

CO. ACERVO: 66460
R 13831153/04

249,80



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÉUTICAS

SILVANA RÉGIA TORQUATO DE GOUVEIA

ESTUDO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS EM PACIENTES
PORTADORES DE *DIABETES MELLITUS* TIPO 2 EM USO DE
HIPOGLICEMIANTE ORAIS

16.462
el 7442
2003
ex. 2

FORTALEZA – CEARÁ
2003

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

SILVANA RÉGIA TORQUATO DE GOUVEIA

**ESTUDO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS EM PACIENTES
PORTADORES DE *DIABETES MELLITUS* TIPO 2 EM USO DE
HIPOGLICEMIANTE ORAIS**

Dissertação apresentada ao curso de
Mestrado em Ciências Farmacêuticas da
Universidade Federal do Ceará, como
requisito parcial para a obtenção do grau
de mestre em Ciências Farmacêuticas.
Área de Concentração: Farmácia Clínica.

**Orientadora:
Prof^a Dr^a NYLANE MARIA NUNES DE LENCAR**

**FORTALEZA – CEARÁ
2003**



SILVANA RÉGIA TORQUATO DE GOUVEIA

**ESTUDO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS EM PACIENTES
PORTADORES DE *DIABETES MELLITUS* TIPO 2 EM USO DE
HIPOGLICEMIANTE ORAIS**

Dissertação apresentada ao curso de
Mestrado em Ciências Farmacêuticas da
Universidade Federal do Ceará, como
requisito parcial para a obtenção do grau
de mestre em Ciências Farmacêuticas.
Área de Concentração: Farmácia Clínica.

Orientadora:
Prof^a Dr^a NYLANE MARIA NUNES DE LENCAR

**FORTALEZA – CEARÁ
2003**



G 741e. Gouveia, Silvana Régia Torquato de
Estudo de parâmetros bioquímicos em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 em uso de hipoglicemiantes orais / Silvana Régia Torquato de Gouveia. Fortaleza, 2003.
98f. : il.
Orientadora: Profª Drª Nylane Maria Nunes de Alencar
Dissertação (Mestrado) Universidade Federal do Ceará. Curso de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas.
1. Diabetes Mellitus - tipo 2, 2. Hipoglicemiantes Orais, 3. Alterações Hepáticas, 4. Parâmetros Bioquímicos. I. Título

CDD 616.462

SILVANA RÉGIA TORQUATO DE GOUVEIA

**ESTUDO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS EM PACIENTES
PORTADORES DE *DIABETES MELLITUS* TIPO 2 EM USO DE
HIPOGLICEMIANTE ORAIS**

Dissertação apresentada ao curso de
Mestrado em Ciências Farmacêuticas da
Universidade Federal do Ceará, como
requisito parcial para a obtenção do grau
de mestre em Ciências Farmacêuticas.
Área de Concentração: Farmácia Clínica

Aprovada em: ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dr^a Nylane Maria Nunes de Alencar (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof^a Dr^a Ana Maria Sampaio Assreuy
Universidade Estadual do Ceará - UEC

MA CUA A

Prof^a Dr^a Maria Goretti Rodrigues de Queiróz
Universidade Federal do Ceará – UFC

*A meus pais Melquisedeque e Conceição,
ao meu marido David
e a minha filha Luiza
pelo incentivo em todos os momentos de minha vida.*

AGRADECIMENTOS

A DEUS...

Agradecimentos sinceros a minha orientadora Prof^a Dr^a Nylane Maria Nunes Alencar, pela paciência, apoio, confiança e ajuda que me dedicou, sem as quais a finalização deste trabalho teria sido muito mais difícil.

Ao meu amigo René Duarte. Amigo incondicional que apesar de seu pouco tempo soube encontrar espaço para me auxiliar na conclusão desta pesquisa.

As professoras Dr^a Alice Martins, Dr^a Ana Maria Assreuy e Dr^a Maria Goretti Queiroz que revisaram a versão inicial deste projeto e fizeram importantes correções e sugestões para o melhor desenvolvimento e realização do mesmo.

Aos professores, secretárias e colegas de mestrado que estiveram presentes durante todo este percurso, dividindo emoções e incentivando, de uma forma ou de outra, em diferentes etapas deste projeto.

Ao farmacêutico Roberto Picanço Filho que financiou a efetivação de parte das análises desta pesquisa

Aos pacientes do ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, pessoas desprovidas de fortuna, mas ricas em generosidade e que concordaram delicadamente em participar deste projeto, e que sem tal desprendimento o mesmo não teria sido possível de concretizar-se.

A todos os profissionais do ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio pelo apoio durante a pesquisa.

Aos bolsistas do laboratório pelo interesse e dedicação com que contribuíram para a avaliação e coleta dos dados.

A CAPES, pelo apoio financeiro, através da bolsa oferecida.

Pela grandiosa colaboração, apoio, tolerância e amor que sempre me dedica o meu mais valioso agradecimento ao meu marido David.

A minha irmã Solange, que mesmo distante, me ajudou durante a elaboração deste trabalho.

Aos meus pais que durante toda a minha formação estiveram do meu lado, ensinando, incentivando e principalmente me amando de forma incondicional

A minha filha Luiza que em tão pouco tempo conseguiu se transformar na essência de minha vida

Aos meus tios e primos pelo crédito e incentivo constante que sempre me dedicaram

E a todos que de alguma forma colaboraram para a conclusão deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ANEXOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

1. INTRODUÇÃO	15
1.1. DIABETES MELLITUS	15
1.2. O USO DE HIPOGLICEMIANTES ORAIS	18
1.2.1. Sulfoniluréias	19
1.2.2. Biguanidas	20
1.2.3. Inibidores de α -glicosidade intestinal	20
1.3. ALTERAÇÕES HEPÁTICAS NO DIABETES MELLITUS	22
1.3.1. Distúrbios enzimáticos	23
1.3.2. Alterações morfológicas	23
1.3.3. Distúrbios nos Carboidratos	24
1.3.4. Distúrbios Lipídicos	25
1.3.5. Distúrbios nas Proteínas	25
2. JUSTIFICATIVA	27
3. OBJETIVOS	29
3.1. GERAL	29
3.2. ESPECÍFICOS	29
4. MATERIAIS E MÉTODOS	30
4.1. POPULAÇÃO ESTUDADA	30
4.1.1. Desenho do estudo	30
4.1.2. Amostra estudada	30
4.2. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO	30
4.2.1. Critérios de inclusão	30
4.2.2. Critérios de exclusão	31
4.3. COLETA DE DADOS	31

4.3.1. Avaliação clínica -----	31
4.3.2. Avaliação laboratorial -----	32
4.3.2.1. Amostra biológica-----	32
4.3.2.2. Confirmação do diabetes -----	32
4.3.2.3. Avaliação do controle metabólico glicêmico-----	32
4.3.2.4. Avaliação do perfil lipídico -----	33
4.3.3. Avaliação da função de síntese do fígado -----	34
4.3.3.1. Proteínas totais-----	34
4.3.3.2. Albumina-----	35
4.3.3.3. Investigação de dano hepático -----	35
4.3.4. Avaliação da função excretora do fígado-----	35
4.3.4.1. Determinação das bilirrubinas-----	35
4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA -----	36
4.5. IMPLICAÇÕES ÉTICAS -----	36
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES -----	37
5.1. AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL -----	37
5.2. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO -----	53
5.3. MARCADORES BIOQUÍMICOS DA FUNÇÃO HEPÁTICA -----	62
6. CONCLUSÕES-----	77
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS-----	79

LISTA DE ABREVIATURAS

γGT	Gama-glutamil-transferase
AAS	Ácido acetil salicílico
ALP	Fosfatase alcalina
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
ATP	Adenosina trifosfato
CoA	Co - Enzima A
DM	Diabetes mellitus
DP	Desvio padrão
ECA	Enzima conversora de angiotensina
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	Lipoproteínas de densidade alta
HO	Hipoglicemiante oral
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
LDL	Lipoproteínas de densidade baixa
LLP	Lipase lipoprotéica
LMI	Lesões de membros inferiores
OMS	Organização Mundial de Saúde
RNA	Ácido ribonucléico
SU	Sulfoniluréias
VLDL	Lipoproteínas de densidade muito baixa

LISTA DE ANEXOS

Anexo I: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de Pacientes-----	94
Anexo II: Ficha para acompanhamento de pacientes-----	96
Anexo III: Termo de Aprovação do Comitê de Ética da UFC-----	98

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição dos 193 pacientes diabéticos tipo 2 de acordo com o sexo. -	37
Figura 2. Distribuição percentual dos 193 pacientes diabéticos tipo 2 por tempo de diagnóstico	39
Figura 3. Distribuição do IMC dos 193 pacientes diabéticos tipo 2	41
Figura 4. Distribuição do IMC 193 pacientes diabéticos tipo 2 de acordo com a idade	42
Figura 5. Distribuição do IMC dos 193 pacientes diabéticos tipo 2 de acordo com o sexo	43
Figura 6. Distribuição percentual do controle glicêmico dos 193 pacientes diabéticos tipo 2	44
Figura 7. Valores do IMC de acordo com o grau de controle glicêmico dos 193 pacientes diabéticos tipo 2	46
Figura 8. Glicemia de jejum em relação ao tipo de controle glicêmico dos 193 pacientes diabéticos tipo 2	48
Figura 9. Distribuição do perfil lipídico dos 193 pacientes diabéticos tipo 2	50
Figura 10. Distribuição do perfil lipídico em relação ao controle glicêmico dos 193 pacientes diabéticos tipo 2	52
Figura 11. Perfil dos 193 pacientes diabéticos tipo 2 de acordo com a conduta terapêutica (monoterapia ou terapia combinada)	53
Figura 12. Correlação do tempo de diagnóstico do diabetes mellitus em relação ao regime farmacológico dos 193 pacientes diabéticos tipo 2	56
Figura 13. Relação do tipo de terapia com o grau de controle glicêmico dos 193 pacientes diabéticos tipo 2	57
Figura 14. Distribuição dos medicamentos utilizados na terapia das complicações decorrentes de DM dos 193 pacientes diabéticos tipo 2	61
Figura 15. Percentual de elevação de AST entre os 193 pacientes diabéticos tipo 2	65

Figura 16. Percentual de elevação de ALT entre os 193 pacientes diabéticos tipo 2 -----	65
Figura 17. Relação do controle glicêmico com a presença de alterações das enzimas AST e ALT dos 193 pacientes diabéticos tipo 2 -----	66
Figura 18. Relação de alterações das enzimas AST e ALT de acordo com o tempo de diagnóstico dos 193 pacientes diabéticos tipo 2 -----	67
Figura 19A e B. Distribuição do perfil lipídico em relação aos níveis séricos de AST e ALT dos 193 pacientes diabéticos tipo 2 -----	69
Figura 20. Correlação da atividade sérica da AST e ALT em relação ao regime terapêutico dos 193 pacientes diabéticos tipo 2 -----	72
Figura 21A e B. Correlação entre os hipoglicemiantes orais usados em monoterapia e a presença de elevações de AST e ALT dos 193 pacientes diabéticos tipo 2 -----	73
Figura 22A e B. Correlação entre os hipoglicemiantes orais usados em terapia combinada e a presença de elevações de AST e ALT dos 193 pacientes diabéticos tipo 2. -----	74
Figura 23. Correlação da atividade das enzimas AST e ALT em relação aos medicamentos utilizados para controle das complicações secundárias dos 193 pacientes diabéticos do tipo 2 -----	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características Clínicas dos 193 Pacientes Diabéticos tipo 2 -----	38
Tabela 2. Prevalência de acordo com a idade e o sexo dos 193 pacientes diabéticos tipo 2-----	40
Tabela 3. Distribuição do controle glicêmico dos 193 pacientes diabéticos tipo 2 de acordo com a faixa etária -----	45
Tabela 4. Relação do controle glicêmico com o tempo de diagnóstico dos 193 pacientes diabéticos tipo 2 -----	46
Tabela 5. Complicações clínicas dos 193 pacientes diabéticos tipo 2 -----	50
Tabela 6. Prevalência de prescrições de hipoglicemiantes orais de acordo com a classe farmacológica para os 193 pacientes diabéticos tipo 2-----	54
Tabela 7. Prevalência de prescrições de hipoglicemiantes orais em monoterapia ou terapia combinada entre os 193 pacientes diabéticos tipo 2 -----	55
Tabela 8. Valores do IMC e da idade dos pacientes em monoterapia de acordo com o agente hipoglicemiante oral usado pelos 193 pacientes diabéticos tipo 2 ----	58
Tabela 9. Prevalência de agentes hipoglicemiantes orais prescritos em terapia combinada por IMC e da idade dos 193 pacientes diabéticos tipo 2 -----	58
Tabela 10. Perfil das doses dos hipoglicemiantes orais prescritos para os 193 pacientes diabéticos tipo 2 -----	59
Tabela 11. Medicamentos utilizados e seus respectivos preços em dólar -----	60
Tabela 12. Dosagem de marcadores da função hepática no soro dos 193 pacientes diabéticos tipo 2 -----	62

RESUMO

Investigação de Alterações Hepáticas em Pacientes Portadores de *Diabetes Mellitus* Tipo 2 em Uso de Hipoglicemiantes Orais - SILVANA RÉGIA TORQUATO DE GOUVEIA. Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, como pré-requisito para a obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas. Data da defesa: 09 de dezembro de 2003. Orientadora: Dr^a Nylane M. N Alencar.

O diabetes mellitus tipo 2 é uma entidade clínica que envolve desordens no metabolismo dos carboidratos, proteínas e gorduras, associada a uma insuficiência relativa ou absoluta da secreção de insulina e a vários graus de resistência à este hormônio. Acredita-se que este tipo de diabetes esteja diretamente ligado a fatores genéticos, efeitos do estilo de vida dos pacientes e obesidade. O comprometimento do fígado no diabetes mellitus é evidente, uma vez que é um órgão responsável pelo metabolismo de diversos componentes, além de possíveis efeitos hepatotóxicos que possam surgir provenientes dos hipoglicemiantes orais (HO) usados para o controle da glicose. Entretanto, pouca importância tem sido dada em relação ao controle da função hepática em pacientes com esta patologia. Para tanto, foram investigadas as características clínicas de 193 pacientes e a presença de alterações metabólicas através da determinação laboratorial de dosagem da hemoglobina glicada, glicemia de jejum, perfil lipídico, proteínas totais e albumina, bilirrubinas séricas e enzimas marcadoras da função hepática. Entre estes pacientes foram encontradas um grande número de complicações clínicas como as dislipidemias, a obesidade e a hipertensão arterial sistêmica. Os HO mais prescritos entre estes pacientes foram a glibenclamida, a metformina e a acarbose e quanto maior o tempo de diagnóstico maior a frequência de prescrições destes HO em terapia combinada. Pôde ser observado também que entre os pacientes com controle glicêmico regular predominou a monoterapia e entre os de controle glicêmico ruim a terapia combinada. Foram encontradas elevações de AST e ALT em 9,3% e 10,9% dos pacientes, respectivamente, sugerindo dano hepático. A maioria destas alterações foi observada entre os indivíduos que faziam uso de terapia combinada e que possuíam mais de 10 anos de diagnóstico, além de ter sido mais freqüente entre os pacientes com dislipidemias. Os resultados obtidos mostraram que apesar de discretas e limitadas a uma pequena parte dos pacientes diabéticos estudados, as possíveis alterações hepáticas estavam relacionadas ao maior tempo de diagnóstico do diabetes e ao uso de mais de um HO.

Unitermos: Diabetes Mellitus tipo 2; Hipoglicemiantes Orais; Alterações hepáticas; Parâmetros Bioquímicos.

ABSTRACT

Investigation of Hepatic Alterations in Patients Suffering from Type 2 Diabetes Mellitus Using Oral Hypoglycemic Agents - SILVANA RÉGIA TORQUATO DE GOUVEIA -

The type 2 diabetes mellitus is a clinical condition that involves disorders in the metabolism of the carbohydrates, proteins and fat, associated to a relative or absolute insufficiency in the insulin secretion, as well as, to various degrees of resistance to this hormone. It is believed that this type of diabetes is directly associated to genetic factors, patient lifestyle and obesity. The involvement of the liver is evident, given that this is the body organ responsible for the metabolism of innumerable components, such as, possible toxic effects that may come up resulting from the oral hypoglycemic therapy. However, very little importance has been given to the control of the hepatic function in patients with this pathology. Therefore, the clinical characteristics of 193 patients were investigated, and also the presence of metabolic alterations through laboratory investigation on glycosylated hemoglobin dosages (HbA1c), fasting plasma glucose, lipid profile, total serum proteins and albumin, bilirubin serum and enzyme markers of the hepatic function. Among these patients there was a great number of clinical disorders such as dyslipidemias, obesity and the systemic arterial hypertension. The most prescribed oral antidiabetic agents for these patients were glibenclamida, metformin and the acarbose and, the longer was the diagnostic of the disease, the higher was the frequency of prescriptions of these drugs in a combined therapy. It could also be observed that among the patients with a regular glycemic control the choice for the monotherapy was predominant, while the combination therapy (two or more) was the choice for those with a bad glycemic control. It could also be observed high levels of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) on 9.3% and 10.9% of the patients respectively, which was suggestive of hepatic harm. The majority of these alterations was seen on those patients who make use of the combination therapy, which had more than ten years of the disease detection, but also, very frequent on patients with dislipidemias. The results showed that, despite of being discrete and limited to a small number of the patients studied, the possible hepatic alterations were related to a longer diabetes diagnostic and to the use of more than one oral antidiabetic agents.

