamil transferase (Δ GGT) no pré-tratamento menos pós-tratamento.

Observou-se uma correlação positiva ($r=0,32$; $P=0,04$) entre as duas variáveis, ou seja, à medida que a variação da concentração de PCRU aumentava, a diferença da concentração de GGT pré-tratamento menos pós-tratamento também aumentava, o que demonstra que uma diminuição dos valores da PCRU pós-tratamento em relação ao pré-tratamento está associada a uma diminuição dos valores da GGT em relação aos valores verificado no pré-tratamento.

A Figura 38 mostra a correlação existente entre os analito gama glutamil transferase (GGT) e transaminase oxalacética (AST). Os valores utilizados para a confecção dos gráficos são as diferenças encontradas entre a concentração de GGT antes e após o tratamento com sitagliptina e as diferenças nos valores da AST início e no término do tratamento.

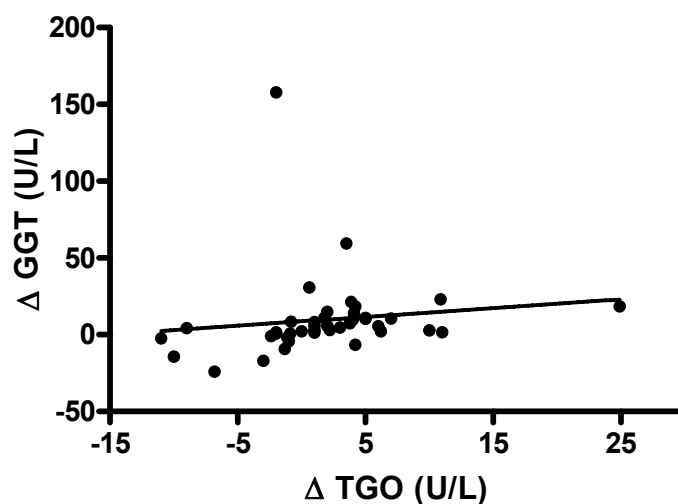


Figura 38 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da concentração da transaminase oxalacética (Δ AST) e a variação da concentração de gama glutamil transferase (Δ GGT) no pré-tratamento menos pós-tratamento.

Observou-se uma correlação positiva ($r=0,52$; $P=0,0006$) entre as duas variáveis, ou seja, à medida que a variação da concentração de AST aumentava, a diferença da concentração de GGT pré-tratamento menos pós-tratamento também aumentava. Isto demonstra que uma diminuição dos valores da AST pós-tratamento em relação ao pré-tratamento está associada a uma diminuição dos valores da GGT em relação aos valores verificado no pré-tratamento.

Na Figura 39 verifica-se a correlação existente entre a resistência à insulina e a área sob a curva da glicose. Os valores utilizados para a confecção dos gráficos são as diferenças encontradas entre os cálculos de resistência à insulina por HOMA1 antes e após o tratamento com sitagliptina e as diferenças nos valores da área sob a curva da glicose no início e no término do tratamento.

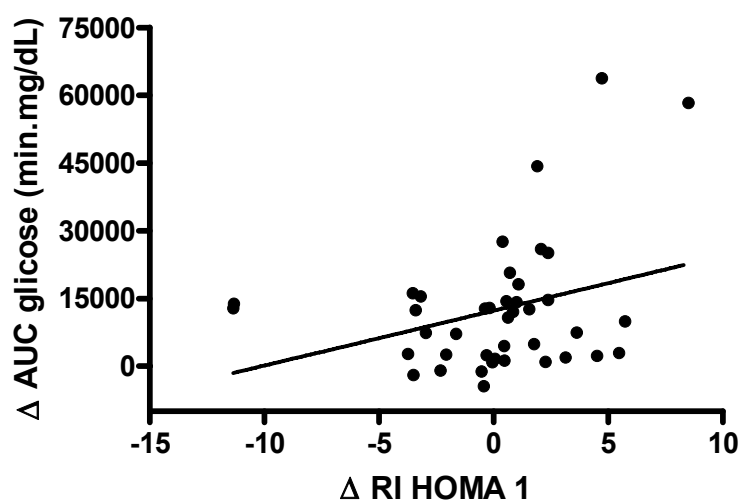


Figura 39 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da resistência à insulina (Δ RI HOMA1) e a variação da área sob a curva da glicose (Δ AUC glicose) no pré-tratamento menos pós-tratamento.

Observou-se uma correlação positiva ($r=0,41$; $P=0,008$) entre as duas variáveis, ou seja, à medida que a variação da resistência à insulina aumentava a diferença da área sob a curva da glicose pré-tratamento menos pós-tratamento também aumentava.

Tal fato denota que uma diminuição da resistência à insulina pós-tratamento em relação ao pré-tratamento está associada a uma diminuição dos valores da curva glicêmica em relação ao valor verificado no pré-tratamento

Na Tabela 15 pode-se observar que houve uma correlação positiva ($r=0,53$) entre o valor médio de IMC e a medida da circunferência da cintura e entre os valores de triglicerídeos e colesterol total ($r=0,48$). Em relação à pressão arterial temos correlação positiva entre a pressão arterial média e os valores de triglicerídeos ($r=0,33$) e a medida da circunferência da cintura ($r=0,38$), além de correlação positiva entre a pressão arterial sistólica e a dosagem de colesterol ($r=0,33$) e dos triglicerídeos ($r=0,32$) no pós-tratamento em relação ao pré-tratamento

Tabela 15 - Correlação das variações de IMC, CC, CC/CQ, PAS, PAD, PAM, TG, CT e resistência à insulina pré-tratamento menos pós-tratamento com sitagliptina dos 41 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 recentemente diagnosticados.

| | Correlação | IMC | CC | CC/CQ | PAS | PAD | PAM | TG | CT | RI |
|-------|------------|--------|--------|-------|---------|---------|---------|-------|-------|-------|
| IMC | r | 1 | 0,53 | -0,04 | 0,13 | 0,25 | 0,22 | -0,14 | 0,06 | 0,17 |
| | P | 1 | 0,0005 | 0,83 | 0,43 | 0,11 | 0,16 | 0,38 | 0,69 | 0,29 |
| CC | r | 0,53 | 1 | 0,48 | 0,26 | 0,39 | 0,38 | -0,03 | 0,19 | 0,23 |
| | P | 0,0005 | 1 | 0,002 | 0,11 | 0,01 | 0,01 | 0,88 | 0,23 | 0,15 |
| CC/CQ | r | -0,04 | 0,48 | 1 | 0,11 | 0,20 | 0,18 | 0,06 | -0,03 | 0,16 |
| | P | 0,83 | 0,002 | 1 | 0,50 | 0,21 | 0,26 | 0,72 | 0,86 | 0,36 |
| PAS | r | 0,13 | 0,26 | 0,11 | 1 | 0,61 | 0,87 | 0,32 | 0,33 | -0,06 |
| | P | 0,43 | 0,11 | 0,50 | 1 | <0,0001 | <0,0001 | 0,04 | 0,03 | 0,72 |
| PAD | r | 0,14 | 0,39 | 0,20 | 0,61 | 1 | 0,92 | 0,28 | 0,15 | 0,12 |
| | P | 0,38 | 0,01 | 0,21 | <0,0001 | 1 | <0,0001 | 0,07 | 0,35 | 0,29 |
| PAM | r | 0,22 | 0,38 | 0,18 | 0,87 | 0,92 | 1 | 0,33 | 0,26 | 0,06 |
| | P | 0,16 | 0,01 | 0,26 | <0,0001 | <0,0001 | 1 | 0,04 | 0,11 | 0,72 |
| TG | r | -0,14 | -0,03 | -0,03 | 0,32 | 0,28 | 0,33 | 1 | 0,48 | 0,16 |
| | P | 0,38 | 0,88 | 0,86 | 0,04 | 0,07 | 0,04 | 1 | 0,001 | 0,31 |
| CT | r | 0,06 | 0,19 | -0,03 | 0,33 | 0,15 | 0,26 | 0,48 | 1 | -0,01 |
| | P | 0,69 | 0,23 | 0,86 | 0,03 | 0,35 | 0,11 | 0,001 | 1 | 0,93 |
| RI | r | 0,17 | 0,23 | 0,16 | -0,06 | 0,12 | 0,06 | 0,16 | -0,01 | 1 |
| | P | 0,29 | 0,15 | 0,36 | 0,72 | 0,29 | 0,72 | 0,31 | 0,93 | 1 |

IMC: índice de massa corpórea; **CC:** circunferência da cintura; **CC/CQ:** razão entre a circunferência da cintura e a circunferência do quadril; **PAS:** pressão arterial sistólica; **PAD:** pressão arterial diastólica; **PAM:** pressão arterial média; **TG:** triglicerídeos; **CT:** colesterol total **RI:** resistência à insulina; **r:** coeficiente de correlação de Pearson; **P:** significância estatística

Na Figura 40 se percebe a correlação existente entre o índice de massa corpórea e a medida da circunferência da cintura. Os valores utilizados para a confecção dos gráficos são as diferenças encontradas entre os índices de massa corpórea antes e após o tratamento com sitagliptina e as diferenças nas medidas da cintura no início e no término do tratamento.

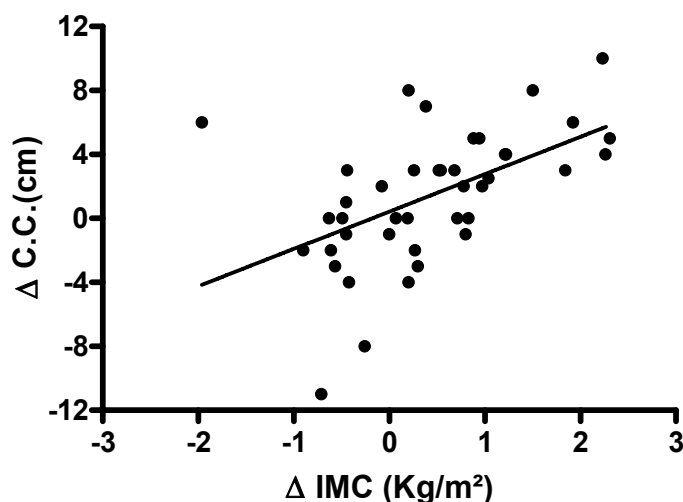


Figura 40 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da medida da circunferência da cintura ($\Delta \text{C.C.}$) e a variação do índice de massa corpórea (IMC).

Observou-se uma correlação positiva ($r=0,53$; $P=0,005$) entre as duas variáveis, ou seja, à medida que aumentava a variação do índice de massa corpórea, a diferença entre a medida da circunferência da cintura pré-tratamento e pós-tratamento também aumentava.

Tal fato denota que uma diminuição do índice de massa corpórea pós-tratamento em relação ao pré-tratamento está associada a uma diminuição da medida da circunferência da cintura em relação ao valor verificado no pré-tratamento.

Na Figura 41 pode-se observar a correlação existente entre as medidas da circunferência da cintura e da pressão arterial média. Os valores utilizados para a confecção dos gráficos são as diferenças encontradas entre as medidas da circunferência da cintura antes e após o tratamento com sitagliptina e as diferenças nas medidas da pressão arterial média no início e no término do tratamento.

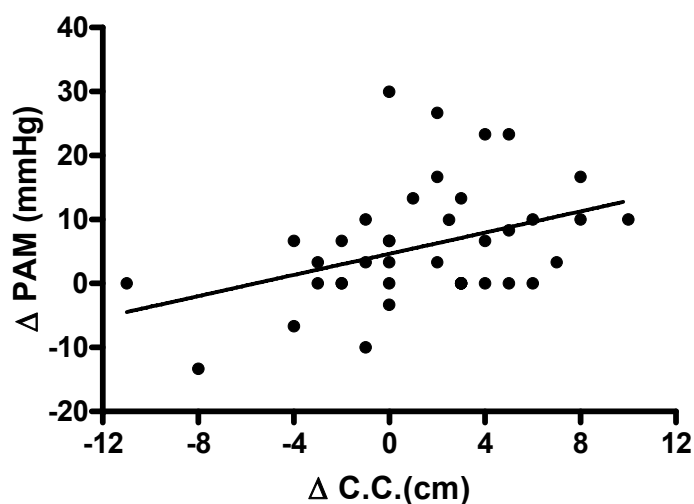


Figura 41 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da medida da pressão arterial média (Δ PAM) e a variação da medida da circunferência da cintura (Δ C.C.).

Observou-se uma correlação positiva ($r=0,33$; $P=0,04$) entre as duas variáveis, ou seja, à medida que a variação da medida da circunferência da cintura aumentava a diferença da pressão arterial média pré-tratamento menos pós-tratamento também aumentava.

Tal fato demonstra que uma diminuição da medida da circunferência da cintura pós-tratamento em relação ao pré-tratamento está associada a uma diminuição da pressão arterial média em relação ao valor verificado no pré-tratamento.

Na Figura 42 verifica-se a correlação existente entre a concentração de triglicérides e a medida da pressão arterial média. Os valores utilizados para a confecção dos gráficos são as diferenças encontradas entre as concentrações de triglicérides antes e após o tratamento com sitagliptina e as diferenças nas medidas da pressão arterial média no início e no término do tratamento.

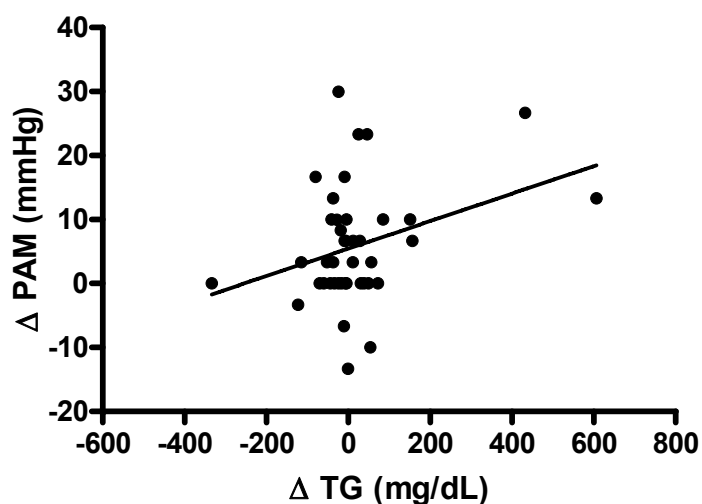


Figura 42 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da concentração de triglicerídeos (Δ TG) e a variação da pressão arterial média (Δ PAM).

Observou-se uma correlação positiva ($r=0,33$; $P=0,040$) entre as duas variáveis, ou seja, à medida que a variação da concentração de triglicerídeos aumentava, a diferença da medida da pressão arterial média pré tratamento menos pós-tratamento também aumentava.

Isto mostra que uma diminuição da concentração de triglicerídeos pós-tratamento em relação ao pré-tratamento está associada a uma diminuição da pressão arterial média em relação ao valor verificado no pré-tratamento.

Na Figura 43 verifica-se a correlação existente entre a concentração de colesterol total e a medida da pressão arterial sistólica. Os valores utilizados para a confecção dos gráficos são as diferenças encontradas entre as concentrações de colesterol total antes e após o tratamento com sitagliptina e as diferenças nas medidas da pressão arterial sistólica no início e no término do tratamento.

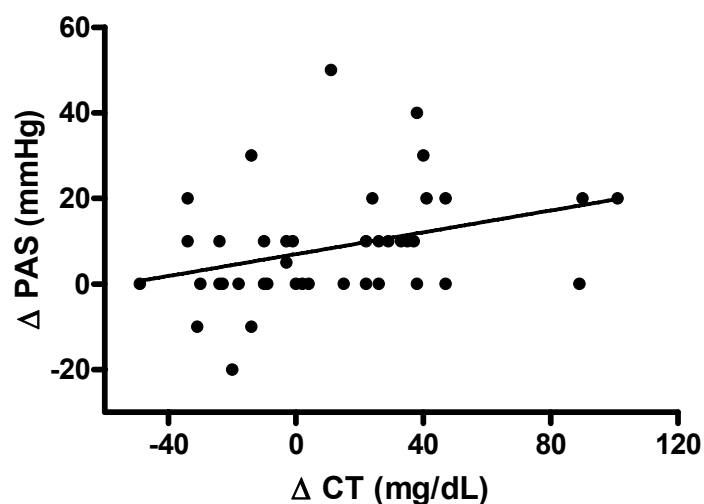


Figura 43 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da concentração de colesterol total (Δ CT) e a variação da pressão arterial sistólica (Δ PAS).

Observou-se uma correlação positiva ($r=0,33$; $P=0,03$) entre as duas variáveis, ou seja, à medida que a variação da concentração de colesterol total aumentava, a diferença da pressão arterial sistólica entre o pré-tratamento e o pós-tratamento também aumentava, o que demonstra que uma diminuição da concentração de colesterol pós-tratamento em relação ao pré-tratamento está associada a uma diminuição da pressão arterial sistólica em relação ao valor verificado no pré-tratamento.

Na Figura 44 pode-se ver a correlação existente entre a concentração de triglicerídeos e a concentração de colesterol total. Os valores utilizados para a confecção dos gráficos são as diferenças encontradas entre as concentrações de triglicerídeos antes e após o tratamento com sitagliptina e as diferenças nas concentrações de colesterol total no início e no término do tratamento.

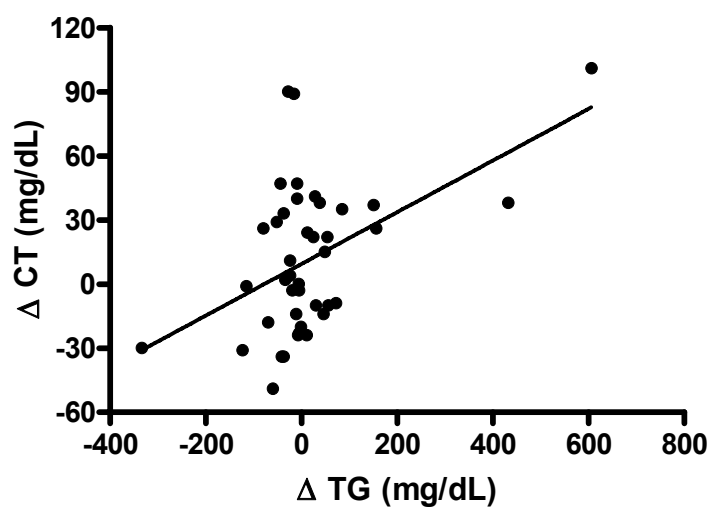


Figura 44 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da concentração de colesterol total (Δ CT) e da variação da concentração de triglicerídeos (Δ TG).

Observou-se uma correlação positiva ($r=0,48$; $P=0,001$) entre as duas variáveis, ou seja, à medida que a variação da concentração de triglicerídeos aumentava a variação de colesterol total também aumentava, o que demonstra que uma diminuição da concentração de triglicerídeos pós-tratamento em relação ao pré-tratamento está associada a uma diminuição da concentração de colesterol total em relação ao valor verificado no pré-tratamento.

5.3 Caracterização do subgrupo de 20 pacientes que realizaram exames eletroneurofisiológicos e dosagem de incretinas

A redução da amostra de 41 para 20 pacientes (13 mulheres e 7 homens) proporcionou um poder de 99% para detectar a diferença encontrada de 1,51% na variação da hemoglobina glicada (A1C), diferença entre o pré e pós-tratamento, com uma confiança de 95%, considerando o desvio padrão da variação como sendo igual a 1,28%.

Na análise deste subgrupo, verificou-se que 6 eram do sexo masculino (30%) e 14 do sexo feminino (70%), com idade média de $53,18 \pm 8,38$ anos e sem diferença estatisticamente significativa de idade entre os sexos (masculino= $55 \pm 6,42$ anos e feminino= $51,35 \pm 10,34$; $P=0,42$).

O diferencial deste subgrupo é que, além das avaliações comuns a todos os pacientes, eles também realizaram a dosagem das incretinas realizaram exames eletroneurofisiológicos (potenciais evocados somato-sensitivos e visuais).

5.4 Avaliação do tratamento com sitagliptina no grupo de 20 pacientes

5.4.1 Avaliação antropométrica e da pressão arterial sistêmica do subgrupo de 20 pacientes

Em relação às variáveis antropométricas deste subgrupo pôde-se verificar que houve uma diminuição em todos os valores analisados após o tratamento com sitagliptina, porém sem significância estatística (Tabela 16).

Na Tabela 17 pode-se ver que houve uma diminuição significativa na pressão arterial sistólica (pré-tratamento= $131,75 \pm 20,08$ mmHg, pós-tratamento= $122,50 \pm 7,87$ mmHg; $P=0,02$), na pressão arterial diastólica (pré-tratamento= $84,25 \pm 11,84$ mmHg, pós-tratamento= $79,50 \pm 9,90$ mmHg; $P=0,04$) e na pressão arterial média (pré-tratamento= $100,06 \pm 14,08$ mmHg, pós-tratamento= $93,82 \pm 8,80$ mmHg $P=0,02$) ao final do estudo.

Tabela 16 - Comparação das variáveis antropométricas pré e pós tratamento com sitagliptina do subgrupo de 20 pacientes.

| Variável | Pré-Tratamento média±d.p | Pós-tratamento média±d.p | DIF (IC-95%) | P |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------|------|
| Peso (Kg) | 75,46 ± 15,24 | 74,84 ± 14,23 | 0,62 (-0,46 a 1,69) | 0,25 |
| IMC (kg/m ²) | 30,77 ± 5,18 | 30,64 ± 5,14 | 0,13 (-0,44 a 0,69) | 0,63 |
| CC (cm) | 104,07 ± 10,20 | 102,50 ± 10,69 | 1,57 (-0,17 a 3,32) | 0,07 |
| CQ (cm) | 105,70 ± 8,90 | 104,85 ± 7,74 | 0,85 (-1,16 a 2,87) | 0,39 |
| CC/CQ | 0,985 ± 0,064 | 0,977 ± 0,065 | -0,01(-0,02 a 0,03) | 0,5 |

DIF: Diferença entre as médias. **d.p:** desvio padrão; **IC-95%:** intervalo de confiança de 95%; **P=** significância estatística pré menos pós-tratamento. **T:** total de pacientes. **H:** Homem; **M:** Mulher. **CC:** circunferência da cintura (valor de referência: Homem <95; Mulher <80). **CQ:** circunferência do quadril. **CC/CQ:** relação da circunferência da cintura pela circunferência do quadril (valor de referência: Homem: <0,90; Mulher: <0,80).

Tabela 17 - Comparação das medidas da pressão arterial pré e pós tratamento com sitagliptina do subgrupo de 20 pacientes.

| Variável | V.R mmHg | Pré-Tratamento média±d.p | Pós-tratamento média±d.p | DIF (IC-95%) | P |
|--------------------------------|-------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|------|
| Pressão arterial sistólica | < 140 | 131,75 ± 20,08 | 122,50 ± 7,87 | 9,25 (-1,42 a 17,07) | 0,02 |
| Pressão arterial diastólica | < 90 | 84,25 ± 11,84 | 79,50 ± 9,90 | 4,75 (0,10 a 9,40) | 0,04 |
| Pressão arterial média | 90-100 | 100,06 ± 14,08 | 93,82 ± 8,80 | 6,25 (-1,05 a 11,45) | 0,02 |

V.R.: valores de referência; **mmHg:** milímetros de mercúrio; **d.p:** desvio padrão; **DF:** Diferença entre as médias; **IC-95%:** intervalo de confiança de 95%; **P:** significância estatística pré menos pós-tratamento.

5.4.2 Avaliação dos parâmetros bioquímicos dos 20 pacientes

Quando se analisa apenas o subgrupo de 20 pacientes percebe-se que são mantidas as significâncias estatísticas dos resultados dos analitos observados na análise global dos 41 pacientes, como se pode ver nas Tabela 18 e Tabela 19, páginas 146 e 147, respectivamente.

Os níveis médios de hemoglobina glicada de 8,17% reduzem-se para 6,66% $P < 0,0001$, de glicose de 169,32 mg/dL diminuem para 136,42 mg/dL, $P = 0,001$. O analito GLP-1 ativo, apresentou em jejum um aumento de concentração ao final do estudo (pré-tratamento = $7,86 \pm 3,78$ pmol/L, pós-tratamento = $14,16 \pm 10,18$ pmol/L; $P = 0,0025$) - Tabela 18.

Na Tabela 19 pode-se ver que houve redução estatisticamente significativa do colesterol total $P = 0,019$, da ALT, $P = 0,022$ e dos níveis médios de óxido nítrico $P = 0,0013$ após o tratamento com sitagliptina. Pôde-se verificar, ainda uma redução da concentração de GGT no pós-tratamento em relação ao pré-tratamento com tendência à significância estatística ($P = 0,059$).

Tabela 18 - Comparação das variáveis bioquímicas em jejum pré e pós - tratamento com sitagliptina do subgrupo de 20 pacientes.

| Variável | Pré-Tratamento | Pós-tratamento | DIF (IC-95%) | P |
|--|----------------|----------------|-------------------------|---------|
| A1C VR: até 6% | 8,17 ± 1,90 | 6,66 ± 1,27 | 1,51 (0,91 a 2,11) | <0,0001 |
| Glicose VR: 70 a 99 mg/dL | 169,32 ± 53,72 | 136,42 ± 29,68 | 34,41 (15,20 a 50,59). | 0,001 |
| Insulina VR: 2,6 a 4,9µU/mL | 18,09 ± 11,90 | 20,57 ± 12,47 | -2,48 (-7,07a 2,11) | 0,273 |
| Glucagon VR: até 60 pg/mL | 62,40 ± 20,12 | 57,73 ± 17,92 | 4,70 (-1,26 a 10,59) | 0,12 |
| GLP-1 ativo ¹ V.R.: 5 a 10 pmol/L | 7,86 ± 3,78 | 14,16 ± 10,18 | -6,30 (-10,09 a -2,52). | 0,0025 |
| GIP total ² V.R.: 9 a 11 pmol/L | 9,49 ± 5,80 | 8,20 ± 3,60 | 1,29 (-0,80 a 3,38) | 0,212 |
| Peptídeo C VR: 0,9 a 4,0 ng/mL | 2,95 ± 1,31 | 2,96 ± 1,36 | 0,01 (-0,28 a 0,32) | 0,92 |

VR valor de referência laboratorial; DIF: Diferença entre as médias; IC-95%: intervalo de confiança de 95%. P: significância estatística pré menos pós-tratamento; A1C: hemoglobina glicada, GLP-1: peptídeo 1semelhante ao glucagon; GIP: Polipeptídeo insulínico Dependente de Glicose. ¹ Visboll et al, 2001; ² Os valores dos analitos foram expressos como média e desvio padrão.

Tabela 19 - Comparação das variáveis bioquímicas em jejum pré e pós - tratamento com sitagliptina do subgrupo de 20 pacientes.

| Variável | Pré-Tratamento | Pós-Tratamento | DIF (IC-95%) | P |
|---|-----------------------|-------------------------|-------------------------|--------|
| Triglicerídeos VR: < 150 mg/mL | 230,25 ± 194,63 | 178,95 ± 70,06 | 51,30 (-27,80 a 130,40) | 0,190 |
| Colesterol total VR: < 200 mg/dL | 209,40 ± 48,90 | 189,65 ± 28,19 | 19,75 (3,56 a 35,94) | 0,019 |
| Colesterol HDL VR: ♂ > 40 ♀ > 50 mg/dL | 40,15 ± 9,10 | 39,40 ± 10,14 | 0,75(- 1,77 a 3,27) | 0,540 |
| Colesterol LDL VR: < 130 mg/dL | 123,20 ± 36,81 | 114,46 ± 21,59 | 8,74 (-5,57 a 23,05) | 0,22 |
| Microalbuminúria† VR: 0 a 29mg/24h | 13,15 (5,62 a 40,25) | 11,75 (6,2 a 22,52) | | 0,81 |
| Creatinina VR: 0,7 a 1,2 mg/dL | 0,73 ± 0,18 | 0,72 ± 0,17 | 0,01 (-0,03 a 0,05) | 0,63 |
| PCR U † VR: <0,5 mg/dL | 0,285 (0,097 a 0,832) | 0,285 ± (0,115 a 0,757) | | 0,36 |
| GGT VR: ♂ 8 a 61 ♀ 5 a 36 U/L | 33,37 ± 21,81 | 27,06 ± 12,27 | 6,31 (-0,28 a 12,90) | 0,059 |
| AST VR: ♂ até 38 ♀ até 32 U/L | 20,46 ± 8,64 | 18,87 ± 10,09 | 1,59 (-0,65 a 3,84) | 0,154 |
| ALT (U/L) VR: ♂ até 41 ♀ até 31 U/L | 24,83 ± 13,78 | 20,85 ± 13,94 | 3,98 (0,62 a 7,32) | 0,022 |
| Óxido nítrico (NO₂⁻) em µM | 70,23 ± 37,07 | 34,47 ± 9,98 | 35,76 (16,19 a 55,34) | 0,0013 |

VR: valor de referência laboratorial; DIF: Diferença entre as médias; IC-95%: intervalo de confiança de 95%; P: significância estatística pré menos pós-tratamento; GGT: gama glutamil transferase; AST: transaminase glutâmico oxalacética; ALT: transaminase glutâmico pirúvica; ♂: masculino; ♀: feminino; †: valores expressos como mediana e (intervalo interquartil). Os valores dos demais analitos foram expressos como média e desvio padrão.

Após a coleta de sangue em jejum (2 amostras com intervalo de 15 minutos entre cada uma), foi realizado um teste de estímulo alimentar com a

administração ao voluntário de uma dieta de 566 Kcal. Foram então coletadas amostras de sangue nos tempos 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos, para a dosagem de glicose, insulina, glucagon e, para este subgrupo, foi dosado também GLP-1 ativo e GIP total em cada tempo, a fim de realizar a análise da área sob a curva destes analitos no período pré-determinado de 3 horas (180 minutos).

Quando analisamos os resultados das áreas sob as curvas, verificamos que glicose, glucagon e GIP tiveram uma redução significativa na concentração após o tratamento com sitagliptina ($P=0,0001$; $P=0,0021$ e $P=0,0013$, respectivamente). GLP-1 por sua vez apresentou um aumento significativo no pós-tratamento ($P=0,0030$) e a insulina apesar de ter um aumento na área sob a curva após o tratamento, não foi este um aumento estatisticamente significativo ($P=0,1045$), como se pode ver na Tabela 20, abaixo.

Tabela 20 - Comparação das áreas sob a curva de glicose, insulina, glucagon, GLP-1 ativo e GIP total pré e pós-tratamento com sitagliptina.

| Variável | Pré-Tratamento média±d.p | Pós-tratamento média±d.p | DIF (IC-95% | P |
|--------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------|
| Glicose (min.mg/dL) | 38.565 ± 12.316 | 29.037 ± 5.611 | 9528 (5310 a 13750) | 0,0001 |
| Insulina (min.µUI) | 10.200 ±7.111 | 10.910 ± 7.007 | -710 (-1597 a 163,2) | 0,1045 |
| Glucagon (min.pg/mL) | 17.730± 5.874 | 12.940 ± 2.988 | 4791 (1.563 a 6.033) | 0,0021 |
| AUC GLP-1 ativo min.pmol/L | 3.492 ± 3498 | 6.912 ± 3.672 | -3420(-5526 a - 1315) | 0,0030 |
| AUC GIP total min.pmol/L | 11.020 ± 4.707 | 7.480 ± 2.711 | 3540 (1566 a 5511) | 0,0013 |

d.p: desvio padrão; DIF: Diferença entre as médias; IC-95%: intervalo de confiança de 95%;P: significância estatística pré menos pós-tratamento; AUC: área sob a curva; GLP -1: peptídeo 1 semelhante ao glucagon; GIP: Polipeptídeo insulínico Dependente de Glicose.

Pode-se verificar que o pico máximo de aumento da concentração da GLP-1 ativo antes do tratamento é aos 45 minutos. No pós-tratamento o pico da concentração do GLP-1 ativo é aos 15 minutos, quando então começa a declinar e mantém um patamar levemente constante à partir dos 45 minutos (Figura 45).