Keywords: Type 2 Diabetes mellitus; Oral hypoglycemic agents; Hepatic alterations; Biochemic parameter

1. INTRODUÇÃO

1.1. DIABETES MELLITUS

O diabetes mellitus (DM) compreende um grupo etiológico e clinicamente heterogêneo de distúrbios metabólicos, nos quais existe uma menor utilização de glicose, induzindo hiperglicemia. A hiperglicemia é uma consequência de uma deficiência absoluta ou relativa de insulina na presença de um excesso absoluto ou relativo de glucagon, resultando em desordens no metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídios (ROBBINS *et al.*, 1994). Com frequência, os sintomas clássicos, como perda de peso, polidipsia e poliúria, estão ausentes. Porém, poderá existir hiperglicemia de grau suficiente para causar alterações funcionais ou patológicas por um longo período antes que o diagnóstico seja estabelecido.

O DM é um importante problema de saúde pública, uma vez que é freqüente e está associado a complicações que comprometem a produtividade, qualidade de vida e sobrevida dos indivíduos, além de envolver altos custos no seu tratamento e das suas complicações. Medidas de prevenção do DM, assim como das complicações, são eficazes em reduzir o impacto desfavorável sobre a morbidade desses pacientes. Tal impacto pode ser avaliado através de dados obtidos de fontes do Ministério da Saúde (SILVESTRE, 1997), levantamentos regionais (BRUNO, 1999; SPICHLER *et al.*, 1998) e de outras (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 1999).

Estudos epidemiológicos realizados em várias capitais brasileiras no ano de 1990 (MALERBI e FRANCO, 1992), destacando-se Brasília, Belém, Fortaleza, Porto Alegre, Recife, Rio de Janeiro, Salvador e São Paulo demonstraram que a faixa etária de prevalência do DM era de 30 a 69 anos, principalmente nas cidades mais industrializadas. A taxa nacional de DM tipo 2 é de 7,6% da população, de acordo com os critérios da OMS (KROLEWSKI *et al.*, 1987; OLIVEIRA *et al.*, 1992; FERREIRA *et al.*, 1993; GROSS & NEHME, 1999).

O DM, como diagnóstico primário de internação hospitalar, aparece como a sexta causa mais freqüente e contribui de forma significativa (30% a 50%) para outras causas como cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, colecistopatias, acidente vascular cerebral e hipertensão arterial (SILVESTRE, 1997). Pacientes diabéticos representam cerca de 30% dos pacientes que se internam em Unidades

Coronarianas Intensivas com dor precordial. É a principal causa de amputações de membros inferiores (SPICHLER *et al.*, 1998), e também a principal causa de cegueira adquirida. Além disso, cerca de 26% dos pacientes que ingressam em programas de diálise são diabéticos (BRUNO, 1999).

A classificação atualmente recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) incorpora o conceito de estágios clínicos do DM, desde a normalidade, passando para a tolerância à glicose diminuída e/ou glicemia de jejum alterada, até o desenvolvimento do DM propriamente dito. A nova classificação baseia-se na etiologia da doença, eliminando os termos "diabetes mellitus insulino-dependente" e "não-insulino-dependente" (KUZUYA *et al.*, 2001).

O DM tipo 1 é conhecido previamente como diabetes de início juvenil e parece estar relacionado a uma predisposição genética, podendo ser mediado por uma resposta auto-imune associada a uma infecção viral. Geralmente, desenvolve-se em indivíduos com idade inferior a 30 anos, com grande prevalência em crianças e adolescentes. Caracteriza-se pela deficiência de insulina decorrente da destruição auto-imune das células beta das ilhotas de Langerhans no pâncreas. Essa forma de diabetes resulta de uma ausência acentuada e absoluta de insulina causada por uma redução na massa de células beta. Devido ao papel central da insulina na homeostasia da glicose, sua redução no DM tipo 1 tem como consequência a diminuição da captação de glicose pelos tecidos periféricos e aumento da produção hepática de glicose. A combinação destes dois efeitos contribui para uma considerável elevação nos níveis sanguíneos de glicose, sendo a hiperglicemia crônica o principal fator desencadeante da disfunção e falência de vários órgãos. O controle efetivo e estabilização da glicose podem ser difíceis nestes pacientes (MUIR, 1992; HEANGJIANG e SAVIO, 2001).

O DM tipo 2 é a forma mais comum da doença e resulta, em geral, da deficiência relativa da secreção de insulina ou graus variáveis de resistência a este hormônio, associados a diminuição de receptores para insulina na superfície celular (RUTTER, 2000). Geralmente, manifesta-se na quarta década da vida, podendo também ocorrer antes ou depois. A causa deste tipo de diabetes ainda não está esclarecida, mas parece estar associada a fatores genéticos, assim como aos efeitos do estilo de vida ocidental, obesidade e comida excessiva. Existe também uma relação inversa entre a prevalência de diabetes tipo 2 e um alto nível de atividade física (WEIR, 1993). A predominância de indivíduos obesos com DM tipo 2

sugere que alterações no metabolismo lipídico podem ser um importante fator (MONTGOMERY *et al.*, 1992).

O DM pode ocorrer também de forma secundária a outras condições como: 1) gestação (DM gestacional), quando ocorre um aumento da gliconeogênese e mobilização dos ácidos graxos pela incompetência do pâncreas em controlar a glicemia. Mulheres que apresentam este quadro clínico são potenciais candidatas a desenvolver DM, porém este quadro pode retornar à normalidade após o parto; 2) uso de fármacos diabetogênicos (diuréticos tiazídicos, quimioterápicos, pentamidina, corticosteróides e contraceptivos orais), 3) infecções virais (caxumba; rubéola; vírus do herpes; febre aftosa; hepatite infecciosa, reovírus, mengovírus), as quais agredem as células beta com fenômenos de auto-imunidade celular antipancreática; 4) endocrinopatias; e 5) decorrente de defeitos genéticos associados com outras doenças (ROBBINS *et al.*, 1994).

A diminuição do número de receptores celulares para insulina também desempenha papel fundamental na gênese da doença, podendo ocorrer estados, nos quais, o paciente notadamente produz insulina, apresentando hiperinsulinemia com hiperglicemia. A síntese da somatostatina também pode estar envolvida como bloqueadora da ação insulínica. Outro achado importante é a ocorrência de anticorpos antiinsulina, provavelmente por auto-imunização, nos pacientes dependentes de insulino-terapia, bem como de anticorpos anti-receptores insulínicos, diabetes mellitus e insulino-resistência. Há a possibilidade de que o DM possa surgir a partir de lesões pancreáticas desencadeadas por desnutrição protéica e déficit de micronutrientes (vitaminas e microminerais). Há, também, relação entre DM e a presença de tumores pancreáticos (KATZUNG, 1998).

O paciente diabético possui, ainda, uma predisposição a infecções em locais específicos do organismo, como o sistema gênito-urinário (candidíase, infecção urinária, cistites, nefrites), pele (furúnculos, abscessos dentários) e vesícula biliar, quando portadora de cálculos. O fato de existir predisposição para tais infecções exige cuidados higiênicos especiais e acompanhamento médico e laboratorial periódicos de rotina, visando a sua prevenção e/ou tratamento precoce (GROOP *et al.*, 1989; GREENE *et al.*, 1988).

Para controlar a doença, os pacientes necessitam diminuir o peso corporal, a partir, principalmente, da realização de dietas e exercícios físicos. Com a redução do peso, os receptores insulínicos celulares aumentam em número e

modificam a forma, tornando a insulina mais ativa, permitindo, assim, a entrada da glicose (KATZUNG, 1998; GOODMAN e GILMAN, 1996, LIN *et al.*, 2003).

O uso de medicamentos que induzem a diminuição da glicemia ao tratamento de pacientes diabéticos é bastante freqüente, tendo em vista a dificuldade de se estabelecer mudanças radicais nos hábitos alimentares e de comportamento em pacientes diabéticos. Os hipoglicemiantes orais são drogas não derivadas da insulina que proporcionam efeito similar por mecanismos diferentes do hormonal. São eficazes quando o organismo ainda tem capacidade de sintetizar insulina, porém encontra-se com reposição pancreática retardada. A insulino-terapia é preconizada para os pacientes com carência total ou mesmo parcial deste hormônio (GOODMAN e GILMAN, 1996).

Os agentes hipoglicemiantes orais podem ser classificados em: 1) sulfoniluréias (SU), que estimulam diretamente a liberação de insulina em pacientes que possuem células beta viáveis; 2) biguanidas, que promovem um aumento da sensibilidade à insulina e reduzem a produção hepática de glicose por diminuição da glicogenólise e da gliconeogênese; 3) tiazolidinedionas, que estimulam os receptores nucleares, levando a um aumento de proteínas-chave no metabolismo dos carboidratos; 4) inibidores de glicosidases intestinais, que atuam também na redução da digestão e absorção dos carboidratos complexos no intestino delgado, levando a uma queda no pico de glicose pós-prandial; 5) meglitinas, que agem fechando os canais K^+ ATP dependentes, porém em sítios diferentes das sulfoniluréias (GOODMAN e GILMAN, 1996).

1.2. O USO DE HIPOGLICEMIANTE ORAIS

Oitenta por cento (80%) dos casos de DM tipo 2 está associado à obesidade e resistência a insulina. A terapia inicial do DM tipo 2 se dá através de dieta e estímulo de algum tipo de atividade física regular na vida dos pacientes. Porém, essa terapia nem sempre se mostra eficaz, sendo necessária a introdução de hipoglicemiantes orais para um melhor controle metabólico destes pacientes (REBOLEDO, 1986; PRADO, 2001).

No Brasil, o Ministério da Saúde, através do Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus, prevê diagnosticar e tratar

portadores de DM atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Para o tratamento do DM tipo 2, o Ministério da Saúde determinou a distribuição gratuita dos hipoglicemiantes orais glibenclamida (5 mg) e metformina (500 mg e 850mg), para todos os pacientes atendidos na rede pública e que não têm poder aquisitivo para manter a terapia de controle da doença (SECRETARIA DE POLÍTICAS PÚBLICAS/MS, 2001).

1.2.1. Sulfoniluréias

As sulfoniluréias atuam estimulando a liberação de insulina em pacientes DM tipo 2, que ainda possuem células beta pancreáticas em atividade, elevando a ação da insulina endógena. Esta classe de hipoglicemiantes é dividida em três gerações, sendo exemplos da primeira a clorpropamida, da segunda a glibenclamida e glicazida e da terceira a glimepirida. As duas últimas gerações são bem mais potentes de que a primeira (LIPKIN, 1999).

As sulfoniluréias estão indicadas para os pacientes DM tipo 2 não obesos, com idade acima de 40 anos, com menos de cinco anos de diagnóstico da doença e glicemia de jejum menor que 200 mg/dL. Essas substâncias são contra indicadas em pacientes com doenças renal e hepática. Seus efeitos colaterais mais freqüentes são ganho de peso e hipoglicemia (GOODMAN e GILMAN, 1996; PRADO, 2001). Alguns fatores que colaboram para o aumento da predisposição a uma hipoglicemia são a idade avançada, consumo de álcool, presença de doenças hepáticas ou renais, alimentação com pobre teor nutricional e o uso concomitante de outros fármacos.

O uso simultâneo de outro medicamento juntamente com as sulfoniluréias pode provocar aumento ou diminuição do seu efeito hipoglicêmico. O aumento pode ser resultado da competição pelas proteínas plasmáticas, inibição do metabolismo hepático ou diminuição da excreção renal. Por outro lado, a diminuição dos efeitos hipoglicêmicos das sulfoniluréias pode ser resultado de interação medicamentosa, levando a diminuição da absorção digestiva ou indução do metabolismo hepático (HARRIGAN *et al.*, 2001).

Pogátsa (1996) atribui uma influência positiva das sulfoniluréias sobre as alterações cardiovasculares. No geral, pacientes com DM tendem a sofrer de alterações cardiovasculares, dentre elas a hipertensão. Contudo com uso de glibenclamida, os pacientes possuem um melhor controle de pressão sangüínea

arterial em comparação com a glicazida, que eleva a pressão sanguínea imediatamente, provocando arritmias e hipertensão.

1.2.2. Biguanidas

Os tipos de biguanidas são a metformina, a fenformina e a buformina, sendo a metformina a mais largamente utilizada. As biguanidas agem por um mecanismo diferente das SU. Elas atuam diminuindo a neoglicogênese hepática e aumentam a sensibilidade da insulina nos tecidos periféricos, facilitando a ação insulínica e diminuindo a hiperglicemia (FUNDACIÓ INSTITUT CATALÀ DE FARMACOLOGIA, 2001). Ao contrário das SU, esta classe de hipoglicemiantes orais não causa hipoglicemia. Porém, o uso de metformina associado ao consumo freqüente de etanol pode causar hipoglicemia como efeito adverso. Elas são indicadas para uso em monoterapia ou em terapia combinada com as SU, a acarbose ou ainda com a insulina (HARRIGAN *et al.*, 2001).

As biguanidas estão indicadas para pacientes obesos e são contra indicadas para pacientes com insuficiência renal, cetoacidose diabética e gravidez (LIPKIN, 1999). Seus efeitos adversos mais comuns são a perda de apetite, o desconforto abdominal e a diarréia (GOODMAN e GILMAN, 1996; PRADO, 2001). Seu efeito indesejável potencialmente mais grave, e que pode limitar seu uso, é a acidose metabólica, embora este efeito seja mais freqüente com a fenformina do que com a metformina. Acredita-se que este fato possa surgir por acúmulo de medicamento em caso de insuficiência renal ou por superdosagem (LALAU *et al.*, 1998).

1.2.3. Inibidores de α -glicosidases intestinais

Os inibidores de α -glicosidases intestinais são representados por três classes: acarbose, miglitol e voglibose, sendo a acarbose a mais largamente utilizada. Esta classe de hipoglicemiantes orais atua por competitividade com as enzimas alfa-glicosidases, responsáveis pela clivagem dos oligo e dissacarídeos em monossacarídeos. Como consequência, tem-se um retardo na digestão dos

carboidratos, inibindo o aumento da concentração de glicose no sangue após as refeições (JOSSE *et al.*, 2003; LIN *et al.*, 2003).

A acarbose pode ser bem tolerada por aqueles pacientes que possuem diagnóstico a vários anos e que já não respondem ao tratamento com outras drogas (BROOKS *et al.*, 1998). A acarbose constitui o medicamento de escolha para o tratamento de pacientes idosos, portadores de DM tipo 2. Este inibidor de glicosidase não causa hipoglicemia, efeito adverso que pode ser fator grave neste grupo de pacientes. Sua indicação é própria para pacientes obesos e não obesos e imprópria para pacientes com doença inflamatória intestinal crônica, cirrose, síndrome de má absorção, e com predisposição para obstrução intestinal (GOODMAN e GILMAN, 1996; PRADO, 2001). Dores abdominais, flatulência e diarreia são os efeitos adversos mais freqüentes, registrados pelo uso da acarbose.

Segundo Rosenbaum *et al.* (2002), a acarbose usada como monoterapia, ou associada a sulfoniluréia, confere um efetivo controle glicêmico, podendo ainda reduzir a pressão sangüínea em pacientes DM tipo 2 hipertensos. Levando em consideração que entre os pacientes com este tipo de diabetes, a grande maioria é constituída de obesos, com pressão sangüínea alta e riscos de doenças cardiovasculares, a acarbose torna-se uma droga de escolha para estes pacientes.

Andrade *et al.* (1998) relatam o registro de dois casos de hepatotoxicidade relacionada ao uso de acarbose. Em ambos os casos, as provas que avaliam a função hepática mostraram valores dentro da normalidade entre 4 a 5 meses após a suspensão do uso da acarbose. Os autores acreditam que este efeito adverso possa ser causado por mecanismo intrínseco (dose dependente) ou alérgico (idiosincrático) e concluem que apesar de se revelar um efeito adverso raro, é um fator importante na hora da escolha da terapia.

Alguns dos pacientes pesquisados fazem uso de outro tipo de medicamento além da terapia antihiperglicemiante. Entre os medicamentos citados estão o ácido acetil salicílico (AAS), que é um salicilato e que neste caso foi utilizado como antiplaquetário, o captopril e o ramipril que são antihipertensivos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), a hidroclorotiazida que é um diurético tiazídico, também antihipertensivo e a levotiroxina que é um hormônio tireoidiano. O AAS, o captopril e a levotiroxina possuem metabolismo hepático, além do fato de que podem interagir com os hipoglicemiantes orais, necessitando desta forma de um

acompanhamento especial e se necessário, ajustes de dose dos medicamentos envolvidos.

1.3. ALTERAÇÕES HEPÁTICAS NO DIABETES MELLITUS

O comprometimento metabólico verificado no DM afeta vários órgãos e sistemas (UNGER e FOSTER, 1992). No sistema digestivo é relativamente bem conhecida a ocorrência de complicações no DM, tais como distúrbios na motilidade do tubo digestivo e alterações da absorção de água e de eletrólitos (FELDMAN e SCHILLER, 1983; TRONCON *et al.*, 2001), bem como litíase biliar e esteatose hepática (FALCHUK e COLIN, 1993). Em decorrência do comprometimento do tubo digestivo, pacientes diabéticos podem apresentar sintomas de relevância clínica como gastroparesia diabética e diarreia do diabético (FELDMAN e SCHILLER, 1983; FALCHUK e COLIN, 1993).

O fígado desempenha um papel importante na homeostasia das proteínas, carboidratos e lipídios, exercendo um papel central no metabolismo, processando, distribuindo e fornecendo nutrientes para todos os outros órgãos e tecidos através da corrente sanguínea. Devido a esse fato, no DM há um comprometimento do fígado. Além disso, a insulina apresenta importante efeito hepatotrófico, sendo responsável pela fixação da glicose nas células hepáticas e modulação anabólica. Meyer (1931) foi um dos primeiros pesquisadores a relatar disfunção hepática em pacientes diabéticos através de observações clínicas e laboratoriais. Seus estudos mostraram que pacientes com mais tempo de doença apresentavam maior frequência de disfunção hepática.

Estudos posteriores (OLIVA e HALPERN, 1992) surgiram com o intuito de relatar disfunção hepática em diabéticos e determinar a origem dos transtornos mais observados como: distúrbios nos lipídios, proteínas, carboidratos, enzimas e na coagulação, além de relacioná-los com as complicações secundárias do DM, como arteriosclerose acelerada, calculose biliar e outras.

Considerando o papel central do fígado na regulação do metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídios, assim como, de substâncias e medicamentos utilizados para a redução da glicose sanguínea e, sendo evidentes as profundas mudanças no processo metabólico destes compostos, é coerente a associação de

uma variedade de desordens hepáticas com o DM. Esta associação pode ocorrer devida a doenças hepáticas causadas pelo DM (deposição de glicogênio hepático, cirrose e doenças do trato biliar), doenças hepáticas associadas à terapia do DM, doenças hepáticas associadas com DM (hemocromatose) e ainda o diabetes hepatogênico. Portanto, o DM pode induzir doença hepática, doença hepática pode induzir DM ou ambas podem ser conseqüência de outra desordem comum (STONE e VAN THIEL, 1985; TAK e KATE, 1993).

1.3.1. Distúrbios Enzimáticos

Considerando que a patologia do fígado de diabéticos é semelhante àquela encontrada no fígado de pacientes com doença hepática devido ao álcool, incluindo esteatose, esteatohepatite, fibrose e cirrose, existe uma associação entre o DM e a injúria hepática (ANDERSEN e GLAUD, 1984).

Alterações na atividade de enzimas consideradas marcadores da função hepática, como as aminotransferases, têm sido demonstradas no sangue de pacientes diabéticos com mais freqüência de que na população em geral (MELTZER e EVERHART, 1997, ARKKILA *et al.*, 2001). Erbey *et al.* (2000) referem o fato de que as alterações hepáticas em DM tipo 2 estão freqüentemente associadas a obesidade e ao uso do hipoglicemiante oral, havendo elevação principalmente da alanina aminotransferase. Entretanto, a patogênese destas alterações ainda não é clara, sendo mais acentuadas em pacientes diabéticos com cetoacidose e coma glicêmico induzidos por excesso de insulina. Níveis plasmáticos elevados da atividade de transaminases aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), de fosfatase alcalina (ALP) e gama-glutamil-transferase (γ GT) têm sido observados em pacientes diabéticos, principalmente associados com complicações secundárias à doença (RAO e MORGHON, 1986).

1.3.2. Alterações Morfológicas

Além das alterações plasmáticas citadas, anormalidades morfológicas, como aumento nas dimensões do fígado, foram observadas a partir de análises

anatomopatológicas obtidas de necrópsia e biópsias hepáticas em diabéticos. As investigações sugerem que esta moderada hepatomegalia, com aumento da consistência do órgão, seja decorrente da deposição de gorduras e, em menor proporção, ao acúmulo de glicogênio e fibras colágenas perivenulares (BALÁZS e HALMO, 1985). Tem sido demonstrada também uma incidência duas vezes maior de cirrose hepática em pacientes diabéticos do que em não diabéticos (MASHALY *et al.*, 1980).

1.3.3. Distúrbios nos Carboidratos

O fígado ocupa uma importante e central posição no metabolismo dos carboidratos. Após a alimentação, este órgão ativa a captação de glicose, podendo estocá-la na forma de glicogênio. Durante o jejum, o fígado sintetiza glicose a partir de aminoácidos e como resultado dessas duas funções, consegue manter um relativo estoque de glicose no jejum, bem como no estado alimentado (STONE e VAN THIEL, 1985).

O DM é uma doença caracterizada pela hiperglicemia, mas não necessariamente pela cetose. Para compreender melhor a contribuição hepática nesta patologia, é necessário diferenciar o papel do fígado nos diferentes tipos de diabetes.

A hiperglicemia encontrada no diabetes tipo 1 parece ser devida ao incremento da produção hepática de glicose, bem como da diminuição da captação de glicose pela veia portal. A cetose ocorre em severa e prolongada deficiência de insulina. Esta associação tem sido atribuída ao incremento dos triglicerídeos no tecido adiposo com liberação de ácidos graxos para circulação, sendo posteriormente captados pelo fígado e utilizados para produção de derivados do acetil CoA [fosfolípidios e triglicerídeos] (STONE e VAN THIEL, 1985).

No diabetes tipo 2, o fígado parece sofrer uma diminuição na sua habilidade em responder a níveis normais ou elevados de insulina. Nestes pacientes, a resistência hepática a insulina ocorre no estado basal e parece está relacionada com a obesidade. Provavelmente isto ocorre devido ao decréscimo no número de receptores hepáticos para a insulina (FIGUEIRA *et al.*, 1988).

1.3.4. Distúrbios Lipídicos

Está descrito na literatura que a deficiência de insulina resulta em desordens lipídicas em pacientes diabéticos. Estas correspondem a um aumento moderado nos níveis plasmáticos de triglicerídeos, com diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL), o que constitui um fator de risco para a arteriosclerose acelerada (KERN, 1987). Relimpio *et al.* (1997) enfatizam que a resistência à insulina em pacientes portadores de DM tipo 2 está freqüentemente associada a hipertrigliceridemia, diminuição do HDL, aumento do colesterol total, elevação dos níveis de ácido úrico, assim como, obesidade, inatividade física e hipertensão.

A hipercolesterolemia não é um achado freqüente. Os pacientes diabéticos apresentam nível plasmático de colesterol total discretamente aumentado em relação aos valores normais da população geral. A lipoproteína de baixa densidade (LDL) está mais acentuada em pacientes com DM tipo 1 e os níveis de HDL estão diminuídos nos pacientes diabéticos com pobre controle glicêmico (OLIVA e HALPERN, 1992).

A hipertrigliceridemia deve-se ao elevado nível plasmático de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) nestes pacientes, decorrente do aumento de sua síntese e decréscimo do catabolismo. Este último é mediado pela lipase lipoprotéica (LLP), enzima que por ser estimulada pela insulina e apresentar menor atividade nos pacientes diabéticos leva a alterações na hidrólise dos triglicerídeos provenientes dos quilomicrons. Além disso, as baixas concentrações insulínicas podem estimular a secreção hepática de triglicerídeo VLDL como fonte alternativa de energia. Estes mecanismos ainda são controversos e os relatos são diversos em vista dos diferentes grupos de diabéticos estudados (GRUPTA *et al.*, 1999).

De acordo com os dados da literatura, o pobre controle glicêmico parece ser um importante fator que sustenta o risco de arteriosclerose acelerada em pacientes com DM. A avaliação do padrão plasmático lipídico e lipoprotéico dos pacientes diabéticos bem controlados não é mais aterogênico que de indivíduos não diabéticos de mesma idade e sexo (OLIVA e HALPERN, 1992).

1.3.5. Distúrbios nas Proteínas

O diabetes mellitus resulta também em uma significativa redução da síntese de proteínas hepáticas secretadas, especialmente a albumina, devido a modificações na síntese do RNA mensageiro no citoplasma, a qual é controlada pela insulina (McMILLAN e GARLICK, 1998). Por outro lado, estes mesmos autores demonstraram que proteínas de fase aguda como a haptoglobina, proteína C reativa, alfa-1-glicoproteína ácida, alfa-1-antitripsina e a ceruloplasmina apresentavam-se elevadas no sangue de pacientes diabéticos. Este aumento estaria relacionado com a viscosidade plasmática e seqüelas microvasculares. Recentes investigações sugerem uma associação entre os níveis séricos de alfa-2-macroglobina e complicações microvasculares no diabetes mellitus, sendo encontrados níveis séricos significativamente elevados desta proteína em pacientes diabéticos (Mc MILLAN, 1989).

2. JUSTIFICATIVA

O DM é um importante problema de saúde pública e isso se dá principalmente devido à elevada frequência de ocorrências e pelo fato de acarretar complicações macro e microvasculares em seus portadores (RIDDLE, 2000). Essas complicações contribuem para a queda da qualidade de vida dos pacientes acometidos por ela, além de determinar um importante aumento de custo humano, social e econômico e de grande índice de mortalidade (COELI *et al.*, 2002; MELIKIAN *et al.*, 2002).

Estudos realizados no final do século XX demonstraram que no Brasil, em média, 7 milhões de pessoas eram portadoras de DM, sendo esta enfermidade a quarta principal causa básica de morte (FARIAS; 1997; FRANCO *et al.*, 1988). Estima-se que até 2025, a população diabética mundial atinja 300 milhões de pessoas, sendo que 70% dos novos casos aparecerão nos países em desenvolvimento (SPERLING, 1997).

O risco de desenvolvimento de certas doenças associadas ao DM é muito alto. Entre estas estão as doenças que envolvem o fígado. Este órgão cumpre um papel fundamental no metabolismo, depósito, detoxicação e excreção, tanto de componentes do tipo carboidratos, lipídeos e proteínas, como de substâncias como hormônios, fármacos, tóxicos e outras. No DM, ocorre desordem principalmente na função de metabolismo com um conseqüente comprometimento hepático, que está associado a uma insuficiência relativa ou absoluta da secreção de insulina (DIAS *et al.*, 1992).

O comprometimento hepático, que ocorre em alguns pacientes portadores de DM tipo 2, pode ser um efeito secundário devido ao uso prolongado de hipoglicemiantes, levando a necessidade constante de dosagens das provas que avaliam a função hepática (SILVERMAN *et al.*, 1990).

Entretanto, apesar de todas estas informações encontradas na literatura científica, pouca importância tem sido dada ao controle da função hepática em pacientes com esta patologia e que fazem uso de hipoglicemiantes orais. Desta forma, acredita-se que o acompanhamento de pacientes diabéticos, através de provas que avaliem a função hepática, tem grande importância no sentido de identificar possíveis alterações morfológicas ou distúrbios funcionais no fígado,

causados pela doença e/ou seu tratamento, bem como auxiliar na tomada de decisões, fundamentadas nos preceitos modernos da terapêutica.

3. OBJETIVOS

3.1. GERAL

Este trabalho tem como objetivo geral investigar possíveis alterações na função hepática de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2, em uso de hipoglicemiantes orais, bem como tentar estabelecer associações entre tais alterações e parâmetros metabólicos.

3.2. ESPECÍFICOS

- Verificar as características clínicas e sociais dos pacientes diabéticos: sexo, idade, duração do diabetes, índice de massa corporal, tabagismo, medicação, estilo de vida, escolaridade, poder aquisitivo e complicações secundárias.
- Avaliar o controle metabólico glicêmico através das determinações da hemoglobina glicosilada A1c e da glicemia de jejum.
- Determinar o perfil lipídico dos pacientes pelas análises dos níveis séricos de triglicerídeos, colesterol total e frações (HDL, LDL e VLDL).
- Investigar a capacidade de síntese hepática, através da determinação dos valores plasmáticos das proteínas totais e albumina.
- Estudar possíveis danos hepatocíticos (necrose ou alteração da permeabilidade de membrana dos hepatócitos), a partir da determinação da atividade de enzimas celulares no soro.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. POPULAÇÃO ESTUDADA

4.1.1. Desenho de Estudo

Foi realizado um estudo observacional descritivo transversal prospectivo com um grupo de pacientes regularmente acompanhados pelo serviço do Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (UFC), na cidade de Fortaleza.

4.1.2. Amostra Estudada

Foram estudados 193 pacientes adultos, de ambos os sexos e idades variando entre 43 a 82 anos, no período de março a julho de 2002.

Os dados foram coletados por meio de questionário e de exames laboratoriais, sendo incluídos no estudo apenas aqueles pacientes que faziam o uso de dieta isoladamente ou acompanhada de hipoglicemiantes orais para controle da doença. Antes de entrar no estudo o paciente foi informado sobre a natureza, os objetivos e possíveis benefícios do projeto e, desta forma, a participação no estudo se deu de forma voluntária, através da assinatura do termo de consentimento (**Anexo 1**).

4.2. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Os pacientes foram incluídos no estudo de acordo com os seguintes critérios:

4.2.1. Inclusão

Os pacientes inclusos nesse estudo deveriam ter diagnóstico anterior de DM tipo 2, idade acima de 18 anos e terem como terapia para controle da doença

apenas o uso de hipoglicemiantes orais ou dieta e atividade física juntamente com hipoglicemiantes orais.

4.2.2. Exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes portadores de DM tipo 1 e pacientes portadores de DM tipo 2 que faziam uso de insulina juntamente com os hipoglicemiantes orais. Foram excluídos também os pacientes com diagnóstico de doença hepática ou ocorrência anterior não relacionada ao diabetes e etilistas.

4.3. COLETA DE DADOS

4.3.1. Avaliação Clínica

Após a abordagem e autorização de cada paciente em participar da pesquisa e através da autorização verbal e assinatura do termo de consentimento (**Anexo 1**), foi aplicado o questionário, com perguntas abertas e fechadas, cujo preenchimento foi realizado pela equipe responsável pela coleta de dados.

Através de questionário (**Anexo 2**) respondido por cada paciente, ou seu responsável legal, foram colhidas informações referentes a sexo, idade, classificação e duração do diabetes, uso de fumo ou álcool, medicação utilizada, estilo de vida, peso e incidência de sintomas clássicos do DM (poliúria, polidipsia, polifalga e perda de peso) e de patologias secundárias. A veracidade destas informações foi investigada nos prontuários médicos e quando necessário através de informações colhidas junto à equipe médica responsável pelo acompanhamento dos pacientes.

Todos os pacientes foram devidamente pesados e medidos descalços para obtenção do índice de massa corporal (IMC), sendo este calculado dividindo-se o peso em quilogramas (Kg) pela altura em metros ao quadrado (m^2). De acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (WHO, 1998), a presença de sobrepeso foi considerada quando o IMC era $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$ e $< 30 \text{ Kg/m}^2$ e obesidade quando o IMC era $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$.

apenas o uso de hipoglicemiantes orais ou dieta e atividade física juntamente com hipoglicemiantes orais.

4.2.2. Exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes portadores de DM tipo 1 e pacientes portadores de DM tipo 2 que faziam uso de insulina juntamente com os hipoglicemiantes orais. Foram excluídos também os pacientes com diagnóstico de doença hepática ou ocorrência anterior não relacionada ao diabetes e etilistas.

4.3. COLETA DE DADOS

4.3.1. Avaliação Clínica

Após a abordagem e autorização de cada paciente em participar da pesquisa e através da autorização verbal e assinatura do termo de consentimento (**Anexo 1**), foi aplicado o questionário, com perguntas abertas e fechadas, cujo preenchimento foi realizado pela equipe responsável pela coleta de dados.