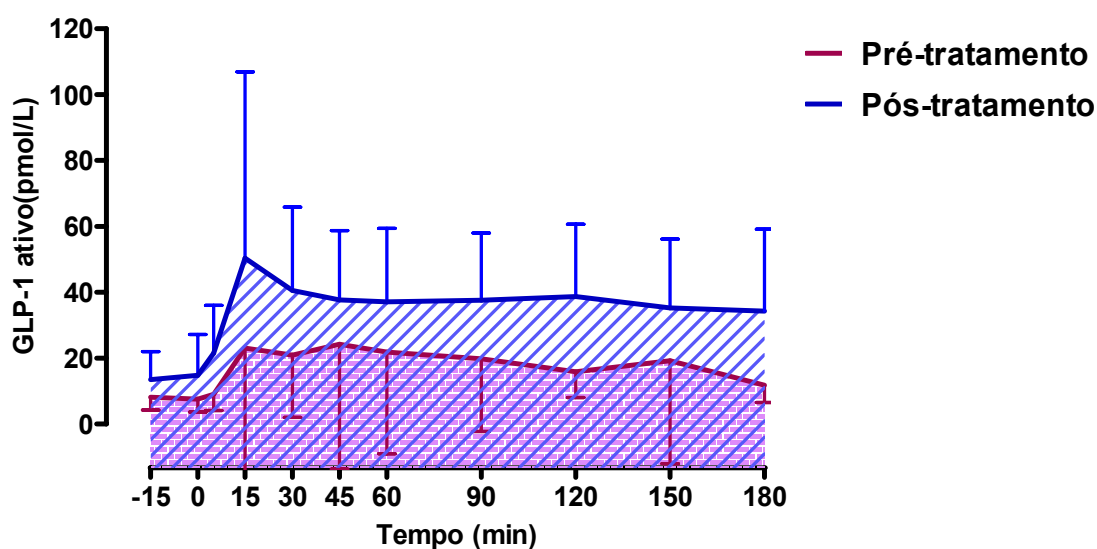


Figura 45 - Avaliação da concentração de Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon (GLP-1) ativo em jejum e após estímulo alimentar durante o período de 180 minutos dos 20 pacientes, antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão. pmol/L: picomol/litro; min: minuto.

A Figura 46 mostra a diferença estatisticamente significativa da medida da área sob a curva de Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon ativo no pós-tratamento em relação ao pré-tratamento ($P=0,003$).

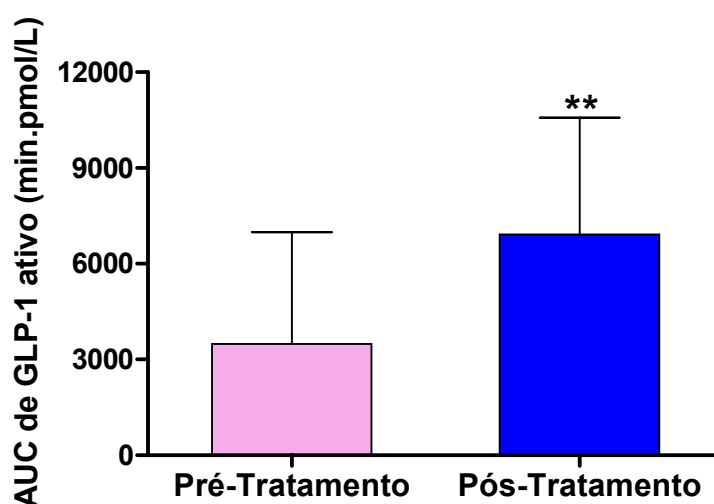


Figura 46 - Avaliação da área sob a curva do Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon ativo (AUC de GLP-1 ativo) após estímulo alimentar e durante o período de 180 minutos dos 20 pacientes, antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; $**P=0,003$ em relação ao pré-tratamento. min.pmol/L: minuto x picomol por litro.

Pode-se verificar que o pico máximo de aumento da concentração do GIP total antes do tratamento é aos 30 minutos à partir do qual sua concentração começa a declinar com um leve aumento aos 120 minutos. No pós-tratamento, o pico da concentração do GIP total é aos 15 minutos onde se mantém mais ou menos inalterado até o tempo de 45 minutos, quando então começa a declinar lentamente (Figura 47).

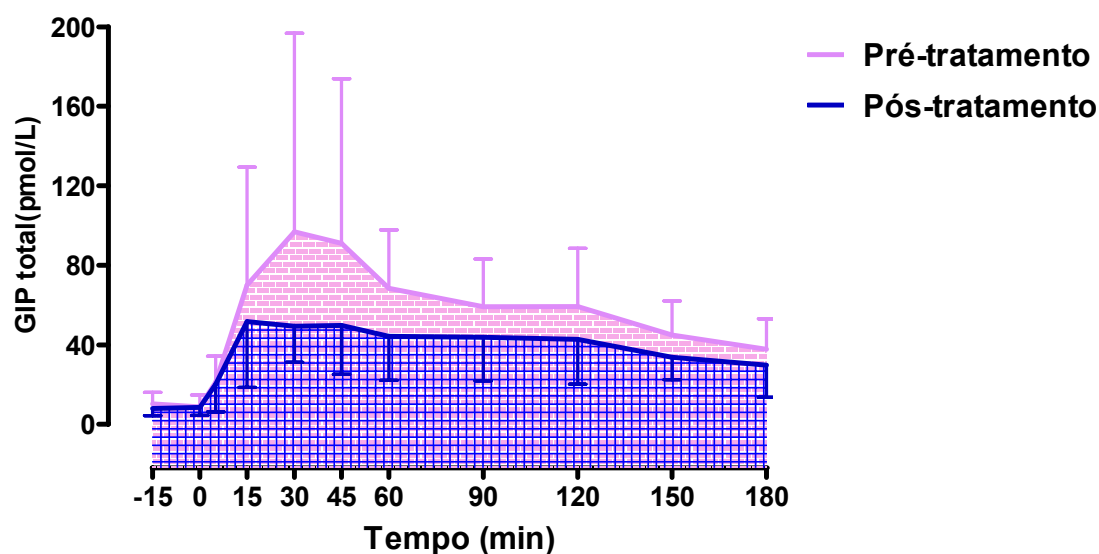


Figura 47 - Avaliação da concentração de Polipeptídeo insulíntrópico Dependente de Glicose (GIP) total em jejum e após estímulo alimentar durante o período de 180 minutos dos 20 pacientes antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; pmol/L: picomol/litro.

Na Figura 48 pode-se ver a diferença estatisticamente significativa da medida da área sob a curva do Polipeptídeo insulíntrópico Dependente de Glicose total no pós-tratamento em relação ao pré-tratamento ($P=0,0013$).

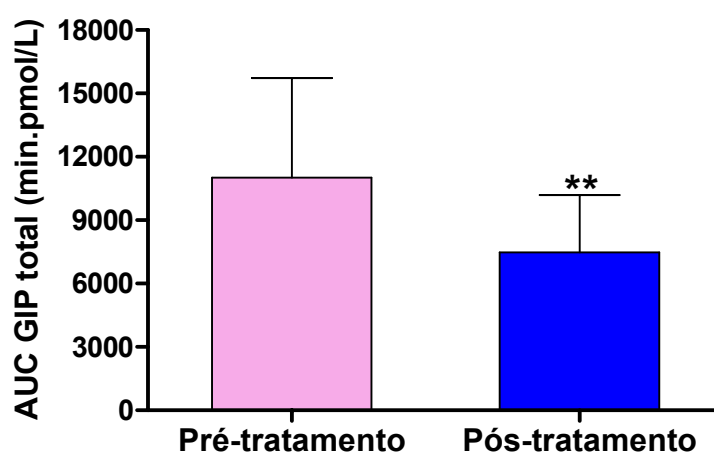


Figura 48 - Avaliação da área sob a curva (AUC) de Polipeptídeo insulínico Dependente de Glicose (GIP) total após estímulo alimentar e durante o período de 180 minutos antes e após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; $P=0,0013$ em relação ao pré-tratamento. min.pmol/L: minuto x picomol por litro.

5.4.3 Correlações entre resultados das análises bioquímicas e das incretinas do subgrupo de 20 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2.

Não se verificou nenhuma correlação estatisticamente significativa entre os resultados das análises bioquímicas que foram expressos como a área sob a curva antes e após o tratamento com sitagliptina (Tabela 21). Porém, dentre os analitos que foram dosados apenas em jejum, verificou-se que a variação da concentração de triglicérides em relação ao pré-tratamento apresentou correlação negativa ($P=0,03$) com a variação da área sob a curva de GLP-1 após o tratamento com sitagliptina (Tabela 22)

Tabela 21 - Correlações entre as variações de A1C, peptídeo C, das áreas sob as curvas de glicose, insulina, glucagon, GLP-1 ativo e GIP total no pré-tratamento menos pós-tratamento com sitagliptina do subgrupo de 20 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 recentemente diagnosticados.

| | Correlação | AUC GLP-1 ativo | AUC GIP total |
|--------------------------|------------|-----------------|---------------|
| A1C | r | 0,18 | 0,04 |
| | P | 0,45 | 0,87 |
| Peptídeo C | r | -0,09 | -0,07 |
| | P | 0,70 | 0,76 |
| Curva de Glicose | r | -0,04 | 0,003 |
| | P | 0,87 | 0,99 |
| Curva de insulina | r | 0,13 | 0,42 |
| | P | 0,58 | 0,06 |
| Curva de glucagon | r | -0,12 | 0,133 |
| | P | 0,59 | 0,40 |

r: coeficiente de correlação de Pearson; P: significância estatística; **A1C**: hemoglobina glicada; **AUC**: área sob a curva; **GLP-1**: peptídeo 1 semelhante ao glucagon; **GIP**: polipeptídeo insulínico dependente de glicose.

Tabela 22 - Correlações entre as variações de triglicerídeos, colesterol total, gama glutamyl transferase, transaminase glutâmico oxalacética, transaminase glutâmico pirúvica, óxido nítrico, microalbuminúria e áreas sob as curvas de GLP-1 ativo e GIP total no pré-tratamento menos pós-tratamento com sitagliptina do subgrupo de 20 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 recentemente diagnosticados.

| | Correlação | AUC GLP-1 ativo | AUC GIP total |
|-------------------------|----------------|-----------------|---------------|
| Triglicerídeos | r | -0,47 | -0,30 |
| | P | 0,03 | 0,19 |
| Colesterol total | r | -0,19 | 0,14 |
| | P | 0,42 | 0,55 |
| GGT | r ² | -0,11 | -0,17 |
| | P | 0,42 | 0,46 |
| AST | r | 0,05 | 0,20 |
| | P | 0,82 | 0,39 |
| ALT | r | -0,07 | 0,20 |
| | P | 0,77 | 0,40 |
| Óxido nítrico | r | -0,05 | 0,40 |
| | P | 0,84 | 0,09 |
| Microalbuminúria | r ² | -0,07 | -0,02 |
| | P | 0,77 | 0,92 |

r: coeficiente de correlação de Pearson; r²: coeficiente de Spearman; P: significância estatística; AUC: área sob a curva; GLP-1: peptídeo 1 semelhante ao glucagon; GIP: polipeptídeo insulínico dependente de glicose; GGT: gama glutamyl transferase; AST: transaminase glutâmico oxalacética; ALT: transaminase glutâmico pirúvica.

Na Figura 49 pode-se verificar que houve uma correlação negativa entre a área sob a curva do Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon (GLP-1) ativo e a concentração de triglicerídeos. Os valores utilizados para a confecção dos gráficos são as diferenças encontradas entre as áreas sob curva de GLP-1 ativo antes e após o tratamento com sitagliptina, e as diferenças nas concentrações de triglicerídeos, no início e no término do tratamento.

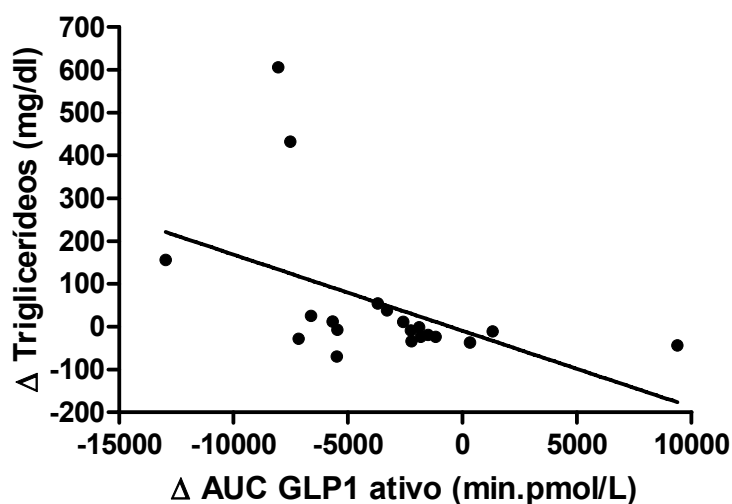


Figura 49 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da área sob a curva do Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon (Δ AUC GLP-1) ativo e da concentração de triglicerídeos pré menos pós-tratamento.

Observou-se uma correlação negativa ($r=-0,47$; $P=0,03$) entre as duas variáveis, ou seja, à medida que a variação dos valores da área sob a curva de GLP-1 ativo aumentava, a variação da concentração de triglicerídeos diminuía, demonstrando que um aumento da área sob a curva de GLP-1 (mostrado pelos valores negativos de Δ AUC GLP-1) no pós-tratamento em relação ao valor no pré-tratamento, está associado a uma diminuição da concentração de triglicerídeos (evidenciado pelos valores positivos de Δ triglicerídeos) ao final do tratamento com sitagliptina.

5.4.4 Correlações dos parâmetros antropométricos e da pressão arterial com os resultados das incretinas.

Não foram visualizadas correlações estatisticamente significantes entre as variáveis em apreço.

5.4.5 Avaliação dos exames de potencial evocado somato-sensitivos (PESS) do subgrupo de 20 pacientes

Os pacientes foram submetidos a testes eletroneurofisiológicos a fim de avaliar a comprometimento subclínico das vias neurais, uma vez que os mesmos

não apresentaram sintomas clínicos de neuropatia diabética. Após a estimulação elétrica do nervo mediano, para cada participante do estudo foram obtidos os três potenciais evocados clássicos N9, N13 e N20, de cada um dos quais se mediram as latências e as amplitudes. Aferiram-se também as diferenças de latência entre os seguintes picos: N13 – N9, N20 – N9 e N20 – N13, que correspondem aos tempos de condução central (TCC).

Não foram verificadas diferenças estatisticamente significante dos potenciais evocados em relação à altura quando os pacientes foram divididos em baixos e altos através da mediana (ponto de corte 153,5 cm) e avaliados antes e após o tratamento com sitagliptina: Latência N9 Direita (Lat N9D) pré: P=1,0; pós: P=0,187; Latência N9 Esquerda (Lat N9E) pré: P=0,070, pós: P=0,159; Latência N13 Direita (Lat N13 D) pré: P=0,384, pós: P=0,121; Latência N13 Esquerda (Lat N13 E) pré: P=0,159, pós: P=0,17; Latência N20 Direita (Lat N20D) pré: P=0,181, pós: P=0,06; Latência N20 Esquerda (Lat N20E) pré: P=0,717, pós: P=0,706.

Pôde-se verificar que antes do tratamento com sitagliptina já havia alterações nas conduções nervosas mesmo não havendo sintomatologia clínica. Na Tabela 23 na página 157, pode-se ver que vários potenciais evocados apresentaram diferenças estatisticamente significantes quando analisados após tratamento com sitagliptina. Verificou-se que a latência N9 do lado direito apresentou uma significância estatística de $P < 0,0001$ quando comparado o pré-tratamento: $10,10 \pm 1,07$ ms com o pós-tratamento: $9,81 \pm 0,88$ ms. As latências N13 do lado esquerdo $13,09 \pm 1,25$ ms e N20 do lado direito $19,34 \pm 1,57$ ms apresentaram uma diminuição significativa no pós-tratamento ($12,73 \pm 1,21$ ms; $P=0,036$ e $18,68 \pm 2,02$ ms $P=0,028$, respectivamente).

Houve a supressão de LatN9E em 1 paciente (este paciente teve todas as suas latências do lado esquerdo suprimidas antes e após-tratamento), de LatN13D em 2 pacientes, de LatN13E em 2 pacientes (que não são os mesmos com supressão do lado direito), de LatN20D em 2 pacientes e de Lat N20E em 5 pacientes (2 deles são os mesmos do lado direito), todos no pré-tratamento, sendo que, à exceção de 2 pacientes (1 de N9E e 1 de N20E), as latências suprimidas dos outros pacientes foram recuperadas ao se fazer a análise após o tratamento.

Visualizou-se aumento de amplitude em alguns potenciais embora sem significância estatística: AmpN9E (pré-tratamento: $2,87 \pm 1,29 \mu\text{v}$ e pós-tratamento: $3,06 \pm 2,11 \mu\text{v}$) e AmpN20E (pré-tratamento: $1,46 \pm 1,33 \mu\text{v}$ e pós-tratamento: $1,56 \pm 1,80 \mu\text{v}$), ($P=0,70$ e $0,75$ respectivamente); apenas uma amplitude apresentou diminuição significativa após o tratamento, a Amp N9D (pré: $2,65 \pm 1,19 \mu\text{v}$, pós: $1,89 \pm 1,38 \mu\text{v}$; $P=0,009$), Tabela 23, página 157.

Quanto aos tempo de condução, verificamos uma diminuição significativa no tempo de condução N13-N9 do lado esquerdo de $3,30 \pm 0,45$ ms para $2,93 \pm 0,53$ ms no pós-estudo, $P=0,045$ e no tempo de condução N20-N13 do lado direito de $5,96 \pm 0,89$ ms para $5,31 \pm 1,22$ ms; $P= 0,044$, como se pode ver na Tabela 24.

Tabela 23 - Comparação das latências e das amplitudes dos potenciais evocados somato-sensitivos (PESS) pré e pós-tratamento com sitagliptina.

| Variável | V.R do laboratório | Pré-Tratamento média±d.p | Pós-tratamento média±d.p | DIF (IC-95%) | P |
|------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|----------|
| Latência N9 Direito (D) (ms) | 9,77 ± 0,78 | 10,105 ± 1,07 | 9,81 ± 0,88 | 0,30 (0,17 a 0,42) | < 0,0001 |
| Latência N9 Esquerdo (E) ms | 9,77 ± 0,78 | 9,84 ± 1,05 | 9,82 ± 1,03 | 0,02 (-0,17 a 0,23) | 0,774 |
| Latência N13 Direito (ms) | 12,73 ± 1,01 | 13,32 ± 1,40 | 13,20 ± 1,40 | 0,12 (-0,18 a 0,40) | 0,455 |
| Latência N13 Esquerdo (ms) | 12,73 ± 1,01 | 13,09 ± 1,25 | 12,73 ± 1,21 | 0,36 (0,027 a 0,68) | 0,036 |
| Latência N20 Direito (ms) | 18,99 ± 1,93 | 19,34 ± 1,57 | 18,68 ± 2,02 | 0,66 (0,080 a 1,24) | 0,028 |
| Latência N20 Esquerdo (ms) | 18,99 ± 1,93 | 19,58 ± 1,49 | 18,86 ± 1,51 | 0,72 (-0,32 a 1,76) | 0,160 |
| Amplitude N9 Direito (µv) | 4,28 ± 2,07 | 2,65 ± 1,19 | 1,89 ± 1,38 | 0,76 (0,21 a 1,30) | 0,0093 |
| Amplitude N9 Esquerdo (µv) | 4,28 ± 2,07 | 2,87 ± 1,29 | 3,06 ± 2,11 | -0,19 (-1,25 a 0,87) | 0,700 |
| Amplitude N13 Direito (µv) | 1,85 ± 0,91 | 3,62 ± 2,10 | 2,94 ± 2,33 | 0,67(-0,66 a 2,01) | 0,300 |
| Amplitude N13 Esquerdo (µv) | 1,85 ± 0,91 | 3,79 ± 2,37 | 2,68 ± 2,11 | 1,11 (-0,080 a 2,30) | 0,065 |
| Amplitude N20 Direito (µv) | 1,60 ± 1,35 | 1,77 ± 3,14 | 0,95 ± 0,72 | 0,82 (-0,84 a 2,47) | 0,310 |
| Amplitude N20 Esquerdo (µv) | 1,60 ± 1,35 | 1,46 ± 1,33 | 1,56 ± 1,80 | -0,10 (-0,78 a 0,58) | 0,754 |

d.p: desvio padrão; **DIF**: Diferença entre as médias; **IC-95%**: intervalo de confiança de 95%; **ms**: milissegundo; **µv**: microvolts, **D**: direito; **E**: esquerdo; **P**: significância estatística entre o pré e o pós-tratamento.

Tabela 24 - Comparação dos tempos de condução central dos potenciais evocados somato-sensitivos (PESS) pré e pós-tratamento com sitagliptina.

| Variável | V.R do laboratório | Pré-Tratamento média±d.p | Pós-tratamento média±d.p | DIF (IC-95%) | P |
|--------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|-------|
| Tempo de Condução N13-N9D (ms) | 2,96 ± 0,50 | 3,23 ± 0,58 | 3,44 ± 0,60 | -0,21 (-0,54 a 0,13) | 0,214 |
| Tempo de Condução N13-N9E (ms) | 2,96 ± 0,50 | 3,33 ± 0,45 | 2,93 ± 0,53 | 0,40 (0,008 a 0,71) | 0,045 |
| Tempo de Condução N20-N9D(ms) | 9,21 ± 1,64 | 9,22 ± 0,78 | 8,86 ± 1,40 | 0,36 (-0,20 a 0,93) | 0,191 |
| Tempo de Condução N20-N9E(ms) | 9,21 ± 1,64 | 9,66 ± 1,34 | 8,95 ± 1,17 | 0,71 (-0,40 a 1,83) | 0,190 |
| Tempo de Condução N20-N13D(ms) | 6,26 ± 1,62 | 5,96 ± 0,89 | 5,31 ± 1,22 | 0,65 (0,021 a 1,28) | 0,044 |
| Tempo de Condução N20-N13E(ms) | 6,26 ± 1,62 | 6,33 ± 1,46 | 6,04 ± 0,95 | 0,29 (-0,70 a 1,28) | 0,530 |

d.p: desvio padrão; DIF: Diferença entre as médias; IC-95%: intervalo de confiança de 95%; P; significância estatística pré menos pós-tratamento; ms: milissegundo.

Na Figura 50 pode-se perceber a diminuição estatisticamente significativa da medida da latência N9 do lado direito do corpo ao analisar-se o pós-tratamento em relação ao pré-tratamento com sitagliptina ($P < 0,0001$).

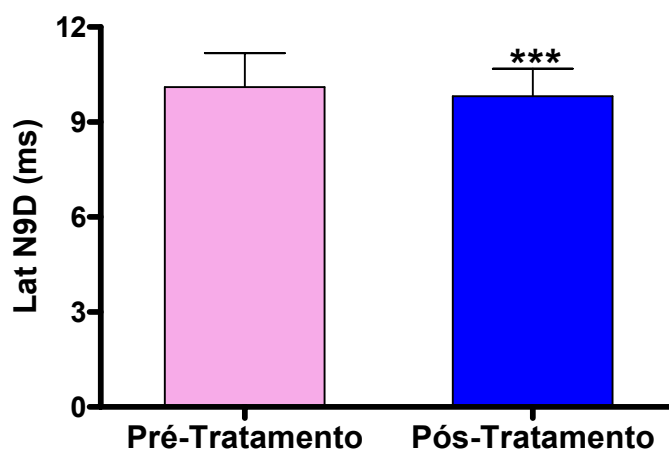


Figura 50 - Avaliação da medida da Latência N9 do lado direito (lat N9D) após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; $P < 0,0001$ em relação ao pré-tratamento; ms: milissegundos.

Na Figura 51 pode-se visualizar a diminuição estatisticamente significativa da medida da latência N13 do lado esquerdo do corpo após o protocolo de tratamento com sitagliptina ($P = 0,036$).

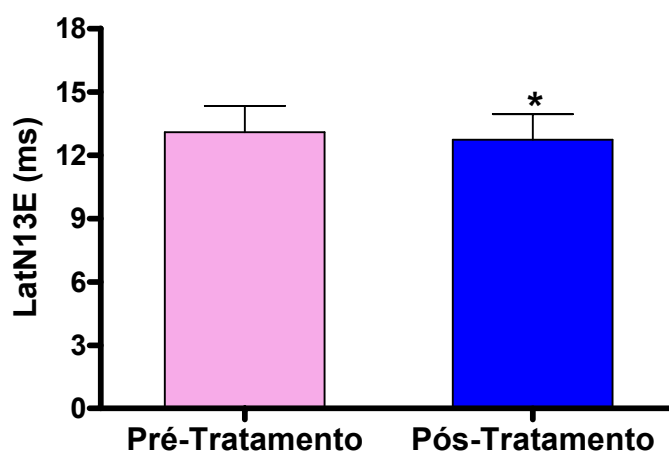


Figura 51 - Avaliação da medida da Latência N13 do lado esquerdo (lat N13E) após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; $P = 0,036$ em relação ao pré-tratamento; ms: milissegundos.

Na Figura 52 pode-se ver a diminuição estatisticamente significativa da medida da latência N20 do lado direito do corpo ao analisar-se o pós-tratamento em relação ao pré-tratamento com sitagliptina ($P = 0,028$).

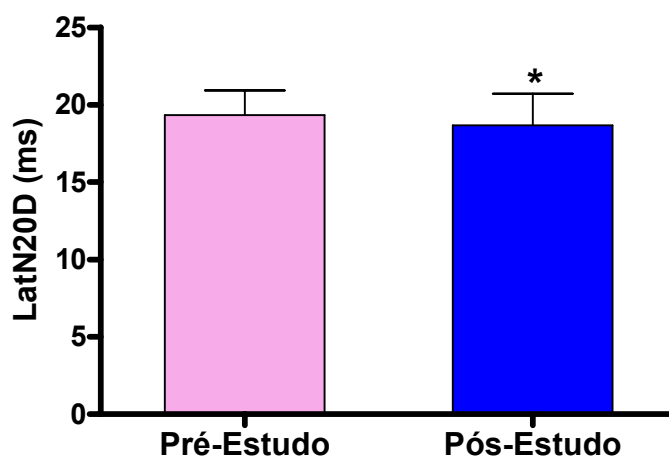


Figura 52 - Avaliação da medida da Latência N20 do lado direito (lat N20D) após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; $P=0,028$ em relação ao pré-tratamento; ms: milissegundo.

Na Figura 53 pode-se visualizar a diminuição estatisticamente significativa da medida do tempo de condução central (TCC) N13-N9 do lado esquerdo do corpo após o protocolo de tratamento ($P=0,045$).

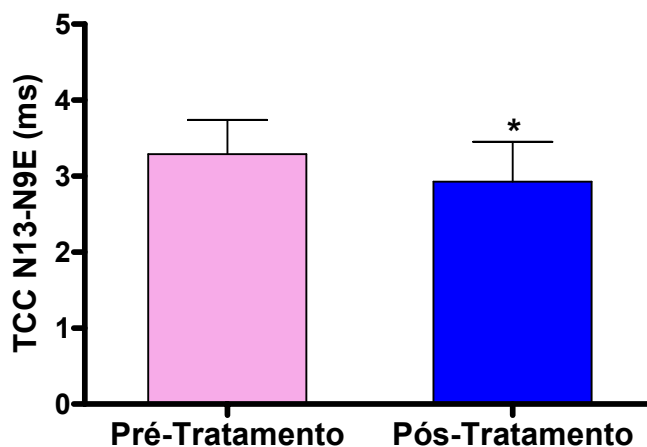


Figura 53 - Avaliação da medida do tempo de condução central (TCC) N13-N9 do lado esquerdo após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; $P=0,045$ em relação ao pré-tratamento; ms: milissegundo.

Pode-se verificar na Figura 54 uma diminuição estatisticamente significativa da medida do tempo de condução central (TCC) N20-N13 do lado direito do corpo ao analisar-se o pós-tratamento em relação ao pré-tratamento com sitagliptina ($P=0,044$).

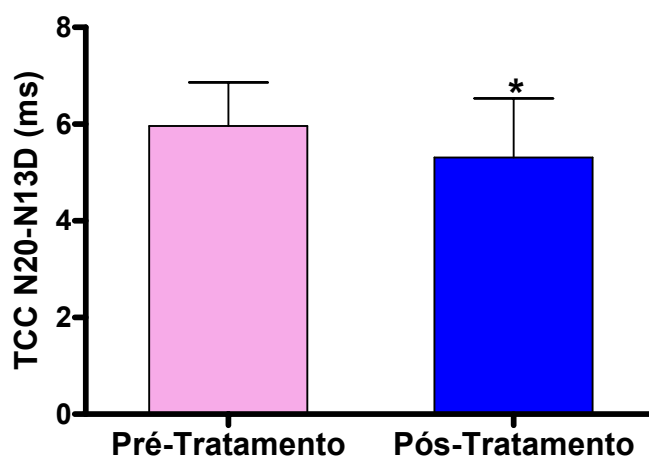


Figura 54 - Avaliação da medida do tempo de condução central (TCC) N20-N13 do lado direito após os 3 meses de tratamento com sitagliptina. Dados expressos como média e desvio padrão; $P=0,044$ em relação ao pré-tratamento; ms: milissegundo.

5.4.6 Correlações dos exames de potencial evocado somato-sensitivos (PESS) do subgrupo de 20 pacientes com parâmetros bioquímicos

Pôde-se observar correlação significativa das variações de algumas medidas dos PESS e a variação de alguns parâmetros bioquímicos após tratamento com sitagliptina do subgrupo de 20 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 recentemente diagnosticado.

Na Tabela 25 pode-se ver que hemoglobina glicada (A1C) apresentou correlação positiva com tendência à significância com a LN13D ($P=0,07$). A glicose em jejum apresentou correlação positiva com a latência N13 D ($P=0,04$) e uma correlação positiva com a latência N20 E, com tendência à significância ($P=0,06$). Glucagon em jejum apresentou correlação positiva com a latência N13 E ($P=0,028$). O analito peptídeo C dosado em jejum apresentou correlação negativa com a latência N9D ($P=0,011$) e correlação positiva com LN20E ($P=0,030$) e ainda uma correlação positiva com tendência à significância com LN13D ($P=0,060$). A insulina de jejum apresentou correlação positiva com a latência N20 do lado esquerdo ($P=0,006$) e uma correlação negativa com tendência à significância com LN9E ($P=0,070$).

Tabela 25 - Correlação das variações das latências dos potenciais evocados somato-sensitivos com a variação de alguns parâmetros bioquímicos dosados em jejum antes e após tratamento com sitagliptina do subgrupo de 20 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 recentemente diagnosticados.

| | Corre lação | LN9 D | LN9 E | LN13 D | LN13 E | LN20 D | LN20 E |
|--------------------------|----------------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| A1C | r | -0,06 | 0,36 | 0,43 | 0,08 | -0,15 | 0,21 |
| | P | 0,81 | 0,142 | 0,07 | 0,74 | 0,54 | 0,47 |
| Glicose em jejum | r | 0,13 | 0,25 | 0,48 | 0,23 | 0,23 | 0,53 |
| | P | 0,59 | 0,31 | 0,04 | 0,37 | 0,36 | 0,06 |
| Insulina em jejum | r | -0,07 | -0,44 | 0,04 | 0,16 | 0,17 | 0,72 |
| | P | 0,78 | 0,07 | 0,86 | 0,52 | 0,50 | 0,01 |
| Glucagon em jejum | r | 0,17 | 0,134 | -0,02 | 0,53 | 0,17 | -0,10 |
| | P | 0,49 | 0,60 | 0,93 | 0,03 | 0,50 | 0,74 |
| Peptídeo C | r | -0,55 | -0,06 | 0,44 | 0,09 | -0,09 | 0,61 |
| | P | 0,01 | 0,80 | 0,06 | 0,74 | 0,71 | 0,03 |
| Triglicerídeos | r | 0,02 | -0,13 | 0,03 | -0,03 | 0,35 | 0,17 |
| | P | 0,92 | 0,60 | 0,90 | 0,90 | 0,15 | 0,53 |
| Colesterol Total | r | 0,07 | 0,13 | 0,11 | -0,03 | 0,06 | 0,04 |
| | P | 0,77 | 0,61 | 0,70 | 0,89 | 0,82 | 0,88 |
| AST | r | 0,18 | 0,10 | 0,32 | -0,02 | -0,27 | 0,31 |
| | P | 0,44 | 0,68 | 0,20 | 0,94 | 0,27 | 0,27 |
| ALT | r | 0,23 | 0,04 | 0,19 | -0,01 | -0,21 | 0,23 |
| | P | 0,32 | 0,89 | 0,45 | 0,96 | 0,41 | 0,41 |

LN9D: latência N9 direito; **LN9E:** latência N9 esquerdo; **LN13D:** latência N13 direito; **LN13E:** latência N13 esquerdo; **LN20D:** latência N20 direito; **LN20E:** latência N20 esquerdo; **A1C:** hemoglobina glicada; **AST:** transaminase glutâmico oxalacética; **ALT:** transaminase glutâmico pirúvica; **r:** coeficiente de correlação de Pearson; **P:** significância estatística entre o pré e o pós-tratamento.

Na Figura 55 verifica-se a correlação existente entre a concentração de glicose em jejum e a latência N13 evocada do lado direito. Os valores utilizados para a confecção dos gráficos são as diferenças encontradas entre as concentrações de glicose em jejum antes e após o tratamento com sitagliptina e as diferenças nas medidas das latências N13D no início e no término do tratamento.