Através de questionário (**Anexo 2**) respondido por cada paciente, ou seu responsável legal, foram colhidas informações referentes a sexo, idade, classificação e duração do diabetes, uso de fumo ou álcool, medicação utilizada, estilo de vida, peso e incidência de sintomas clássicos do DM (poliúria, polidipsia, polifalga e perda de peso) e de patologias secundárias. A veracidade destas informações foi investigada nos prontuários médicos e quando necessário através de informações colhidas junto à equipe médica responsável pelo acompanhamento dos pacientes.

Todos os pacientes foram devidamente pesados e medidos descalços para obtenção do índice de massa corporal (IMC), sendo este calculado dividindo-se o peso em quilogramas (Kg) pela altura em metros ao quadrado (m^2). De acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (WHO, 1998), a presença de sobrepeso foi considerada quando o IMC era $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$ e $< 30 \text{ Kg/m}^2$ e obesidade quando o IMC era $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$.

4.3.2. Avaliação Laboratorial

4.3.2.1. Amostra biológica

As dosagens bioquímicas foram realizadas após 12 horas de jejum, utilizando-se diferentes amostras biológicas: 1) sangue total colhido com EDTA, para dosagem da hemoglobina glicosilada (HbA1c); 2) plasma para dosagem da glicemia de jejum, sendo colhido com anticoagulante inibidor da via glicolítica (Labtest®); e 3) soro para as demais determinações.

4.3.2.2. Confirmação do diabetes

A confirmação do DM nos pacientes foi feita através dos critérios estabelecidos pelo *Expert Comitee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* (1997). Foram classificados como diabéticos aqueles pacientes que além de apresentarem os sintomas clássicos da doença como poliúria, polidipsia, polifalga e perda de peso, apresentavam glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL.

A concentração da glicose sangüínea foi determinada no plasma, utilizando-se para tanto um sistema enzimático para diagnóstico *in vitro*, seguindo os procedimentos determinados pelo fabricante ANALISA diagnostica®, que determina valores de referência para a glicemia em jejum de 70 a 110 mg/dL, em pacientes normais. Neste sistema, a glicose oxidase catalisa a oxidação da glicose, formando um produto corado, o qual é medido colorimetricamente, sendo proporcional à concentração de glicose na amostra analisada.

4.3.2.3. Avaliação do controle metabólico glicêmico

A avaliação do controle dos níveis de glicose no sangue foi realizada utilizando-se como parâmetro os valores séricos da hemoglobina glicosilada (HbA1c) que foi dosada por cromatografia em coluna seguida de fotometria, de acordo com as instruções do fabricante do *kit* utilizado, ANALISA Diagnóstica®, que determina

valores de referência de 5 a 7% para pacientes sadios ou diabéticos bem controlados. Esta dosagem constitui um parâmetro excelente para avaliar os últimos dois a três meses do controle glicêmico do paciente (GROSS *et al.*, 2002).

O sangue total colhido com EDTA foi hemolisado e em seguida cromatografado em coluna de resina de troca iônica carregada negativamente, com afinidade por moléculas positivas. Em força iônica e pH selecionados adequados, a hemoglobina glicosilada tem carga positiva menor do que a hemoglobina A e se liga mais fracamente à resina. A aplicação do tampão fosfato (35 mmol/L; pH 6,7) promove a eluição da hemoglobina A1c, ficando as outras hemoglobinas retidas na resina. Através da medida fotométrica do eluato (HbA1c) e da hemoglobina total, foi calculada a percentagem da HbA1c na amostra (ANALISA diagnóstica®).

A interpretação dos valores séricos de HbA1c foi feita através do índice proposto por Chase *et al.* (1989) [(HbA1c do paciente/ 6,2)], considerando os seguintes valores: índice < 1,33 = bom controle; índice $\geq 1,33$ e < 1,5 = controle regular e índice $\geq 1,5$ controle ruim.

4.3.2.4. Avaliação do Perfil Lipídico

As concentrações séricas de colesterol total e triglicerídeos foram determinadas no soro dos pacientes por meio de *kits* com métodos colorimétricos enzimáticos, conforme metodologia descrita pelo fabricante (ANALISA diagnóstica®) sendo os valores de referência inferiores a 200 mg/dL considerados desejáveis. Os valores entre 200 a 239, moderadamente elevados, e os superiores a 240 mg/dL, elevados. Para os triglicerídeos são considerados desejáveis valores encontrados abaixo de 200 mg/dL. Os valores acima disto são tidos como de elevação moderada ou acentuada. De acordo com as III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias (2001) e o Consenso Brasileiro sobre Diabetes (2000), os valores de referência do colesterol são os mesmos do *kit* utilizados na pesquisa, enquanto que para os triglicerídeos os valores de referência são ótimos quando inferiores a 150 mg/dL, os valores entre 150 a 200 mg/dL são limítrofes, altos de 201 a 499 mg/dL e valores iguais ou maiores que 500 mg/dL são considerados muito altos.

Para determinação do colesterol HDL, inicialmente foi feita no soro a separação das lipoproteínas VLDL e LDL com ácido fosfotungstíco e cloreto de magnésio. Após centrifugação, o colesterol HDL foi determinado no sobrenadante, utilizando a mesma metodologia para dosagem do colesterol total, com valores de referência determinado pelo III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias (2001) e Consenso Brasileiro sobre Diabetes (2000), como sendo desejável ≤ 40 mg/dL. Valores abaixo do citado são considerados como risco moderado ou alto risco.

Os valores do colesterol LDL e VLDL foram obtidos utilizando-se as seguintes equações, descritas por FRIEDWALD *et al.* (1972):

Colesterol VLDL = triglicerídios/5 (desde que triglicerídios seja inferior a 400 mg/dL);

Colesterol LDL = colesterol total – (colesterol VLDL + colesterol HDL). Os valores de referência desejáveis para o colesterol LDL segundo o fabricante do *kit* utilizado na pesquisa devem ser inferiores a 130 mg/dL, e de risco moderado e alto risco acima deste valor. Segundo as III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias (2001) e Consenso Brasileiro sobre Diabetes (2000), os valores de colesterol LDL são considerados ótimos abaixo de 100 mg/dL, desejáveis entre 100 e 129 mg/dL, limítrofes entre 130 e 159 mg/dL, alto de 160 a 189 mg/dL e muito alto maior ou igual a 190 mg/dL.

4.3.3. Avaliação da função de síntese do fígado

4.3.3.1. Proteínas Totais

As proteínas totais (PT) foram determinadas no soro. Para tanto, utilizou-se o Reagente do Biureto, o qual reage de forma específica com peptídeos com mais de duas ligações peptídicas. Estes compostos reagem com íons cúpricos em meio alcalino para produzir um complexo de composição desconhecida de cor violeta, o qual foi medido colorimetricamente, sendo proporcional ao número de ligações peptídicas presentes. Os valores de referência determinados pelo fabricante para as PT dosadas no soro são de 6,0 a 8,0 g/dL.

4.3.3.2. Albumina

A determinação da concentração da albumina sérica foi feita utilizando-se o verde de bromocresol, que em pH 3,8 liga-se firmemente à albumina e absorve luz. A absorbância da solução foi medida por espectrofotometria, sendo considerada diretamente proporcional à concentração de albumina na amostra com valores de referências de 3,5 a 5,5 g/dL, segundo a ANALISA diagnostica®.

4.3.3.3. Investigação de dano hepatocítico

Para investigação de possíveis danos nos hepatócitos foram determinadas, a atividade das seguintes enzimas celulares no soro dos pacientes: aspartato amino transaminase (AST), alanina amino transaminase (ALT), fosfatase alcalina (ALP) e gama-glutamyl-transferase (γ GT). Com esta finalidade, foram utilizados *kits* com sistemas para determinação de atividade enzimática *in vitro*, seguindo a metodologia descrita pelo fabricante, ANALISA diagnostica®. São tidos como referência valores de AST e ALT de até 38 U/L para homens e até 31 U/L para mulheres, 80 a 300 U/L para ALP, e para γ GT de 7 a 45 U/L para homens e 5 a 26 U/L para mulheres.

4.3.4. Avaliação da função excretora do fígado

4.3.4.1. Determinação das bilirrubinas

As bilirrubinas serão dosadas por diazotização e formação de azobilirrubina vermelha com absorção máxima medida em 525 nm conforme metodologia descrita pelo fabricante do kit (ANALISA diagnóstica ®). A bilirrubina direta (diglicuronídeo) será dosada em meio aquoso, enquanto que a total (direta e indireta) será determinada por ação de um solubilizador com ação catalisadora. O valor da bilirrubina indireta será calculado pela diferença entre as bilirrubinas total e indireta.

4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados no programa EPI INFO versão 6.04 do CDC (Center of Disease Control). Os resultados foram apresentados pelo cálculo das médias e desvios padrões dos parâmetros analisados, para variáveis contínuas que seguem distribuição normal, e através da mediana, amplitude e valores mínimos e máximos para variáveis que não seguem distribuição normal. O teste *t* de Student foi utilizado para a análise de diferenças das médias entre dois grupos e ANOVA para mais de dois grupos. Quando o teste de Bartlett indicava diferenças entre as variâncias, utilizou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Os testes do Qui-quadrado (χ^2) com correção de Yates e o teste exato de Fisher foram utilizados para comparações das distribuições de frequência das variáveis categóricas, sendo que o segundo foi utilizado para amostras que apresentavam $n < 5$. Todos os testes foram aplicados utilizando-se um intervalo de confiança (IC) de 95% e considerando-se resultado significativo quando $p < 0,05$.

4.5. IMPLICAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi desenvolvido após aprovação pelo Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal do Ceará (**Anexo 3**). Os pacientes ao ingressarem na pesquisa, emitiram parecer favorável à publicação anônima dos dados, após assinatura do termo de consentimento (**Anexo 1**).

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1. AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL

A população estudada neste trabalho consistiu de 193 pacientes portadores de diabetes mellitos do tipo 2, sendo que destes, 120 eram do sexo masculino (62 %) e 73 do sexo feminino (38%), conforme representado na **Figura 1**. A prevalência de homens em relação a mulheres, observada neste estudo, não é um achado comum em publicações anteriores. A partir da quarta década de vida, as mulheres entram no período de climatério, onde ocorrem várias alterações hormonais, que por predispor o organismo feminino a alterações metabólicas, podem induzir o desenvolvimento de DM (SOUZA, *et al.*, 2003; MALERBI e FRANCO, 1992; OLIVEIRA *et al.*, 1996). Entretanto, a prevalência de pacientes do sexo masculino no grupo de diabéticos avaliados neste estudo pode ter ocorrido devido a uma maior procura do serviço do ambulatório de endocrinologia por estes pacientes, devido a outras complicações, que então levaram a um diagnóstico do DM.

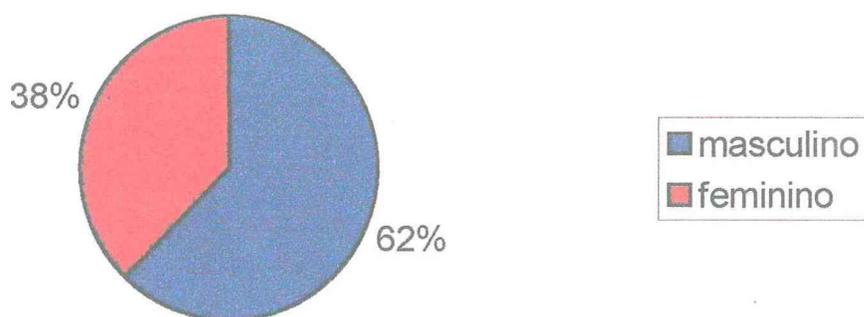


Figura 1. Distribuição dos 193 pacientes diabéticos tipo 2 de acordo com o sexo.

Na **Tabela 1** estão demonstradas algumas características clínicas dos pacientes estudados. Podemos observar que a idade da população variou de 43 a 82 anos, com uma média geral de 62 anos de idade. O tempo de duração do diabetes, o qual foi estimado a partir da data do diagnóstico médico, variou de 2 a 28 anos, com predomínio de duração da doença entre 5 a 10 anos. Desta forma, o tempo de diagnóstico entre os 193 pacientes do estudo é em média de oito anos, colocando estes pacientes em uma fase da doença em que o tratamento baseado somente na dieta, ou mesmo, na dieta juntamente com o tratamento farmacológico começa a sofrer falência e a aparecer complicações decorrentes da doença.

Ainda na **Tabela 1**, pode-se observar que o IMC destes pacientes, obtido através da divisão do peso corporal em quilogramas pela altura em metros ao quadrado, mostrou que a maioria encontrava-se com sobrepeso, sendo a média igual a 27,24 kg/m². Nenhum dos referidos parâmetros clínicos demonstrados na nesta tabela apresentou diferenças estatisticamente significantes em relação ao sexo ($p > 0,05$).

Tabela 1. Características Clínicas dos 193 Pacientes Diabéticos do Tipo 2.

VARIÁVEIS	SEXO MASCULINO	SEXO FEMININO	TOTAL
Idade (anos)			
Média \pm DP	62,58 \pm 7,83	61,44 \pm 6,86	62,15 \pm 7,48
variância	(51 – 82)	(40 – 74)	(40 – 82)
Duração do diabetes (anos)			
Média \pm DP	8,71 \pm 5,4	7,99 \pm 4,32	8,43 \pm 5,03
variância	(4 – 28)	(8 – 25)	(2 – 28)
IMC (Kg/m ²)			
Média \pm DP	27,40 \pm 3,2	27,78 \pm 3,6	27,24 \pm 3,4
variância	(23 – 32)	(25 – 34)	(23 – 34)

Resultados expressos como a média \pm desvio padrão da média dos parâmetros analisados. Nos parênteses estão os valores mínimos e máximos. DP: Desvio Padrão; IMC: Índice de Massa Corporal Sobrepeso: $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ e $\leq 30 \text{ Kg/m}^2$; Obesidade $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ (WHO, 1998).

Na **Figura 2** pode-se observar que 33,7% dos pacientes tinham diagnóstico médico de DM tipo 2 entre 2 e 5 anos, 43% tinham diagnóstico entre 5 a

10 anos e 19,7% entre 10 e 20 anos. Somente 3,6% dos indivíduos eram portadores de diabetes a mais de 20 anos.

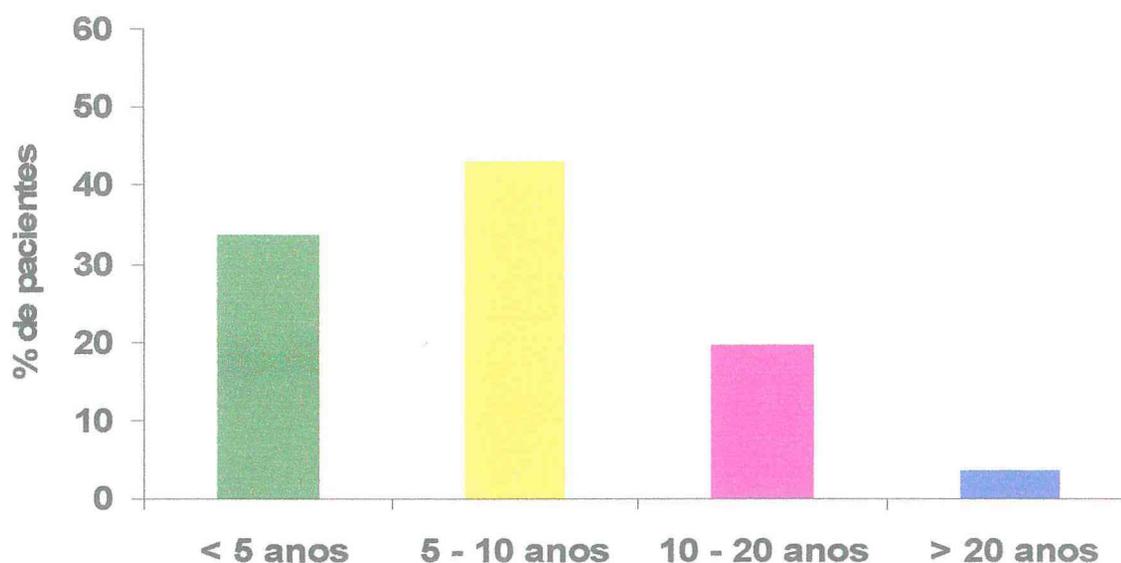


Figura 2. Distribuição percentual dos 193 pacientes diabéticos do tipo 2 por tempo de diagnóstico.