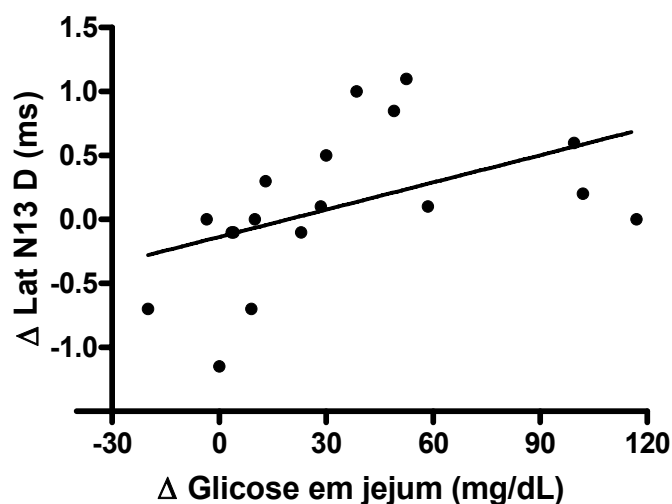


Figura 55 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da diferença da concentração de glicose em jejum e da diferença da medida da latência N13D (Δ LatN13D) pré menos pós-tratamento.

Observou-se uma correlação positiva ($r=0,47$; $P=0,04$) entre as duas variáveis, ou seja, à medida que a variação da concentração de glicose em jejum aumentava, a variação da latência N13D também aumentava, o que demonstra que diminuição da concentração de glicose em jejum no pós-tratamento em relação ao valor no pré-tratamento, está associada a uma diminuição da latência LN13D ao final do tratamento com sitagliptina.

Na Figura 56 pode-se verificar a correlação existente entre a concentração de glucagon em jejum e a latência N13 evocada do lado esquerdo. Para a construção dos gráficos foram utilizadas as diferenças encontradas entre as concentrações de glucagon em jejum antes e após o tratamento com sitagliptina e as diferenças nas medidas das latências N13E no início e no término do tratamento.

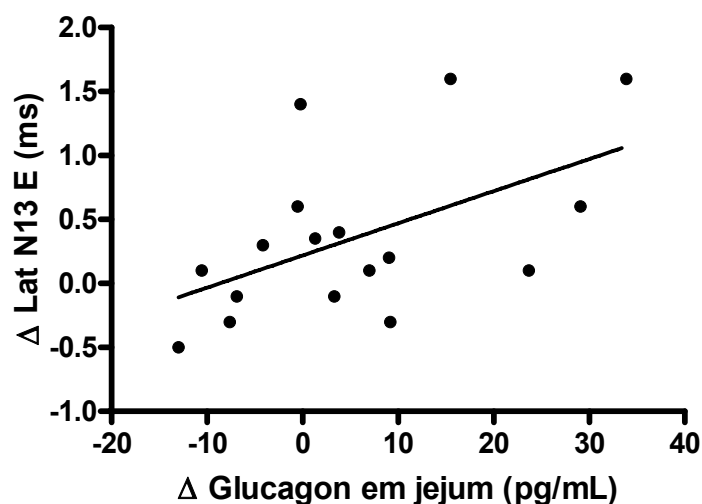


Figura 56 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da diferença da concentração de glucagon em jejum e da diferença da medida da latência N13E (Δ LatN13E) pré menos pós-tratamento

Observou-se uma correlação positiva ($r=0,53$; $P=0,03$) entre as duas variáveis, ou seja, à medida que a variação da concentração de glucagon em jejum aumentava, a variação da latência N13E também aumentava. Tal fato mostra que uma diminuição da concentração de glucagon em jejum no pós-tratamento em relação ao valor no pré-tratamento, está associada a uma diminuição da latência N13E ao término do tratamento com sitagliptina.

Na Figura 57 visualiza-se a correlação existente entre a concentração de peptídeo C em jejum e a latência N9 evocada do lado direito. Os valores utilizados para a confecção dos gráficos são as diferenças encontradas entre as concentrações de peptídeo C em jejum antes e após o tratamento com sitagliptina e as diferenças nas medidas das latências N9D no início e no término do tratamento.

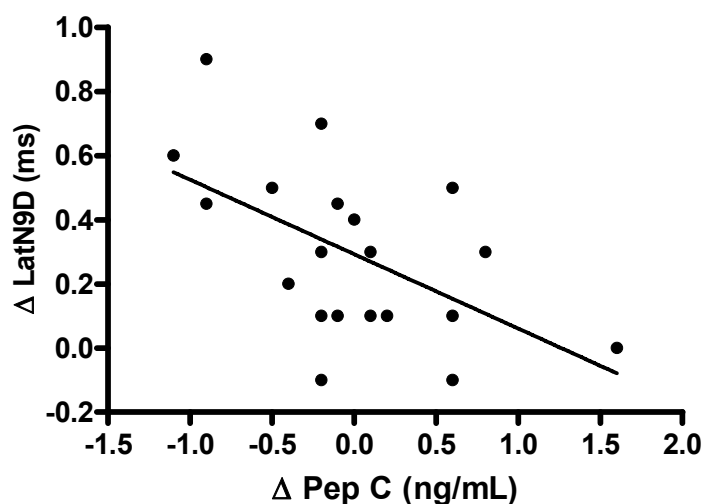


Figura 57 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da concentração de peptídeo C em jejum e a variação da medida da latência N9D (Δ LatN9D) no pré menos pós-tratamento.

Observou-se uma correlação negativa ($r=-0,55$; $P=0,01$) entre as duas variáveis, ou seja, à medida que a variação da concentração de peptídeo C em jejum aumentava, a variação da latência N9D diminuía. Tal fato mostra que um aumento do peptídeo C em jejum (mostrado pelos valores negativos de Δ peptídeo C) no pós-tratamento em relação ao valor no pré-tratamento, está associado a uma diminuição da latência N9D (evidenciado pelos valores positivos de Δ LN9D) ao final do tratamento com sitagliptina.

Na Tabela 26 pode-se verificar que a área sob a curva de GLP-1 ativo apresentou correlação negativa com a latência N20E ($P=0,02$). A área sob a curva de glicose mostrou uma correlação positiva com tendência à significância com a latência N13D ($P= 0,06$) e N20E ($P= 0,07$).

Tabela 26 - Correlação das variações das latências dos potenciais evocados somato-sensitivos com a variação da medida da área sob a curva de GLP-1 ativo, GIP total, insulina, glucagon e glicose antes e após tratamento com sitagliptina do subgrupo de 20 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 recentemente diagnosticados.

| Variável | Correlação | LN9 D | LN9 E | LN13 D | LN13 E | LN20 D | LN20 E |
|-----------------|------------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| AUC GLP-1 ativo | R | 0,24 | 0,19 | 0,20 | 0,14 | -0,31 | -0,62 |
| | P | 0,30 | 0,45 | 0,43 | 0,56 | 0,22 | 0,02 |
| AUC GIP total | R | -0,04 | 0,06 | -0,28 | 0,12 | -0,20 | -0,24 |
| | P | 0,88 | 0,81 | 0,25 | 0,62 | 0,42 | 0,39 |
| AUC Insulina | R | 0,08 | 0,27 | 0,30 | 0,27 | 0,04 | 0,05 |
| | P | 0,73 | 0,27 | 0,23 | 0,25 | 0,88 | 0,85 |
| AUC Glucagon | R | -0,07 | -0,06 | -0,03 | 0,37 | 0,34 | -0,05 |
| | P | 0,77 | 0,82 | 0,91 | 0,14 | 0,17 | 0,86 |
| AUC Glicose | R | 0,002 | 0,33 | 0,46 | 0,26 | -0,11 | 0,50 |
| | P | 0,99 | 0,19 | 0,06 | 0,28 | 0,67 | 0,07 |

AUC: área sob a curva; **GLP-1:** peptídeo-1 semelhante ao glucagon; **GIP:** polipeptídeo insulínico dependente de glicose; **LN9D:** latência N9 direito; **LN9E:** latência N9 esquerdo; **LN13D:** latência N13 direito; **LN13E:** latência N13 esquerdo; **LN20D:** latência N20 direito; **LN20E:** latência N20 esquerdo. **r:** coeficiente de correlação de Pearson; **P:** significância estatística.

Pode-se ver na Figura 58 que há uma correlação negativa entre a área sob a curva do Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon ativo (GLP-1) e a latência N20 evocada do lado esquerdo. Os valores utilizados para a confecção dos gráficos são as diferenças encontradas entre as áreas sob curva de GLP-1 antes e após o tratamento com sitagliptina e as diferenças nas medidas das latências N20E no início e no término do tratamento.

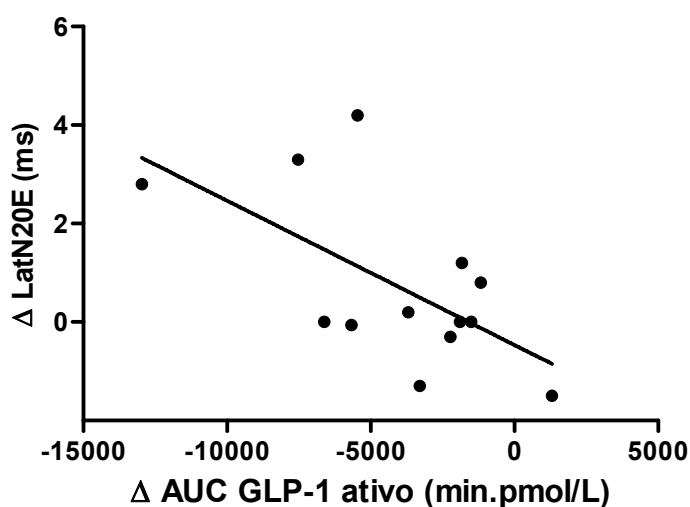


Figura 58 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da da área sob a curva de Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon (Δ AUC GLP-1) ativo e da medida da latência N20E (Δ LatN20E) pré menos pós-tratamento.

Observou-se uma moderada correlação negativa ($r=-0,62$; $P=0,02$) entre as duas variáveis, ou seja, à medida que a variação da área sob a curva de GLP-1 aumentava a variação de LN20E diminuía. Tal fato mostra que um aumento da área sob a curva de GLP-1 (mostrado pelos valores negativos de Δ AUC GLP-1) no pós-tratamento em relação ao valor no pré-tratamento, está associado a uma diminuição da latência LN20E (evidenciado pelos valores positivos de Δ LN20E) ao final do tratamento com sitagliptina.

Não se observou nenhuma correlação significativa nas análises de correlação das amplitudes dos PESS com parâmetros bioquímicos.

Na análises dos tempos de condução central (TCC) pôde-se observar correlação significativa das variações de alguns TCCs com a variação de alguns parâmetros bioquímicos após tratamento.

O Peptídeo C apresentou correlação positiva com o TCC N13-N9D ($P=0,005$) e com o TCC N20-N9 do lado esquerdo ($P=0,04$). A insulina de jejum apresentou correlação positiva com o TCC N20-N9 ($P=0,003$) e o TCC N20-N13 ambos do lado esquerdo ($P=0,006$). A glicose de jejum apresentou correlação positiva com TCC N20-N13E com tendência à significância ($P=0,07$), como se pode ver na Tabela 27.

Tabela 27 - Correlação das variações dos tempos de condução central (TCC) dos potenciais evocados somato-sensitivos com a variação de alguns parâmetros bioquímicos dosados em jejum antes e após tratamento com sitagliptina do subgrupo de 20 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 recentemente diagnosticados.

| Variável | Correlação | TCC N13-N9 D | TCC N13-N9 E | TCC N20-N9 D | TCC N20-N9 E | TCC N20-13 D | TCC N20-13 E |
|---------------------|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Hemoglobina glicada | r | 0,41 | -0,12 | -0,13 | 0,12 | -0,38 | 0,257 |
| | P | 0,09 | 0,64 | 0,64 | 0,69 | 0,132 | 0,40 |
| Glicose em jejum | r | 0,37 | 0,09 | 0,201 | 0,45 | -0,03 | 0,51 |
| | P | 0,13 | 0,72 | 0,42 | 0,126 | 0,90 | 0,07 |
| Insulina em jejum | r | 0,066 | 0,32 | 0,19 | 0,75 | 0,16 | 0,72 |
| | P | 0,79 | 0,22 | 0,45 | 0,003 | 0,54 | 0,006 |
| Glucagon em jejum | r | -0,06 | 0,41 | 0,14 | -0,10 | 0,16 | -0,25 |
| | P | 0,80 | 0,10 | 0,57 | 0,74 | 0,54 | 0,42 |
| Peptídeo C | r | 0,63 | 0,08 | 0,01 | 0,57 | -0,30 | 0,49 |
| | P | 0,005 | 0,75 | 0,95 | 0,04 | 0,233 | 0,10 |
| Triglicerídeo | r | 0,03 | 0,03 | 0,33 | 0,50 | 0,29 | 0,40 |
| | P | 0,92 | 0,90 | 0,21 | 0,08 | 0,257 | 0,17 |
| Colesterol Total | r | 0,06 | -0,06 | 0,029 | -0,11 | -0,023 | -0,13 |
| | P | 0,80 | 0,80 | 0,91 | 0,72 | 0,92 | 0,66 |
| AST | r | 0,14 | 0,08 | -0,24 | 0,42 | -0,32 | 0,36 |
| | P | 0,56 | 0,75 | 0,36 | 0,15 | 0,21 | 0,22 |
| ALT | r | 0,04 | 0,24 | -0,20 | 0,33 | 0,22 | 0,33 |
| | P | 0,87 | 0,34 | 0,46 | 0,26 | 0,38 | 0,26 |

TCC N13-N9 D e **TCC N13-N9 E**: Tempos de condução central N13-N9 direito e esquerdo; **TCC N20-N9 D** e **TCC N20-N9 E**: Tempos de condução central N20-N9 direito e esquerdo; **TCC N20-N13 D** e **TCC N20-N13 E**: Tempos de condução central N20-N13 direito e esquerdo; **AST**: transaminase glutâmico oxalacética; **ALT**: transaminase glutâmico pirúvica; **r**: coeficiente de correlação de Pearson; **P**: significância estatística.

A área sob a curva de GLP-1 ativo apresentou correlação negativa com o tempo de condução central N20-N9E (P=0,04) e com o tempo de condução central N20-N13E (P=0,03), Tabela 28.

Tabela 28 - Correlação das variações dos tempos de condução central (TCC) dos potenciais evocados somato-sensitivos com a variação da medida da área sob a curva de GLP-1 ativo, GIP total, insulina glucagon e glicose antes e após tratamento com sitagliptina do subgrupo de 20 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 recentemente diagnosticados.

| Variável | Correlação | TCC N13-N9 D | TCC N13-N9 E | TCC N20-N9 D | TCC N20-N9 E | TCC N20-13 D | TCC N20-13 E |
|------------------------|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| AUC GLP-1 ativo | r | 0,07 | 0,24 | -0,33 | -0,57 | -0,27 | -0,60 |
| | P | 0,77 | 0,36 | 0,21 | 0,04 | 0,29 | 0,03 |
| AUC GIP total | r | -0,25 | -0,01 | 0,27 | -0,33 | -0,07 | -0,40 |
| | P | 0,33 | 0,97 | 0,31 | 0,26 | 0,79 | 0,17 |
| AUC Insulina | r | 0,05 | 0,30 | -0,12 | 0,09 | 0,18 | -0,0001 |
| | P | 0,83 | 0,24 | 0,66 | 0,77 | 0,47 | 1,00 |
| AUC Glucagon | r | 0,02 | 0,34 | 0,36 | -0,05 | 0,31 | -0,21 |
| | P | 0,93 | 0,18 | 0,14 | 0,86 | 0,22 | 0,50 |
| AUC Glicose | r | 0,42 | 0,01 | 0,11 | 0,42 | -0,14 | 0,49 |
| | P | 0,08 | 0,60 | 0,69 | 0,15 | 0,59 | 0,09 |

AUC: área sob a curva; **GLP-1** peptídeo 1 semelhante ao glucagon; **GIP:** polipeptídeo insulínico dependente de glicose; **TCC N13-N9 D** e **TCC N13-N9 E:** Tempos de condução central N13-N9 direito e esquerdo; **TCC N20-N9 D** e **TCC N20-N9 E:** Tempos de condução central N20-N9 direito e esquerdo; **TCC N20-N13 D** e **TCC N20-N13 E:** Tempos de condução central N20-N13 direito e esquerdo; **r:** coeficiente de correlação de Pearson; **P:** significância estatística.

Na Figura 59 e na Figura 60 abaixo, pode-se verificar que houve uma correlação entre a área sob a curva do Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon (GLP-1) ativo e o tempo de condução central (TCC) N20-N9 do lado esquerdo e o tempo de condução central N20-N13 também do lado esquerdo. Os valores utilizados para a confecção dos gráficos são as diferenças encontradas entre as áreas sob curva de GLP-1 antes e após o tratamento com sitagliptina e as diferenças nas medidas dos tempos de condução central N20-N9E (figura 59) e dos tempos de condução central N20-N13E (figura 60), no início e no término do tratamento.

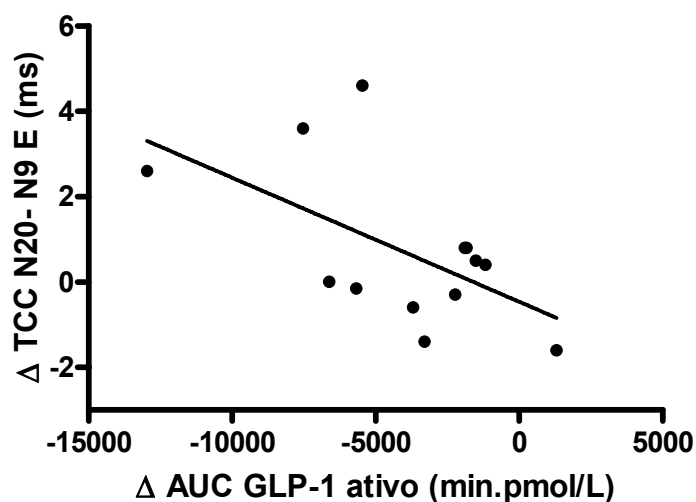


Figura 59 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da área sob a curva do Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon (Δ AUC GLP-1) ativo e da medida do tempo de condução central N20-N9E (Δ TCC N20-N9E) pré menos pós-tratamento.

Observou-se uma correlação negativa ($r = -0,57$; $P = 0,040$) entre as duas variáveis, ou seja, à medida que a variação dos valores da área sob a curva de GLP-1 ativo aumentava, a variação do tempo de condução central N20-N9E diminuía. Isto demonstra que um aumento da área sob a curva de GLP-1 (mostrado pelos valores negativos de Δ AUC GLP-1) no pós-tratamento em relação ao valor no pré-tratamento, está associado a uma diminuição do tempo de condução central N20-N9E (evidenciado pelos valores positivos de Δ TCC N20-N9E) ao final do tratamento com sitagliptina.

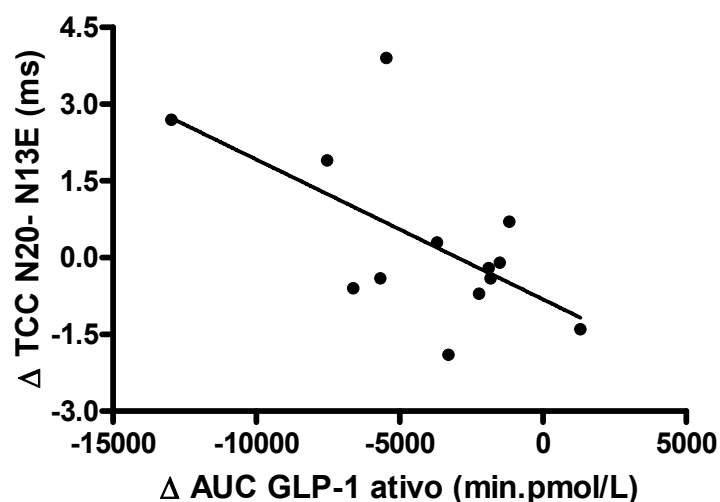


Figura 60 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da área sob a curva do Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon (Δ AUC GLP-1) ativo e da medida do tempo de condução central N20-N13E (Δ TCC N20-N13E) pré menos pós-tratamento.

Verificou-se uma correlação negativa ($r=-0,60$; $P=0,03$) entre as duas variáveis, ou seja, à medida que a variação da área sob a curva de GLP-1 ativo aumentava, a variação do tempo de condução central N20-N13E diminuía. Tal fato denota que um aumento da área sob a curva de GLP-1 como mostrado pelos valores negativos de Δ AUC GLP-1 no pós-tratamento em relação ao valor no pré-tratamento, está associado a uma diminuição do tempo de condução central N20-N13E como pode se ver nos valores positivos de Δ TCC N20-N9E ao final do tratamento com sitagliptina.

5.4.7 Avaliação dos exames de potencial evocado visuais (PEV) do subgrupo de 20 pacientes

Foram analisadas as latências e as amplitudes das ondas N75, P100 e N120 de cada um dos olhos.

Pôde-se verificar que houve alterações nas latências no início do estudo quando comparado aos valores de referência do laboratório onde foram realizados os exames. Ao fazermos a análise comparando os exames realizados no pré-tratamento com os exames realizados no pós-tratamento verificamos que, apesar de haver uma diminuição das latências no final do estudo, esta diferença não foi estatisticamente significativa: LatN75 do olho direito (pré-tratamento= $79,63 \pm 11,48$

ms, pós-tratamento= $79,58 \pm 10,80$ ms), LatN75 do olho esquerdo (pré-tratamento= $79,50 \pm 11,70$ ms, pós-tratamento= $79,00 \pm 11,66$ ms), LatP100 do olho direito (pré-tratamento= $105,10 \pm 11,25$ ms, pós-tratamento= $104,31 \pm 9,97$ ms), LatP100 do olho esquerdo (pré-tratamento= $103,30 \pm 8,32$ ms, pós-tratamento= $103,15 \pm 9,85$ ms), LatN120 do olho direito (pré-tratamento= $141,05 \pm 12,30$ ms, pós-tratamento= $137,63 \pm 12,20$ ms), LatN120 do olho esquerdo (pré-tratamento= $138,65 \pm 11,1$ ms, pós-tratamento= $137,05 \pm 13,10$ ms), Tabela 29 na página 173.

As diferenças de latência interoculares pré menos pós-tratamento não apresentaram uma distribuição normal por isso foram representadas na tabela como a mediana dos valores. Porém, a análise das médias nos mostra que houve uma diminuição após o tratamento e que o desvio padrão das medidas foi menor do que no pré-tratamento: LatN75 D-E (pré-tratamento= $9,05 \pm 12,67$ ms, pós-tratamento= $5,37 \pm 4,50$ ms), LatP100 D-E (pré-tratamento= $5,63 \pm 11,52$ ms, pós-tratamento= $3,79 \pm 4,82$ ms), LatN120 D-E (pré-tratamento= $7,89 \pm 10,24$ ms, pós-tratamento= $5,47 \pm 5,47$ ms), Tabela 29, página 173.

Semelhantemente ao que se viu no PESS em que houve aumento de amplitude em alguns potenciais evocados embora sem significado estatístico, também aqui nos potenciais evocados visuais verificou-se que algumas amplitudes, apesar da falta de significância estatística, tiveram seus valores aumentados após a intervenção com sitagliptina: AmpN75-P100 esquerdo (pré-tratamento= $3,41 \pm 1,59$ μv , pós-tratamento= $3,53 \pm 1,45$ μv); AmpP100-N120 esquerdo (pré-tratamento= $6,30 \pm 2,48$ μv , pós-tratamento= $6,55 \pm 2,57$ μv); Amp N75-P100 direito-esquerdo (pré-tratamento= $0,84 \pm 0,58$ μv , pós-tratamento= $0,98 \pm 1,08$ μv), Tabela 30.

Tabela 29 - Comparação da acuidade e dos potenciais evocados visuais pré e pós-tratamento com sitagliptina.

| Variável | Valor de Referência ms | Pré-Tratamento | Pós-tratamento | DIF (IC-95%) | P |
|--------------------------|------------------------|---------------------|--------------------|----------------------|------|
| Acuidade Visual Direita | | 0,340 ± 0,32 | 0,347 ± 0,30 | -0,01 (-0,17 a 0,17) | 0,98 |
| Acuidade Visual Esquerda | | 0,422 ± 0,34 | 0,421 ± 0,27 | 0,001 (-0,17 a 0,17) | 0,99 |
| Latência N75 Direita | 72,5 ± 5,5 | 79,63 ± 11,48 | 79,58 ± 10,80 | 0,05 (-8,05 a 8,15) | 0,99 |
| Latência N75 Esquerda | 73,5 ± 5,5 | 79,50 ± 11,70 | 79,00 ± 11,66 | 0,50 (-4,78 a 5,78) | 0,84 |
| Latência P100 Direita | 98,49 ± 3,74 | 105,1 ± 11,25 | 104,31 ± 9,97 | 0,79 (-6,80 a 8,38) | 0,83 |
| Latência P100 Esquerda | 101,46 ± 6,57 | 103,30 ± 8,32 | 103,15 ± 9,85 | 0,15 (-2,93 a 3,23) | 0,92 |
| Latência N120 Direita | 132,97 ± 8,47 | 141,05 ± 12,3 | 137,63 ± 12,2 | 3,42 (-4,14 a 10,98) | 0,35 |
| Latência N120 Esquerda | 134,33 ± 7,6 | 138,65 ± 11,1 | 137,05 ± 13,1 | 1,60 (-2,20 a 5,40) | 0,39 |
| Latência † N75 D-E | | 4,00 (2,00 a 9,00) | 4,0 (2,00 a 8,00) | | 0,69 |
| Latência † P100 D- E | | 2,00 (0,00 a 6,00) | 2,00 (1,00 a 4,00) | | 0,73 |
| Latência † N120 D-E | | 4,00 (2,00 a 11,00) | 5,00 (2,00 a 8,00) | | 0,53 |

ms: milissegundo; d.p: desvio padrão; DIF: Diferença entre as médias; IC-95%: intervalo de confiança de 95%; P: significância estatística pré e pós-tratamento; D-E: diferença de latência interocular. †: valores expressos como mediana e (intervalo interquartil), os valores dos demais analitos foram expressos como média e desvio padrão.

Tabela 30 - Comparação das amplitudes dos potenciais evocados visuais pré e pós-tratamento com sitagliptina.

| Variável | Pré-Tratamento | Pós-tratamento | DIF (IC-95%) | P |
|---|------------------|-----------------|-----------------------|------|
| Amplitude N75-P100 D (μv) | 3,79 \pm 1,93 | 3,76 \pm 1,95 | -0,040 (-0,73 a 0,80) | 0,92 |
| Amplitude N75-P100 E (μv) | 3,41 \pm 1,59 | 3,53 \pm 1,45 | -0,125 (-0,84 a 0,59) | 0,72 |
| Amplitude P100-N 120 D (μv) | 6,71 \pm 2,62 | 6,58 \pm 2,64 | 0,14 (-0,87 a 1,14) | 0,78 |
| Amplitude P100-N 120 E (μv) | 6,30 \pm 2,48 | 6,55 \pm 2,57 | -0,026 (-,23 a 0,71) | 0,58 |
| Amplitude N75-P100 D-E (μv) | 0,84 \pm 0,58 | 0,98 \pm 1,08 | -0,15 (-0,62 a 0,33) | 0,52 |
| Amplitude † P100-N120 D-E (μv) | 1,00 (0,4 a 2,3) | 0,7 (0,1 a 1,2) | | 0,16 |

DIF: Diferença entre as médias; **IC-95%:** intervalo de confiança de 95%; **P:** significância estatística pré menos pós-tratamento; **ms:** milissegundo; **D:** direito. **E:** esquerdo; **D-E:** diferença de amplitude interocular; **μv :** microvolts; **†:** valores expressos como mediana e (intervalo interquartil), os valores dos demais analitos foram expressos como média e desvio padrão.

5.4.8 Correlações dos exames de potencial evocado visuais (PEV) do subgrupo de 20 pacientes com parâmetros bioquímicos

Pôde-se observar correlação significativa das variações de algumas medidas dos PEV e a variação de alguns parâmetros bioquímicos após o tratamento.

A concentração de hemoglobina glicada (A1C) apresentou correlação positiva com a latência P100 no olho direito (P=0,01) e com a latência N120 também no olho direito (P=0,007). A glicose em jejum apresentou correlação positiva com a latência N120 interocular com tendência à significância (P=0,06). Peptídeo C em jejum apresentou correlação negativa com a latência N75 no olho esquerdo (P=0,048) e com a latência P100 no olho esquerdo (P=0,02) –Tabela 31.

Tabela 31 - Correlação das variações das latências dos potenciais evocados visuais com a variação de alguns parâmetros bioquímicos dosados em jejum antes e após tratamento com sitagliptina do subgrupo de 20 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 recentemente diagnosticados.

| Variável | Correlação | Hemoglobina glicada | Glicose em jejum | Insulina em jejum | Glucagon em jejum | Peptídeo C |
|------------------------|----------------|---------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------|
| Latência N75 direito | r | 0,31 | 0,05 | -0,07 | -0,13 | -0,09 |
| | P | 0,18 | 0,98 | 0,77 | 0,59 | 0,69 |
| Latência N75 esquerdo | r | -0,39 | -0,31 | 0,11 | 0,12 | -0,44 |
| | P | 0,10 | 0,19 | 0,65 | 0,61 | 0,048 |
| Latência N75 D-E | r ² | -0,29 | 0,39 | 0,05 | -0,05 | 0,004 |
| | P | 0,22 | 0,09 | 0,98 | 0,82 | 0,84 |
| Latência P100 direito | r | 0,56 | 0,27 | 0,05 | -0,16 | -0,06 |
| | P | 0,01 | 0,26 | 0,84 | 0,49 | 0,79 |
| Latência P100 esquerdo | r | -0,31 | -0,30 | -0,08 | 0,21 | -0,51 |
| | P | 0,17 | 0,19 | 0,74 | 0,37 | 0,02 |
| Latência P100 D-E | r ² | -0,07 | 0,33 | 0,135 | -0,26 | 0,16 |
| | P | 0,77 | 0,17 | 0,58 | 0,27 | 0,52 |
| Latência N120 direito | r | 0,60 | 0,37 | -0,26 | 0,01 | -0,16 |
| | P | 0,007 | 0,12 | 0,28 | 0,96 | 0,52 |
| Latência N120 esquerdo | r | -0,20 | -0,07 | 0,36 | -0,17 | -0,19 |
| | P | 0,40 | 0,76 | 0,12 | 0,46 | 0,41 |
| Latência N120 D-E | r ² | 0,08 | 0,43 | 0,17 | -0,21 | -0,03 |
| | P | 0,74 | 0,06 | 0,47 | 0,38 | 0,90 |

r: coeficiente de correlação de Pearson; r²: coeficiente de correlação de Spearman; D-E: diferença interocular P: significância estatística.

Na Figura 61 pode-se verificar a correlação existente entre a concentração de hemoglobina glicada e a latência P100 do olho direito. Para a construção dos gráficos foram utilizadas as diferenças encontradas entre as concentrações de hemoglobina glicada antes e após o tratamento com sitagliptina e as diferenças nas medidas das latências P100D no início e no término do tratamento.

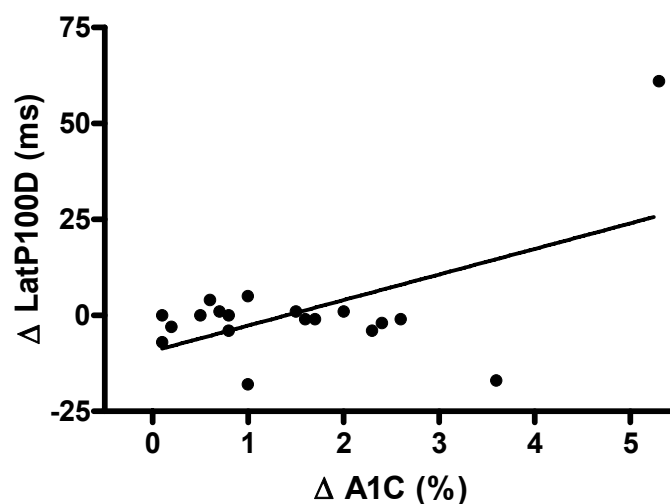


Figura 61 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da concentração de hemoglobina glicada (Δ A1C) e da medida da latência P100 do olho direito (Δ LatP100D) e da variação pré menos pós-tratamento.

Observou-se uma correlação positiva ($r=0,56$; $P=0,01$) entre as duas variáveis, ou seja, à medida que a variação da concentração de A1C aumentava, a diferença da latência P100D também aumentava. Tal fato mostra que uma diminuição da concentração de A1C no pós-tratamento em relação ao valor no pré-tratamento, está associada a uma diminuição do tempo de latência P100 do olho direito ao final do tratamento com sitagliptina.

Também houve correlação entre a concentração de hemoglobina glicada e a latência N120 do olho direito. Para a construção dos gráficos foram utilizadas as diferenças encontradas entre as concentrações de hemoglobina glicada antes e após o tratamento com sitagliptina e as diferenças nas medidas das latências N120D no início e no término do tratamento (Figura 62).

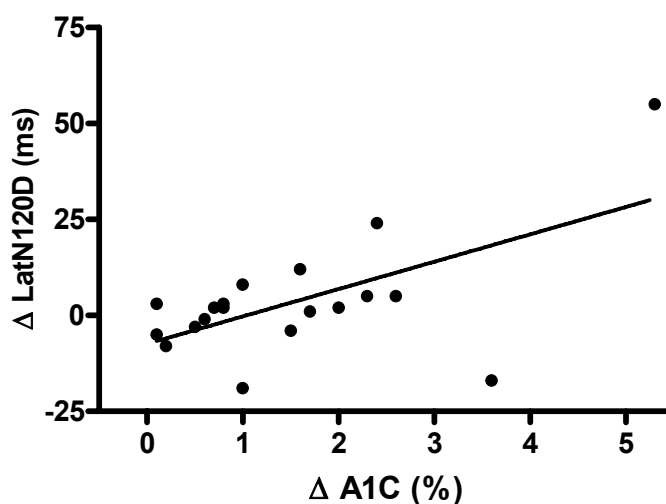


Figura 62 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da concentração de hemoglobina glicada (Δ A1C) e da medida da latência N120 do olho direito (Δ LatP120D) pré menos pós-tratamento.

Observou-se uma correlação positiva ($r=0,60$; $P=0,007$) entre as duas variáveis, ou seja, à medida que a variação da concentração de A1C aumentava a diferença da latência N120D também aumentava, o que demonstra que uma diminuição da concentração de A1C no pós-tratamento em relação ao valor no pré-tratamento, está associada a uma diminuição do tempo de latência N120 do olho direito ao final do tratamento com sitagliptina.

Verificou-se também que ocorreu correlação entre a concentração de peptídeo C em jejum e a latência N75 do olho esquerdo. Na construção dos gráficos foram utilizadas as diferenças entre as concentrações de peptídeo C em jejum e as diferenças nas medidas das latências N75E no início e no término do tratamento (Figura 63).

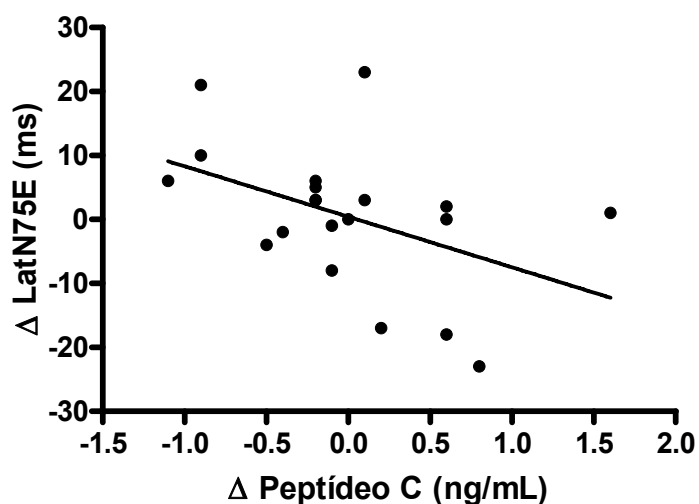


Figura 63 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da concentração de peptídeo C e da medida da latência N75 do olho esquerdo (Δ LatN75E) pré menos pós-tratamento.

Observou-se uma correlação negativa ($r=-0,44$ $P=0,048$) entre as duas variáveis, ou seja, à medida que a variação da concentração de peptídeo C aumentava a variação da latência N75E diminuía. Tal fato demonstra que um aumento da concentração de peptídeo C (mostrado pelos valores negativos de Δ peptídeo C) no pós-tratamento em relação ao valor no pré-tratamento, está associado a uma diminuição da latência N75 do olho esquerdo (evidenciado pelos valores positivos de Δ LatN75E) ao final do tratamento com sitagliptina.

Na Figura 64 pode-se visualizar que houve correlação entre a concentração de peptídeo C em jejum e a latência P100 do olho esquerdo. Na construção dos gráficos foram utilizadas as diferenças entre as concentrações de peptídeo C em jejum e as diferenças nas medidas das latências P100E no início e no término do tratamento.

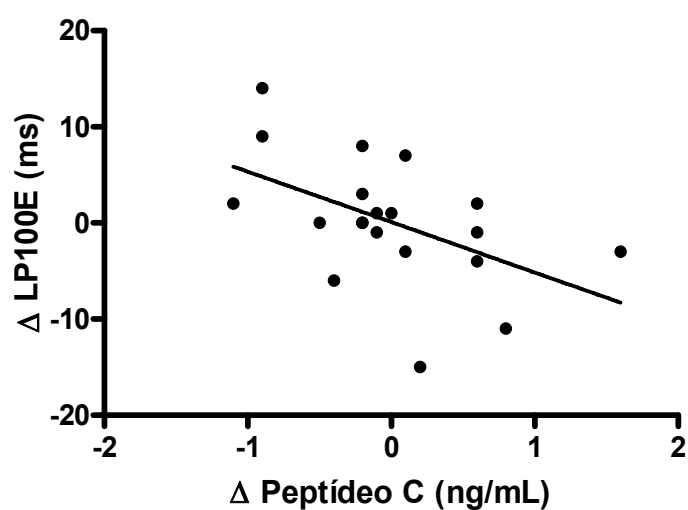


Figura 64 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da concentração de peptídeo C e da medida da latência P100 do olho esquerdo (Δ LP100E) pré menos pós-tratamento.

Observou-se uma correlação negativa ($r=-0,51$ $P=0,02$) entre as duas variáveis, ou seja, à medida que a variação da concentração de peptídeo C aumentava a variação da latência P100 do olho esquerdo diminuía, o que demonstra que um aumento da concentração de peptídeo C (mostrado pelos valores negativos de Δ peptídeo C) no pós-tratamento em relação ao valor no pré-tratamento, está associado a uma diminuição da latência P100 do olho esquerdo (evidenciado pelos valores positivos de Δ LP100E) ao final do tratamento com sitagliptina.

Não se verificou nenhuma correlação significativa entre as latências dos potenciais visuais e as curvas do peptídeo 1 semelhante ao glucagon ativo (GLP-1), do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) total, da insulina, do glucagon e da glicose como se pode ver na Tabela 32.

Tabela 32 - Correlação das variações das latências dos potenciais evocados visuais com a variação da medida da área sob a curva de GLP-1 ativo, GIP total, insulina, glucagon e glicose antes e após tratamento com sitagliptina do subgrupo de 20 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 recentemente diagnosticados.

| Variável | Correlação | AUC GLP-1 ativo | AUC GIP total | AUC Insulina | AUC Glucagon | AUC Glicose |
|------------------------|----------------|-----------------|---------------|--------------|--------------|-------------|
| Latência N75 direito | r | 0,26 | -0,20 | 0,06 | -0,27 | 0,06 |
| | P | 0,29 | 0,40 | 0,81 | 0,91 | 0,81 |
| Latência N75 esquerdo | r | -0,10 | 0,05 | 0,32 | 0,18 | -0,29 |
| | P | 0,67 | 0,84 | 0,18 | 0,43 | 0,21 |
| Latência N75 D-E | r ² | -0,01 | -0,20 | -0,03 | -0,13 | 0,01 |
| | P | 0,95 | 0,41 | 0,89 | 0,57 | 0,97 |
| Latência P100 direito | r | 0,10 | 0,15 | 0,14 | -0,06 | 0,34 |
| | P | 0,72 | 0,54 | 0,57 | 0,80 | 0,14 |
| Latência P100 esquerdo | r | -0,02 | -0,08 | 0,26 | 0,16 | -0,26 |
| | P | 0,95 | 0,73 | 0,27 | 0,51 | 0,26 |
| Latência P100 D-E | r ² | -0,16 | -0,29 | 0,44 | -0,13 | 0,07 |
| | P | 0,49 | 0,22 | 0,06 | 0,58 | 0,76 |
| Latência N120 direito | r | 0,08 | -0,04 | -0,07 | -0,07 | 0,40 |
| | P | 0,74 | 0,86 | 0,77 | 0,76 | 0,09 |
| Latência N120 esquerdo | r | -0,14 | -0,26 | 0,36 | 0,24 | -0,02 |
| | P | 0,54 | 0,26 | 0,12 | 0,31 | 0,93 |
| Latência N120 D-E | r ² | 0,10 | 0,27 | 0,15 | 0,11 | 0,22 |
| | P | 0,67 | 0,26 | 0,52 | 0,67 | 0,36 |

AUC: área sob a curva; **GLP-1:** peptídeo 1 semelhante ao glucagon; **GIP:** polipeptídeo insulínico dependente de glicose; **D-E:** diferença interocular; **r:** coeficiente de correlação de Pearson; **r²:** coeficiente de correlação de Spearman; **P:** significância estatística.

Pôde-se observar correlação significativa da variação de algumas medidas das amplitudes dos potenciais visuais e a variação de alguns parâmetros bioquímicos após tratamento com sitagliptina.

A amplitude N75-P100 evocada do olho esquerdo mostrou correlação positiva com a concentração de peptídeo C em jejum (P=0,008). A diferença da

amplitude N75-P100 interocular apresentou correlação negativa com A1C ($P=0,01$) e com glicose em jejum ($P=0,06$, tendência à significância), Tabela 33.

Tabela 33 - Correlação das variações das amplitudes dos potenciais evocados visuais com a variação de dosagens bioquímicas antes e após tratamento com sitagliptina do subgrupo de 20 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 recentemente diagnosticados.

| Variável | Correlação | Hemoglobina glicada | Glicose em jejum | Insulina em jejum | Glucagon em jejum | Peptídeo C |
|-------------------|------------|---------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------|
| Amp N75 – P100 D | r | 0,31 | 0,44 | 0,16 | -0,19 | 0,25 |
| | P | 0,20 | 0,06 | 0,51 | 0,43 | 0,30 |
| Amp N75 – P100 E | r | 0,01 | 0,175 | 0,13 | 0,07 | 0,57 |
| | P | 0,97 | 0,46 | 0,57 | 0,76 | 0,008 |
| Amp N75-P100 D-E | r | -0,57 | -0,44 | -0,12 | -0,05 | -0,17 |
| | P | 0,01 | 0,06 | 0,60 | 0,84 | 0,47 |
| Amp P100-N120 D | r | -0,06 | 0,44 | 0,25 | -0,08 | 0,07 |
| | P | 0,80 | 0,28 | 0,12 | 0,75 | 0,78 |
| Amp P100-N120 E | r | -0,07 | -0,09 | -0,14 | -0,05 | 0,28 |
| | P | 0,78 | 0,69 | 0,54 | 0,84 | 0,23 |
| Amp -P100-N120D-E | r | -0,16 | 0,01 | -0,25 | -0,01 | -0,30 |
| | P | 0,48 | 0,69 | 0,92 | 0,96 | 0,20 |

Amp: amplitude; **D:** direito, **E:** esquerdo; **D-E:** diferença interocular; **r:** coeficiente de correlação de Pearson; **P:** significância estatística.

A Figura 66 mostra a correlação existente entre a concentração de peptídeo C e a medida da amplitude N75-P100 evocada do olho esquerdo. Para a construção dos gráficos foram utilizadas as diferenças encontradas entre as concentrações de peptídeo C antes e após o tratamento com sitagliptina e as diferenças nas medidas da amplitude N75-P100 evocadas do olho esquerdo no início e no término do tratamento.

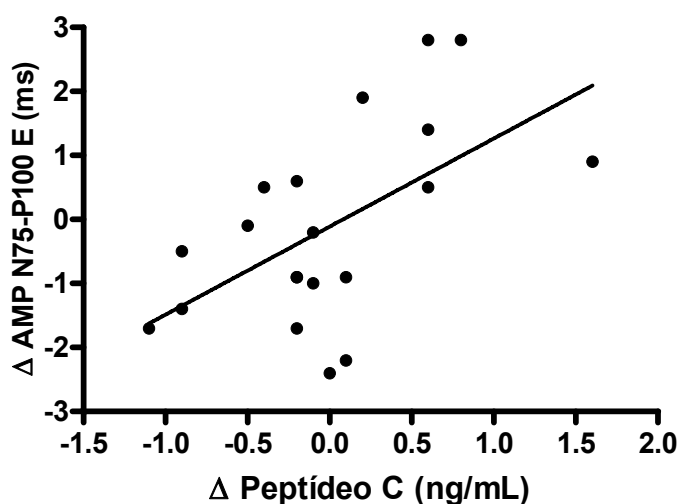


Figura 65 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da concentração de peptídeo C (Δ Peptídeo C) e da diferença da amplitude N75-P100 esquerda (Δ AmpN75-P100 E).

Observou-se uma correlação positiva ($r=0,57$ $P=0,008$) entre as duas variáveis, ou seja, à medida que a variação da concentração de A1C aumentava a variação da AmpN75-P100 E também aumentava. Este fato mostra que um aumento da amplitude N75-P100 D-E (pós-tratamento em relação ao pré-tratamento), denotado pelos valores negativos de Δ AmpN75-P100 D-E, está associado a um aumento na concentração de peptídeo C (pré-tratamento menos pós-tratamento) o qual é evidenciado pelos valores negativos de Δ peptídeo C.

A Figura 66 mostra a correlação existente entre a concentração de hemoglobina glicada e a medida da amplitude N75-P100 interocular. Para a construção dos gráficos foram utilizadas as diferenças encontradas entre as concentrações de hemoglobina glicada antes e após o tratamento com sitagliptina e as diferenças nas medidas da amplitude N75-P100 interocular no início e no término do tratamento.

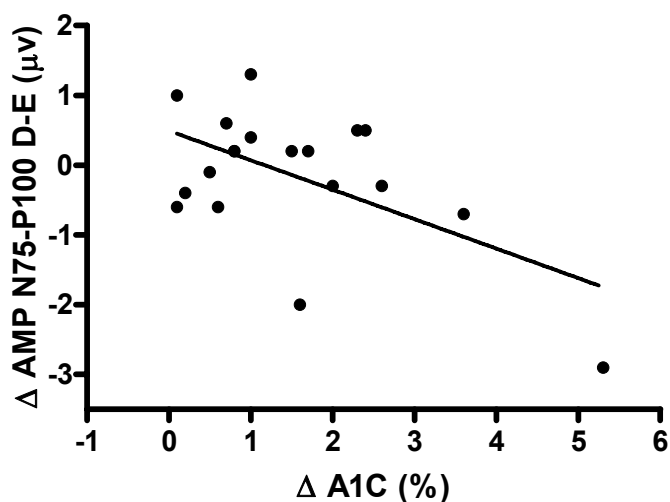


Figura 66 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da concentração da hemoglobina glicada (Δ A1C) e da diferença da medida interocular da amplitude N75-P100 (Δ AmpN75-P100 D-E).

Observou-se uma correlação negativa ($r=-0,57$ $P=0,01$) entre as duas variáveis, ou seja, à medida que a variação da concentração de A1C aumentava a variação da AmpN75-P100 D-E diminuía. Este fato mostra que um aumento da amplitude N75-P100 interocular (pós-tratamento em relação ao pré-tratamento), denotado pelos valores negativos de Δ AmpN75-P100 D-E, está associado a uma diminuição na concentração da A1C (pós-tratamento em relação ao pré-tratamento) a qual é evidenciada pelos valores positivos de Δ A1C.

A amplitude N75-P100 interocular apresentou correlação negativa com a área sob a curva de glicose ($P=0,03$), Tabela 34

Tabela 34 - Correlação das variações das amplitudes dos potenciais evocados visuais com a variação da medida da área sob a curva de GLP-1 ativo, GIP total, insulina, glucagon e glicose antes e após tratamento com sitagliptina do subgrupo de 20 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 recentemente diagnosticados.

| Variável | Correlação | AUC GLP-1 ativo | AUC GIP total | AUC Insulina | AUC Glucagon | AUC Glicose |
|--------------------|------------|-----------------|---------------|--------------|--------------|-------------|
| Amp N75 – P100 D | r | -0,31 | 0,01 | 0,03 | -0,16 | 0,40 |
| | P | 0,19 | 0,98 | 0,89 | 0,52 | 0,09 |
| Amp N75 – P100 E | r | -0,04 | 0,20 | -0,01 | -0,03 | 0,14 |
| | P | 0,88 | 0,39 | 0,98 | 0,90 | 0,55 |
| Amp N75- P100 D-E | r | -0,14 | -0,02 | -0,12 | -0,01 | -0,50 |
| | P | 0,55 | 0,94 | 0,63 | 0,96 | 0,03 |
| Amp P100- N120 D | r | -0,13 | 0,15 | -0,42 | -0,38 | 0,14 |
| | P | 0,59 | 0,55 | 0,07 | 0,11 | 0,57 |
| Amp P100- N120 E | r | -0,11 | 0,32 | -0,22 | -0,08 | -0,08 |
| | P | 0,62 | 0,17 | 0,35 | 0,73 | 0,72 |
| Amp -P100- N120D-E | r | -0,21 | 0,08 | -0,11 | -0,25 | -0,04 |
| | P | 0,36 | 0,73 | 0,64 | 0,31 | 0,85 |

Amp: amplitude; **D:** direito, **E:** esquerdo; **D-E:** diferença interocular; **AUC:** área sob a curva; **GLP 1:** peptídeo 1 semelhante ao glucagon; **GIP:** polipeptídeo insulínico dependente de glicose; **r:** coeficiente de correlação de Pearson; **P:** significância estatística.

Na Figura 67 pode-se ver a correlação existente entre a área sob a curva da glicose e a medida da amplitude N75-P100 interocular. Na construção dos gráficos foram utilizadas as diferenças entre as concentrações da área sob a curva da glicose antes e após o tratamento com sitagliptina e as diferenças nas medidas da amplitude N75-P100 interocular no início e no término do tratamento.

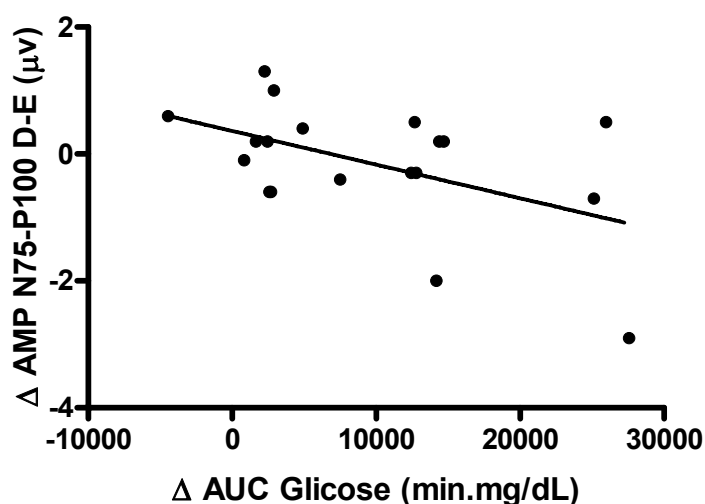


Figura 67 - Correlação entre a variação, pré-tratamento menos pós-tratamento, da concentração da área sob a curva da glicose (Δ AUC glicose), e da variação da medida da amplitude N75-P100 D-E interocular (Δ AmpN75-P100 D-E) pré menos pós-tratamento.

Observou-se uma correlação negativa ($r=-0,50$ $P=0,030$) entre as duas variáveis, ou seja, à medida que a variação da área sob a curva da glicose aumentava, a variação da AmpN75-P100 interocular diminuía. Isto demonstra que um aumento da amplitude N75-P100 D-E (pós-tratamento em relação ao pré-tratamento), denotado pelos valores negativos de Δ AmpN75-P100 D-E, está associado a uma diminuição na área sob a curva da glicose (pós-tratamento em relação ao pré-tratamento) a qual é evidenciada pelos valores positivos de Δ AUC glicose.

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Diabetes *mellitus* é caracterizado por uma hiperglicemia crônica de etiologia múltipla em que há uma incapacidade parcial ou total do pâncreas em secretar insulina e/ou de o organismo de utilizá-la corretamente.

Esta doença se reveste de grande importância levando em consideração os desdobramentos, a longo prazo, que esta condição acarreta. Com a cronicidade, aparecem as complicações macroangiopáticas (doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e de vasos periféricos) e microangiopáticas (retinopatia, nefropatia e neuropatia) que contribuem significativamente para a queda da qualidade de vida dos pacientes.

Este trabalho se propôs a estudar o diabetes *mellitus* tipo 2 e suas complicações neurológicas ainda na forma subclínica, em pacientes com este diagnóstico feito recentemente, ou seja, menos de seis meses do início do estudo e que não se trataram com hipoglicemiantes. Caso houvessem sido, passariam por um período mínimo de sete e meias vidas do princípio ativo do fármaco utilizado sem usar a medicação.

Os pacientes que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido concordaram que o pesquisador fizesse a avaliação do estado metabólico e das variáveis eletrofisiológicas de condução nervosa antes e após o tratamento com fosfato de sitagliptina. Este fármaco é um inibidor da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) que tem a função de inativar os hormônios incretinas GLP-1 (peptídeo 1 semelhante ao glucagon) e GIP (polipeptídeo insulínico dependente de glicose) tão logo estes hormônios, importantes para a homeostasia da glicose, sejam secretados pelo intestino.

Dos pacientes envolvidos no presente ensaio clínico, 68,29% pertenciam ao sexo feminino. Pesquisa sobre a epidemiologia do diabetes *mellitus* no Brasil apontam sua maior prevalência em mulheres (69,3%) (SBD,2009).

Quanto ao histórico familiar de cardiopatias e diabetes, apenas 26,83% dos pacientes possuíam casos familiares de cardiopatia, enquanto que o histórico familiar de diabetes esteve presente em 53,16%.dos pacientes (46,15% homens e

57,14% mulheres). Mais de 50% dos pacientes eram hipertensos sendo 38,09% do sexo masculino e 61,91% do sexo feminino (Tabela 3, página 105). Resultados similares foram encontrados por Pinto e Moretto (2004) em um estudo no Rio Grande do Sul em que relatam que, entre os participantes diabéticos, 51% dos homens e 56 % das mulheres possuíam histórico familiar de diabetes. Ainda, que a prevalência de hipertensão foi de 31% entre os homens e 59% entre as mulheres.

Nesta pesquisa foi aplicado um questionário para avaliar se os pacientes preenchem os critérios da HADS para o diagnóstico de ansiedade e depressão. Foi verificada a presença de requisitos para ansiedade em 34,14% deles, com incidência maior em mulheres e, quanto à depressão, 26,83% dos pacientes preenchem os critérios para o diagnóstico de depressão, novamente com a incidência maior em mulheres (Tabela 4, página 107)

Um grande número de pacientes com diabetes *mellitus* experimenta sintomas de ansiedade e depressão. Segundo a Associação Americana de Diabetes, um levantamento feito em 2006 verificou a ocorrência de depressão em 27% dos indivíduos diabéticos pesquisados, sendo mais prevalente em mulheres (28%) do que em homens (18%). A investigação da ansiedade e da depressão em pacientes diabéticos é importante porque a presença das mesmas está associada com pobre controle glicêmico devido ao desinteresse que o acomete no cuidado da saúde com baixa aderência ao uso dos medicamentos.

Os pacientes do estudo apresentaram alterações nas variáveis antropométricas, principalmente o sexo masculino que foi classificado como obeso (IMC>30). Todos os índices antropométricos apresentaram reduções após o tratamento, mas foi o gênero masculino que apresentou diferenças estatisticamente significantes.

Gomes e colaboradores, durante os anos de 2000 e 2001, realizaram uma pesquisa em treze ambulatórios especializados e um posto de saúde em doze grandes cidades brasileiras, de diversas regiões na qual analisaram dados de 1.382 pacientes com diabetes tipo 2, que estavam em tratamento ambulatorial há mais de seis meses. Dos pacientes avaliados 35,4% eram obesos, 42% estavam com sobrepeso e 22,6% tinham o peso adequado. A prevalência de obesidade no

paciente diabético foi três vezes maior do que a observada na população brasileira de acordo com dados do IBGE de 2006 (GOMES *et al.*, 2009).

A hipertensão arterial é uma co-morbidade comum do diabetes *mellitus* podendo contribuir tanto para lesões micro quanto macrovasculares. Dos pacientes estudados, em torno de 48% não eram hipertensos e os que eram estavam sendo medicados com anti-hipertensivos (hidrocorotiazida e captopril). Após os três meses de tratamento, se verificou que houve uma redução estatisticamente significativa na pressão arterial o que pode ser devido a um efeito da sitagliptina visto que, em um estudo cruzado, randômico, controlado com placebo, conduzido em pacientes hipertensos que recebiam um ou mais anti-hipertensivo, a co-administração de Januvia[®] foi bem tolerada e exerceu um efeito redutor discreto na pressão arterial (MSD on line: www.msd-brasil.com/msdbrazil/corporate/index.html, 2006, acessado em 02-03-2010)

Os valores glicêmicos de jejum estavam bastante elevados e diminuíram com significância estatística após o tratamento, com reflexos na concentração da hemoglobina glicada (A1C) que é o analito que reflete as glicemias médias dos últimos 3 meses. Encontramos diminuição de A1C de 8,76% para 6,64% no pós-tratamento, uma diminuição de 2,12% (Tabela 8, página116), que foi superior ao encontrado em um estudo de Herman e colaboradores (2005) que ao usarem sitagliptina por 12 semanas (100 mg/dia), obtiveram uma redução de 0,7% na A1C; da mesma forma em um estudo de Aschner e colaboradores (2006) em que, após o uso de sitagliptina por 24 semanas, com valor de A1c inicial de 8,01 conseguiram uma redução de 0,62% (A1c final: 7,39%).

O alvo terapêutico para A1C em diabéticos preconizado pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2006) é de 7%. A concentração média de A1C que os pacientes tratados neste estudo com sitagliptina alcançaram foi de 6,64% em média, com mais de 75% dos pacientes tendo alcançado a meta preconizada. É provável que este resultado seja um reflexo do pouco tempo de doença destes pacientes, os quais possuem ainda uma boa reserva de células β funcionantes e, por isso, mais responsivos ao tratamento.

Os níveis de insulina e peptídeo C em jejum apresentaram um leve aumento enquanto que os de glucagon diminuíram em jejum, embora todos sem significado estatístico, mas com significado clínico significativo visto o papel desempenhado no controle metabólico alcançado pelos pacientes.

Os pacientes apresentavam, no início do estudo, não somente alterações no parâmetros de avaliação do metabolismo glicêmico, mas também no metabolismo lipídico com valores do colesterol HDL no limite inferior do aceitável, colesterol total no limite superior do aceitável e dos triglicerídeos acima dos valores de referência, os quais reduziram após o tratamento embora sem significância estatística. O colesterol LDL estava dentro dos limites de referência (Tabela 9, página 117).

A dislipidemia do diabetes tipo 2 associa-se à resistência à insulina e é caracterizada por diminuição do colesterol HDL, discretas elevações dos triglicerídeos, mudança no padrão de densidade da lipoproteína de baixa densidade – LDL, com discreto aumento (SHEPHERD, 2005). As dislipidemias são um dos principais fatores de risco coronarianos modificáveis na população de diabéticos. Deve-se ter um controle rígido dos lípidos, pois mesmo entre valores considerados baixos, ou seja, < 200 mg/dL (colesterol total), um estudo de Chen e colaboradores (1991) mostrou que os pacientes com valores de colesterol mais próximos de 200 mg/dL tinham maior risco para doença arterial coronariana. Para uma população de alto risco como os diabéticos tipo 1 e 2 com nefropatia ou com bastante tempo de doença, os níveis de colesterol LDL, embora não se mostrem elevados, são um importante fator de risco para eventos cardiovasculares e devem ser tratados de forma intensiva e contínua, como demonstrado no subgrupo de diabéticos do estudo *Treating to New Targets*, realizado por Shepherd e colaboradores (2006).

A presença de pequenas quantidades de albumina na urina (microalbuminúria) representa o estágio inicial da nefropatia diabética. A detecção precoce de microalbuminúria visa reduzir a morbimortalidade associada à doença renal terminal em pacientes com diabetes *mellitus* (SBD, 2006). Dos pacientes estudados, sete apresentaram resultados acima do valor de referência e estes foram reduzidos após o tratamento, porém apenas três pacientes alcançaram valores de microalbumina abaixo do limite preconizado, possivelmente por causa do pequeno período de tempo de tratamento (três meses).

Em mais de um terço dos diabéticos, ocorrem disfunções hepáticas. As lesões histopatológicas incluem depósito de glicogênio nos hepatócitos, esteatose, depósitos hialinos, fibrose peri-sinusoidal e possivelmente esteato-hepatite e cirrose. Essas lesões são reversíveis com o controle apropriado da doença (MARCONDES *et al.*, 2005). Neste estudo, as concentrações médias iniciais de AST e a ALT estavam dentro dos limites de referência. Mesmo assim, houve redução na concentração destes analitos ao final do tratamento, sendo que a diferença encontrada para a concentração da ALT foi estatisticamente significativa e a AST mostrou tendência à significância no seu resultado final (Tabela 9, página 117).

Quanto à GGT se percebeu que havia uma variação muito grande de concentração entre os pacientes e, apesar de ter havido reduções de concentrações ao final do estudo, muitos pacientes não conseguiram alcançar o controle adequado. Estudos de Ruppin e colaboradores em 1982 mostraram no estado diabético e na pancreatite aumento nos níveis de GGT. Uma metanálise de Fraser e colaboradores para o *The British Women's Heart and Health Study* (2009) mostrou achados consistentes com o papel do fígado gordo na patogênese do diabetes, sendo que a GGT parece ser um preditor melhor desta afecção do que a ALT.

O óxido nítrico tem sido implicado na fisiopatologia do DM2. A geração de óxido nítrico no diabetes tipo 2 principalmente quando investigada no endotélio vascular, tem gerado resultados controversos. A disfunção endotelial tem sido associada com decréscimo na produção de óxido nítrico (VANIZOR *et al.*, 2001), com atividade de relaxamento prejudicada ou, ainda, com aumento da produção do óxido nítrico acompanhada por neutralização do mesmo pelo superóxido (O_2^-) formando peroxidonitrito (PIEPER, 1998).

Neste trabalho verificou-se que houve uma diminuição estatisticamente significativa dos níveis de óxido nítrico (NO), avaliado indiretamente pela concentração de nitrito no soro, após o tratamento com sitagliptina (Tabela 9, página 117). Concernente com este resultado tem o trabalho de Aydin e colaboradores (2001) que investigaram o estado de estresse oxidativo e parâmetros relacionados ao óxido nítrico, bem como o efeito do controle glicêmico nestes parâmetros e encontraram uma diminuição dos níveis de óxido nítrico após tratamento do diabetes com sulfoniluréia associada, ou não, com biguanidas ou acarbose.

A hiperglicemia no paciente diabético pode aumentar os níveis de radicais livres através de diversos mecanismos já comentados na introdução deste trabalho. O mecanismo de inativação do NO através da sua reação com espécies reativas de oxigênio pode ser de particular relevância para o paciente diabético determinar a biodisponibilidade do mesmo.

Também se encontrou na literatura trabalhos que avaliam apenas a concentração de óxido nítrico em pacientes diabéticos comparando com grupo controle saudável não diabético. Chien e colaboradores (2005) encontraram níveis de óxido nítrico aumentado em relação ao grupo controle não diabético. Este grupo postulou que o aumento do NO poderia ser um esforço para compensar uma possível inativação do óxido nítrico através de reação com espécies reativas de oxigênio, que estariam aumentadas como efeito do estresse oxidativo causado pela hiperglicemia.

Aksun *et al* (2003) estudaram pacientes diabéticos tipo 2 e dividiram em dois grupos: um que já apresentava microalbuminúria e outro que ainda não apresentava microalbuminúria, comparando os mesmos com grupo normal. Verificaram que os níveis de óxido nítrico eram maiores entre os diabéticos em relação ao controle normal e, ainda, quando fizeram a avaliação dentro do grupo de diabéticos verificaram que aqueles que já apresentavam microalbuminúria apresentavam níveis de óxido nítrico maiores do que os que ainda tinham microalbumina na urina em valores normais

O óxido nítrico é sintetizado a partir da L-arginina pela sintase do óxido nítrico (NOS). Esta se apresenta de três formas: A isoforma I ou óxido nítrico-sintase neuronal (nNOS) e a isoforma III ou óxido nítrico-sintase endotelial (eNOS) que são constitutivas, e a isoforma II ou óxido nítrico-sintase induzida (iNOS) que é estimulada por citocinas e lipopolissacarídeos (CERQUEIRA; YOSHIDA, 2002).