A estratificação da faixa etária demonstrou que a amostra estudada foi constituída de uma população de indivíduos que se encontravam principalmente entre a faixa dos 50 a 69 anos de idade (**Tabela 2**). A prevalência de pacientes foi de 53,9% entre a faixa etária dos 60 a 69 anos de idade, seguida de 33,7% de indivíduos entre 50 e 59 anos. A idade de início do DM tipo 2 é variável, embora muitos estudos tenham demonstrado ser mais freqüente após os 40 anos, com pico de incidência ao redor dos 60 anos (GROSS *et al.*, 2002; ERIKSSON *et al.*, 1992). Estudos que aliam a obesidade à idade superior a 40 anos indicam este ponto de corte da idade como discriminatório entre o DM tipo 1 e tipo 2 (HOTHER-NIELSEN *et al.*, 1988). Por outro lado, outros autores associam a ausência de episódio agudo de cetoacidose e idade superior a 20 anos como indicadores da presença do DM tipo 2 (SERVICE *et al.*, 1997). Portanto, a idade de forma isolada parece não definir a classificação, mas aliada a outras variáveis como obesidade e ausência de cetoacidose podem sugerir o tipo de diabetes, apesar do paciente tipo 2 poder

apresentar cetoacidose na vigência de intercorrências graves como infecções ou episódios agudos de doença cerebrovascular (KITABCHI *et al.*, 2001).

Tabela 2. Prevalência de acordo com a idade e o sexo dos 193 pacientes diabéticos tipo 2.

IDADE (ANOS)	FEMININO		MASCULINO		TOTAL	
	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)
< 50	0	-	1	0,8	1	0,5
50 – 59	25	34,2	40	33,3	65	33,7
60 – 69	40	54,8	64	53,3	104	53,9
≥ 70	8	11	15	12,5	23	11,9
TOTAL	73	100	120	100	193	100

N: número de pacientes

A determinação do IMC dos pacientes em estudo demonstrou que a maioria destes estava acima do peso desejável (**Tabela 1**). Como demonstrado na **Figura 3** os valores de IMC revelaram que somente 36,8% dos pacientes tinham IMC desejados ($<25 \text{ Kg/m}^2$), 41,5 % possuíam sobrepeso ($\text{IMC} \geq 25 \text{ Kg/m}^2$) e 21,8% eram obesos ($\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$). Estes achados são coerentes com o fato de que diferente do DM tipo 1, a maioria dos pacientes portadores de DM tipo 2, geralmente, estão acima do peso corporal desejado (LI *et al.*, 2001).

A obesidade é um fator desencadeante de hiperinsulinemia, conduzidas por níveis de glicose acima do normal, e diferentes intensidades de resistência à insulina, ou seja, diminuição na capacidade da insulina em estimular a utilização de glicose (HAUNER, 1995; KIM *et al.*, 1996; ADA, 1997). Segundo Defronzo e Ferrannine (1991) apud Pereira *et al.* (2003), a resistência à insulina ou a hiperinsulinemia pode ser responsável por alterações na pressão sangüínea de pacientes obesos por aumento da retenção de sódio e reabsorção de água pelos rins, ativação do sistema nervoso simpático e alteração no transporte de eletrólitos através da membrana celular.

Outro dado agravante nesta pesquisa em relação a maioria dos pacientes com IMC acima dos valores desejáveis é o fato de que dos 193 diabéticos que

participaram deste trabalho somente 39 relataram praticar algum tipo de atividade física, sendo citados somente a caminhada ou a hidroginástica (resultados não mostrados). A atividade física constitui um fator fundamental no controle glicêmico de pacientes com DM tipo 2, visto que, traz benefícios hemodinâmicos e metabólicos decorrentes da melhora da resistência a insulina (KHAWALI *et al.*, 2003). A orientação para dieta e exercício físico deveria ser a primeira conduta entre os portadores de DM, mas, segundo um estudo realizado por Guimarães e Takayanagui (2002), esta recomendação não esteve presente entre os indivíduos de sua investigação.

Em relação à população avaliada neste estudo, é importante ressaltar que 71,5% tinham renda mensal igual ou inferior a um salário mínimo, o que certamente comprometeu o estabelecimento de um programa de dieta adequada ao paciente diabético (resultados não demonstrados). Em geral, a dieta recomendada para o diabético tipo 2 é aquela capaz de manter: a) um peso corporal desejável com moderada restrição de energia (250 – 500 Kcal, menos das necessidades diárias); e b) concentração normal de colesterol no sangue assim como uma normoglicemia (LIPKIN, 1999). Geralmente, estas dietas são balanceadas quantitativamente e qualitativamente com os macro e micro nutrientes necessários ao bom funcionamento do organismo. Entretanto os alimentos ricos em carboidratos e gorduras, geralmente têm menor custo, assim sendo, são mais utilizados pela população de baixa renda.

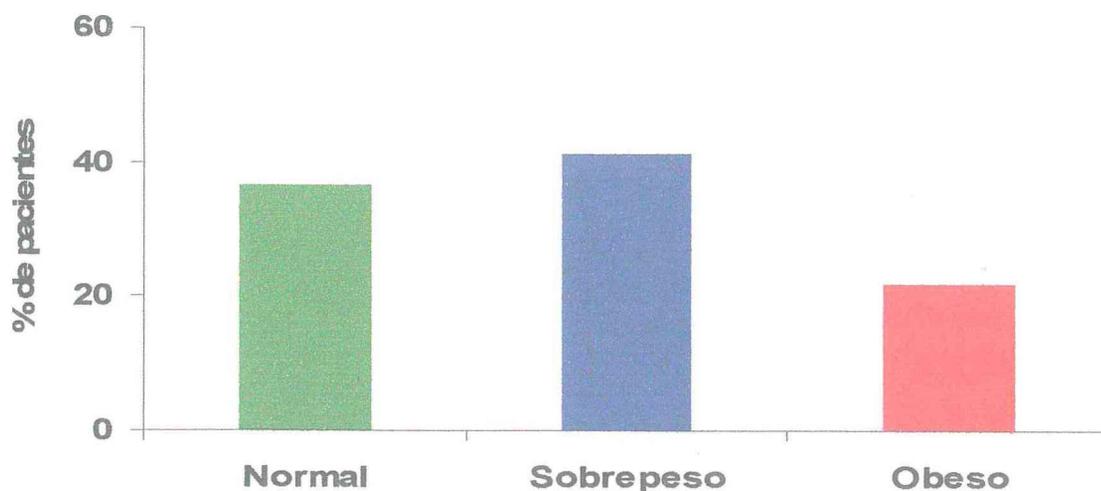


Figura 3. Distribuição do IMC dos 193 pacientes diabéticos tipo 2.

Com o objetivo de investigar uma possível correlação entre os IMC's e a faixa etária da população, foi feita uma estratificação da amostra populacional em quatro grupos de diferentes faixas etárias. Não foram observadas significância estatística ($p = 0,29$) entre estes dois parâmetros (**Figura 4**), exceto na faixa etária abaixo dos 50 anos de idade, onde foi identificado apenas um paciente de 43 anos de idade com IMC de 34 Kg/m^2 . Estes resultados são contraditórios em relação à publicação de Cabrera e Jacob-Filho (2001), que afirmam que o peso e o IMC diminuem com a idade, enquanto Teh *et al.* (1996) Apud Cabrera e Jacob-Filho (2001) em um estudo com chineses observaram que os valores de percentis de IMC aumentam gradualmente de acordo com a idade, sendo mais tardio nas mulheres.

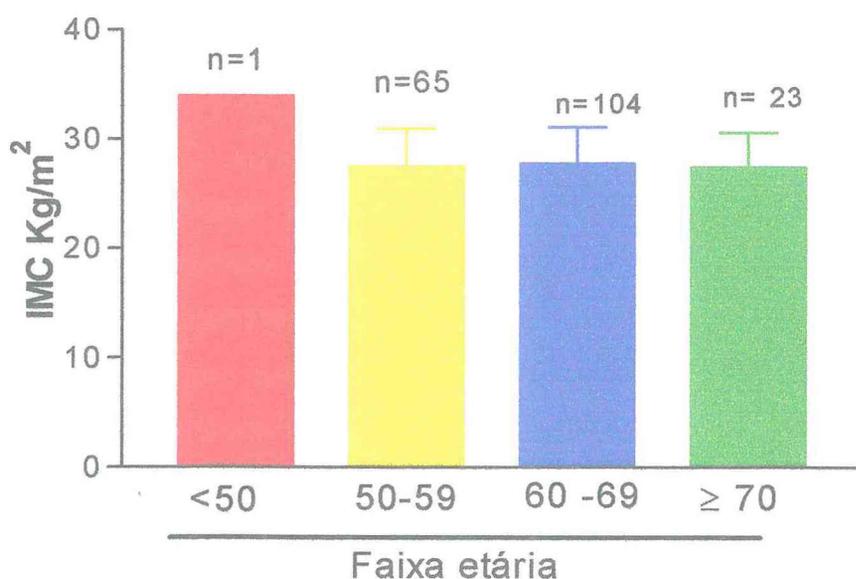


Figura 4. Distribuição do IMC dos 193 pacientes diabéticos tipo 2 de acordo com a idade. As médias dos IMC's dos pacientes de acordo com a faixa etária foram as seguintes: < 50 anos: 34; dos 50 – 59 anos: $27,58 \pm 3,4$; 60 – 69 anos: $27,48 \pm 3,3$; e >70 anos $27,43 \pm 3,2 \text{ Kg/m}^2$. Teste aplicado: ANOVA com um $p = 0,29$. n: número de pacientes

A análise da distribuição dos IMCs de acordo com o sexo dos pacientes demonstrou que não houve significância estatística ($p = 0,44$) na relação IMC/sexo (**Figura 5**), sendo também um resultado não corroborado por estudos anteriores, que demonstram uma prevalência de obesidade em mulheres (CABRERA e JACOB-FILHO, 2001). Estes resultados indicam que neste grupo de pacientes a presença

de sobrepeso ou obesidade não estava relacionado à idade nem ao sexo do indivíduo, mas provavelmente ao estilo de vida ou a terapia adotada.

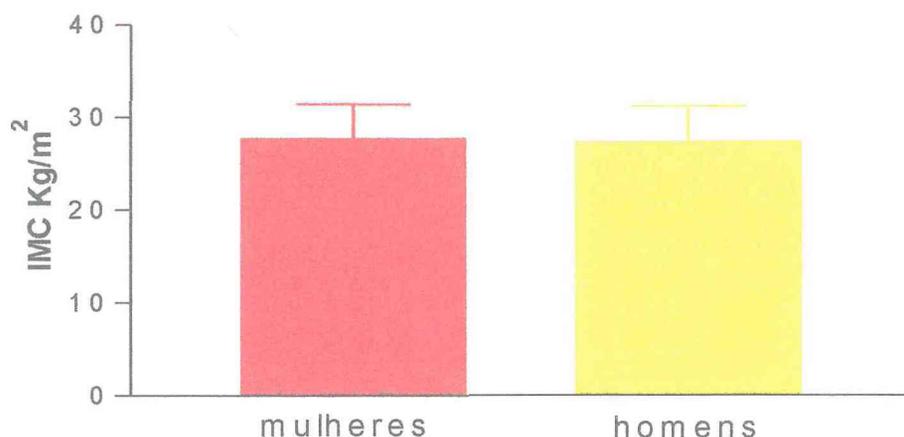


Figura 5. Distribuição do IMC dos 193 pacientes diabéticos tipo 2 de acordo com o sexo. Teste aplicado: Teste “*t de Student*” com um $p = 0,44$.

O controle glicêmico é o principal fator que interfere sobre as concentrações lipídicas dos pacientes com diabetes. Quando descompensado, o diabético tem níveis mais altos de triglicerídios, colesterol total e LDL quando comparado ao não diabético (KHAWALI, 2003; LEITE *et al.*, 2001). Pesquisas anteriores demonstram uma associação significativa entre o controle glicêmico e o risco de morbimortalidade cardiovascular, além da grande relação entre o risco de complicações microvasculares e o controle glicêmico, o que determina a grande necessidade de se realizar um controle glicêmico rigoroso para prevenção de complicações tardias (GROSS *et al.*, 2002).

Na **Figura 6**, observa-se que o controle glicêmico da população estudada mostrou-se inadequado na maioria dos indivíduos, apresentando maior prevalência de pacientes com controle regular ou ruim, que juntos somaram 86%, enquanto que, o controle glicêmico bom só foi verificado em 14% dos pacientes. Os resultados dos pacientes deste estudo foram obtidos a partir dos critérios de controle glicêmico proposto por Chase *et al.* (1989), representados pela expressão $[HbA1c \text{ do paciente} / 6,2]$, que define os seguintes valores: $< 1,33$ controle glicêmico bom, $\geq 1,33$ e $< 1,5$ controle regular e $\geq 1,5$ controle ruim. Lipkin (1999) lembra que segundo um consenso entre diabetologistas, um bom controle glicêmico pode reduzir o

desenvolvimento de complicações e retardar ou estabilizar a instalação de dano de órgãos envolvidos com o processo de metabolismo.

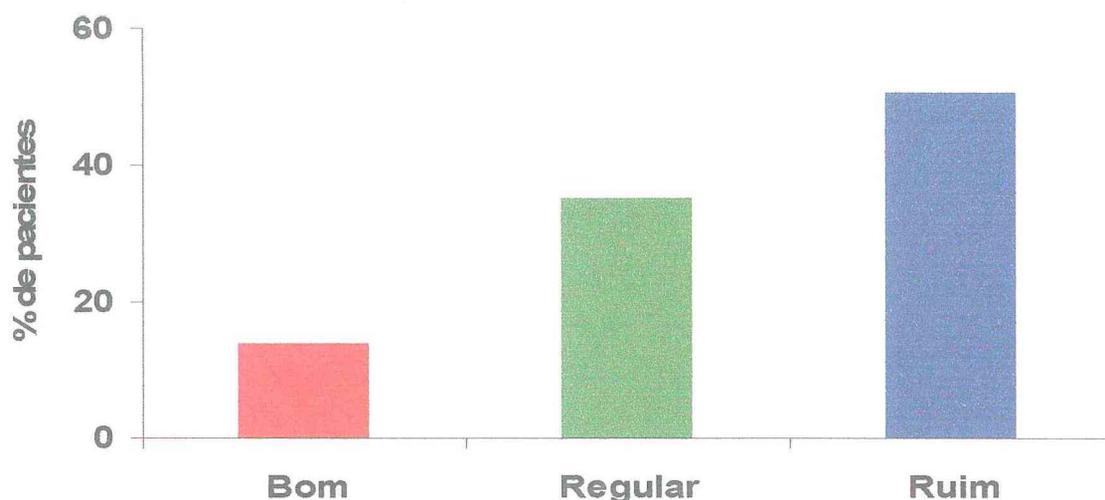


Figura 6. Distribuição percentual do controle glicêmico dos 193 pacientes diabéticos do tipo 2. Controle glicêmico definido a partir dos índices propostos por Chase *et al.*, (1989) $[(HbA1c \text{ do paciente} / 6,2)]$, considerando o controle glicêmico bom $< 1,33$; regular $\geq 1,33$ e $< 1,5$ e ruim $\geq 1,5$.

A medida da hemoglobina glicosilada (HbA1c) é o parâmetro de escolha para avaliação do controle glicêmico a longo prazo e deve ser realizada no mínimo duas vezes por ano. Entretanto, a dosagem de HbA1c não está disponível na maioria dos laboratórios da rede pública de saúde, provavelmente por ter um custo considerado elevado. Enquanto a glicemia de jejum reflete de forma limitada o controle nos níveis sanguíneos de glicose, os valores da HbA1c refletem o grau de controle glicêmico de pelo menos dois a três meses anteriores, sendo de grande valia no acompanhamento e monitoramento farmacológico dos pacientes diabéticos.

Existe uma tendência do diabético em cumprir de forma rigorosa as condutas médicas nos dias que precedem a sua consulta, este fato pode levar a uma redução temporária nos níveis da glicemia de jejum, o mesmo não acontecendo com os valores da HbA1c. É importante ressaltar que nenhum dos pacientes deste estudo haviam feito anteriormente dosagem de HbA1c. Assim, a falta da HbA1c como parâmetro de controle glicêmico pode ter colaborado com o alto índice de pacientes com controles glicêmicos inadequados.

Foi feita uma estratificação do controle glicêmico de acordo com a faixa etária, cujo resultado encontrado demonstrou uma prevalência de controle glicêmico regular e ruim entre a faixa dos 50 a 59 anos, e uma prevalência de controle glicêmico ruim nas faixas acima dos 60 anos de idade (**Tabela 3**).

Tabela 3. Distribuição do controle glicêmico dos 193 pacientes diabéticos tipo 2 de acordo com a faixa etária.

IDADE (anos)	CONTROLE GLICÊMICO			TOTAL
	Bom ($<1,33$)	Regular ($\geq 1,33 <1,5$)	Ruim ($\geq 1,5$)	
< 50	0	1	0	1
50 – 59	16	24	25	65
60 – 69	11	42	51	104
≥ 70	0	1	22	23
TOTAL	27	68	98	193

Teste aplicado: qui quadrado ($\chi^2 = 29,36$, com $p < 0,001$). Os valores do controle glicêmico foram obtidos a partir dos critérios proposto por Chase *et al.* (1989).

Quando analisamos os valores de IMC em relação ao nível de controle glicêmico, observamos que os valores deste índice nos pacientes com controle glicêmico ruim foram significativamente mais elevados do que naqueles pacientes com controle glicêmico bom ou regular (**Figura 7**).

O que pôde ser observado em relação a este grupo de pacientes é que o controle glicêmico está diretamente relacionado ao tempo de duração do diagnóstico do DM. Está demonstrado na **Tabela 4**, que quanto maior o tempo de diagnóstico, menos efetivo se torna o controle glicêmico. Gomes *et al.* (2001) encontraram dados semelhantes em seus estudos, e segundo os mesmos, isso pode ser atribuído a manutenção da secreção residual de insulina no início do diabetes, cujo declínio se faz mais lento no DM tipo 2. Riddle (2000) explica que a relação do controle glicêmico com o tempo de diagnóstico, no portador de DM, se torna mais difícil devido a uma deficiência na secreção de insulina pelas células, que se estabelece com o passar dos anos.

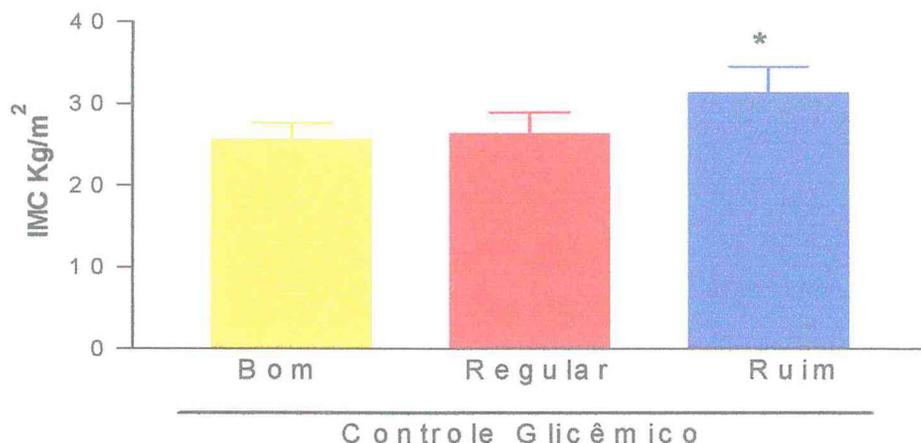


Figura 7. Valores do IMC de acordo com o grau de controle glicêmico dos 193 pacientes diabéticos tipo 2. * representa as diferenças estatística ($p < 0,05$) em relação ao grupo de pacientes com controle glicêmico bom e regular. Teste aplicado: ANOVA.

A relação entre a glicemia de jejum e o controle glicêmico não apresentou significância estatística ($p = 0,1$), sendo que a média da glicemia foi de $166,78 \pm 25,25$ para o controle glicêmico bom, em 27 pacientes. Sessenta e oito (68) pacientes com controle glicêmico regular tiveram média de glicemia de $185,29 \pm 45,7$, enquanto que 98 pacientes obtiveram um controle glicêmico ruim, com uma média de glicemia de jejum de $199,82 \pm 64,22$, como mostrado na **Figura 8**. Estes resultados reforçam a importância da dosagem da hemoglobina glicosilada no acompanhamento do diabético, considerando que um paciente com controle glicêmico ruim, através do valor da HbA1c, pode ter uma glicemia de jejum desejável.

Tabela 4. Relação do controle glicêmico com o tempo de diagnóstico dos 193 pacientes diabéticos tipo 2.

TEMPO DE DIAGNÓSTICO (anos)	CONTROLE GLICÊMICO			Total
	Bom < 1,33	Regular $\geq 1,33 < 1,5$	Ruim $\geq 1,5$	
≤ 5	16	27	22	65
5 – 10	8	36	39	83
10 – 20	3	5	30	38
≥ 20	0	0	7	7
Total	27	68	98	193

Teste aplicado: qui quadrado ($\chi^2 = 31,56$ e um $p < 0,05$). Os valores do controle glicêmico foram obtidos a partir dos critérios proposto por Chase *et al.*, (1989).

A dificuldade da maioria dos pacientes analisados neste estudo em controlar os níveis glicêmicos pode ser, em parte, justificada também pelos seguintes aspectos:

a) nenhum dos indivíduos participantes deste estudo possuía segundo grau completo ou mesmo nível superior, sendo a grande maioria constituída de pessoas com primeiro grau incompleto (resultado não mostrado). Este fato pode dificultar o entendimento das implicações de uma doença crônica e seu tratamento (MOREIRA *et al.*, 2003; BLACK, 1999; PEYROT e RUBIN 1997). Souza *et al.* (2003) relataram uma tendência para o aumento da prevalência do DM em indivíduos com baixo grau de instrução na cidade de Campos – RJ. A relação entre o grau de escolaridade e DM também foi observado por Oliveira *et al.* (1996) no Rio de Janeiro. A prevalência do baixo grau de instrução, provavelmente está relacionada com a renda mensal de cada um, já que dos 193 indivíduos incluídos no estudo, 138 ganhavam um salário mínimo per capita ou menos, e apenas 4 ganhavam acima de três salários mínimos per capita;

b) todos os pacientes que fizeram parte do estudo tinham indicação para tomar algum tipo de hipoglicemiante oral e apenas 49% faziam uso correto e sem interrupção (resultados não mostrados), ficando desta forma um alto percentual destes pacientes sem o tratamento farmacológico adequado para controle da doença. Estudos anteriores encontraram valores em torno de 14,1% e 20% para pacientes que auto-referiam DM, mas que não faziam nenhum tratamento medicamentoso (SOUZA *et al.*, 2003, MALERBI e FRANCO, 1992);

c) do grupo estudado, 51% eram casados, 19% viúvos, 8% solteiros e 22% deles tinham outra denominação para seu estado civil (resultados não mostrados). Informações deste tipo foram analisadas por Moreira *et al.* (2003), Black (1999) e Peyrot e Rubin (1997), que chegaram a conclusão que a ausência de um companheiro na vida de um portador de DM pode ser responsável por uma menor capacidade de aceitação da doença e das modificações necessárias no estilo de vida. Dever (1988) *apud* Guimarães e Takayanagui (2002) destaca um coeficiente mais elevado de morbimortalidade entre indivíduos viúvos, divorciados e solteiros em comparação aos casados.

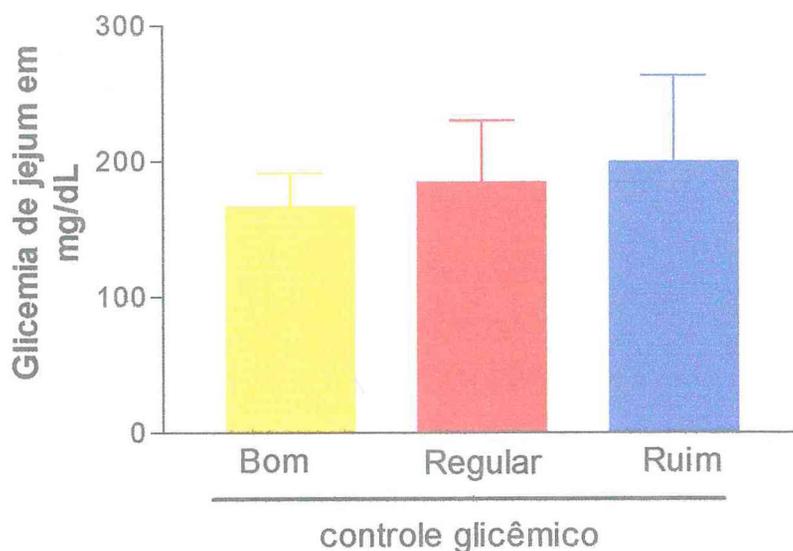


Figura 8. Glicemia de jejum em relação ao tipo de controle glicêmico dos 193 pacientes diabéticos tipo 2. Teste aplicado: Kruskal-Wallis; com um $p = 0,1$.

A dificuldade em controlar os níveis glicêmicos no DM está frequentemente associada a dano, disfunção e falência de órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (GROSS, *et al.*, 2002). Pacientes portadores de DM tipo 2, com IMC com prevalência entre sobrepeso e obeso e controle glicêmico prevalente entre regular e ruim têm maior probabilidade em desenvolver complicações clínicas ou patológicas associadas ao DM. Estas complicações contribuem para a queda da qualidade de vida no idoso, elevação dos gastos com saúde e aumento da mortalidade (COELI *et al.*, 2002).

A dislipidemia, a hipertensão arterial e o excesso de peso constituem os principais fatores de risco para o desenvolvimento do DM, sendo também as complicações mais encontradas entre estes pacientes (SOUZA *et al.*, 2003). As complicações microvasculares como a retinopatia e nefropatia são outros achados comuns entre os DM e provocam um grande comprometimento funcional do paciente (MOREIRA *et al.*, 2003).

A nefropatia constitui atualmente uma das principais causas de morbimortalidade entre pacientes com DM, sendo a principal causa de doença renal terminal no mundo ocidental. Vários fatores são citados como possíveis responsáveis pelo desenvolvimento de nefropatias, dentre eles o mau controle glicêmico, a pressão arterial, a idade ao diagnóstico, a dieta e a duração do DM

(PICCIRILLO *et al.*, 2002). A retinopatia diabética é desenvolvida por cerca de 40% dos portadores de DM, e constitui a principal causa (90%) de cegueira entre estes pacientes. Este mal poderia ser evitado pelo controle da glicemia e da pressão arterial (GROSS e NEHME, 1999). Outro sério problema que acomete aos DM são as lesões de membros inferiores (LMI). Estas lesões estão freqüentemente associadas a pequenos traumas, levando a lesões graves nos pés, aumentando a incidência de amputações em membros inferiores em até cem vezes mais do que em pessoas não portadoras da doença, elevando também o índice e o custo das internações hospitalares entre estes pacientes (SPILCHLER *et al.*, 1998; COSTA e FORTI, 2001).

A incidência destas complicações entre os pacientes deste estudo foi fortemente elevada (**Tabela 5**). Podemos observar que a maioria apresentava uma ou mais complicações, e somente 6,8% das mulheres e 4,2% dos homens não apresentavam ou não tinham apresentado no passado algum tipo de complicação secundária ao DM. Dentre estas, as dislipidemias predominaram, ocorrendo em 79,5% dos pacientes do sexo feminino e 77,5% do sexo masculino, seguida pela ocorrência de hipertensão arterial sistêmica, presente em 34,2% das mulheres e em 34,2% dos homens. Lesões de membros inferiores estiveram presentes em 24,7% das mulheres e 25,8% dos homens. As complicações como edema, angina, hipotireoidismo e nefropatias não se mostraram predominantes no grupo estudado, enquanto que foi relatada com maior freqüência à ocorrência de retinopatias e infecção urinária.

Como demonstrado na **Tabela 5**, dentre as complicações associadas ao DM, as dislipidemias foram as mais freqüentes, estando presente em 151 dos 193 pacientes diabéticos estudados. Estas alterações foram encontradas através do estudo laboratorial do perfil lipídico sérico e apresentaram-se da seguinte maneira: colesterol total superior a 200mg/dL em 80,8% dos pacientes, estando a fração LDL maior que 130 mg/dL em 63,2% e a fração HDL menor que 40 mg/dL em 40,9% destes. Além disso, hipertrigliceridemia, ou seja, níveis de triglicéridios superiores a 150 mg/dL, foi observada em 97,9% dos indivíduos (**Figura 9**).

Tabela 5. Complicações clínicas dos 193 pacientes diabéticos tipo 2.

COMPLICAÇÃO	PRESENTE		AUSENTE	
	FEMININO	MASCULINO	FEMININO	MASCULINO
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Dislipidemia	58 (79,5)	93 (77,5)	15 (20,5)	27 (22,6)
HAS	25 (34,2)	41 (34,2)	48 (65,8)	79 (65,8)
LMI	18 (24,7)	31 (25,8)	55 (75,3)	89 (74,2)
Retinopatia	13 (17,8)	14 (11,7)	60 (82,2)	106 (88,3)
Infecção urinária	8 (11,0)	15 (12,5)	65 (89,0)	105 (87,5)
Edema	4 (5,5)	9 (7,5)	69 (94,5)	111 (92,5)
Angina	4 (5,5)	5 (4,2)	69 (94,5)	115 (95,8)
Hipotireoidismo	6 (8,2)	2 (1,67)	67 (91,8)	118 (98,3)
Nefropatia	3 (4,1)	5 (4,2)	70 (95,9)	115 (95,8)
AC	5 (6,8)	5 (4,2)	68 (93,2)	115 (95,8)

Testes aplicados: Qui quadrado para as complicações que possuíam um $N > 5$ e teste exato de Fisher para as complicações com um $N \leq 5$. N: número de pacientes; HAS: hipertensão arterial sistêmica; LMI: lesão de membros inferiores; AC: ausência de complicações. $P > 0,05$ para todos os parâmetros.

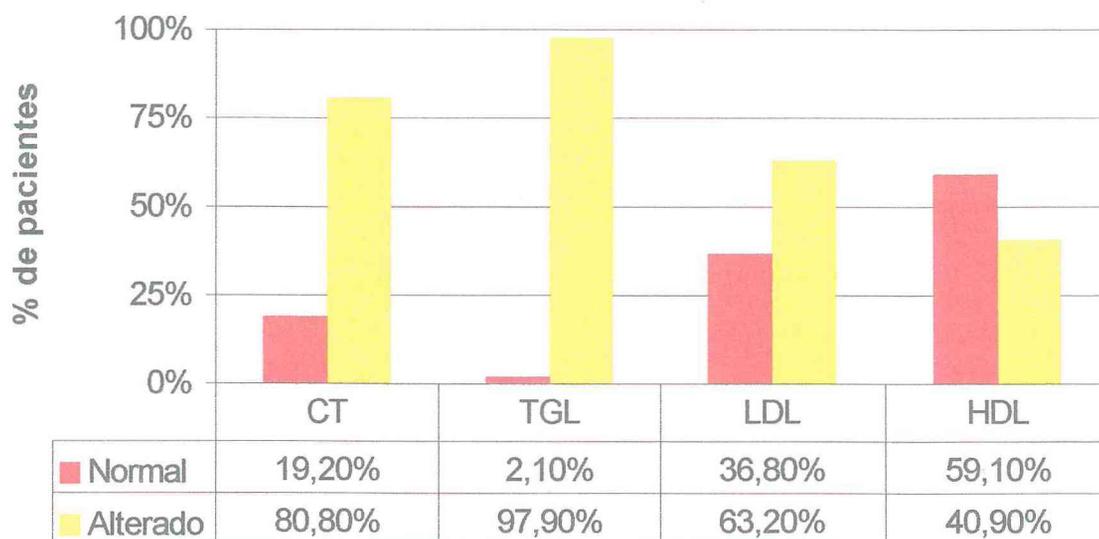


Figura 9. Distribuição do perfil lipídico dos 193 pacientes diabéticos do tipo 2. CT: colesterol total, TGL: triglicerídios, LDL: lipoproteína de baixa densidade, HDL: lipoproteína de alta densidade.

Os critérios adotados para a identificação de dislipidemias foram aqueles sugeridos pelas III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção de Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Nestes, a hipercolesterolemia isolada é aquela em que há aumento do colesterol total e/ou do LDL e que o CT é superior a 200 mg/dL, sem alterações no perfil lipídico. A hipertrigliceridemia isolada se caracteriza quando o indivíduo possui TGL superior a 150 mg/dL, sem alterações do CT. A hiperlipidemia mista ou combinada é tida quando CT é maior que 200 mg/dL e TGL maior que 150 mg/dL. Em relação aos pacientes avaliados neste estudo é importante relatar que não foram encontrados resultados do perfil lipídico em seus prontuários e que nenhum destes fazia uso de agentes hipolipêmicos.

Dias *et al.* (1992) observaram que a deficiência de insulina provoca distúrbios lipídicos em pacientes portadores de DM, que corresponde ao aumento de níveis plasmáticos de triglicerídeos, colesterol total e lipoproteína de baixa densidade (LDL) e diminuição de lipoproteína de alta densidade (HDL), tornando assim estes pacientes predisponentes a desenvolver aterosclerose acelerada. Figueira *et al.* (1988) admitem que a hipertrigliceridemia constitui a alteração mais comum entre portadores de DM, aumentando a predisposição a aterosclerose em maior proporção no DM em relação aos indivíduos que não são portadores de DM. Ames e Hill (1982) aceitam o fato de que a deficiência de glicose metabolizável para os tecidos promove a transferência de triglicerídios das células adiposas para a circulação com o objetivo de utilizá-lo como fonte de energia. Em virtude disso, há um aumento na síntese hepática de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) e triglicerídios, elevando assim seus níveis plasmáticos. Nossos resultados não coincidem com os de Dias *et al.* (1992) quando se trata do colesterol total. Em seus estudos, eles afirmam que a hipercolesterolemia não é um achado comum, ao contrário do que encontramos no grupo estudado. Figueira *et al.* (1988) justificam a elevação de colesterol LDL pela diminuição da insulina, ocorrendo redução das funções dos receptores de LDL e da atividade de lipase lipoprotéica, o que eleva os níveis de LDL e VLDL.