Há algumas evidências de que o estado diabético crônico esteja associado à mudanças na expressão de várias citocinas, o que poderia ser devido em parte à formação dos produtos finais de glicação avançada (FESTA, 1998), Também já foi constatada a ativação de várias isoformas de proteína quinase C em aorta e coração de ratos diabéticos (INOBUCHI *et al.*, 1992). Estudo de Bardel e

MacLeod (2001) usando ratos diabéticos por meio do uso de estreptozotocina demonstraram que a sintase do óxido nítrico induzida estava funcionalmente expressa nas células do músculo liso vascular. Ainda, Nishio e colaboradores (2008), estudando os efeitos da pioglitazona na sintase do óxido nítrico em pacientes com DM2, verificaram um aumento da sintase do óxido nítrico endotelial e induzida em comparação com o grupo controle e ainda, que o tratamento com pioglitazona reduziu significativamente os níveis das 2 enzimas.

Os estudos citados acima suscitam a ideia de que seja possível que o valor aumentado do óxido nítrico observado no início do estudo possa ter sido produzido pela sintase do óxido nítrico induzida, estimulada por alterações na produção de citocinas inflamatórias. Apesar de não ter sido realizada a dosagem de nenhuma citocina neste trabalho, para se poder verificar alguma alteração neste parâmetro, deve-se mencionar aqui que foram dosadas as concentrações de proteína C reativa ultrasensível, que é um marcador de inflamação, antes e após o tratamento com sitagliptina. Os resultados obtidos mostraram que houve uma redução na concentração deste analito após o tratamento.

O conceito de que a administração de nutrientes por via oral (glicose) promove uma liberação de insulina maior do que a observada quando da administração da mesma concentração de glicose por via parenteral, é a base do efeito incretina. Para a ocorrência deste efeito existem fatores derivados do intestino (GLP-1 e GIP) que aumentam a secreção de insulina das ilhotas das células β pancreáticas quando estimulados por glicose.

Para verificar se o efeito incretina estava diminuído nos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 recentemente diagnosticado e o impacto da terapia com sitagliptina, foram realizados testes de estímulo alimentar antes e após o tratamento. Foi coletado sangue em jejum e durante 3 horas após a ingestão da dieta padronizada (vide protocolo de estudo 4.7.7, página 90).

Verificou-se que houve uma melhora na secreção da insulina pós-estímulo alimentar e diminuição da secreção de glucagon (Tabela 10) com decréscimo na excursão pós-prandial de glicose (Figura 26, página 12166) A dieta utilizada para o estímulo alimentar era de baixo índice glicêmico, atingindo a

circulação de forma lenta e contínua, o que pode explicar, em parte, porque o aumento da concentração de insulina pós-alimentar não foi estatisticamente significativo.

Ao visualizar a figura 26 com o gráfico da área sob a curva de glicose e a Figura 28 com a área sob a curva de insulina, pode-se verificar que há uma semelhança nos picos de concentração dos 2 analitos tanto antes como depois do tratamento. A área sob a curva do glucagon apesar de estar menor após o tratamento ainda não demonstra a diminuição verificada em pacientes sem diabetes quando alimentados (Figura 29, página 124). Este fato é consonante com estudos já estabelecidos em que se verificou que a supressão pós-prandial de glucagon está reduzida em pacientes com Diabetes *mellitus* tipo 2 (DINNEEN *et al.*, 1995; SHAH *et al.*, 2000).

Além dos analitos já comentados que foram dosados em todos os pacientes que concluíram o estudo, também foram avaliadas as concentrações de GLP-1 ativo e de GIP total no subgrupo de 20 pacientes antes e após o estímulo alimentar padronizado. Deve-se enfatizar aqui que este subgrupo foi homogêneo em relação às avaliações pressóricas, bioquímicas e cálculos de índices HOMA em relação ao total de indivíduos arrolados neste estudo. Quanto aos parâmetros antropométricos, as reduções obtidas nos índices não foram estatisticamente significativas, possivelmente pela diminuição no número de homens que, na análise geral, foram os responsáveis pelas reduções estatisticamente significantes.

Verificou-se que a área sob a curva de GIP total era maior antes do tratamento do que após o tratamento (Tabela 20, página 148). Segundo trabalho de Volmer em 2007 que estudou diabéticos e indivíduos com intolerância à glicose, os níveis de secreção de GIP estavam aumentados em relação aos indivíduos saudáveis. Análises de Northern blot e radioimunoensaio mostraram que o RNA_m do GIP bem como os níveis séricos e teciduais do peptídeo estavam aumentados em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina, sugerindo que a hiperglicemia possa supra-regular a expressão do gen *gip* (JEPEAL; BOYLAN; WOLFE, 2008).

Segundo trabalho publicado por Visboll e colaboradores (2002), o efeito do GIP em estimular a secreção de insulina está deficiente em pacientes com

diabetes tipo 2, indicando um defeito específico na ação do GIP nestes pacientes devido, possivelmente, a uma dessensibilização do receptor de GIP ou mesmo a uma redução da sua expressão nas células pancreáticas (XU, *et al.*, 2007). Como no transcorrer desta pesquisa não foi dosado o GIP ativo, não podemos afirmar que nestes pacientes houvesse prejuízo da ação do GIP. Se considerarmos que os altos níveis de GIP no início do estudo foram devidos à hiperglicemia, e a um efeito de *feedback* positivo por conta da dessensibilização dos receptores, pode-se inferir que a diminuição do GIP total vista no final do estudo se deva ao controle glicêmico alcançado, o que pode ter levado a diminuição da sua produção pelas células K intestinais.

Em relação ao GLP-1 ativo, o que se verificou foi que a área sob a curva era menor antes do tratamento, e que apresentou um aumento substancial na medida da área sob a curva após o uso do inibidor da DPP-4 (Tabela 20, página 148). Em um estudo com gêmeos idênticos, foi observada uma secreção defeituosa de GLP-1 somente no irmão que tinha DM2, sugerindo que há um defeito secretório de GLP-1 pelas células L como consequência do diabetes (VAAG *et al.*, 1996). Visboll e colaboradores (2001) estudaram a resposta pós-prandial de secreção de incretinas em pacientes diabéticos e em indivíduos saudáveis e constataram que o valor da área sob a curva de GLP-1 ativo era menor em pacientes diabéticos do que no grupo controle. Então, o efeito do inibidor de DPP-4 diminuindo a degradação de GLP-1 favorece o aumento da concentração de GLP-1 ativo (o que reflete no aumento da área sob a curva deste analito após o tratamento) e intensifica o efeito incretina com conseqüente melhora do controle glicêmico. Pode ser que a melhora metabólica destes pacientes com a terapia acabe por estimular a produção de GLP-1 total aditivando o efeito do tratamento, porém a análise do GLP-1 total não foi realizada neste estudo.

Ao se fazer a análise da resistência à insulina e da capacidade funcional das células beta pancreáticas ($\% \beta$) através do uso dos índices HOMA 1 e 2 (Modelo de Avaliação da Homeostase) verificou-se que os pacientes da pesquisa apresentavam uma resistência à insulina elevada e que esta resistência diminuiu após o tratamento, embora sem significância estatística Tabela 11, página 125 e Tabela 12, página 127. Aschner e colaboradores (2006) ao estudar a sitagliptina

como monoterapia não verificaram nenhuma melhoria dos índices de resistência à insulina.

Em relação à avaliação da função da célula β pancreática se verificou que houve uma melhora significativa da função após o tratamento com sitagliptina. Como estes pacientes eram recentemente diagnosticados com diabetes *mellitus* tipo 2 eles apresentaram um índice de secreção próximo ao limite inferior normal. Com o tratamento, este índice apresentou um aumento estatisticamente significativo no cálculo da função da célula beta ($\% \beta$) HOMA 1 e 2 (Figura 31, página 126). Esta melhora dos índices $\% \beta$ HOMA é coerente com o aumento verificado na medida da área sob a curva de insulina. É importante mencionar que não houve diferença no cálculo deste índice utilizando o software para HOMA2 tanto usando insulina como peptídeo C, o que possibilita ao médico requerer o exame que melhor lhe aprouver.

Também se pode verificar um aumento do índice insulinogênico através do incremento da produção de insulina aos 30 minutos (Δ insulina 30'/ Δ glicose 30') maior no pós-tratamento em relação ao pré-tratamento (Figura 32, página 126) enfatizando a melhora da função da célula β na secreção de insulina.

Como já foi mencionado, um dos efeitos dos inibidores da dipeptidil peptidase 4 é aumentar a secreção de insulina com consequente diminuição dos níveis de glicose pós-prandial. Sitagliptina neste estudo foi capaz de melhorar a função da célula β através do aumento da concentração de GLP-1 ativo que, agindo nos receptores específicos destas células, estimulou a secreção de insulina com consequente diminuição dos níveis de glicose e inibição na secreção de glucagon.

A hemoglobina glicada representa uma média das glicemias de um paciente ao longo dos últimos dois a três meses e, assim, avalia a eficácia terapêutica do tratamento hipoglicemiante instituído. Na análise de correlação das variáveis abordadas neste trabalho, relacionando as diferenças de medida do pós-tratamento em relação em pré-tratamento, se verificou que a correlação negativa existente entre a função secretória da célula beta pancreática com a concentração da hemoglobina glicada e com a medida da área sob a curva da glicose é o reflexo da restauração do efeito incretina (Figura 35, página 13131 e Figura 36, página 13232). O aumento da secreção de insulina pós-prandial propiciou um melhor

aproveitamento da glicose pelo organismo, diminuindo os níveis sanguíneos circulantes e, com isso, refletindo na diminuição da concentração de hemoglobina glicada, que é o indicador por excelência do bom ou mau controle glicêmico.

Apesar de o parâmetro de resistência à insulina (IR-HOMA 1 e 2) utilizado, ter apresentado um valor diminuído, mas não estatisticamente significativo após o tratamento, ainda assim ele se correlacionou positivamente com a medida da área sob a curva da glicose, numa demonstração de melhora da utilização periférica de glicose (Figura 39, página 136).

Verificou-se que houve uma correlação positiva nas diferenças de concentração pré-tratamento menos pós-tratamento entre GGT e PCRu e GGT e AST, mostrando a diminuição nestes parâmetros como um reflexo de menor reatividade hepática após controle glicêmico (Tabela 14, página 133).

Também ocorreu uma diminuição do índice de massa corpórea (IMC) concomitante com a diminuição da circunferência da cintura (CC) - Tabela 15, página 137, o que é de grande valia visto que não somente a massa corpórea é importante no manejo do diabetes, mas também a forma como se dá a distribuição do tecido adiposo, visto ser a adiposidade central um determinante importante da sensibilidade à insulina.

A correlação positiva entre triglicerídeos e colesterol total pode ser um reflexo da melhora do controle metabólico como um todo, já que os pacientes eram instruídos a complementar o tratamento com restrição dietética de açúcares e lipídios e a realizar exercícios físicos.

Existem evidências de correlação entre o perfil lipídico e a pressão arterial sistêmica. Indivíduos hipertensos frequentemente apresentam altos níveis de colesterol, obesidade, frequência cardíaca elevada, hipertrigliceridemia e diabetes *mellitus*. Nesta pesquisa se observou correlação positiva entre as diferenças de medida pré menos pós-estudo entre os triglicerídeos, e as pressões arteriais médias e sistólicas, entre o colesterol total e a pressão arterial sistólica, além de uma correlação positiva entre a pressão arterial média e a circunferência da cintura (Tabela 15), mostrando que mesmo com pouco tempo de tratamento, se obteve

reduções nestes fatores de risco para a doença cardiovascular associada ao diabetes.

Dentre do subgrupo de 20 pacientes, se observou uma correlação negativa entre a diferença pré e pós-tratamento das concentrações de GLP-1 e triglicerídeos (Tabela 22, página 153), mostrando que o aumento do GLP-1 ativo após o tratamento, está correlacionado com a diminuição da concentração de triglicerídeos. Um trabalho de Qin e colaboradores (2005) investigando o efeito de GLP-1 (7-36) amida recombinante na absorção dos lipídios no intestino delgado de ratos, demonstraram que o GLP1 recombinante reduziu o fluxo linfático intestinal, a absorção de triglicerídeos e a síntese de apolipoproteínas. Estes efeitos juntos limitaram a liberação de triglicerídeos na circulação após uma alimentação contendo lipídios.

Também foi observada uma correlação positiva com tendência à significância entre a diferença pré e pós-tratamento das concentrações de GIP total e de óxido nítrico. Não foi encontrado nenhum dado na literatura, relacionando um analito com outro. Sugere-se que seja um reflexo do controle glicêmico.

A neuropatia e a retinopatia diabética subclínica consistem na evidência de disfunção dos nervos, tal como condução nervosa sensorial, motora e visual diminuída ou limiar sensorial diminuído, na ausência de sinais clínicos e sintomas destas complicações microvasculares, o que reforça a importância de sua detecção precoce (em período pré-clínico), a fim de que as terapias instituídas sejam potencialmente mais eficientes.

Nesta pesquisa, além de se avaliar a eficácia terapêutica da sitagliptina através da verificação da restauração do efeito incretina com conseqüente controle glicêmico, também foi realizado o estudo das vias somato-sensitivas periféricas, centrais e visuais, através da realização de exames de potenciais evocados. Estes exames foram realizados a fim de detectar possíveis alterações neurofisiológicas envolvendo estas vias em pacientes diabéticos com diagnóstico recente, cujos exames clínicos neurológicos estivessem normais, correlacionando-os com os perfis bioquímicos do metabolismo.

Pode-se verificar que antes do tratamento já havia alterações nas transmissões nervosas mesmo não havendo sintomatologia clínica. Houve aumento de latência de N9, N13 e N20 bilateralmente, diminuição de amplitude dos potenciais N9 direito e esquerdo e do potencial N20 esquerdo e, ainda, aumento dos tempos de condução central N13-N9, N20-N9 de ambos os lados, e do tempo de condução central N20-N13 esquerdo, quando comparado aos valores de referência do laboratório onde foram realizadas as medidas (Tabela 23, página 157 e Tabela 24, página 158).

Vários estudos eletroneurofisiológicos têm documentado aumento de latências e diminuição de amplitudes dos potenciais evocados, além da lentificação da velocidade de condução nervosa, em pacientes diabéticos, ao compará-los com indivíduos normais, sugerindo lesões nas vias nervosas somato-sensitivas (KUCERA, 2005; NAPOLEÃO. 2006; NASCIMENTO 2006)

Na dissertação de mestrado de Napoleão (2006), a mesma relata que estudou pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 sem neuropatia diabética clínica, com tempo médio de doença de 7 anos e com um controle glicêmico inadequado. Ao realizar os exames de potenciais evocados somato-sensitivos destes pacientes, no laboratório de eletroneurofisiologia da UFC, observou o aumento de todas as latências e dos tempos de condução e ainda, diminuição de todas as amplitudes (N9, N13, N20), em relação ao grupo controle sem diabetes.

Em modelos animais de diabetes tipo 1 e 2, a disfunção precoce do nervo periférico pode ser detectada dentro de semanas após o início do diabetes. Essas reduções precoces na velocidade de condução são em geral rapidamente reversíveis. Porém, uma posterior deterioração, progressiva, mais persistente, da condução nervosa relaciona-se a alterações morfológicas nos nervos, tais como perda de fibras mielinizadas e anormalidades ultra-estruturais na junção paranodal axo-glial (BIESSELS *et al.*, 2002).

SUZUKI e colaboradores em 2000 estudaram os potenciais somato-sensitivos em 55 pacientes diabéticos, acompanhados ambulatorialmente com polineuropatia sensitiva clínica (portanto referindo sintomas), e encontraram um prolongamento de todas as latências, um aumento dos tempos de condução central

e uma diminuição das amplitudes de N9 e N13 (mas não de N20) em relação ao controle normal.

O aumento das latências dos potenciais evocados indica normalmente uma diminuição da velocidade de condução do impulso nervoso e é causada muitas vezes por lesões que levam à desmielinização das fibras nervosas, causando lentificação da condução axonal. Esta redução da velocidade de condução do impulso nervoso tanto pode ser por retardo na condução saltatória, quanto por uma condução mais lenta do segmento internodal desmielinizado ou axonal de fibras amielínicas. Já a diminuição das amplitudes tem um uso limitado na avaliação de anormalidades da condução, pois apresentam considerável variação individual (MISULIS, 2003).

Os tempos de condução central mais importantes são o N13-N9 e o N20-N13. O TCC N20-N9 está geralmente aumentado, quando um dos outros dois tempos de condução está aumentado. Em geral, um aumento da latência do potencial cervical (N13) causa um aumento do tempo de condução clavicular-cervical (TCC N13-N9) e do tempo de condução cervical-escalpo (TCC N20-N13), (MISULIS, 2003). No estudo desta tese todos os tempos de condução refletiram o aumento da latência dos potenciais, com exceção do TCCN20-N13 do lado direito, quando comparado ao valor de referência do laboratório.

O fator desencadeante da maioria das complicações do diabetes é a exposição crônica aos altos níveis de glicose. A lesão axonal característica da neuropatia diabética tende a ser progressiva com o tempo, afetando os pacientes com pior controle glicêmico de maneira mais agressiva do que os pacientes com bom controle. A terapia intensiva com insulina está relacionada a uma diminuição na progressão da neuropatia diabética, tanto da lesão dos nervos periféricos como do sistema nervoso autonômico, em pacientes com diabetes tipo 1. Da mesma forma, o tratamento intensivo de pacientes com diabetes tipo 2 também está relacionado à diminuição na incidência da neuropatia diabética (KIKKAWA, *et al.*, 2005)

Tendo em vista a importância do bom controle glicêmico para a prevenção e/ou retardo das complicações neurológicas do diabetes *mellitus*,

instituiu-se o tratamento com sitagliptina nos pacientes e realizou-se a avaliação dos potenciais evocados no início do estudo e 3 meses após o tratamento.

O que se verificou foi que houve uma melhora na condução do impulso nervoso sem grandes modificações nas amplitudes das ondas do potencial evocado. Vários potenciais evocados apresentaram diferenças estatisticamente significante nos valores de latências e de tempos de condução central, quando analisados após tratamento com sitagliptina. Quanto às amplitudes não houve aumento estatisticamente significativo em nenhuma deles, o que indica que a melhora deste parâmetro eletroneurofisiológico não se revestiu de mesma intensidade em todas as fibras, o que possivelmente aumentou a dispersão dos potenciais individuais, assim comprometendo a avaliação da amplitude pico-pico (Tabela 23, página 157). Estudos mais apropriados “in vitro” são necessários para avaliação individual de fibras para uma melhor apreciação deste aspecto”.

Causou surpresa ao autor o fato de que as modificações induzidas pelo tratamento foram bilaterais, no entanto, assimétricas.

Em sua série, o autor verificou, por exemplo, que a condução de vias rostrais ao bulbo (lemnisco medial e tálamo-cortical) apresentou uma melhora mais expressiva, quando o nervo mediano direito foi estimulado, pois houve diminuição estatisticamente significativa da latência de N20 e do tempo de condução central N20-N13. Uma redução também significativa da latência de N9 foi observada, indicando efeito terapêutico da sitagliptina inclusive sobre a condução de vias nervosas periféricas.

Ainda na série da presente pesquisa, foi verificada que os efeitos terapêuticos da mesma substância foram mais expressivos na condução periférica proximal ou radicular, quando o nervo mediano esquerdo foi estimulado, de vez que houve redução significativa da latência N13 e do tempo de condução central N13-N9.

De um modo geral, as lesões dos nervos sensitivos periféricos causam anormalidades nos potenciais evocados registrados em todos os níveis da via aferente. Nas polineuropatias o tempo de condução cervical-escalpo (N20-N13) permanece intacto enquanto que o tempo de condução clavicular-cervical (N13-N9)

pode estar aumentado, se as raízes dorsais também estiverem envolvidas (MISULIS, 2003).

Na presente série, após o estímulo aplicado nos nervos medianos direito e esquerdo, não foram obtidos alguns potenciais N9, N13 e N20 evocados (conforme descrito nos resultados) de certos pacientes no início do estudo. Após o tratamento se observou que, ao se repetir os exames eletroneurofisiológicos, mais de 85% das respostas anteriormente suprimidas foram recuperadas, sugerindo que a melhora metabólica conseguiu reverter a falta de resposta dos potenciais evocados citados.

Ao se fazer análises de correlação entre os parâmetros eletroneurofisiológicos e os parâmetros bioquímicos e utilizando as diferenças de concentração do pré-tratamento menos o pós-tratamento, verificou-se um aumento da concentração do peptídeo C que se correlacionou com uma diminuição da latência N9D, bem como um aumento dos níveis de insulina em jejum em correlação com uma diminuição da Lat N9E. Não se pode deixar de mencionar que a redução do glucagon em jejum esteve associada com a diminuição da Lat N13E (Tabela 25, página 162).

A melhora do controle glicêmico verificada nos 3 meses de tratamento e medida pela concentração diminuída de hemoglobina glicada, da concentração de glicose em jejum e da área sob a curva de glicose após estímulo alimentar, esteve associada com a melhora da medida de vários potenciais evocados, a saber: Lat N13D, Lat N20E (apenas com a glicose de jejum), TCC N20-N13E (com a glicose de jejum e com a área sob a curva da glicose) (Tabela 25, Tabela 26, Tabela 27 e Tabela 28).

No trabalho de dissertação de Napoleão em 2006 com pacientes diabéticos sem neuropatia clínica foi encontrada correlação significativa das alterações dos potenciais evocados com a glicemia em jejum (aumento das latências N9 e N13 e diminuição da amplitude N9), e a hemoglobina glicada (aumento das latências N9 e N13).

Pozzessere e colaboradores (1988) ao realizarem estudos eletrofisiológicos em diabéticos tipo 1 e 2 com pouco tempo de doença e sem

complicações clínicas, encontraram anormalidades significativas em valores de latência de potenciais evocados somato-sensitivos, visuais e auditivos e, estas anormalidades, estavam correlacionadas com o estado do controle glicêmico representado pela hemoglobina glicada e a a glicemia de jejum.

Um estudo longitudinal com diabéticos tipo 2, realizado na Finlândia, mostrou que o desenvolvimento e a progressão da neuropatia clínica bem como a redução da velocidade de condução nervosa, durante dez anos, estiveram relacionados tanto à hiperglicemia quanto à hipoinsulinemia. (PARTANEN, 1995).

Estudo de Tesfaye e colaboradores (2005), avaliando pacientes diabéticos tipo 2 no início da doença e oito anos após o surgimento desta, através de um protocolo padronizado que incluía avaliação clínica, testes de avaliação sensitiva quantitativa e de funções autonômicas, e ainda exames laboratoriais, verificaram que 23,5% destes pacientes desenvolveram neuropatia. Os fatores de risco associados com o desenvolvimento da neuropatia foram IMC, glicose, colesterol total, colesterol HDL e triglicerídeos.

Alguns estudos já demonstraram que existem receptores de GLP-1 no cérebro de roedores e humanos (GOKE *et al.*, 1995; SATOH *et al.*, 2000). Estes receptores parecem estar distribuídos no hipotálamo, no tálamo, no tronco cerebral, no septo lateral e na área postrema. Ainda, sítios específicos de ligação para GLP-1 foram detectados nos neurônios no putamen caudado, no córtex cerebral, no hipocampo, no cerebelo e nos gânglios nodosos do nervo vago. É possível que GLP-1 atue diretamente no receptor de GLP-1 central por ser uma molécula pequena que consegue cruzar a barreira hematoencefálica.

Nesta tese de doutorado foi instituída a sitagliptina como terapia para o tratamento do diabetes tipo 2, esta ao inibidor a enzima DPP-4 que degrada GIP e GLP-1 endógeno, proporciona níveis fisiologicamente aumentados destas incretinas. Alguns estudos que serão descritos abaixo avaliaram possíveis efeitos neurotróficos e/ou protetores do GLP-1 ao se ligar e ativar seus receptores em sítios específicos para o estudo neuronal.

Perry e colaboradores (2001) estudaram a ação de GLP-1 e exendina-4 na proliferação e diferenciação neuronal na linhagem de células PC12 de

feocromocitoma de ratos (estas células são usadas como modelo para estudar os mecanismos associados com a diferenciação neuronal), que mostrou expressar o receptor para GLP-1. Estas células quando ativadas depois do tratamento com GLP-1, estimularam adenilato ciclase levando a um aumento do AMP cíclico intracelular que induziu a diferenciação das células neuronais. Os dados obtidos também sugeriram que Exendina-4 pode evitar a degeneração das células. Este último dado foi corroborado em outro estudo de Perry e colaboradores (2002) de que GLP-1 e Exendina-4 podem proteger culturas de neurônios de hipocampo de ratos contra a apoptose induzida por glutamato. Estes pesquisadores postularam uma função neurotrófica/ neuroprotetora do GLP-1.

Em 2007, Perry e colaboradores investigaram a neuroproteção mediada por GLP-1 em um modelo animal de neuropatia sensória periférica induzida por piridoxina. Roedores intoxicados com piridoxina desenvolvem uma neuropatia periférica caracterizada por deficiência na condução sensitiva associada com distúrbios na geometria da fibra nervosa e atrofia axonal. Neste trabalho se verificou que GLP-1 ou Exendina-4 pode oferecer alguma proteção contra a redução da área da célula A e B do assoalho dos gânglios dorsais induzida por piridoxina e contra as rupturas morfológicas internas.

Em 2010, Heung e colaboradores estudaram o efeito do inibidor de DPP-4 (Vildagliptina) nos nervos periféricos de ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina. O propósito do estudo era determinar se a quantidade de nervo periférico, estimado pela densidade de fibras nervosas intraepidérmicas, era afetado neste modelo de diabetes, após o tratamento com o inibidor de DPP-4, comparado com controle não tratado, enquanto os níveis de glicose eram mantidos similares. Então se verificou a prevenção da redução da densidade das fibras nervosas dose-dependente, ao comparar com os ratos diabéticos que não receberam inibidor de DPP-4 e que tiveram uma grande perda de fibras nervosas. Estes pesquisadores sugeriram que o inibidor de DPP-4 pode prevenir a degeneração nervosa periférica em modelo animal de diabetes induzida. Os mesmos ressaltam que a técnica usada para demonstrar o receptor de GLP-1 no nervo periférico neste trabalho não foi satisfatória e sugerem que sejam feitas pesquisas para investigar o comportamento motor ou sensório e a velocidade de condução nervosa em diabéticos sob tratamento com inibidores de DPP-4.

Como já mencionado, os pacientes desta tese realizaram exames de potencial evocado somato-sensitivo antes e após o tratamento com sitagliptina e foi possível verificar algumas correlações estatisticamente significantes e com tendência à significância estatística entre algumas medidas de potencial evocado e parâmetros bioquímicos, ao se realizar as análises de diferença de resultados entre as medidas pré-tratamento e pós-tratamento.

Em consonância com a literatura exposta, o autor verificou que a área sob a curva de GLP-1 ativo se correlacionou negativamente com o tempo de condução central N20-N9E, com o tempo de condução central N20-N13E e com a latência N20E. Isto significa que o aumento da concentração de GLP-1 ativo proporcionado pelo tratamento com o inibidor da enzima que degrada o peptídeo endógeno, está correlacionado com o aumento das velocidades de condução central N20-N9 e N20-N13 e ainda com a diminuição da latência N20, todas do lado esquerdo do corpo (Tabela 26, página 166 e Tabela 28, página 169).

Levando em consideração as correlações encontradas entre os resultados dos potenciais evocados, o controle metabólico e os níveis de GLP-1 ativo, especula-se se a melhora da condução nervosa nestes pacientes foi devida a um efeito direto neuroprotetor/neuroregenerador do GLP-1 endógeno, ao se ligar aos seus receptores nos nervos periféricos e centrais; a uma consequência direta do controle metabólico alcançado com a terapia instituída; ou ambas as possibilidades.

A área sob a curva de GLP-1 ativo ainda mostrou correlação negativa com níveis de triglicerídeos, associando melhora dos níveis de GLP-1 com diminuição destes níveis e, esta diminuição esteve correlacionada com a diminuição do tempo de condução N20-N9E, sendo este um ponto em comum entre os dois parâmetros analisados (Tabela 22, página 153).

Na dissertação de mestrado de Napoleão (2006), os triglicerídeos se destacaram por terem apresentado associação significativa com as alterações dos potenciais evocados somato-sensitivos, especialmente da amplitude de N9

Estudo de Wiggin e colaboradores em 2009, dos mecanismos envolvidos na progressão da neuropatia diabética usando índices de morfometria do nervo sural

correlacionaram elevados níveis de triglicérides com a perda da densidade das fibras mielinizadas do nervo sural.

Em relação às amplitudes não se verificou nenhuma correlação significativa. Inclusive, neste estudo, os valores encontrados para as amplitudes pós-tratamento não foram relevantes, possivelmente por conta do assincronismo da melhora das fibras nervosas que deve ter dispersado o potencial evocado

Dos dados apresentados, é possível supor que agonistas de GLP-1 ou inibidores de DPP-4 (através do aumento da biodisponibilidade de GLP-1 endógeno) possam ter efeitos neurotróficos e/ou neuroprotetores em adição ao papel de regular a glicemia e o balanço energético atuando então no controle da neuropatia.

Além da avaliação dos potenciais evocados somato-sensitivos foram avaliados também os visuais, para tentar detectar possíveis alterações neurofisiológicas envolvendo estas vias.

Alterações (aumentos) de todas as latências tanto do olho direito como do olho esquerdo (com diminuição de algumas amplitudes) foram detectadas já no início do estudo quando se compararam aos valores de referência do laboratório onde foram realizados os exames (Tabela 29, página 173 e Tabela 30 página 174). Isto significa que, mesmo nestes pacientes neurologicamente assintomáticos, os exames foram capazes de detectar alterações sutis nas latências que são importantes clinicamente porque, segundo Atila e colaboradores (2005), o aumento de latência dos potenciais evocados visuais (principalmente de P100) pode ser decorrente de uma possível desmielinização do nervo óptico. Como a magnitude do aumento das latências obtidos pela estimulação do olho direito e do olho esquerdo (usando a técnica de estimulação monocular de campo inteiro) foram assimétricas, acredita-se que as alterações das vias nervosas visuais eram pré-quiasmáticas comprometendo regiões que vão desde a retina até o nervo óptico.

Raman; Sodani e George (1997) realizaram exames eletrofisiológicos em 25 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (n=4) e tipo 2 (n=21) com pouco tempo de doença e sem retinopatia evidente clinicamente e, ainda, em 16 indivíduos saudáveis. Estes pesquisadores verificaram aumento de latência e diminuição de

amplitude, sendo que a latência P100 estava mais prolongada naqueles pacientes com pobre controle glicêmico.

Nascimento em sua dissertação de mestrado (2006) relata que, ao estudar pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, sem complicações neurológicas diabéticas clinicamente detectáveis, com controle glicêmico inadequado e tempo médio de doença de 7 anos, verificou um aumento unilateral discreto das latências N 75, P100 e N120, embora ainda dentro do intervalo de normalidade, tanto em pacientes do tipo 1 quanto do tipo 2, quando comparados ao grupo controle sem diabetes.

Na análise comparativa dos potenciais evocados testados no pré-tratamento com os realizados no pós-tratamento foi verificado que, apesar das latências (tanto unilaterais quanto as interoculares) terem diminuído de valor ao final do estudo, esta melhora não foi estatisticamente significativa (Tabela 29 página 173). Já as amplitudes só apresentaram aumento do lado direito e também sem significância estatística (Tabela 30, página 174-74). É possível que o tempo de tratamento (3 meses) não tenha sido suficiente para a reversão das alterações ou lesões já causadas aos nervos visuais.

Quando se fez a análise dos resultados das latências interoculares após o tratamento, se verificou que, apesar dos valores não terem tido uma distribuição normal, pois apresentou uma grande dispersão em torno da média, os dados obtidos nos permitiram verificar que, além destas latências médias terem diminuído consideravelmente, embora sem significância estatística, o desvio padrão foi menor (Tabela 29, página 173). Este fato sugere uma tendência à homogeneidade dos resultados como reflexo desta melhora pós-tratamento. A diferença de latência interocular segundo MISULIS (2003) é provavelmente o mais sensível indicador de disfunção do nervo óptico.

Ao se realizar análises de correlação dos potenciais evocados visuais e parâmetros bioquímicos após o tratamento com sitagliptina, se observou que apenas a hemoglobina glicada, a glicose em jejum, o peptídeo C e a área sob a curva da glicose apresentaram correlação com alguns PEV (Tabela 31, página 175 e Tabela 33, página 181).

Em sua dissertação de mestrado, Nascimento (2006) encontrou correlação da A1C que é o marcador por excelência do controle glicêmico a longo prazo com alterações de latência. Considerando que eram avaliações basais, a pesquisadora sugeriu que a diminuição da velocidade de condução do sinal nervoso visual tenha sido um reflexo da prolongada exposição dos nervos ópticos aos metabólitos tóxicos proveniente do estado hiperglicêmico destes pacientes

Conforme mostrado nos resultados desta pesquisa, diminuição nos níveis de glicose tanto em jejum como após estímulo alimentar (verificado na medida da área sob a curva), diminuição da concentração de hemoglobina glicada e aumento dos níveis de peptídeo C em jejum, estiveram correlacionados com a melhora na condução do impulso nervoso nas vias visuais, bem como com a melhora da amplitude destes potenciais evocados, sugerindo que o bom controle glicêmico, verificado principalmente através do monitoramento da hemoglobina glicada, exerça importante papel na prevenção do surgimento clínico da retinopatia diabética, como já visto em estudos como o de Correa e Eagle (2005) em que pacientes submetidos ao controle glicêmico rigoroso tiveram uma progressão menor da retinopatia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os voluntários deste estudo, apesar de terem diagnóstico recente de diabetes, já apresentavam um descontrole metabólico considerável. As variáveis antropométricas alteradas, a hipertensão presente em mais da metade dos participantes, os níveis de triglicerídeos elevados, a glicemia de jejum e pós-prandial alterada e, principalmente, a hemoglobina glicada em concentração muito acima dos valores de referência, reforça a importância do diagnóstico se dar o mais precocemente possível. Aqui se ressalta a relevância do trabalho de busca ativa destes pacientes pelas entidades afins, associado às campanhas de conscientização e educação da população para os sinais e sintomas iniciais que esta doença apresenta.

Além de se fazer a avaliação metabólica, também se fez a avaliação com neurologista para verificar se estes pacientes possuíam alguma complicação neurológica proveniente do diabetes, e se constatou que todos eles tinham exames neurológicos normais.

Sabe-se que o fator desencadeante da maioria das complicações do diabetes é a exposição crônica aos altos níveis de glicose. Quanto mais prolongado e intenso for um controle glicêmico inadequado, maiores serão as chances do desenvolvimento das complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia, neuropatia) e macrovasculares (doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral).

Há estudos que relatam que, mesmo sem apresentar clínica de complicação neurológica, já há nos pacientes diabéticos um comprometimento na condução nervosa que pode ser detectado através de exames eletroneurofisiológicos. Neste estudo, os pacientes foram submetidos a exames de potenciais evocados somato-sensitivos e visuais e se verificou que os mesmos apresentavam déficits de condução nervosa e visual apesar do pouco tempo de doença.

Pelos resultados obtidos nos exames de potenciais evocados e, tendo em mente a condição de diagnóstico precoce de diabetes nestes pacientes, pode-se

inferir que os exames de potenciais evocados somato-sensitivos e visuais constituem um método sensível e acurado para a detecção subclínica de lesões ou disfunções nervosas nestas vias decorrentes do diabetes.

Diante dos resultados obtidos, pôde-se atestar neste estudo a eficácia terapêutica da sitagliptina no diabetes *mellitus* tipo 2, a exemplo de estudos anteriores, ressaltando o bom controle glicêmico e a considerável redução no valor da hemoglobina glicada alcançada por este grupo de pacientes.

A melhora nos resultados dos potenciais evocados tanto somato-sensitivos como os visuais foi correlacionada com a melhora do controle metabólico auferida por estes pacientes com o uso da sitagliptina.

Esse estudo demonstra que o diabetes pode afetar tanto o sistema nervoso central como o periférico, através de distúrbios metabólicos agudos e crônicos. Isso é sugerido pelos aumentos das latências e dos tempos de condução central, significando alterações na condução do sinal nervoso, que melhoraram após o tratamento com sitagliptina e que apresentaram correlações importantes com parâmetros bioquímicos de controle metabólico.

As análises de correlação entre o pré-tratamento e o pós- tratamento dos parâmetros eletroneurofisiológicos e a concentração de GLP-1 ativo, demonstraram que um aumento nos níveis de GLP-1 ativo estava relacionado a uma melhora na condução nervosa sensitiva periférica e central. Este estudo é inédito porque seus resultados suscitam o questionamento quanto ao papel terapêutico do GLP-1 nas complicações neurológicas subclínicas do diabetes, visto que se observaram melhoras metabólicas (com todas as suas implicações), após o uso da sitagliptina, e também correlações diretas desta incretina com alguns parâmetros eletroneurofisiológicos estudados.

Para responder este questionamento, é importante que sejam realizadas pesquisas voltadas para o isolamento dos nervos periféricos para verificar a presença de receptores de GLP-1 nestas células, bem como a investigação de outros mediadores e um detalhamento do mecanismo de sinalização para esta atuação do GLP-1.

Os resultados obtidos são promissores uma vez que vislumbram o possível uso de inibidores de DPP-4 no tratamento de algumas condições neurodegenerativas do sistema nervoso periférico, além do seu papel já estabelecido no tratamento do diabetes tipo 2.

Normalmente quando se estuda retinopatia diabética se concentra nas alterações de permeabilidade vascular, na atividade endotelial, no comprometimento da circulação retiniana que acaba levando à isquemia. Pouco se explora a influência das anormalidades metabólicas que podem afetar a retina, o nervo óptico e o trajeto visual. E é neste enfoque que este trabalho também se mostra inédito, pois mostrou que há alterações dos potenciais evocados visuais já no início da doença, e que o bom controle glicêmico alcançado pelos pacientes com o uso da sitagliptina esteve correlacionado com a melhora da condução dos impulsos nervosos nesta via.

CONCLUSÃO

8 CONCLUSÃO

A sitagliptina foi eficaz no controle metabólico e na melhora dos parâmetros de avaliação das complicações neurológicas subclínicas (potenciais evocados), em pacientes recentemente diagnosticados com Diabetes *mellitus* do tipo 2.

REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

ADA - AMERICAN DIABETES ASSOCIATION Total Prevalence of Diabetes & Pre-diabetes (<http://www.diabetes.org/diabetes-statistics/prevalence.jsp>). URL accessed on 2006-03-17, 2005.

ADA - AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of Diabetes *mellitus*. **Diabetes Care**, v. 29, Suppl 1: 43-48, 2006.

AEMA - AMERICAN ASSOCIATION OF ELECTRODIAGNOSTIC MEDICINE. Guidelines for Somatosensory Evoked Potentials. Revised by the 1998 **AAEM Somatosensory Evoked Potentials Subcommittee**, 1998.

AHREN, B.; HOLST, J. J.; MARTENSSON, H.; BALKAN, B. Improved glucose tolerance and insulin secretion by inhibition of dipeptidyl peptidase IV in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 404, p. 239-245, 2000.

AHREN, B.; LANDIN-OLSSON, M.; JANSSON, P. A.; SVENSSON, M.; HOLMES, D.; SCHWEIZER, A. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV reduces glycemia, sustain insulin levels in type 2 diabetes. **Journal Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 89, p. 2078-2084, 2004.

AKSUN, S. A.; ÖZMEN B.; ÖZMN D.; PARILDAR, Z.; SENOL, B.; HABIF, S.; MUTAF, I.; TURGAN, N.; BAYINDIR, O. Serum and urinary nitric oxide in type 2 diabetes with or without microalbuminuria. Relation to glomerular hyperfiltration. **Journal of Diabetes and its complications**, 17, 343-438, 2003.

ARMITAGE, P.; BERRY, G. **Statistical methods in medical research**. 3^a. ed. Oxford: Blackwell, 1994. 620 p.

ASCHNER, P.; KIPNES, M.S.; LUNCEFORD, J.K.;SANCHEZ, M.; MICKEL, C.; WILLIAMS-HERMAN, D.E. Effects of the dipeptidyl peptidase -4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, 29, n.12, 2006.

ATILLA, H.; TEKELI, O.; ORNEK, K.; BATIOGLU, F.; ELHAN, A. H.; ERYILMAZ, T. Pattern eletroretinography and visual evoked potentials in optic nerve diseases. **Journal of Clinical Neuroscience**, v.13, p. 55-59. 2005.

AYDIN, A.; ORHAN, H.; SAYAL, A.; ÖZATA, M.;SAHIN, G.; ISIMER, A. Oxidative estress and nitric oxide related parameters in type II diabetes *mellitus*: effects of glycemic control. **Clinical Biochemistry**, 34, 65-70, 2001.

BAGGIO, L.; KIEFFER, T.J.; DRUCKER, D.J. Glucagon-like peptide-1 but not glucose-dependent insulinotropic peptide, regulates fasting glycemia and nonenteral glucose clearance in mice. **Endocrinology** , v. 141, p. 3703–3709, 2000.

BAILEY, C.J.; DAY, C.; BRAY, G.A.; LIPSON, L.G.; FLATT, P.R. Role of adrenal glands in the development of abnormal glucose and insulin homeostasis in genetically obese (ob/ob) mice. **Hormone and metabolic research (journal)**, v. 18, p. 357-360, 1986.

BARDELL, A. L.; MAC LEOD, K. M. Evidence for inducible nitric-oxid synthase expression and activity in vascular smooth muscle of streptozotocin-diabetic rats. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 296, n. 2, p. 252-259, 2001.

BARRAGAN, J. M.; RODRIGUEZ, R. E.; BLAZQUEZ, E. Changes in arterial blood pressure and heart rate induced by glucagon-like peptide-1-(7–36 amide) in rats. **American Journal of Physiology**, v. 266, p. 459–466, 1994.

BAYLISS, W. M.; STARLING, E. H. On the causation of the so-called 'peripheral reflex secretion' of the pancreas. **Proceedings of the Royal Society of London [Biology]**, v. 69, p. 352-353, 1902.

.BHADADA, S. K.; SAHAY, R. K.; JYOTSNA, V. P.; AGRAWAL, J. K. Diabetic neuropathy: current concepts. REVIEW ARTICLE. **Journal Indian Academy of Clinical Medicine**, v. 2, n. 4, p. 305-310, 2001.

BIESSELS, G. J. Cerebral complications of diabetes: clinical findings and pathogenetic mechanisms. **The Netherlands Journal of Medicine**, v. 54, p. 35-45, 1999.

BIESSELS, G. J.; TER LAAK, M. P.; HAMERS, F. P.; GISPEN, W. H. Neuronal ca²⁺ dysregulation in diabetes *mellitus*. **European Journal Pharmacology**, v. 447, n. 2-3, p. 201-209, 2002.

BJORNTORP, P. Body fat distribution, insulin resistance and metabolic diseases. **Nutrition**, v. 13, p. 795-803, 1997.

BODEN, G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDIABETES MELLITUS. **Diabetes**, v. 46, p. 3-10, 1997.

BOSE, A. K.; MOCANU, M. M.; CARR, R. D.; BRAND, C .L.; YELLON, D. M. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. **Diabetes**, v. 54, p. 146-151, 2005.

BOULTON, A. J. M.; VINIK, A. I.; AREZZO, J. C.; BRIL, V.; FELDMAN, E. L.; FREEMAN, R.; MALIK, R. A.; MASER, R. E.; SOSENKO, J. M.; ZIEGLER, D. Diabetic neuropathies. **Diabetes Care**, v. 28(4), p. 956-962, 2005.

BROWNLEE, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. **Nature**, London, v.414, p.813-821, 2001

BRIL, V. AND PERKINS, B. A. Validation of the Toronto clinical scoring system for diabetic polyneuropathy. **Diabetes Care**, v. 25, p. 2048-2052, 2002.

BUCCINI, G, WOLFTHAL, D.L. Valores de corte para índices de insulinorresistencia, insulinosensibilidad e insulinosecreción derivados de la formula HOMA y del programa HOMA 2. Interpretación de los datos. **Revista Argentina de Endocrinología y Metabolism** v.45, n.01, pag 3-21, 2008

BUSE, J. B.; HENRY, R.; R.; HAN, J.; KIM, D. D.; FINEMAN, M. S.; BARON, A. D. Effects of exenatida (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 27, p. 2628-2635, 2004.

CERIELLO, A.; MOTZ, E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. **Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular. Biology**, v. 24, p. 816-23, 2004.

CERQUEIRA, N. F. & YOSHIDA. Óxido nítrico. Revisão. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.17 n. 6, p. 417-423, 2002.

CHIAPPA; K. H. **Evoked potentials in clinical medicine**, 2nd ed. Mew York, 1990., 647p.

CHIEN, Z.; PETO, R.; COLINS, R.; MACMAHON, S.; LU, J.; LI, W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. **British Medical Journal**, v. 303, p. 276-282, 1991

CHIEN, W. Y.; YANG, K. D.; ENG, H. L.; HU, Y. H.; LEE, P. Y.; WANG, S. T.; WANG, P. W. Increased plasma concentration of nitric oxide in type 2 diabetes but not in non diabetics individuals with insulin resistance. **Diabetes metabolism**, v. 31, p. 63-68, 2005.

CHUNG, S. S. M.; HO, E. C. M.; LAM, K. S. L.; CHUNG, S. K. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. **Journal American Society Nephrology**, v. 14, p. S233-S236, 2003.

CLARK, A.; JONES, L. C.; DE KONING E. et al. Decreased insulin secretion in type 2 diabetes: a problem of cellular mass or function? **Diabetes**, 50 (suppl.1): S 169-71, 2001.

CORREA, Z. M. S.; EAGLE Jr, R. Pathological features of diabetic retinopathy. **Arquivos. Brasileiros de. Oftalmologia.**, v. 68, n.3, p.: 410-414, 2005.

CRACCO, J.; CASTELLSK, S.; MARK, E. Spinal somatosensory evoked potentials in juvenile diabetes. **The Annual of. Neurology.**, v. 15, p. 55-58, 1984.

D'ALESSIO, D. A.; VOGEL, R.; PRIGEON, R.; LASCHANSKY, E.; KOERKER, D.; ENG, J. AND ENSINCK, J. W. Elimination of the action of glucagon-like peptide 1 causes an impairment of glucose tolerance after nutrient ingestion by healthy baboons. **Journal Clinical Investigation**, v. 97, p. 133-138, 1996.

DAVIES, M. J.; RAYMOND N. T; DAY J. L.; BURDEN A. C. Impaired glucose tolerance and fasting hyperglycemia have different characteristics. **Diabetic Medicine**, v.17, n.6, p. 433-40, 2000.

DEGN, K. B.; BROCK, B.; JUHL, C. B.; DJURHUUS, C. B.; GRUBERT, J.; KIM, D.; HAN, J.; TAYLOR, K.; FINEMAN, M. AND SCHMITZ, O. Effect of intravenous infusion of exenatida (synthetic exendin-4) on glucose-dependent insulin secretion and counterregulation during hypoglycemia. **Diabetes**, v. 53, p. 2397-2403, 2004.

DHILLON, S. Sitagliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. **Drugs**, v.70 (4): 489-512, 2010.

DINNEEN, S.; ALZAID, A.; TURK, D.; RIZZA, R. Failure of glucagon suppression contributes to postprandial hyperglycaemia in IDDM. **Diabetologia**, v. 38: p. 337-343, 1995.

DRUCKER, D.J.; PHILIPPE, J.; MOJISOV, S.; CHICK, W.L. AND HABENER, J.F. Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. **Proceedings of the National Academy of Sciences, USA**, v. 84, p. 3434-3438, 1987.

DRUCKER, D. J. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 26, p. 2929-2940, 2003.

DRUCKER, D. J. The biology of incretin hormones. **Cell metabolism** v. 3, p. 153-165, 2006.

DRUCKER, D. J. The role of gut hormones in glucose homeostasis. **The Journal of Clinical Investigation**, v.17 p. 24-32, 2007.

DRUCKER, D. J.; BUSE, J. B.; TAYLOR, K.; KENDALL, D. M.; TRAUTMANN, M.; ZHUANG, D.; PORTER, L. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. **The Lancet**, v. 372, p. 1240 - 1250, 2008

DUPRE, J.; ROSS, S. A.; WATSON, D.; BROWN, J. C. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 37(5):826-8, 1973.

DUPRE, J.; CAUSSIGNAC, Y.; MCDONALD T. J.; VAN VLIET, S. Stimulation of glucagon secretion by gastric inhibitory polypeptide in patients with hepatic cirrhosis and hyperglucagonemia. **Journal of Endocrinology Metabolic**, v. 72, p. 125-129, 1991.

EBERT, R.; UNGER, H. AND CREUTZFELD, W. Preservation of incretin activity after removal of gastric inhibitory polypeptide (GIP) from rat gut extracts by immunoabsorption. **Diabetologia**, v. 24, p. 449-454. 1983.

EDVELL, A. AND LINDSTROM, P. Initiation of increased pancreatic islet growth in young normoglycemic mice (Umea +/-). **Endocrinology**, v. 140, p.778-783, p.1999.

EDWARDS, C. M.; TODD, J.F.; MAHMOUDI, M.; WANG, Z.; WANG, R.M.; GHATEI, M. A. AND BLOOM, S. R. Glucagon-like peptide 1 has a physiological role in the control of postprandial glucose in humans: studies with the antagonist exendin 9-39. **Diabetes**, 48, 86-93, 1999.

ELAHI, D.; McALOON-DYKE, M.; FUKAGAWA, N. K.; MENEILLY, G. S.; SCLATER, A. L.; MINAKER, K. L.; HABENER, J. F.; ANDERSEN, D. K. The insulinotropic actions of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and Glucagon-like peptide-1 (7-37) in normal and diabetic subjects. **Regulatory Peptide**, v. 51, p. 63-74, 1994.

FATEHI-HASSANABAD, Z.; CHAN, C. B. Transcriptional regulation of lipid metabolism by fatty acids: a key determinant of pancreatic β -cell function. **Nutrition and metabolism**. v.2, p. 1-12, 2005.

FELTEN, D. L.; JOZEFOWICZ, R. F. **Atlas de Neurociência Humana de Netter**. Porto Alegre: Artmed, 2005. 310p.

FESTA A.; SCHMOLZER B.; SCHERNTHANER G.; MENZEL E. J. Differential expression of receptors for advanced glycation end products on monocytes in patients with IDDM. **Diabetologia**, v. 41, p. 674-680, 1998.

FRASER, A.; ROSS, H.; NAVEED, S.; SHAH, E., SMITH, G. D.; LAWLOR, D. A. Alanine Aminotransferase, γ -Glutamyltransferase, and Incident Diabetes. The British Women's Heart and Health Study and meta-analysis. **Diabetes Care**, v.32 n. 4, p. 741-750, 2009.

GELONEZE, B.; VASQUES, A. C. J. ; STABE, C. F. C ; PAREJA, J. C.; ROSADO, L. E. F. P. L.; QUEIROZ, E. C.; TAMBASCIA, M. A. HOMA 1-IR and HOMA 2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome-Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v. 53, n. 2, p.281-287, 2009.

GETTY-KAUSHIK, L.; SONG, D. H.; BOYLAN, M. O.; CORKEY, B. E.; WOLFE, M. M. Glucose-dependent insulinotropic polipeptide modulates adipocyte lipolysis and reesterification. **Obesity**, v.14, p. 1124-1131, 2006.

GOKE, R.; LARSEN, P. J.; MIKKELSEN, J. D.; SHEIKH, S. P. Distribution of GLP-1 binding sites in the rat brain: evidence that exendin-4 is a ligand of brain GLP-1 binding sites. **European Journal of Neuroscience**, v. 7 p. 2294–2300, 1995.

GOMES, M. B.; GIANNELLA-NETO, D. FARIA, M.; TAMBASCIA, M.; FONSECA, R. M.; REA, R.; MACEDO, G.; MODESTO-FILHO, J.; SCHMID, H.; BITTENCOURT, A. V.; CAVALCANTI, S.; RASSI, N.; PEDROSA, H.; DIB, S. A. Estimating cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: a national multicenter study in Brazil **Diabetology & Metabolic Syndrome**, p. 1-22, 2009.

GREENE, D. A.; STEVENS, M. J.; FELDMAN, E. L. Diabetic neuropathy: scope of the syndrome. **American Journal of Medicine**, v. 107, p. 2-8, 1999.

ACNS - AMERICAN CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY SOCIETY GUIDELINE 9D Guidelines on Short-Latency Somatosensory Evoked Potentials., **Journal of Clinical neurophysiology**, v. 23, n. 2, p. 168-179, 2006.

GUPTA, P. R.; DORFMAN, L. J. Spinal somatosensory conduction in diabetes. **Neurology**, v. 31, p. 841-845, 1981

HERMAN, G. A.; BERGMAN, A.; STEVENS, C.; KOTEY, P.; YI, B.; ZHAO, P.; DIETRICH, B.; GOLOR, G.; SCHRODTER, A.; KEYMEULEN, B.; LASSETER, K.; KIPNES, M. S. SNYDER, K.; HILLIARD, D.; TANEN, M.; CILISSEN, C.; DE SMET, M.; DE LEPELEIRE, I.; VAN DYCK, K.; WANG, A. Q.; ZENG, W.; DAVIES, M. J.; TANAKA, W.; HOLST, J. J.; DEACON, C. F.; GOTTESDIENER, K. M.; WAGNER, J. A. Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 91, n.11, p. 4612-9. Epub 2006 .

HERMAN, G. A.; HANEFELD, M.; W. U, M. CHEN, X.; ZHAO, P. L.; STEIN P. P. Effect of MK-0431, dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor, on glycemic control after 12 weeks in patients with type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 54 (suppl.1), A p. 134, 2005.

HEUNG, Y. J.; WEI, J. L.; JI, H. P.; HONG, S. B.; TAE, S. P. Effect of Dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inhibitor (vildagliptin) on peripheral nerves in streptozotocin-induced diabetic rats. **Archives of medical research**, v. 40, p. 536-544, 2010

HOMA CALCULATOR. The Oxford Centre for Diabetes, **Endocrinology and Metabolism**, 2004.

INOGUCHI T.; BATTAN R.; HANDLER E.; SPORTSMAN J.R.; HEATH W.; KING G.L. Preferential elevation of protein kinase C isoform beta II and diacylglycerol levels in aorta and heart of diabetic rats: Differential reversibility to glycemic control by islet transplantation. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 89, p. 11059-11063, 1992.

ISOMAA, B. **Chronic diabetic complications in clinically, immunologically and genetically defined subgroups**. Academic dissertation. University of Helsinki, 2001.

JEPEAL, L. I.; BOYLAN, M. O. & WOLFE, M. M. GATA-4 upregulates glucose dependent insulinotropic polypeptide expression in cells of pancreatic and intestinal lineage. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 287, p. 20–29, 2008.

KAJIMOTO, Y. & KANETO H. Role of oxidative stress in pancreatic beta-cell dysfunction. **Annual New York Academy of Science**, 1011: 168-76, 2004.

KENDALL, D. M.; RIDDLE, M.; C.; ROSENSTOCK, J.; ZHUANG, D.; KIM, D. D.; FINEMAN, M. S.; BARON, A. D. Effects of exenatida (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v.8, p. 1083-1091, 2005.

KIEFFER, T. J.; MCINTOSH, C. H.; AND PEDERSON, R. A.. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-likepeptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. **Endocrinology**, v. 136, p. 3585-3596.1995.

KIKKAWA, Y.; KUWABARA, S.; MISAWA, S.; TAMURA, N.; KITANO, Y.; OGAWARA, K.;HATTORI, T. The acute effects of glycemic control on nerve conduction in human diabetics. **Clinical. Neurophysiology**, v. 116, p. 270-274, 2005.

KIM, J. G.; BAGGIO, L. L.; BRIDO, D. P.; CASTAIGNE, J. P.; ROBITAILLE, M. F.; JETTE, L.; BENQUET, C.; DRUCKER, D.J. Development and characterization of a glucagon-like peptide 1-albumin conjugate, the ability to activate the glucagon-like peptide 1 in vivo. **Diabetes**, v. 52, p. 751-759, 2003.

KLEIN, B. E. K.; KLEIN, R. Lifestyle exposures and eye diseases in adults. **American Journal of Ophthalmology**. v. 144, p. 961-69, 2007

KOLLIGS, F.; FEHMANN, H. C.; GOKE, R.; GOKE, B. Reduction of the incretin effect in rats by the glucagon-like peptide 1 receptor antagonist ex-endin (9–39) amide. **Diabetes**, v. 44, p.16-9, 1995.

KUCERA, P.; GOLDENBERG, Z.; VARSIK, P.; BURANOVA, D.; TRAUBNER, P. Spinal cord lesions in Diabetes *mellitus*. Somatosensory and motor evoked potentials and spinal conduction time in Diabetes *mellitus*. **Neuroendocrinology Letters**, v. 26, p. 143-147, 2005.

LEGATT, A. D.; SOLIMAN, E. Somatosensory Evoked Potentials: General Principles. e-medicine from Web May 15, 2006.

LEWIS, J. T.; DAYANANDAN, B.; HABENER, J.F.; KIEFFER, T. J. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide confers early phase insulin release to oral glucose in rats: demonstration by a receptor antagonist. **Endocrinology**, v.141, p. 3710–3716, 2000

LEWIS, G. F.; CARPENTIER, A.; ADELI, K.; GIACCA, A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. **Endocrinology Reviews**, v. 23, p. 201-229, 2002.

LIU, C. S.; WANG Q.; LIENHARD, G .E.; KELLER, S. R. Insulina receptor substrate 3 is not essential for growth or glucose homeostasis. **Journal of Biological Chemistry**; v. 274 n. 25, p. 18093-9, 1999.

LUM, H.; ROEBUCK, K. A. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. **American Journal Physiology of Cell Physiology**, v. 280, n. C719-C741, 2001.

MADSBAD, S.; SCMIZ, O.; RANSTAM, J.; JAKOBSEN, G.; MATTHEWS, D. R. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutida (NN2211): a 12 week, double-blind, randomized, controlled trial. **Diabetes Care**, v. 27, p. 1335-1342, 2004.

MARCOLINO, J. A. M. ; MATHIAS, L. A. S. T.; PICCINI-FILHO, L.; GUARATINI, A. A.; SUZUKI, F. M., ALLI, A. A. C. Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão: Estudo da validade de critério e de confiabilidade com pacientes no pré - operatório. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 57, n. 1, p. 52-62, 2007.

MARCONDES, E.; VAZ, F. A. C.; RAMOS, J. L. A.; OKAY, Y. **Pediatria básica**, 9ª. edição, 2005.

MARGUET, D.; BAGGIO, L.; KOBAYASHI, T.; BERNARD, A. M.; PIERRES, M.; NIELSEN, P. F.; RIBEI, U.; WATANABE, T.; DRUCKER, D. J. WATGMANN, N. Enhanced insulin secretion and improve glucose tolerance in mice lacking CD26. **Proceeding National Academy Science**. USA, v. 97, p. 6874-6879, 2000.

MATTHEWS, D. R; HOSKER, J. P.; RUDENSKI, A. S; NAYLOR, B. A.; TREACHER, D. F.; TURNER, R. C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28 n. 7, p. 412-9, 1985.

MAZZE, R. S.; STROCK, E. S.; SIMINSON, G.D.; BERGENSTAL, R. M. **Type 2 diabetes. Stages diabetes management: a systematic approach**. 1st edition. Indianápolis. John Willeys and Sons Incorporated, 2004, 448 p..

MCCLEAN, P. L.; IRWIN, N.; CASSIDY, R. S.; HOLST, J. J.; GAULT, V.A.; FLATT, P.R. GIP receptor antagonism reverses obesity, insulin resistance, and associated metabolic disturbances induced in mice by prolonged consumption of high-fat diet. **American Journal of Endocrinology Metabolic**, 293, E 1746-E1755, 2007.

MCINTYRE, N.; HOLDSWORTH, C. D. & TURNER, D.S. Intestinal factors in the control of insulin secretion. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 25(10):1317-24, 1965.

MEIER, J.J.; GALLWITZ, B.; SIEPMANN, N.; HOLST, J.J.; DEACON, C.F.; SCHMIDT, W. E.; NAUCK, M.A. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) dose-dependently stimulates glucagon secretion in healthy human subjects at euglycaemia. **Diabetologia**, 46: 798-801, 2003.

MERCK, SHARP & DOHME (MSD).: Monografia Janúvia, 2007. MSD on line www.januvia.com.br/secure/downloads/Januvia_Monografia.pdf, acessado em 02-03-2010,

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Censo Nacional de Diabetes *mellitus*. Secretaria de Atenção à Saúde, 1989.

MISULIS, K. E. **Potencial evocado de Spehlmann**. 2^a. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2003. 235 p.

MITANI, H.; TAKIMOTO, M.; HUGHES, T. E.; KIMURA, M. Dipeptidyl peptidase IV inhibition improves impaired glucose tolerance in high- fat diet-feed rat study using a Fischer 344 rat substrain deficient in its enzyme activity. **Journal of Pharmacology**, v. 88, p. 442-450, 2002.

MITRAKOU A, KELLEY, D.; VENEMAN, T. JENSSEN, T. PANGHUN, T. REILLY, J.; GERICH, J. Contribution Of anormal muscle and liver glucose metabolism to postprandial hyperglycemia in NIDDM. **Diabetes**, v.39, p.1381-1390, 1990.

MOENS, K.; HEIMBERG, H.; FLAMEZ, D.; HUYPENS, P.; QUATIRE, E.; LING, Z.; PIPELEERS, D.; GREMLICH, S.; THORENS, B.; SCHUIT, F. Expression and functional activity of glucagon, glucagon-like peptide, and glucise-dependent insulinotropic peptide receptors in rat pancreatic islet cells. **Diabetes**, v. 45, p. 257-261, 1996.

MOLLER, D. E.; KAUFMAN, K.D. Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective. **Annual Review Medicine**, v. 56, p. 45- 62, 2005.

MOORE, B.; EDIE, E.S. & ABRAM, J. H. On the treatment of diabetes *mellitus* by acid extract of duodenal mucous membrane. **Biochemical Journal**, 1:28-38, 1906.

MOTULSKY, H. **Intuitive biostatistics**. Oxford: Oxford University Press, 1995. 386 p.

MROWICKA, M. Free radical reactions in Diabetes *mellitus*. *Pol Merkuriusz Lek*, v. 19 n.112, p. 571-576, 2005.

NAKAMURA, Y.; TAKAHASHI, M.; KITAGUCHI, M.; KAIDO, M.; IMAOKA, H.; KONO, N.; TARUI, S. Clinical utility of somatosensory evoked potentials in diabetes *mellitus*. **Diabetes Research Clinical Practice**, v. 20, p. 17-23, 1989.

NAPOLEÃO, R. M. **Potenciais evocados somato-sensitivos do nervo mediano em pacientes diabéticos: correlações com marcadores bioquímicos**. 2006. 216 f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina Universidade Federal do Ceará.

NASCIMENTO, M. M. **Influência do controle glicêmico sobre os potenciais evocados visuais em pacientes portadores de diabetes *mellitus***. 2006, 118 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual do Ceará.

NAUCK, M.A.; KLEINE N.; OSKOV. C.; HOLSTT, J.J.; WILLMS, B.; CREUTZFELDT, W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1(7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. **Diabetologia**, v.36 p. 741-744, jun, 1993.

NAUCK, M. A.; HEIMESAAT, M.M.; BEHLE, K.; HOLST, J. J.; NAUCK, M. S.; RITZEL, R.; HUFNER, M.; AND SCHMIEGEL, W. H. Effects of glucagon-like peptide 1on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulinsecretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experi-ments in healthy volunteers. **Journal Clinical Endocrinology Metabolism**, v. 87, p. 1239-1246, 2002.

NEUMILLER, J. J.; CAMPBELL, R. K. . Liraglutide: a once-daily incretin mimetic for the treatment of type 2 diabetes *mellitus*. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 43, n. 9, p. 1433 -44, 2009.

NIKOLAIDIS, L.A.; ELAHI, D.; HENTOSZ, T.; DOVERSPIKE, A.; HUERBIN, R.; ZOURELIAS,L.; STOLARSKI, C.; SHEN, Y.T.; AND SHANNON, R.P.Recombinant gluca-gon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves leftventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilatedcardiomyopathy. **Circulation**, v. 110, p. 955-961, 2004.

NIKOLAIDIS, L. A.; DOVERSPIKE, A.; HENTOSZ, T.; ZOURELIAS, L.; SHEN, Y. T.; ELAHI,D.; SHANNON, R. P. Glucagon-like peptide-1 limits myocardialstunning following brief coronary occlusion and reperfusion in conscious canines. **Journal of Pharmacology Experimental Therapeutic**, v. 312, p. 303-308, 2005.

NYBERG, J.; ANDERSON, M.F.; MEISTER, B.; ALBORN, A. M.; STROM, A.K.; BREDERLAU, A.; ILLERSKOG, A. C.; NILSSON, O.; KIEFFER, T. J.; HIETALA, M. A.; Glucose-dependent insulinotropic polypeptide is expressed in adult hippo-campus and induces progenitor cell proliferation. **Journal of Neuroscience**, v. 25, p. 1816-1825, 2005.

OAKES, N. D.; COONEY, G. J.; CAMILLERI, S.; CRISHOLM, D. J.; KRAEGE, E. W. Mechanisms of liver and muscle insulin resistance induced by chronic high fat feeding. **Diabetes**, v. 46, p. 1768-74, 1997.

OKUBO, Y.; MIYAMOTO, T.; SUWAZONO, Y.; KOBAYASHI, E.; NOGAWA, K. Alcohol consumption and blood pressure in Japanese men. **Alcohol**, v. 23, p.149 – 156, 2001.