A relação entre o perfil lipídico e o controle glicêmico dos indivíduos do grupo demonstrou haver uma correlação entre níveis séricos elevados de colesterol total, colesterol LDL e triglicerídios com controles glicêmicos indesejáveis (**Figura 10**) ($p = 0,001$). Com relação ao colesterol HDL não houve diferenças

estatisticamente significantes entre os diferentes padrões de controle glicêmico ($p = 0,25$). Esta relação do controle glicêmico com as alterações lipídicas pode ser justificada pela conclusão de Dias *et al.* (1992), que afirmam que o pobre controle glicêmico parece ser um importante fator para o risco de aterosclerose acelerada em pacientes com DM. Briones *et al.* (1984) apud Dias *et al.* (1992) justificam que o desarranjo do metabolismo dos carboidratos por carência de insulina e a presença de alterações vasculares são predisponentes para que ocorra hiperlipidemia.

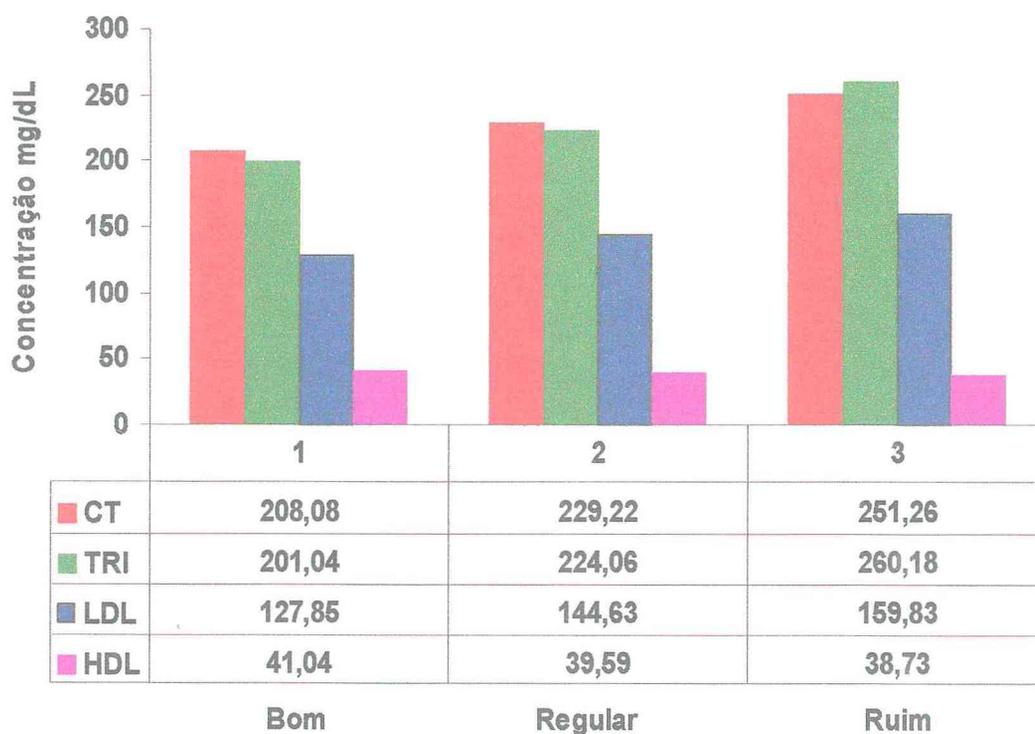


Figura 10. Distribuição do perfil lipídico em relação ao controle glicêmico dos 193 pacientes diabéticos do tipo 2. Teste aplicado: Kruskal Wallis, com $p > 0,05$. Os valores séricos de CT, TGL, LDL e HDL estão expressos como a média em mg/dL. CT: colesterol total, TGL: triglicerídios, LDL: lipoproteína de baixa densidade, HDL: lipoproteína de alta densidade.

5.2. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O tratamento farmacológico do DM com hipoglicemiantes orais (HO) tem como objetivo manter os níveis normoglicêmicos frente às variações da ingestão alimentar (DEMETERCO e LEVINE, 2001). Quando esta função não está mais sendo alcançada, faz-se necessário o uso de terapia combinada entre dois ou mais HO com diferentes mecanismos de ação, e que atuem por sinergismo, alcançando os níveis de glicose sanguínea desejados (RIDDLE, 2000).

Dos 193 pacientes avaliados, a grande maioria possuía mais de cinco anos de diagnóstico de DM. Dentre estes, alguns já não respondiam mais a uma terapia medicamentosa com apenas um HO. Entre os indivíduos do estudo 148 (77,9%), faziam tratamento com apenas um HO e 42 (22,1%), com a combinação de mais de um (**Figura 11**).

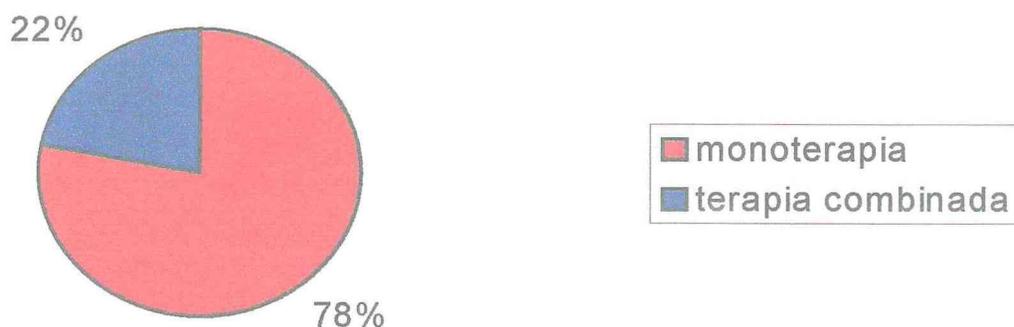


Figura 11. Perfil dos 193 pacientes diabéticos tipo 2 de acordo com a conduta terapêutica (monoterapia ou terapia combinada).

A administração de agentes HO para o tratamento da DM tipo 2 nos 193 pacientes do estudo incluiu as sulfoniluréias, dentre elas glibenclamida, glimepirida e glicazida; a biguanida metformina e o inibidor de α -glicosidase intestinal representado pela acarbose. Estes agentes atuam por diferentes mecanismos de

ação com o objetivo comum de reduzir os níveis de glicose no sangue (LIPKIN, 1999; HARRIGAN *et al.*, 2001).

As sulfoniluréias de segunda geração possuem uma incontestável eficácia no controle de sintomas de DM tipo 2. Todos os representantes do grupo possuem eficácia, toxicidade e farmacocinética idênticas, assim como, o metabolismo que também é comum e ocorre no fígado com excreção dos metabólitos através do rim. Estes HO possuem uma meia vida curta (de três a cinco horas), porém, seus efeitos perduram de doze a vinte e quatro horas, permitindo uma administração diária. A glibenclamida é o medicamento de referência da classe da sulfoniluréias sendo largamente testada em estudos de grande porte (UKPDS, 1998). Entre os pacientes que constituíram a presente pesquisa, esta referência foi relevante. Uma análise da freqüência do tipo de HO nas prescrições médicas dos indivíduos da pesquisa demonstrou uma prevalência da sulfoniluréias sobre as outras classes farmacológicas que também estiveram presentes no estudo (**Tabela 6**).

Tabela 6. Prevalência de prescrições de hipoglicemiantes orais de acordo com a classe farmacológica para os 193 pacientes diabéticos tipo 2.

CLASSE		
FARMACOLÓGICA	N	%
SULFONILUREIAS		
Glibenclamida	103	53,3
Glimepirida	23	12,0
Glicazida	8	4,1
BIGUANIDAS		
Metformina	79	41,0
INIBIDOR DE α-GLICOSIDASE		
Acarbose	26	13,5

N: número de pacientes

Nesta pesquisa foi possível observar a prevalência da glibenclamida, entre todos os HO prescritos e até mesmo entre a classe das sulfoniluréias. A glibenclamida esteve presente em 49,3% das prescrições de monoterapia para os

pacientes do estudo e em 69,1% das prescrições em terapia combinada. O segundo HO mais prescrito foi a metformina, presente em 35,8% das prescrições de monoterapia e em 57,1% na terapia combinada (**Tabela 7**). Em trabalhos anteriores esta biguanida foi usada em obesos para controle intensivo de glicemia e mostrou-se significativamente melhor em reduzir eventos relacionados a diabetes (32%), morte por diabetes (42%) e mortalidade geral (36%) do que a terapia convencional em DM tipo 2. Observa-se ainda uma grande associação da perda de peso a um menor número de crises hipoglicêmicas (EFECTOS INDESEADOS..., 2001). Desta forma a metformina é considerada como o HO de 1ª. escolha em pacientes obesos (IMC > 30) com DM tipo 2, pois é o único agente eficaz em prevenir complicações macrovasculares nestes pacientes (UKPDS, 1998).

Tabela 7. Prevalência de prescrições de hipoglicemiantes orais em monoterapia ou terapia combinada entre os 193 pacientes diabéticos tipo 2.

MEDICAMENTO	MONOTERAPIA		TERAPIA COMBINADA		P
	(n=148)		(n=45)		
	N	%	N	%	
Glibenclamida	73*	49,3	29	69,1	0,02
Metformina	53*	35,8	24	57,1	0,013
Glimepirida	10*	6,8	13	30,9	< 0,001
Glicazida	8*	5,4	-	-	-
Acarbose	4**	2,7	22	52,4	<0,001

* Teste aplicado: Qui-quadrado. ** Teste aplicado: Exato de Fisher. N = número de pacientes.

Neste trabalho pudemos observar que a glicazida não foi prescrita em terapia combinada, apenas em monoterapia e que a acarbose foi pouco utilizada como monoterapia, ao contrário da terapia combinada, a qual foi largamente prescrita, como pode ser observado na **Tabela 7**. A acarbose constitui um inibidor competitivo de α -glicosidase intestinal, reduzindo a absorção intestinal de carboidratos da dieta e, conseqüentemente a hiperglicemia pós-prandial. Tem profundos efeitos nos níveis de HbA1c em pacientes DM tipo 2 altamente hiperglicêmicos. Mas, em pacientes com hiperglicemia leve ou moderada, exerce um controle glicêmico menor do que os outros antidiabéticos orais. Costuma ser usada

em associação com insulina ou outros HO (ROSAK *et al.*, 1995). A acarbose tem sido usada freqüentemente em pacientes não responsivos a dieta, fazendo uso de sulfoniluréia ou de metformina (EFECTOS INDESEADOS..., 2001, BELLOT, 1998).

A prevalência de prescrições de glibenclamida e metformina pode ser justificada pelo fato de serem os HO de referência entre suas respectivas classes farmacológicas e pela distribuição gratuita destes medicamentos pelo Ministério da Saúde (MS), oferecendo condições ao paciente com um baixo poder aquisitivo de adquirir seu HO em qualquer posto de saúde municipal ou estadual (Secretaria de Políticas Públicas/MS, 2001).

De acordo com o teste não paramétrico realizado pôde-se observar que os indivíduos que fazem uso de terapia combinada estão entre aqueles que apresentam um tempo de diagnóstico significativamente superior aos indivíduos com monoterapia ($p < 0,05$) (**Figura 12**). A correlação do tipo de terapia com o grau de controle glicêmico mostrou que entre os indivíduos em uso de monoterapia o grau de controle glicêmico apresentou-se bom, regular e ruim em 14,2, 39,9 e 45,5% dos pacientes, respectivamente. Por outro lado, observou-se um elevado percentual de pacientes com controle glicêmico ruim (71,4%) entre aqueles que faziam uso de terapia combinada. Esta proporção foi significativamente superior aos indivíduos que faziam uso de monoterapia ($\chi^2 = 9,51$ e $p = 0,002$) (**Figura 13**).

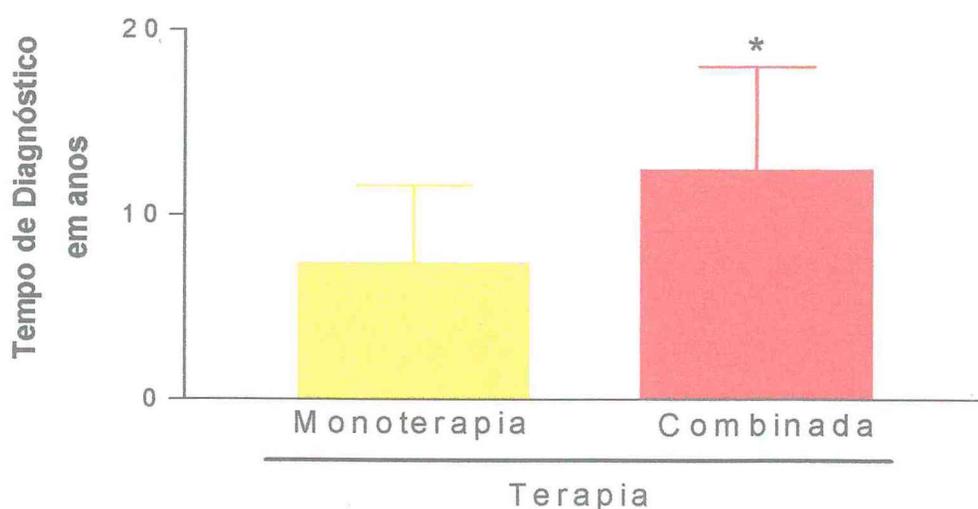


Figura 12. Correlação do tempo de diagnóstico do diabetes mellitus em relação ao regime farmacológico dos 193 pacientes diabéticos tipo 2. * Representa a diferença estatística entre os indivíduos com em uso de terapia combinada em relação ao uso de monoterapia. Teste não paramétrico de Kruskal Wallis, ($p < 0,05$).

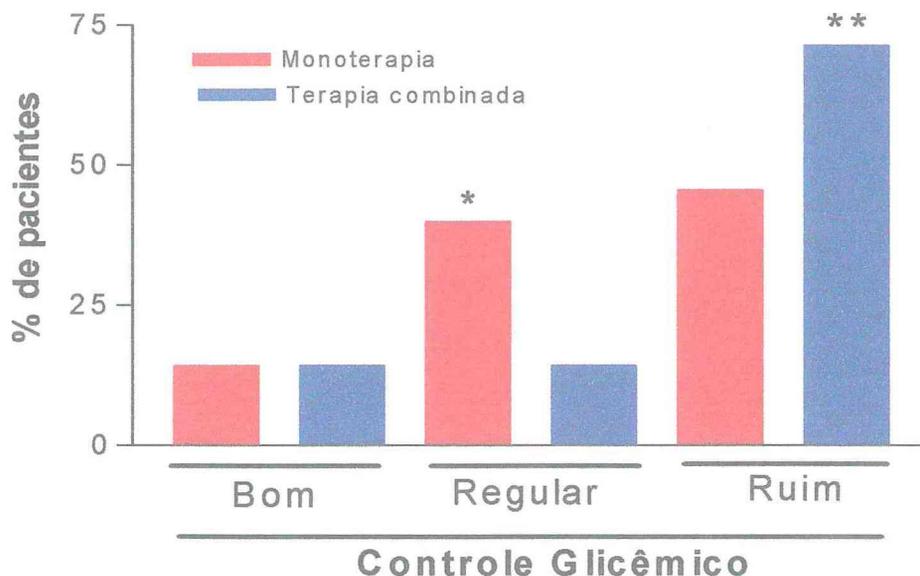


Figura 13. Relação do tipo de terapia com o grau do controle glicêmico dos 193 pacientes diabéticos do tipo 2. * Representa a prevalência da monoterapia entre os pacientes com controle glicêmico regular. ** Representa a prevalência da terapia combinada entre os pacientes com controle glicêmico ruim. Teste aplicado: Qui-quadrado ($\chi^2 = 10,38$), com um $p < 0,05$.

Pacientes portadores de DM tipo 2 com o decorrer dos anos freqüentemente desenvolvem resistência a tratamentos farmacológicos com monoterapia, que pode ser ocasionada pela presença de sobrepeso ou obesidade e/ou pelo surgimento da diminuição gradual da sensibilidade das células β pancreáticas pela terapia a longo prazo (HARRINGAN *et al.*, 2001). Isto explica a diminuição de secreção de insulina pelas células pancreáticas, promovendo o insucesso da monoterapia com o passar dos anos, obrigando os clínicos a optarem pela associação terapêutica como recurso para debelar a hiperglicemia (RIDDLE, 2000).