ORSKOV, C.; RABENHOJ, L.; WETTERGREN, A.; KOFOD, H.; HOLST, J.J . Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine-extended glucagon-like peptide I in humans. **Diabetes**, v. 43, p. 535-539, 1994.

PARTANEN, J.; NISKANEN, L.; LEHTINEN, J.; MERVAALA, E.; SIITONEN, O.; UUSITUPA, M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulindependent diabetes *mellitus*. **New England Journal of Medicine**, v. 13; n. 333 (2), p.89-94, 1995.

PEREIRA L. D. Avaliação do processamento auditivo central. In Lopes-Filho, O.(organizador). **Tratado de Fonoaudiologia**, 2ª edição, São Paulo: Tecmedd; 2004,111-30.

PERKINS, B. A.; BRIL, V. Diabetic neuropathy: a review emphasizing diagnostic methods. **Clinical Neurophysiology**, v. 114, p. 1167-1175, 2003.

PERRY, T.; LAHIRI, D. Y. K.; CHEN, D., ZHOU, J.; SHAW, K.T.Y. ; EGAN, J. M.; GREIG, N. H. A Novel Neurotrophic Property of Glucagon-Like Peptide 1: A Promoter of Nerve Growth Factor-Mediated Differentiation in PC12 Cells.**The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v..300, n.3, p. 958-966, 2001.

PERRY, T.; HAUGHEY, N. J.; MATSON, M. P.; EGAN, J. M.; GREIG, N. H Protection and Reversal of Excitotoxic Neuronal Damage by Glucagon-Like Peptide-1 and Exendin-4. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 302, p. 881-888, 2002.

PERRY, T.;HOLLOWAY, H. W.; WEERASURIYA, A.; MOUTON, P. R.; DUFFY, K.; MATTISON, J.A.; GREIG, N. H. Evidence of GLP-1 mediated neuroprotection in an animal model of pyridoxine-induced peripheral sensory neuropathy. **Experimental Neurology**, v..203, p. 293-301, 2007.

PICTON, T.; W. Human Visual Evoked potentials in: Human Event-Related Potentials – **Handbook of Eletroencephalography and Clinical Neurophysiology**, 4ª ed. Amsterdan-New Yotk-Oxford, v. 3, p 159- 170, 1988.

PIEPER, G.M. Review of alterations in endothelial nitric oxide production in diabetes. Protective role of arginine on endothelial dysfunction. **Hypertension**, 31, 1047-1060, 1998.

PINTO, A. B.; MORETTO, M. B. Diabetes *Mellitus* e Fatores de Risco em pacientes Ambulatoriais. **NewsLab**, v. 66, p. 106-118, 2004.

POZZESSERE, G.; RIZZO, P. A.; VALLE, E.; MOLLICA, M. A.; MECCIA, A.; MORANO, S.; DI MARIO, U.; ANDREANI, D.; MOROCUTTI, C. Early detection of neurological involvement in IDDM and NIDDM. Multimodal evoked potentials versus metabolic control. **Diabetes Care**, v. 11, p. 473-480, 1988.

QIN, X.; SHEN, H., LIU, M.; YANG, Q.; ZHENG, S.; SABO, M.; D'ALESSIO, D.A.; TSOI, P. GLP-1 reduces intestinal lymph flow, triglyceride absorption, and apolipoprotein production in rats. **American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 288, p.943-949, 2005.

RAMAN, P. G; SODANI, A.; GEORGE, A. A study of visual evoked potential changes in diabetes *mellitus*. **International Journal of Diabetes in Developing Countries** , v. 17, p. 69-73, 1997.

RAZ, I.; HANEFELD, M.; XU, L.; CARIA, C.; WILLIAMS-HERMAN, D.; KHATAMI, H.; Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes *mellitus*. Sitagliptin Study. **Diabetologia**, v. 49 , N.11, p. 2564-71, 2006.

RUPPIN, D.C.; FRYDMAN, M.I. & LUNZER, M.R. Value of serum gamma-glutamyltransferase in the diagnosis of hepatobiliary disease. **Medical Journal of Australia**. 1, 421-4. 1982.

SAAD, M. J.; FOLLI, F.; KAHN, J. A.; KAHN, C. R. Modulation of insulin receptor, insulin receptor substrate-1, and phosphatidylinositol 3- kinase in liver and muscle of dexamethasone- treated rats. **Journal of Clinical Investigation**, v. 92, n. .4, p. 2065-72. 1993.

SALEHI, A.; VIEIRA, E.; GYLFE, E.. Paradoxical stimulation of glucagon secretion by high glucose concentrations. **Diabetes**, v. 55, n. 8, p. :2318-23, 2006.

SALVO, V. L. M. A. AND GIMENO, S. G. A Reprodutibilidade e validade do questionário de frequência de consumo de alimentos. **Revista de Saúde Pública**, v. 36, p. 505-512, 2002.

SANNITA, W. G. ; FATONE, M. ; GARBARINO, S. ; GIGLIOLI, D. ; MASSIMILLAS,; RIELA, S. Effects of physiological changes of serum glucose on the pattern-VEP of healthy volunteers. **Physiology Behaviour.**, v. 58 N.5, p. 1021-6 1995.

SATOH, F.; BEAK, S. A ; SMALL, C. J.; FALZON, M.; GHATEI, M. A.; BLOOM, S. R.; SMITH, D. M. Characterization of human and rat glucagon-like peptide-1 receptors in the neurointermediate lobe: lack of coupling to either stimulation or inhibition of adenylyl cyclase. **Endocrinology** , v. 141, p. 1301–1309, 2000.

SCHIRRA, J.; STURM, K.; LEICHT, P.; ARNOLD, R.; GOKE, B.; AND KATSCHINSKI, M. Exendin(9–39)amide is an antagonist of glucagon-like peptide-1(7- 36) amide in humans. **Journal Clinical Investigation**, v. 101, p. 1421-1430, 1998.

SCHIRRA, J.; NICOLAUS, M.; ROGGEL, R.; KATSCHINSKI, M.; STORR, M.; WOERLE, H. J. AND GOKE, B. Endogenous GLP-1 controls endocrine pancreatic secretion and antro-pyloro-duodenal motility in humans. **Gut**, v. 55, p. 2243-2251, 2005.

.SCHMIDTLER, J.; DEHNE, K.; ALLESCHER, H.-D.; SCHUSDZIARRA, V.; CLASSEN, M.; HOLST, J. J.; POLACK, A.; SCHEPP, W. Rat parietal cell receptorsfor GLP-1-(7–36) amide: Northern blot, cross-linking, and radioligand binding. **American Journal Physiology**, v. 267, p. .423-432, 1994.

SHAH, P.; VELLA, A.; BASU, A.; BASU, R.; SCHWENK, W.F.; RIZZA, R.A. Lack of suppression of glucagon contributes to postprandial hyperglycemia in subjects with type 2 diabetes *mellitus*. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 85, p. 4053-4059, 2000.

SHEPHERD, J. Does statins monotherapy address the multiple lipid abnormalities in type 2 diabetes. **Atherosclerosis**. Suppl.6, p. 15-19, 2005.

SHEPHERD, J.; BARTNER, P.; CARMENA, R.; DEEDWANIA, P.; FRUCHART, J.C.; HAFFNER, S.; HSIA, J.; BREASNA, A.; LAROSA, J.; GRUNDY, S.; WATTERS, D. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: Treating to New Targets (TNT) study. **Diabetes Care**, v.29, p. 1220-6, 2006.

SUZUKI, C.; OZAKI, I.; TANOSAKI, M.; SUDA, T.; BABA, M.; MATSUNAGA, M. Peripheral and central conduction abnormalities in diabetes *mellitus*. **Neurology**, v. 54, p. 1932-1937, 2000.

NISHIO, K.; SHIGEMITSU, M.; KODAMA, Y.; ITOH, S.; KONNO, N.; SATOH, R.; KATAGIRI, T.; KOBAYASHI, Y.. The effect of pioglitazone on nitric oxide synthase in patients with type 2 diabetes *mellitus*. **Journal of Cardiometabolic Syndrome**, v. 3, n. 4, p 200-4, 2008

SILVA, A.; BATISTA, J.; CARVALHO, V. **Potenciais evocados em revisão**. Departamento de Física da Faculdade de Ciências de Lisboa, 1998.

.SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Atualização Brasileira sobre Diabetes. Ed. Diagraphic, Rio de Janeiro, 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. SBD on line: diabetes.org.br/sala-de-noticias/noticias-da-sbd, acessado em 11-11-2009.

STEPPEL J.H. & HORTON, E. S. Beta-cell failure in the pathogenesis of type 2 diabetes *mellitus*. **Current Diabetic**, v. 4, n. 3, p.169-75, 2004.

TANG-CHRISTENSEN, M.; LARSEN, P.J.; GOKE, R.; FINK-JENSEN, A.; JESSOP, D.S.; MOLLER, M.; AND SHEIKH, S.P. Central administration of GLP-1(7-36)amide inhibits food and water intake in rats. **American Journal Physiology**, v. 271, p.848-856, 1996.

TESFAYE, S.; CHATURVEDI, N.; EATON, S. E. M.; WARD, J. D.; MANES, C.; IONESCU-TIRGOVISTE, C.; WITTE, D. R.; FULLER, J.H. Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy for the EURODIAB Prospective Complications Study Group*, 2005.

THIELE, T. E.; VAN DIJK, G.; CAMPFIELD, L. A.; SMITH, F. J.; BURN, P.; WOODS, S.C.; BERNSTEIN, H.; AND SEELEY, R. J. Central infusion of GLP-1, but not leptin, produces conditioned taste aversion in rats. **American Journal Physiology**, v. 272, p. 726-730, 1997.

TORQUATO, M.;T.; MONTENEGRO JÚNIOR, R. M.; VIANA, L.A.L.; SOUZA, R. A. G.; LANNA, C. M.M.; L.; LUCAS, J. C.; BIDURIN, C.; FOSS, M.; C. Prevalence of Diabetes *mellitus* and Impaired Glucose Tolerance in the Urban Population Aged 30-69 Years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. São Paulo **Medicine Journal**; v.121, p. 224-230, 2003.

TSENG, C.C.; KIEFFER, T.J.; JARBOE, L.A.; USDIN, T.B.; AND WOLFE, M.M. Postprandial stimulation of insulin release by glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). Effect of a specific glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor antagonist in the rat. **Journal Clinical Investigation**, v. 98, p. 2440-2445. 1996.

TURTON, M. D.; O'SHEA, D.; GUNN, I.; BEAK, S. A.; EDWARDS, C. M. B.; MEERAN, K.; CHOI, S. J.; TAYLOR, G. M.; HEATH, M. M.; LAMBERT, P. D. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. **Nature**, v. 379, p. 69-72, 1996.

USDIN, T. B.; MEZEY, E.; BUTTON, D. C.; BROWNSTEIN, M.J .; BONNER, T. I. Gastric inhibitory polipeptyde receptor, a member of the secretin-vasoactive intestinal peptide receptor family, is widely distributed in peripheral organs and the brain. **Endocrinology**, v.133, p. 2861-2870, 1993.

VAAG, A. A.; HOLST, J. J.; VOLUND, A.; BECK, N. H. Incretin hormones in identical twins discordant for non-insulin-dependent diabetes *mellitus* (NIDDM) – evidence for decreased glucagons-like peptide 1 secretion during oral glucose ingestion in NIDDM twins. **European Journal of Endocrinology**, v.135, p. 425-432, 1996.

VANIZOR, B.; ÖREM, A.; CANER K. S.; KIRAN, E.; EREM, C.; ALIYAZICIOGLU, R.; UYDU, H. A. Decreased nitric oxide end-products and its relationship with high density lipoprotein and oxidative stress in people with type 2 diabetes without complications. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v.54, p. 33-39, 2001.

VIEIRA-DE-SOUZA, N.; RODRIGUES, M.L.V. Ocular manifestations of sistemic diseases. **Revista da Faculdade de. Medicina de Ribeirão Preto**, v. 30 n. 79-83, 1997.

VISBOLL, T.; KRARUP, T.; DEACON, K. F.; MADSBAD, S.; HOLST, J.J. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. **Diabetes**, v. 50, p. 609-613, nov.; 2001.

VISBOLL, T.; KRARUP, T.; MADSBAD, S.; HOLST, J.J. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese type II diabetic patients. **Diabetologia**, 45: 1111-1119, 2002.

VISBOLL, T.; KRARUP, T.; SONNE, J.; MADSBAD, S.; VOLUND, A.; JUUL, A.G.; HOLST, J.J. Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 2 and type diabetes *mellitus*. **Journal of Endocrinology Metabolic**, 88: 2706-2713, 2003.

VISBOLL, T.; HOLST, J.J. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes *mellitus* and type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 47, p. 357-366, 2004.

VOLLMER, K.; HOLST, J.J.; BALLER, B.; ELLRICHMANN, M.; MICHAEL, NAUCK, M. A.; SCHMIDT, W. E.; JURIS, MEIER, J. J. Predictors of incretin concentration in subjects with normal, impaired and diabetic glucose tolerance. **Diabetes**, v. 1, p. 1120-1124, 2007.

WANG, Q.; BRUBAKER, P. L. Glucagon-like peptide-1 treatment delays the onset of diabetes in 8 week-old db/db mice. **Diabetologia**, v. 45, p. 1263-1273, 2002.

WETTERGREN, A.; WOJDEMANN, M.; MEISNER, S.; STADIL, F.; and HOLST, J.J. The inhibitory effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 7-36 amide on gastric acid secretion in humans depends on an intact vagal innervation. **Gut**, v. 40, p. 597-601, 1997.

WIGGIN, T. D.; SULLIVAN, K. A.; POP-BUSUI, R.; AMATO, A.; SIMA, A. F. F. Elevated Triglycerides Correlate with Progression of Diabetic Neuropathy Feldman **Diabetes**, p. 1634-1640, 2009.

WILD, S.; ROGLIC, G.; GREEN, A.; SICREE, R.; KING, H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care**, v. 27, p.1047-1053, 2004.

WOOK, K. & EGAN, J. M. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. **Pharmacologic reviews**, 60: 470-512, 2008.

WORLD HEALTH REPORT 2006: working together for health. Geneva: **World Health Organization**, 2006.

XU, G.; STOFFERS, D.A.; HABENER, J. F.; AND BONNER-WEIR, S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. **Diabetes**, v. 48, p. 2270-2276, feb, 1999.

XU, G.; KANETO, H.; LAYBUTT, D.R.; DUVIVIER-KALI, V.F.; TRIVEDI, N.; SUZUMA, K.; KING, G.L.; WEIR, G.C. BONNER-WEIR, S. Down regulation of GLP-1 and GIP receptor expression by hyperglycemia: possible contribution to impaired incretin effects in diabetes. **Diabetes**, v. 56, p. 1551-1558, 2007.

YOREK, M. A. The role of oxidative stress in diabetic vascular and neural disease. **Free Radical Research**, v. 37 p: 471-480, 2003.

ZANDER, M.; MADSBAD, S.; MADSEN J.; L.; HOLST, J. J. Effects of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. **Lancet**, v. 359, p. 824-830, 2002.

ZIGMOND, A. S.; SNAITH, R. P. The hospital anxiety and depression scale. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 67, n. 6, p. 361-70, 1983.

10 APÊNDICES

APÊNDICE A:

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, Joelma Ines Tagliapietra, farmacêutica bioquímica, doutoranda do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, estou realizando um projeto de pesquisa chamado “Avaliação do efeito incretina e dos potenciais evocados somato-sensitivo e visual em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 recém-diagnosticados antes e após a terapia com sitagliptina”, que tem por objetivo estudar os efeitos da sitagliptina (medicamento para tratar diabetes) na inibição de uma enzima que destrói alguns hormônios chamados incretinas (GLP-1 e GIP) que são importantes no controle da glicose do sangue, e a relação do efeito do remédio sitagliptina nos resultados de testes de sensibilidade (testes usados para ver se a pessoa tem alguma complicação neurológica do diabetes), em pacientes que foram diagnosticados como tendo Diabetes do tipo 2 há menos de 6 meses.

Você está sendo convidado a participar deste projeto de pesquisa. Neste mesmo documento, encontra-se uma explicação, daquilo que se pretende estudar com a sua colaboração, e o que acontecerá caso você decida tomar parte neste projeto, incluindo qualquer risco potencial ou desconforto.

O diabetes é uma doença na qual as pessoas apresentam glicose (açúcar) aumentada no sangue, sem que ela consiga realizar suas funções no organismo. Com o passar do tempo quem tem diabetes começa a sofrer de outras doenças porque outros órgãos do corpo começam a ser afetados como os rins, os olhos, os nervos, os pés, por isso é que é tão importante controlar o açúcar do sangue.

Para podermos estudar esta doença e os benefícios do seu controle precisamos fazer algumas perguntas para sua identificação pessoal e também para sabermos se você fuma, se bebe bebidas alcoólicas, quais doenças você já teve, quais são os remédios que você já toma, se algum parente é diabético, ou tem problema do coração, se você faz exercícios físicos ou dieta. Você será examinado por um médico antes de entrar no estudo. Será pesado, será medida sua altura, verificada sua medida de cintura e quadril. Também precisamos fazer exames de sangue, e para isso pedimos a sua colaboração na doação de sangue numa quantidade semelhante duas colheres de sopa no início do estudo para podermos verificar a glicose de jejum, os triglicédeos, o colesterol, a creatinina, as transaminases (AST, ALT), a Gama Glutamil Transferase, alguns hormônios (Hormônio Tireostimulante - TSH, Pepídeo tipo Glucagon - GLP-1, Pepídeo insulínico dependente de glicose - GIP e β HCG (para mulheres), óxido nítrico, adiponectina, insulina, Proteína C Reativa ultrasensível, glucagon, Peptídeo C, hemoglobina glicosilada e hemograma. Você vai fazer também

dosagem de microalbumina na urina. Para este exame você coletará toda a urina que eliminar em 24 horas em um frasco próprio que será fornecido por mim ou pelo médico que vai lhe avaliar. Você vai coletar também uma amostra de urina de manhã ao acordar para o exame de corpos cetônicos na urina.

Após realizada a coleta de sangue em jejum você irá beber uma solução nutritiva (*shake*), então coletaremos mais amostras de sangue em determinados períodos de tempo: imediatamente antes de beber o *shake* (0 minuto) e 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos depois de beber o *shake*, a quantidade de sangue a ser coletada de cada vez é equivalente a uma colher de sopa. Este teste é feito para ver como o seu corpo reage ao alimento que você ingeriu, e para isso ver como está a sua glicose em cada coleta de sangue e o quanto o seu organismo produziu de GLP-1, GIP, glucagon, insulina e peptídeo C.

No outro dia, você será avaliado por um médico neurologista e em seguida fará um exame chamado potencial evocado somato-sensitivo, este exame serve para verificar a sensibilidade dos seus nervos a um estímulo de sensação. Para realizar o exame você ficará confortavelmente deitado, serão colocados eletrodos (fios) na superfície da pele das pernas, dos braços e do couro cabeludo. Este exame não tem riscos para sua vida e você sentirá apenas pequenas fisgadas no local do estímulo (sem dor), durante o qual o dedo da mão ou do pé se movimentará. Você fará também um exame para verificar a sensibilidade visual que se chama potencial evocado visual. Com relação a este exame, você ficará sentado em frente a um televisor durante todo o exame e não haverá nenhuma fisgada como no exame anterior e também não haverá dor e nem risco de vida.

Você também irá fazer um exame para analisar como o alimento circula no seu intestino e para isso você irá tomar uma cápsula que contém um material de contraste (que vai aparecer no raio X), que não é absorvido pelo organismo e é eliminado completamente pela defecação não prejudicando a saúde. Você irá fazer raio X do abdômen por 3 vezes, no 1º, no 3º e no 5º dia após tomar a cápsula (esta será tomada após a última coleta de sangue) para que o médico possa verificar o movimento da substância que tinha na cápsula por todo o seu intestino. Estes exames de raio X não doem e você não precisa tomar nenhum laxante antes de fazê-los.

Após este teste você irá receber um tipo de tratamento antidiabetes (para regular o nível de açúcar no sangue). Vários tratamentos podem ser oferecidos aos pacientes para tratar o diabetes (medicamentos por via oral, uso de insulina subcutânea ou no músculo), mas nesse projeto de pesquisa foi escolhido o medicamento sitagliptina, que é um remédio que precisa ser tomado apenas uma vez ao dia e que já apresentou bons resultados na regulação dos níveis alterados de glicose no sangue. Este é um medicamento já vendido nas farmácias brasileiras, mas você irá recebê-lo gratuitamente para tomá-lo diariamente por 3 meses.

A cada 15 dias você terá uma consulta com um médico (no total serão 6 consultas contadas à partir do dia que você começar a tomar o remédio até o final da pesquisa), nestas consultas o médico vai avaliar sua saúde e ver como está sua glicose com uma gota de sangue que

sairá do seu dedo quando ele receber uma picadinha, e receberá a quantidade de comprimidos para usar por mais 15 dias.

Ao completar 3 meses de tratamento você retornará para a realização de novos exames de sangue, exames de estímulos sensoriais e visuais, exames de raio X e avaliação médica, como no início do estudo, ou seja:

Você fará uma nova coleta de sangue em jejum numa quantidade semelhante a uma colher e meia de sopa para realizar os mesmos exames que foram feitos no dia que você iniciou o estudo, menos o Hormônio Tireostimulante - TSH, o BHCG (mulheres) e o hemograma.

Será repetido o teste onde você irá beber a solução nutritiva (*shake*), então coletaremos mais amostras de sangue em determinados períodos de tempo: imediatamente antes de beber o *shake*, (0 minuto) e aos 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos depois de beber o *shake*, a quantidade de sangue a ser coletada de cada vez é equivalente a uma colher de sopa, como no início do estudo.

No outro dia você fará a consulta neurológica e repetirá os testes de potencial evocado somato-sensitivo e visual, da mesma maneira que foi feito no início do estudo.

Você irá repetir o exame de raio X do intestino após tomar o mesmo tipo de cápsula do início do estudo. Você irá fazer raio X do abdômen por 3 vezes, no 1º, no 3º e no 5º dia após tomar a cápsula para que o médico possa verificar o movimento da substância que tinha na cápsula por todo o seu intestino.

Após realizar todos os exames, você comparecerá para a 6ª consulta onde o médico endocrinologista vai fazer a avaliação dos 3 meses de tratamento. O seu acompanhamento clínico durante todo o estudo será feito pela Dra. Virgínia que é médica endocrinologista.

Os resultados obtidos na pesquisa serão usados para escrever uma tese de doutorado e também poderão ser publicados, mas de modo algum as pessoas saberão que você participou, seus dados ficarão em segredo, mantendo o sigilo da sua participação.

Nós precisamos de sua autorização para fazer a pesquisa com você, sendo que os desconfortos serão mínimos e relativos à picada da agulha para tirar o sangue e a uma estimulação tipo uma fisgada leve nos exames de estímulo de sensações. Não haverá prejuízo para a sua saúde, nem perda do segredo dos resultados encontrados nos seus exames.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Sua participação é importante, porém você não deve fazer isto contra a sua vontade. Se, ao completar a leitura desta página, você decidir não tomar parte neste projeto, seu atendimento, cuidado ou tratamento nesta instituição não serão, de forma alguma, afetados por sua decisão.

Se durante a pesquisa você tiver qualquer dúvida poderá entrar em contato com a pesquisadora Joelma no telefone (085) 9925-7004 ou 3366-8346 (UNIFAC), ou com a Dra. Virgínia Oliveira Fernandes, médica endocrinologista, ligando para o número (085) 9994-1930. O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará aprovou este termo de consentimento e você pode apresentar recursos ou reclamações em relação ao presente estudo, contatando a Secretaria do Comitê de Ética diretamente pelo telefone (0xx85) 3366-8338.

POR FAVOR, MARQUE COM UM X A RESPOSTA APROPRIADA:

1. Você está preenchendo este termo de consentimento em seu próprio ou de outra pessoa?

() Em meu próprio nome

() Em nome de outra pessoa

2. Se a sua resposta à pergunta anterior foi “ em nome de outro”, por favor, escreva no espaço abaixo o nome da pessoa por quem você está respondendo.

3. Você leu com atenção todas as informações contidas neste documento?

() Sim

() Não

4. Foi dada a você a oportunidade suficiente para fazer perguntas e pedir esclarecimentos?

() Sim

() NÃO

5. Você recebeu respostas satisfatórias a todas as suas perguntas?

() Sim

() Não

6. Qual o nome da pessoa que lhe deu os esclarecimentos relativos a este estudo?

Sr (a). -----

7. Você está ciente de que terá liberdade de desistir de participar deste estudo no momento que desejar, sem que isto venha interferir no seu atendimento nesta Instituição?

() Sim

Não

8. Você concorda em participar deste estudo?

Sim

Não

Assinatura do paciente/voluntário:

DATA: -----/-----/-----

Nome (legível):

RG:

CPF:

Assinatura de quem obteve o consentimento:

Nome (legível):

RG:

CPF:

APÊNDICE B:
Formulário de Relatório de Caso

**UNIFAC/AMBULATÓRIO DE NEUROLOGIA/UNIDADE DE SAÚDE ANASTÁCIO
MAGALHÃES/FACULDADE DE MEDICINA –UFC**

Código do Voluntário: _____

Formulário de Relato de Caso (CRF)

Número do Voluntário: _____

| DADOS DO VOLUNTÁRIO | | | |
|---|---|--|--|
| Nome | | | |
| Nascimento: | Data: | Idade: | Cidade: |
| Sexo: | <input type="checkbox"/> Masculino | | <input type="checkbox"/> Feminino |
| Grau de Instrução: | | | |
| Raça: | <u>C</u> <input type="checkbox"/> Caucasóide | <u>M</u> <input type="checkbox"/> Mulata | <u>N</u> <input type="checkbox"/> Negra |
| | | <u>A</u> <input type="checkbox"/> Amarela | <u>O</u> <input type="checkbox"/> Outra |
| Ocupação: | | | |
| Renda familiar | < de 1 salário mínimo <input type="checkbox"/> 1 a 3 salários mínimos <input type="checkbox"/> 3 a 6 salários mínimos <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 6 a 10 salários mínimos <input type="checkbox"/> > de 10 salários mínimos Valor médio: _____ | | |
| Estado Civil: | <input type="checkbox"/> Solteiro(a) <input type="checkbox"/> Casado(a) <input type="checkbox"/> Viúvo(a) <input type="checkbox"/> Divorciado(a) | | |
| Filiação: | Mãe: _____ Pai: _____ | | |
| Endereço Residencial: | Rua: _____ Bairro: _____ Cidade: _____ CEP: _____ | | |
| Telefone(s): | Residencial: | Celular: | Recados: |
| e-mail: | | | |
| RG | Nº | Órgão Emissor: | Data Emissão: |
| CPF | Nº | | |
| Nº do prontuário na Unidade de Saúde: _____ | | | |
| Data abertura CRF ____/____/____ | | | |

| 1- PRÉ-ESTUDO - HISTÓRIA CLÍNICA | | | | | | | | |
|---|--|--------------------------|--|-------------------------------|------------------------------|--|------------------------|-------|
| Medidas antropométricas | | | | | | | | |
| Pressão Arterial Sistólica | Pulso Arterial | Altura | (Peso Corporal Roupas leves) | IMC | T° | Circunferência abdominal | Circunferência quadril | CA/CQ |
| Diastólica. Após 5 min sentado | | | | | | | | |
| mm/Hg | Batimentos/min | m | kg | Kg/m ² | °C | cm | cm | |
| Revisão de Sistemas | | | | | | | | |
| Sistema / História | Normal | Anormal | Forneça os detalhes que julgar pertinentes | | | | | |
| Alergias | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | | | | |
| Alergia a fármacos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | | | | |
| Olhos-ouvidos-nariz-garganta | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | | | | |
| Respiratório | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | | | | |
| Cardiovascular | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | | | | |
| Gastrointestinal | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | | | | |
| Geniturinário | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | | | | |
| Sistema Nervoso Central | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | | | | |
| Hematopoiético-Linfático | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | | | | |
| Endócrino-Metabólico | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | | | | |
| Dermatológico | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | | | | |
| Músculo-esquelético | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | | | | |
| Estabilidade Emocional | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | | | | |
| Abuso de Alcool ou Drogas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | | | | |
| História Familiar cardiológica e/ou endócrina | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | | | | |
| História Cirúrgica | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | | | | |
| Outras Informações | O profissional deve também averiguar se há suspeita de não enquadramento do voluntário em função dos Critérios de Inclusão / Exclusão, assinalando o campo apropriado nas folhas onde constam estes critérios. | | | | | | | |
| Voluntárias Mulheres | Hist. Obstétrica | Gest.: | Partos: | Abortos: | Cesáreas: | DUM: | | |
| | Método Anticoncepcional | | <input type="checkbox"/> ACO | <input type="checkbox"/> ACIM | <input type="checkbox"/> DIU | <input type="checkbox"/> Outro: | | |
| | Possui ovário policístico | | | | | | | |
| Tabagismo | <input type="checkbox"/> Fumante | Qtde: | Doação de Sangue | | | <input type="checkbox"/> Nunca Doou | | |
| <input type="checkbox"/> Nunca Fumou | <input type="checkbox"/> Ex-Fumante | Época: | | | | <input type="checkbox"/> Última doação | | |
| Café | <input type="checkbox"/> Nega Consumo | Qtde. / dia : | Faz dieta? Qual? | Medicação de interesse em uso | | | | |
| Chá | <input type="checkbox"/> Nega Consumo | Qtde. / dia : | Peso ao nascer | | | | | |
| Álcool | <input type="checkbox"/> Nega Consumo | Tipo/Qtde por sem.: | | | | | | |

| |
|---|
| 1- PRÉ-ESTUDO – (cont.) EXAME FÍSICO |
|---|

| Exame Físico | | | |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|---|
| Item | Normal | Anormal | Forneça os detalhes que julgar pertinentes |
| Aparência | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Pele/Mucosas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Segmento cefálico | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Segmento torácico | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Abdômen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Gânglios Linfáticos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Condição Neurológica | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Extremidades | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Músculo-esquelético | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Comentários Adicionais: | | | |

| Recomendações | |
|---|--|
| Reiteradas as restrições quanto ao uso de medicamentos ? | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Reiteradas as restrições de dieta (alimentos e bebidas)? | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Reiterada a possibilidade de falha do ACO / DIU, bem como a recomendação do uso de preservativos ? | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não se Aplica |
| Reiteradas as demais diretrizes e restrições previstas em protocolo ? | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Solicitado exames laboratoriais ? | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Solicitado exame neurológico? | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |

 Médico Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

2. CRITÉRIOS DE ADMISSÃO

| Critérios de Inclusão | | | |
|--|--|--|------------------------------|
| 1. | Homens ou mulheres não grávidas entre 18 e 65 anos de idade. | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 2. | Voluntários com Diabetes <i>mellitus</i> do tipo 2 diagnosticado nos últimos 6 meses e apresentando glicose aleatória maior que 140 mg/dL e menor que 350 mg/dL. | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 3. | O voluntário não deve estar usando hipoglicemiante oral ou, caso esteja fazendo, deve descontinuar o uso por um período de tempo correspondente a sete e meias vidas do princípio ativo do fármaco antes de entrar no estudo. | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 4. | O voluntário, ou seu representante legal se for o caso, deve ser capaz de compreender a natureza e objetivo do estudo, inclusive os riscos e efeitos adversos e com intenção de cooperar com o pesquisador e agir de acordo com os requerimentos de todo o ensaio, o que vem a ser confirmado mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| Critérios de Exclusão | | | |
| 1. | Ser portador de doença renal, hepática ou tireoidiana descompensada ou ainda outras doenças de acometimento sistêmico ou crônico que possam interferir com o estudo, a critério médico. | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 2. | O voluntário ser portador de Diabetes <i>mellitus</i> do tipo 1. | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 3. | Quaisquer sintomas que sugiram envolvimento cerebral ou neurológico, que não seja neuropatia diabética | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 4. | O voluntário ser portador de doença com critérios de malignidade | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 5. | Estar em tratamento concomitante com outras drogas experimentais. | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 6. | Ter feito uso ou estar usando insulina. | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 7. | O voluntário apresentar corpos cetônicos positivos na urina (cetonúria) acima de 2 cruces (2+). | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 8. | Histórico de ingestão alcoólica em quantidade e frequência mal caracterizadas, ou consumo de etanol maior ou igual a 20g/dia. | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 9. | Histórico de uso de drogas ilícitas. | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 10. | Qualquer outra condição que na opinião do investigador possa trazer risco ao paciente ou interferir nos objetivos do estudo. | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| Conclusão | | | |
| Após a avaliação da história, exame físico, exames laboratoriais, critérios de inclusão e exclusão o médico responsável considerou o Voluntário: | | <input type="checkbox"/> Apto para participação no Estudo <input type="checkbox"/> Não Apto | |

Médico Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

3 – AVALIAÇÃO DE PERMANÊNCIA NO ESTUDO

| | | | |
|----------------|---|----------|----------|
| Comparecimento | ASSINALE SE O VOLUNTÁRIO NÃO COMPARECEU <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | | |
| | Data: | Horário: | Rubrica: |

| | | | |
|-----------------|--------------|---|-------------|
| *Teste Gravidez | Coletado em: | <input type="checkbox"/> Repetição solicitada quando necessário | |
| | | <input type="checkbox"/> Não aplicável | |
| HCG | Positivo | Negativo | Comentários |

Solicitado HCG quando cabível

| Avaliação Inicial Segurança / Aderência | | | |
|--|------------------------------|------------------------------|--|
| Algum sinal, sintoma ou doença desde o exame de seleção ? | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Sim | Preencher a folha de Sinais e Sintomas Pré-coleta de sangue (ANEXO I) |
| Ingeriu medicamentos nos 28 dias que precedem ao início da tratamento? | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Sim | Preencher a folha de medicação Pré-coleta de sangue (ANEXO I) |
| Suspeita de abuso de fármacos ou ingeriu bebidas alcoólicas nas últimas 12 horas ? | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Sim | Comentários: |
| Foi hospitalizado por qualquer motivo ? | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Sim | Comentários: |
| Doou ou perdeu Sangue (> 450mL) ? | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Sim | Comentários: |
| Encontra-se enquadrado em qualquer outro Critério de Exclusão ? | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Sim | Comentários: |

| Avaliação Pré-Coleta de Sangue (Quando oportuno) | | | |
|---|--|--|--------------|
| Deixou de cumprir as restrições de dieta, sobretudo período de jejum ? | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Sim | Comentários: |
| Realizou exercício físico intenso na véspera da coleta de sangue? | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Sim | Comentários: |
| Deixou de cumprir qualquer outra restrição ? (Ou resposta positiva na reavaliação dos critérios acima) | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Sim | Comentários: |
| O voluntário assinou o Termo de Consentimento? | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | ↘ Caso assinalada a coluna à direita em qualquer dos 11 itens acima Preencher abaixo ↗ | |
| O investigador decidiu que o voluntário: | <input type="checkbox"/> Permanece <u>apto</u> para participar no Estudo <input type="checkbox"/> Deve ser <u>desligado</u> do Estudo | | |

Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

4 - EXAMES BASAIS DE JEJUM ANTES DO INICIO DO TRATAMENTO COM SITAGLIPTINA

| Hematologia | | Coletado em: | | <input type="checkbox"/> ↵ Marque quando solicitar repetição | |
|---------------------|-------------------------|----------------------------------|----------|---|---------------------------------|
| Data * | Parâmetro | Valor | Correção | Valores de Referência | |
| | Hemoglobina | g/dL | | Homem: 13,5 - 18 | Mulher: 11,5 - 16,4 |
| | Hematócrito | % | | Homem: 40 - 54 | Mulher: 36 - 47 |
| | Eritrócitos | 10 ⁹ /mm ³ | | Homem: 4,5 - 6,5 | Mulher: 3,9 - 5,8 |
| | VCM | Micra | | 76,0 - 96,0 | |
| | HbCM | Pg | | 27 - 32 | |
| | Leucócitos | 10 ³ /mm ³ | | 5 - 10 | |
| | Diferencial | % | | | |
| | Bastões | | | 1 - 3 | |
| | Segmentados | | | 40 - 75 | |
| | Linfócitos | | | 20 - 45 | |
| | Monócitos | | | 2 - 10 | |
| | Basófilos | | | 0 - 1 | |
| | Eosinófilos | | | 1 - 6 | |
| | Plaquetas | 10 ³ /mm ³ | | 150 - 450 | |
| Bioquímica | | Coletado em: | | <input checked="" type="checkbox"/> ↵ Marque quando solicitar repetição | |
| Data * | Parâmetro | Valor | Correção | Valores de Referência | |
| | Colesterol Total | mg/dL | | <input type="checkbox"/> | ≤ 200 |
| | Colesterol HDL | mg/dL | | <input type="checkbox"/> | ≤ 40 |
| | Triglicerídeos | mg/dL | | <input type="checkbox"/> | ≤ 150 |
| | γGT | U/L | | <input type="checkbox"/> | Homem: 8 - 61 Mulher: 5 - 36 |
| | AST (AST) | U/L | | <input type="checkbox"/> | Homem: até 38 Mulher: até 32 |
| | ALT (ALT) | U/L | | <input type="checkbox"/> | Homem: até 41 Mulher: até 31 |
| | Creatinina | mg/dL | | <input type="checkbox"/> | 0,7 - 1,2 |
| | PCR Ultrassensível | mg/dL | | <input type="checkbox"/> | < 0,5 |
| | TSH | U/mL | | <input type="checkbox"/> | 0,35 - 4,9 |
| | Microalbuminúria | mg/24hs. | | <input type="checkbox"/> | < 30 |
| | Adiponectina | | | <input type="checkbox"/> | |
| | Óxido Nítrico | | | <input type="checkbox"/> | |
| | Hemoglobina glicosilada | % | | <input type="checkbox"/> | Até 6,0 |
| Análise de Urina | | Coletado em: | | <input type="checkbox"/> ↵ Marque quando solicitar a repetição | |
| Data * | Parâmetro | Valor | Correção | Valores de Referência | |
| | Densidade | | | 1005 - 1030 | |
| | pH | | | 4,5 - 8,0 (média 6,0) | |
| | Proteínas | | | - | |
| | Glicose | | | - | |
| | Corpos Cetônicos | | | - | |
| | Urobilinogênio | | | Traços Normais | |
| | Bilirrubina | | | - | |
| | Nitritos | | | - | |
| | Análise Microscópica | | | | |
| | Glób. Brancos | | | < 03 | |
| | Glób. Vermelhos | | | - | |
| | Cilindros | | | 0 - 1 | |
| | Céls Epiteliais | | | Algumas | |
| | Cristais | | | - | |
| | Bactérias | | | - | |
| | Outros | | | - | |
| Comentários Globais | | | | | |

Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

5. TESTE ORAL DE TOLERÂNCIA A GLICOSE/ CURVAS DE INSULINA, GLUCAGON, PEPTÍDEO C, GLP-1 E GIP ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO COM SITAGLIPTINA

Após a coleta de sangue de jejum será administrada uma dieta padronizada com 566 Kcal na forma de shake e o sangue será colhido para os seguintes exames e tempos de curva.

| TEMPOS (minutos) | GLICOSE | INSULINA | GLUCAGON | PEPTÍDEO C | GLP-1 | GIP | HOMA |
|-----------------------------|----------------|-----------------|-----------------|-------------------|--------------|------------|-------------|
| - 15 (jejum) | | | | | | | |
| 0 | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | |
| 15 | | | | | | | |
| 30 | | | | | | | |
| 45 | | | | | | | |
| 60 | | | | | | | |
| 90 | | | | | | | |
| 120 | | | | | | | |
| 150 | | | | | | | |
| 180 | | | | | | | |

Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

6. POTENCIAL EVOCADO SOMATO-SENSITIVO E VISUAL ANTES DO INICIO DO TRATAMENTO COM SITAGLIPTINA

POTENCIAL EVOCADO VISUAL

| | DIREITO (D) | ESQUERDO (E) | DIFERENÇA (D-E) |
|---------------------|-------------|--------------|-----------------|
| ACUIDADE VISUAL | | | |
| LATÊNCIA N 75 | | | |
| LATÊNCIA P100 | | | |
| LATÊNCIA N120 | | | |
| AMPLITUDE N 75-P100 | | | |
| AMPLITUDE P100-N120 | | | |

POTENCIAL EVOCADO SOMATO-SENSITIVO DO NERVO MEDIANO E DO NERVO TIBIAL POSTERIOR

| | DIREITO (D) | ESQUERDO (E) | | TIBIAL POSTERIOR DIREITO |
|---------------|-------------|--------------|-------------------|--------------------------|
| N 9 | | | Ponto Tibial (PT) | |
| N13 | | | Ponto Lombar (PL) | |
| N20 | | | Ponto Dorsal (PD) | |
| N13-N9 | | | | Amplitude de |
| N20-N9 | | | P 37 | Latência |
| N20-N13 | | | P 60 | |
| AMPLITUDE N9 | | | PL-P37 | |
| AMPLITUDE N13 | | | | |
| AMPLITUDE N20 | | | | |

Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

7. ADMINISTRAÇÃO DE CÁPSULA COM MATERIAL RADIOPACO E RAIOS X SIMPLES DE ABDÔMEN ANTES DO TRATAMENTO COM SITAGLIPTINA

DATA DA INGESTÃO DA CÁPSULA: ____/____/____

DATA DO 1º RAIOS X: ____/____/____

DATA DO 2º RAIOS X: ____/____/____

DATA DO 3º RAIOS X: ____/____/____

CONTAGEM DE MARCAS RADIOPACAS

| QUADRANTES | 1º RAIOS X: | 2º RAIOS X | 3º RAIOS X |
|------------|-------------|------------|------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

8. INICIO DO TRATAMENTO COM SITAGLIPTINA

| | |
|--|-------------------------------------|
| Formulação deste início de tratamento | <input checked="" type="checkbox"/> |
|--|-------------------------------------|

| Administração(ões) | | | |
|---|--|--|---------------------|
| Data do início do tratamento (dd/mm/aa) | Jejum: observou o jejum previsto? (Quando for o caso) | Administração [1] Administração de acordo com o protocolo [2] Erro/Falha na administração do medicamento → <input checked="" type="checkbox"/> [3] Acompanhamento nutricional [9] Outro → <input checked="" type="checkbox"/> | Rubrica ↓ |
| | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | 1[] 2[] 3[] 9[] | |

9. ACOMPANHAMENTO QUINZENAL DO TRATAMENTO COM SITAGLIPTINA

| DATA | GLICEMIA CAPILAR COM GLICOSÍMETRO | AVALIAÇÃO MÉDICA |
|------|---|------------------|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

10- AVALIAÇÃO MÉDICA/ LAB/ APÓS TRATAMENTO COM SITAGLIPTINAASSINALE SE NÃO REALIZADO* (Ver Encerramento do Estudo)

| | | |
|----------------|--|--|
| Como vai você? | <input type="checkbox"/> Sem queixas | (*) Preencher a folha de Comentários Adicionais (ANEXO VI) ou de Eventos Adversos, se necessário (ANEXO V) |
| | <input type="checkbox"/> Com queixas (*) | |

| Exames Laboratoriais Pós-estudo | |
|---------------------------------|--|
| Bioquímica | Normal: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> |
| Análise de Urina | Normal: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> |
| Exames específicos | Normal: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> |

| Medidas Antropométricas | | | | | | | | |
|--|----------------|--------|-------------------------------|--------------------------------|-----------|--------------------------|------------------------|-------|
| Pressão Arterial Sistólica/Diastólica (Após 5 min sentado) | Pulso Arterial | Altura | Peso Corporal (Roupa s leves) | Índice de Massa Corporal - IMC | Tº axilar | Circunferência abdominal | Circunferência quadril | CA/CQ |
| mm/Hg | batimentos/min | m | Kg | Kg/m ² | °C | cm | cm | |

| Exame Físico | | | |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| Item | Normal | Anormal | Forneça os detalhes que julgar pertinentes |
| Aparência | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Pele/ Mucosas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Segmento cefálico | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Segmento torácico | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Abdômen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Gânglios Linfáticos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Condição Neurológica | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Extremidades | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Músculo-esquelético | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Comentários Adicionais: | | | |

Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

11- EXAMES BASAIS DE JEJUM APÓS TRATAMENTO COM SITAGLIPTINA

| Bioquímica | | Coletado em: | | ☞ Marque quando solicitar repetição do Teste | |
|------------|----------------------------|--------------|----------|--|---------------------------------|
| Data * | Parâmetro | Valor | Correção | Valores de Referência | |
| | Colesterol Total mg/dL | | | <input type="checkbox"/> | ≤ 200 |
| | Colesterol HDL mg/dL | | | <input type="checkbox"/> | ≤ 40 |
| | Triglicérides mg/dL | | | <input type="checkbox"/> | ≤ 150 |
| | γGT U/L | | | <input type="checkbox"/> | Homem: 8 - 61 Mulher: 5 - 36 |
| | AST (AST) U/L | | | <input type="checkbox"/> | Homem: até 38 Mulher: até 32 |
| | ALT (ALT) U/L | | | <input type="checkbox"/> | Homem: até 41 Mulher: até 31 |
| | Creatinina mg/dL | | | <input type="checkbox"/> | 0,7 - 1,2 |
| | PCR Ultrassensível mg/dL | | | <input type="checkbox"/> | < 0,5 |
| | Microalbuminúria mg/24h s. | | | <input type="checkbox"/> | < 30 |
| | Adiponectina | | | <input type="checkbox"/> | |
| | Óxido Nítrico | | | <input type="checkbox"/> | |
| | Hemoglobina glicada % | | | <input type="checkbox"/> | Até 6,0 |

• A ser preenchida somente quando a data da coleta do material para a 1ª realização de algum teste diferir da data indicada no cabeçalho. Não usar para repetições

| Análise de Urina | | Coletado em: | | ☐ ☞ Marque quando solicitar a repetição do Ex. de Urina | |
|------------------|----------------------|--------------|----------|---|--|
| Data * | Parâmetro | Valor | Correção | Valores de Referência | |
| | Densidade | | | 1005 – 1030 | |
| | pH | | | 4,5 – 8,0 (média 6,0) | |
| | Proteínas | | | - | |
| | Glicose | | | - | |
| | Corpos Cetônicos | | | - | |
| | Urobilinogênio | | | Traços Normais | |
| | Bilirrubina | | | - | |
| | Nitritos | | | - | |
| | Análise Microscópica | | | | |
| | Glób. Brancos | | | < 03 | |
| | Glób. Vermelhos | | | - | |
| | Cilindros | | | 0 – 1 | |
| | Céls Epiteliais | | | Algumas | |
| | Cristais | | | - | |
| | Bactérias | | | - | |
| | Outros | | | | |

| Teste Gravidez | | Coletado em: | | ☐ ☞ Repetição Solicitada ☐ Não aplicável | |
|----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------|--|--|
| βHCG | <input type="checkbox"/> Positivo | <input type="checkbox"/> Negativo | Comentários: | | |

Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

12 - TESTE ORAL DE TOLERÂNCIA À GLICOSE/ CURVAS DE INSULINA, GLUCAGON, PEPTÍDEO C, GLP-1 E GIP APÓS TRATAMENTO COM SITAGLIPTINA

Após a coleta de sangue de jejum será administrada uma dieta padronizada com 566 Kcal na forma de *shake* e o sangue será colhido para os seguintes exames e tempos de curva

| TEMPOS (minutos) | GLICOSE | INSULINA | GLUCAGON | PEPTÍDEO C | GLP-1 | GIP | HOMA |
|-------------------------|----------------|-----------------|-----------------|-------------------|--------------|------------|-------------|
| - 15 (jejum) | | | | | | | |
| 0 | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | |
| 15 | | | | | | | |
| 30 | | | | | | | |
| 45 | | | | | | | |
| 60 | | | | | | | |
| 90 | | | | | | | |
| 120 | | | | | | | |
| 150 | | | | | | | |
| 180 | | | | | | | |

Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

13. POTENCIAL EVOCADO SOMATO-SENSITIVO E VISUAL APÓS O TRATAMENTO COM SITAGLIPTINA

POTENCIAL EVOCADO VISUAL

| | DIREITO (D) | ESQUERDO (E) | DIFERENÇA (D-E) |
|---------------------|-------------|--------------|-----------------|
| ACUIDADE VISUAL | | | |
| LATÊNCIA N 75 | | | |
| LATÊNCIA P100 | | | |
| LATÊNCIA N120 | | | |
| AMPLITUDE N 75-P100 | | | |
| AMPLITUDE P100-N120 | | | |

POTENCIAL EVOCADO SOMATO-SENSITIVO DO NERVO MEDIANO E DO NERVO TIBIAL POSTERIOR

| | DIREITO (D) | ESQUERDO (E) | | TIBIAL POSTERIOR DIREITO |
|---------------|-------------|--------------|-------------------|--------------------------|
| N 9 | | | Ponto Tibial (PT) | |
| N13 | | | Ponto Lombar (PL) | |
| N20 | | | Ponto Dorsal (PD) | |
| N13-N9 | | | | Amplitude de |
| N20-N9 | | | P 37 | Latência |
| N20-N13 | | | P 60 | |
| AMPLITUDE N9 | | | PL-P37 | |
| AMPLITUDE N13 | | | | |
| AMPLITUDE N20 | | | | |

Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

14. ADMINISTRAÇÃO DE CÁPSULA COM MATERIAL RADIOPACO E RAIOS X SIMPLES DE ABDÔMEN APÓS TRATAMENTO COM SITAGLIPTINA

DATA DA INGESTÃO DA CÁPSULA: ____/____/____

DATA DO 1º RAIOS X: ____/____/____

DATA DO 2º RAIOS X: ____/____/____

DATA DO 3º RAIOS X: ____/____/____

CONTAGEM DE MARCAS RADIOPACAS

| QUADRANTES | 1º RAIOS X: | 2º RAIOS X | 3º RAIOS X |
|------------|-------------|------------|------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

15-ENCERRAMENTO DO ESTUDO

| Avaliação | |
|---|---|
| Foram evidenciadas diferenças significativas entre os achados de exame clínico / físico pré e pós-estudo ? * | <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Preencher a folha de <i>Eventos Adversos</i> , indicando o as condições pré e pós-estudo |
| Foram evidenciadas diferenças significativas entre os achados de exame eletroneurofisiológicos pré e pós-estudo ? * | <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim |
| Reiteradas as restrições de doação de sangue e participação em estudos? | <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim |

* As alterações de história clínicas-físicas e eletroneurofisiológica consideradas *não significativas* (N.S.) **não devem** ser assinaladas como "Sim"

| Término Prematuro | ASSINALE SE <u>NÃO</u> HOUVE TÉRMINO PREMATURO ☞ <input type="checkbox"/> |
|---|---|
| | <input type="checkbox"/> Durante os exames de potenciais evocados () 1° () 2° <input type="checkbox"/> Durante o teste oral de tolerância à glicose () 1° () 2° <input type="checkbox"/> Durante o tratamento |
| O fato ocorreu em Função: | Devido a |
| <input type="checkbox"/> da decisão da Equipe | <input type="checkbox"/> Resposta positiva à reavaliação de Critério de Exclusão <input type="checkbox"/> Não Aderência às exigências do Protocolo <input type="checkbox"/> EAs <input type="checkbox"/> Outras razões, a juízo do investigador |
| <input type="checkbox"/> da decisão do Voluntário | <input type="checkbox"/> Razões Pessoais <input type="checkbox"/> Retirada Consentimento <input type="checkbox"/> EAs <input type="checkbox"/> Intolerância aos Procedimentos <input type="checkbox"/> Outras razões <input type="checkbox"/> Informação Não Disponível |
| <input type="checkbox"/> Outros | |

Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

16 – ENCERRAMENTO DO ESTUDO (cont.)

| Informações Finais | |
|---|---|
| Encerramento: | <input type="checkbox"/> Conclusão do Estudo - Alta regular do Estudo após todas as avaliações <input type="checkbox"/> Desistência / Retirada do Consentimento antes do tratamento <input type="checkbox"/> Alta regular após Término Prematuro, com as avaliações aplicáveis * <input type="checkbox"/> Encerramento Administrativo do CRF por abandono, sem completar as Avaliações Pós-Estudo ** <input type="checkbox"/> Encerramento Administrativo do CRF; o Voluntário permanece sob acompanhamento *** (a documentação do acompanhamento ou abandono após o encerramento do CRF será anexada ao Arquivo do Estudo) <input type="checkbox"/> Encerramento devido a óbito (ver Eventos Adversos e Término Prematuro) |
| Observações: | |
| <p>*O voluntário desistiu ou foi desligado do estudo por qualquer motivo (inclusive EAs), mas compareceu em todos os exames de alta e/ou outras avaliações aplicáveis</p> <p>**O voluntário abandonou durante o tratamento ou durante as avaliações pós-estudo ou não retornou para acompanhamento de EAs .</p> <p>*** Inclui os casos em que está prevista a conclusão das avaliações e os casos em que EAs permanecem em aberto, sob acompanhamento após o encerramento do CRF. Envolve os casos em que, por questão de prazos, há necessidade de encerramento administrativo do CRF, independentemente do potencial de retorno/comparecimento do voluntário. (Mesmo com alta regular, o surgimento de Eventos Adversos pode ensejar acompanhamento a posteriori do encerramento deste CRF, que serão documentadas à parte e anexadas ao Arquivo do Estudo)</p> | |
| Comentários Adicionais: | |

| | | |
|---|------------|------|
| Eu certifico que: | | |
| Revisei todos os dados em todas as páginas deste CRF e, até onde é de meu melhor conhecimento, eles estão corretos, completos e, quando transcritos, correspondem exatamente aos registros originais. | | |
| Médico Responsável | Assinatura | Data |
| Investigador Principal | Assinatura | Data |

ANEXO I INTERCORRÊNCIAS PRÉ-ESTUDO**SINAIS/SINTOMAS/ UTILIZAÇÃO DE MEDICAÇÕES PRÉ-ESTUDO**

| Sinal e Sintoma 1 | Descrição: | | | |
|------------------------------|------------------------------|---|--|---|
| Medicação 1 | Princípio Ativo: | | Nome Comercial: | |
| | Forma farmacêutica: | | Via de Administração: | |
| | Dose: | | Posologia: | |
| | Data de Início: | Hora de Início: | Data do Término: | |
| | Responsável pela prescrição: | <input type="checkbox"/> Amb. Endocrinologia | <input type="checkbox"/> Presc. Externa | <input type="checkbox"/> Automedicação |
| Comentários | | | | |

Responsável pela Avaliação Assinatura Data

| Sinal e Sintoma 2 | Descrição: | | | |
|------------------------------|------------------------------|---|--|---|
| Medicação 2 | Princípio Ativo: | | Nome Comercial: | |
| | Forma farmacêutica: | | Via de Administração: | |
| | Dose: | | Posologia: | |
| | Data de Início: | Hora de Início: | Data do Término: | |
| | Responsável pela prescrição: | <input type="checkbox"/> Amb. Endocrinologia | <input type="checkbox"/> Presc. Externa | <input type="checkbox"/> Automedicação |
| Comentários | | | | |

Responsável pela Avaliação Assinatura Data

ANEXO II – INTERCORRÊNCIAS PÓS ESTUDO**SINAIS/SINTOMAS/ UTILIZAÇÃO DE MEDICAÇÕES PÓS-ESTUDO**

| Sinal e Sintoma 1 | Descrição: | | | |
|------------------------------|------------------------------|---|--|---|
| Medicação 1 | Princípio Ativo: | | Nome Comercial: | |
| | Forma farmacêutica: | | Via de Administração: | |
| | Dose: | | Posologia: | |
| | Data de Início: | Hora de Início: | Data do Término: | |
| | Responsável pela prescrição: | <input type="checkbox"/> Amb. Endocrinologia | <input type="checkbox"/> Presc. Externa | <input type="checkbox"/> Automedicação |
| Comentários | | | | |

 Responsável pela Avaliação Assinatura Data

| Sinal e Sintoma 2 | Descrição: | | | |
|------------------------------|------------------------------|---|--|---|
| Medicação 2 | Princípio Ativo: | | Nome Comercial: | |
| | Forma farmacêutica: | | Via de Administração: | |
| | Dose: | | Posologia: | |
| | Data de Início: | Hora de Início: | Data do Término: | |
| | Responsável pela prescrição: | <input type="checkbox"/> Amb. Endocrinologia | <input type="checkbox"/> Presc. Externa | <input type="checkbox"/> Automedicação |
| Comentários | | | | |

 Responsável pela Avaliação Assinatura Data

ANEXO III – AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

| | |
|--|--|
| Você toma leite? | () Sim, quanto? _____ Que tipo? _____ Integral _____ Desnatado _____ Semi-desnatado _____ () Não |
| Você usa gordura? | () Sim, quanto? _____ Que tipo? _____ () Não |
| Quantas vezes no dia ou na semana você come: | a) carne _____ b) Ovos _____ c) Queijo _____ d) Feijão _____ |
| Você toma lanches? | () Sim, quanto? _____ Que tipo? _____ Freqüência _____ () Não |
| Você come verduras? | () Sim. Neste caso, assinale o grupo e a freqüência: a) Brócolis _____ Pimentão _____ Verduras cozidas _____ Cenoura _____ Batata-doce _____ b) Tomate _____ Repolho cru _____ c) Aspargo _____ Beterraba _____ Couve-flor _____ Milho _____ Repolho cozido _____ Alface _____ Aipo _____ Ervilha _____ () Não |
| Você come frutas? | () Sim. Neste caso, assinale o grupo e anote a freqüência a) Maçãs _____ suco de maçãs _____ Damascos _____ Bananas _____ Amoras _____ Cerejas _____ Uvas suco de uvas _____ Pêssegos _____ Pêras _____ Abacaxi _____ Ameixas _____ Ameixas secas _____ Passas _____ b) Laranjas _____ Suco de laranjas _____ Toranjas _____ Suco de toranjas _____ () Não |
| Pães e produtos de cereais? | a) Quantos pães você come em cada refeição? _____ E entre as refeições? _____ b) Você consome cereal? (diariamente, semanalmente) _____ Que tipo? _____ Cozido _____ Seco _____ c) Com que freqüência você ingere alimentos como macarrão, espaguete, talharim, etc.. _____ d) Você come cereais e/ou pães integrais? _____ Com que freqüência? _____ |

| | | |
|--|--|--|
| Uso de sal | a) Você usa sal? _____ c) Você cozinha com sal? _____ | b) Você salga a comida antes de prová-la? _____ d) Você coloca mais sal em alimentos já salgados? _____ |
| Uso de açúcar | Quantas colheres de chá de açúcar você usa por dia? (Certifique-se do uso de açúcar em cereais, frutas, torradas e em café, chá, etc...) _____ | |
| Sobremesa | Você consome sobremesa? _____ | Com que Frequência? _____ |
| Bebidas adocicadas | Você ingere bebidas adocicadas como refrigerantes ou sucos? _____ Com que frequência? _____ Quantidade? _____ | |
| Balas e biscoitos | Com que frequência você come balas e biscoitos? _____ | |
| Ingestão de água | Você bebe água? _____ Quantas vezes por dia? __ Quanto por vez? _____ Quanto você acha que bebe de água por dia? _____ | |
| Uso de adoçantes em envelopes ou gotas | () Sim. Qual o tipo? _____ () Não | Com que frequência? _____ |
| Você toma bebidas alcólicas? | () Sim. Que tipo (cerveja, vinho, licor.? _____ () Não | Quanto? _____ Com que frequência? __ |
| Você toma bebida cafeinada? | () Sim. Com que frequência? _____ () Não | Quanto por dia? _ |

ANEXO IV –FOLHA DE EVENTOS ADVERSOS

Nº de Ordem do Evento
Assinale caso se trate de uma nova versão relativa ao mesmo

| Detalhes Evento | |
|--------------------------|--|
| Início do Evento Adverso | Data: <input type="checkbox"/> Durante teste oral de tolerância a glicose: () 1º () 2ª |
| | Hora: <input type="checkbox"/> Durante os testes de potencial evocados: () 1º () 2ª <input type="checkbox"/> Durante o tratamento com sitagliptina <input type="checkbox"/> Após o tratamento com sitagliptina |
| Queixa / Diagnóstico | |

| Classificações | |
|--------------------|---|
| Seriedade | <input type="checkbox"/> Não Sério <input type="checkbox"/> Sério |
| Intensidade | <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Severo |
| Relação c/ Terapia | <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Não Relacionado <input type="checkbox"/> Desconhecido |
| Expectativa | Somente no caso de Reações Adversas <input type="checkbox"/> Esperado <input type="checkbox"/> Não Esperado <input type="checkbox"/> Quando a natureza, intensidade ou frequência não é consistente com a informação disponível na literatura |

| Conduta | |
|--|---|
| Conduta Imediata | <input type="checkbox"/> Tratamento Farmacológico. Qual? <input type="checkbox"/> Outra Terapia <input type="checkbox"/> Nenhuma ação <input type="checkbox"/> Outros imediata |
| Exames Complementares Próximo Acompanhamento | <input type="checkbox"/> Desnecessário <input type="checkbox"/> Solicitados Exames: <input type="checkbox"/> Retornos já programados <input type="checkbox"/> Solicitado retorno adicional em: |
| Desligamento | <input type="checkbox"/> O médico retirou o Voluntário do Estudo em função do Evento <input type="checkbox"/> O Voluntário resolveu interromper sua participação no estudo em função do Evento |
| Outras Informações: | |

| Desfecho | | Avaliado em | Data: | |
|---------------------------------|--|-------------|---|---|
| Término | Data: | Hora: | Duração | <input type="checkbox"/> Não Encerrado (ver abaixo) |
| Status (escolha apenas 1 opção) | Recuperação: <input type="checkbox"/> Total <input type="checkbox"/> Com Sequelas | | <input type="checkbox"/> Sob Tratamento | |
| | <input type="checkbox"/> Falcimento <input type="checkbox"/> Dados Não Disponíveis (Não compareceu aos retornos solicitados) | | | |
| Outras Informações: | | | | |

Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

APÊNDICE C:
Escala de Ansiedade e Depressão – HAD

Nome: _____

Data: _____

Por favor, leia todas as frases. Marque com um “X” a resposta que melhor corresponde a como você tem se sentido **na última semana**. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Vale mais a sua resposta espontânea.

A. Eu me sinto tenso ou contraído

- 3. () A maior parte do tempo
- 2. () Boa parte do tempo
- 1. () De vez em quando
- 0. () Nunca

D. Eu ainda sinto gosto (satisfação) pelas mesmas coisas que costumava gostar

- 0. () Sim, do mesmo jeito que antes
- 1. () Não tanto quanto antes
- 2. () Só um pouco
- 3. () Já não sinto mais prazer em nada

A. Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer

- 3. () Sim, de um jeito muito forte
- 2. () Sim, mas não tão forte
- 1. () Um pouco, mas isso não me preocupa
- 0. () Não sinto nada disso

D. Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas

- 0. () Do mesmo jeito que antes
- 1. () Atualmente um pouco menos
- 2. () Atualmente bem menos
- 3. () Não consigo mais

A. Estou com a cabeça cheia de preocupações

- 3. () A maior parte do tempo
- 2. () Boa parte do tempo
- 1. () De vez em quando
- 0. () Raramente

D. Eu me sinto alegre

- 3. () Nunca
- 2. () Poucas vezes
- 1. () Muitas vezes
- 0. () A maior parte do tempo

A. Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado

- 0. () Sim, quase sempre

1. () Muitas vezes
2. () Poucas vezes
3. () Nunca

D Estou lento (lerdo) para pensar e fazer as coisas

3. () Quase sempre
2. () Muitas vezes
1. () De vez em quando
0. () Nunca

A Tenho uma sensação ruim de medo (como um frio na espinha, ou um aperto no estômago...)

0. () Nunca
1. () De vez em quando
2. () Muitas vezes
3. () Quase sempre

D Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência

3. () Completamente
2. () Não estou mais me cuidando como eu deveria
1. () Talvez não tanto quanto antes
0. () Me cuido do mesmo jeito que antes

A Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum

3. () Sim, demais
2. () Bastante
1. () Um pouco
0. () Não me sinto assim

D Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir

0. () Do mesmo jeito que antes
1. () Um pouco menos do que antes
2. () Bem menos do que antes
3. () Quase nunca

A De repente tenho a sensação de entrar em pânico

3. () A quase todo momento
2. () Várias vezes
1. () De vez em quando
0. () Não sinto isso

D Consigo sentir prazer ao assistir a um bom programa de TV, de rádio, ou quando leio alguma coisa

0. () Quase sempre
1. () Várias vezes
2. () Poucas vezes
3. () Quase nunca

11ANEXO – APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMEPE

Universidade Federal do Ceará
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. Nº 682/07 Fortaleza, 24 de agosto de 2007

Protocolo COMEPE nº 189/07

Pesquisador responsável: Joelma Inês Tagliapietra

Deptº./Serviço: Unidade de Farmacologia Clínica

Título do Projeto: "Avaliação do efeito incretina e dos potenciais evocados somato-sensitivo e visual em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 recém diagnosticados antes e após a terapia com sitagliptina"

Levamos ao conhecimento de V.S^a. que o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 e complementares, aprovou o projeto supracitado na reunião do dia 23 de agosto de 2007.

Outrossim, informamos, que o pesquisador deverá se comprometer a enviar o relatório parcial e final do referido projeto.

Atenciosamente,

Dra. Mirian Parente Monteiro
Coordenadora Adjunta do Comitê
de Ética em Pesquisa
COMEPE/UFC

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)