Uma análise dos IMC e da idade em relação ao regime terapêutico prescrito mostrou que não houve diferenças estatisticamente significantes, destes dois parâmetros no regime de monoterapia ou terapia combinada (Tabelas 8 e 9).

Como citado anteriormente, entre os HO prescritos para os indivíduos do grupo avaliado neste estudo encontram-se a glibenclamida, a glimepirida, a glicazida, a metformina e a acarbose, em doses que variaram de acordo com a necessidade de cada paciente.

Tabela 8. Valores do IMC e da idade dos pacientes em monoterapia de acordo com o agente hipoglicemiante oral usado pelos 193 pacientes diabéticos tipo 2.

MEDICAMENTO	IMC \pm DP	IDADE \pm DP
Glibenclamida	27,75 \pm 3,35	61,43 \pm 6,02
Glimepirida	27,60 \pm 2,50	59,40 \pm 7,20
Glicazida	25,75 \pm 2,60	64,37 \pm 10,21
Metformina	27,63 \pm 3,65	59,43 \pm 6,12
Acarbose	26,50 \pm 3,11	59,25 \pm 6,65

Resultados expressos como média \pm desvio padrão da média dos parâmetros analisados. Teste aplicado: ANOVA, com um $p = 0,56$. IMC: índice de massa corpórea, DP: desvio padrão.

Tabela 9. Prevalência de agentes hipoglicemiantes orais prescritos em terapia combinada por IMC e idade dos 193 pacientes diabéticos tipo 2.

ASSOCIAÇÃO		
MEDICAMENTOSA	IMC \pm DP	IDADE \pm DP
Glibenclamida + Metformina	27,06 \pm 3,32	65,82 \pm 7,23
Glibenclamida + Acarbose	27,75 \pm 3,02	71,75 \pm 8,23
Glimepirida + Metformina	27,33 \pm 4,51	66,00 \pm 4,36
Glimepirida + Acarbose	28,83 \pm 4,45	65,00 \pm 14,24
Glimepirida + Metformina + Acarbose	26,75 \pm 2,5	66,25 \pm 2,75

Resultados expressos como média \pm desvio padrão da média dos parâmetros analisados. Teste aplicado: ANOVA, com um $p = 0,83$. IMC: índice de massa corpórea, DP: desvio padrão.

A **Tabela 10** mostra que as doses da glibenclamida variaram entre 2 a 20 mg, sendo mais prescrita entre estes pacientes a dose de 10 mg. A metformina foi prescrita de 425 mg a 1700 mg, sendo a dose de 1700 mg a mais prescrita. Entre a acarbose, a dose mais prescrita foi a de 100 mg, tendo sido prescrita em doses de 30 a 150 mg. A glimepirida e a glicazida foram prescritas apenas nas doses de 4 e 240 mg, respectivamente.

Tabela 10 Perfil das doses dos hipoglicemiantes orais prescritos para 193 pacientes diabéticos do tipo 2.

MEDICAMENTO PRESCRITO	DOSES Mg	MEDIANA DAS DOSES
Glibenclamida	2, 5, 10*, 15, 20	10 mg
Glimepirida	4	4 mg
Glicazida	240	240 mg
Metformina	425, 850, 1275, 1700*	1700 mg
Acarbose	30, 50, 75, 100*, 150	100 mg

* Doses mais prescritas entre os pacientes da pesquisa.

No Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, onde a pesquisa foi realizada, é efetuada a distribuição gratuita de glibenclamida (5 mg), e de metformina (850 mg). Além destes medicamentos, que fazem parte da atual Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) do Brasil, também são distribuídas a glicazida (80 mg), a glimepirida (2 mg) e a acarbose (50 mg).

Estes medicamentos têm um custo para o governo diferenciado do preço a que a população em geral tem acesso no balcão da farmácia. Tomando como exemplo a glibenclamida (5mg), que é o hipoglicemiante mais barato, dentre os prescritos para os pacientes do estudo, para o governo, o preço deste medicamento para uma caixa com 500 comprimidos, custaria em torno de US\$ 2,68 (dólares americanos). Enquanto que em uma farmácia comercial, a glibenclamida (5mg), custaria ao paciente cerca de US\$ 2,08, uma caixa contendo 30 comprimidos. Na **Tabela 11** estão expostos, dentre os medicamentos já citados, os seus preços no comércio, convertidos em dólar. Estes preços são tabelados pelo livro de preço ABCfarma (Associação Brasileira de Comércio Farmacêutico). É possível observar que a terapia mais utilizada é também a mais barata.

Tabela 11. Medicamentos utilizados e seus respectivos preços em dólar.

MEDICAMENTO	PREÇO DE TABELA US\$ P/ 30 COMP.
Glibenclamida	2,08
Metformina	3,60
Glicazida	3,93
Glimepirida	5,08
Acarbose	7,32

Os medicamentos e seus respectivos preços foram fornecidos por farmácias comerciais através do ABCfarma. Os preços estão cotados em dólar americano, estando o dólar cotado a R\$ 2,94.

Devido ao desenvolvimento de complicações decorrentes do DM, alguns pacientes necessitam do uso de algum outro tipo de medicamento além do HO, para o tratamento destas complicações. Dentre os medicamentos citados pelos integrantes do grupo, estavam o captopril, utilizado por 38,86% dos pacientes, o ramipril, utilizado por 1,55% e a hidroclorotiazida, que faz parte da terapia medicamentosa de 21,76% dos pacientes. Estes três medicamentos são utilizados na terapia da hipertensão arterial. Dos 193 pacientes envolvidos no estudo, 26,46% deles usavam AAS, que neste caso foi utilizado como antiplaquetário e 3,11% citaram ainda o uso de levotiroxina, que é um hormônio antitireoideano (**Figura 14**).

O uso destes medicamentos entre os pacientes portadores de DM tipo 2 analisados nesta pesquisa, justifica-se pelo fato de que parte destes pacientes são obesos, e possuem uma predisposição a desenvolver hipertensão arterial sistêmica (HAS) e alterações no perfil lipídico. A presença de HAS esteve presentes em 34% dos pacientes do estudo. Esta alteração é responsável direta pelos eventos cardiovasculares presentes em DM tipo 2 e isso exige um rigoroso controle glicêmico e pressórico destes indivíduos, o que faz necessária a utilização de tratamento farmacológico (FARIA, *et al.*, 2002).

O captopril e o ramipril são fármacos inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA). Atuam inibindo a conversão de angiotensina I em angiotensina II, diminuindo a presença de aldosterona, o que promove uma redução na retenção de água e sódio. (PLAT e SAINI, 1997). O diurético hidroclorotiazida é um recurso frequentemente necessário para o controle

pressórico de indivíduos diabéticos obesos. A associação com iECA potencializa o efeito antihipertensivo e reduz o risco de hipocalcemia, o que poderia piorar a resistência à insulina (LUNA *et al.*, 1998; FARIA, *et al.*, 2002). Recentemente, o uso de baixas doses de diuréticos tem se demonstrado menos interferente no perfil metabólico destes pacientes, sem prejuízo para a terapia antihipertensiva. O ácido acetil salicílico (AAS), usado como profilático de eventos cardiovasculares juntamente com os antihipertensivos também foi bastante prescrito entre os pacientes do estudo (HASSAN e AMONKAR, 2001).

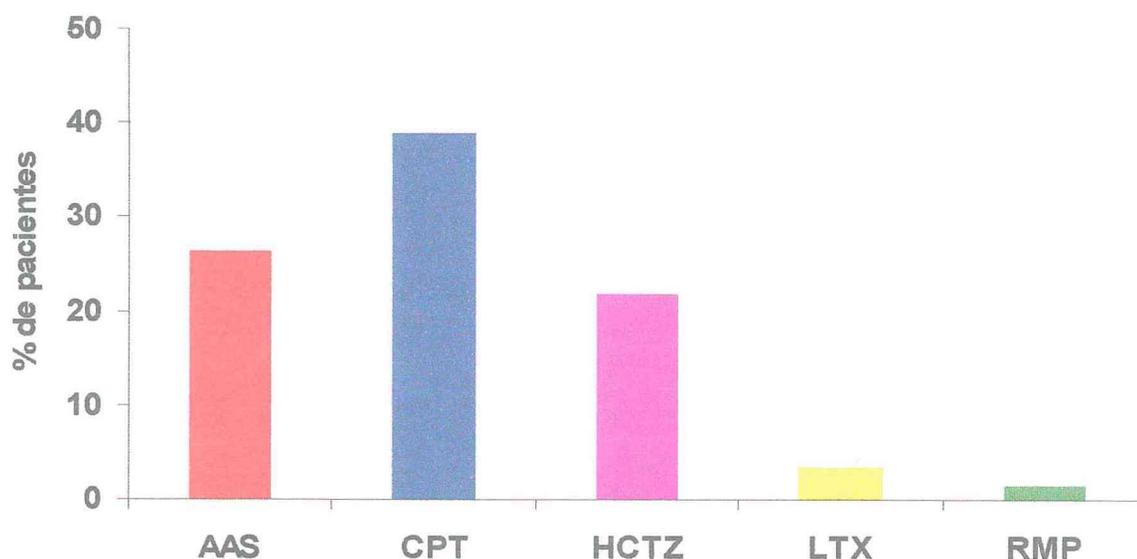


Figura 14. Distribuição dos medicamentos utilizados na terapia das complicações decorrente de DM dos 193 pacientes diabéticos tipo 2. AAS: ácido acetil salicílico, CPT: captopril, HCTZ: hidroclorotiazida, LTX: levotiroxina, RMP: ramipril.

MARCADORES BIOQUÍMICOS DA FUNÇÃO HEPÁTICA

Com o objetivo de investigar possíveis alterações na função hepática dos diabéticos em uso de hipoglicemiantes orais, foram investigados os perfis de alguns marcadores no soro dos pacientes. Através da dosagem da albumina sérica, proteína sintetizada unicamente no fígado, estudou-se a capacidade de síntese hepática. Em relação a população aqui estudada, observou-se que todos os indivíduos tinham níveis séricos normais de albumina, independentemente do sexo (**Tabela 12**). Níveis baixos de albumina no sangue podem ocorrer em doenças hepáticas como resultado do comprometimento da síntese. Entretanto, devido à vida média da albumina na corrente sangüínea corresponder em torno de 20 dias, níveis de albumina normais não excluem por si somente comprometimento hepático e sim podem ser sugestivos de uma alteração hepática em fase inicial (THOMPSON *et al.*, 1992).

Tabela 12. Dosagem de marcadores da função hepática no soro dos 193 pacientes diabéticos do tipo 2

Parâmetro Bioquímico	Homens	Mulheres
Sérico		
Albumina (g/dL)	4,2 ± 0,63 (3,5 – 5,0)	4,6 ± 0,7 (3,9 – 5,4)
Bilirrubina total (mg/dL)	0,9 ± 0,14 (0,79 – 1,1)	0,8 ± 0,22 (0,68 – 1,0)
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,29 ± 0,08 (0,19 – 0,4)	0,31 ± 0,03 (0,2 – 0,38)
GGT (UI/L)	17,0 ± 4,9 (10,0 – 22,3)	24,8 ± 10,9 (9,0 – 37,4)
ALP (UI/L)	25,4 ± 8,6 (16,3 – 38,0)	24,7 ± 6,3 (17,4 – 40,2)

Resultados expressos como a média ± desvio padrão da média dos parâmetros analisados. Nos parênteses estão os valores mínimos e máximos. Os valores de referência sugeridos pelo fabricante dos Kits utilizados são: albumina 3,5 a 5,5 g/dL; bilirrubina total até 1,2 mg/dL e bilirrubina direta até 0,4 mg/dL; gama-glutamil-transferase (GGT) em mulheres 5 – 27 UI/L e nos homens 7 – 40 UI/L; fosfatase alcalina (ALP) em adultos 13 – 43 UI/L.

A função depurativa das células hepáticas foi analisada através da dosagens séricas das bilirrubinas (Total e direta). A bilirrubina é um produto do metabolismo da hemoglobina liberada após hemólise. No fígado, a bilirrubina indireta, de baixa hidrossolubilidade, tem sua solubilidade em água aumentada ao se conjugar com o ácido glicurônico, passando a bilirrubina direta. Nesta forma é levada via ductos biliares para o intestino, onde por ação das bactérias intestinais é transformada em urobilinogênio, o qual é eliminado em grande parte através das fezes. Uma pequena parte deste urobilinogênio sofre circulação enterohepática e traços de urobilinogênio é eliminado através da urina. Considerando o metabolismo descrito anteriormente, fica claro que um paciente sem alterações neste metabolismo apresenta discretos níveis de bilirrubina total circulante, sendo que a fração indireta corresponde a maior parte do total. Em relação a eliminação renal, somente traços de bilirrubina são eliminados na forma de urobilinogênio urinário. Entretanto, diferentes perfis laboratoriais podem surgir em função de distintas alterações no metabolismo da bilirrubina. Geralmente, alterações hepáticas podem levar ao aumento da bilirrubina total, com aumento das duas frações, direta e indireta. Como a bilirrubina direta é solúvel em água, quando esta está aumentada na circulação, ocorre a sua eliminação na urina. Em relação aos níveis de urobilinogênio urinário, na disfunção hepática, podem ocorrer variações de acordo com o quadro clínico, porém, a ausência de urobilinogenúria é um forte indicativo de icterícia obstrutiva, que pode ser associada à diminuição da eliminação fecal, observada através da eliminação de fezes brancas. O diagnóstico de obstrução hepatobiliar pode ser confirmado por enzimas celulares como a fosfatase alcalina e gama-glutamil transferase, que por terem elevada atividade na membrana dos canículos biliares, são utilizadas na clínica como marcadores de colestase (BAYNES e DOMINICZAK, 2000). Em relação aos indivíduos investigados neste trabalho, nenhuma alteração foi observada no metabolismo da bilirrubina, todos os parâmetros analisados, bilirrubinas, urobilinogênio urinário, ALP e GGT, apresentaram-se dentro dos valores considerados normais.

A detecção precoce das doenças do fígado é muito importante. As doenças hepáticas crônicas são freqüentemente assintomáticas durante muitos anos. Diversas substâncias, incluindo mais de 200 tipos de medicamentos, podem produzir lesão hepática e, desta forma, apresentar os mais variados perfis enzimáticos. Exames clínicos e laboratoriais revelam vários tipos de mudanças, tais

como colestase ou aspectos semelhantes à hepatite. Quando se suspeita de uma enfermidade hepática com base na história do paciente e nos achados clínicos, a determinação de enzimas específicas como as aminotransferases (AST e ALT), γ GT e ALP, são de primordial importância e permitem a detecção, mesmo que bastante discreta, de lesão hepática. Os fármacos que têm uma ação ocasionalmente hepatotóxica podem originar quadros clínicos muito diversos. As diferentes lesões hepáticas provocadas por fármacos correspondem a padrões enzimáticos muito diferentes; porém a presença mesmo que pequeno de um dano hepatocítico pode ser detectado pela dosagem sérica das enzimas AST e ALT (STRUFALDI e NOGUEIRA, 1983; ADOLPHO e LORENZ, 1981).

A AST é uma enzima de alta atividade metabólica e está presente no fígado, músculo cardíaco e rim. Esta enzima pode estar aumentada nas doenças hepáticas, na pancreatite aguda, trauma e doenças renais agudas. Altas concentrações da enzima ALT estão presentes no fígado, além de coração, músculo esquelético pâncreas, pulmão e rim. A ALT constitui uma enzima mais hepática-específica de que a AST em caso de alterações hepáticas. Ambas podem sofrer mudanças pelo uso de medicamentos. O uso crônico de qualquer medicamento, inclusive os HO exige monitorização, pois efeitos colaterais sempre podem ocorrer. A AST e ALT são usadas no diagnóstico e monitoramento de doenças hepáticas e no curso de tratamentos de alterações que podem ser causadas inclusive pelo uso crônico destes medicamentos (BOH, 2001; ELIASCHEWITZ, *et al.*, 2003).

Entre os indivíduos que constituíram a nossa pesquisa foram encontradas elevações de AST e ALT em 9,3% e 10,9% dos pacientes respectivamente (**Figuras 15 e 16**). Este é um achado importante entre pacientes diabéticos, visto que as doenças hepáticas crônicas podem se comportar de forma assintomática por vários anos; além do fato de que estes pacientes faziam uso contínuo de medicamentos que têm metabolismo hepático e dificilmente faziam investigações de alterações hepáticas em seus exames de rotina. Apesar dos outros marcadores de função hepática estarem normais, os resultados obtidos com as transaminases apontam para uma possível alteração hepatocítica. Esta hipótese é suportada considerando as transaminases como marcadores mais sensíveis que a dosagem de bilirrubinas ou de albumina na investigação de alterações hepáticas. Erbey *et al.* (2000) em seus trabalhos também encontraram valores de alterações hepáticas entre os pacientes de sua pesquisa de 10,9% entre os homens e 3,3% entre as mulheres portadores de

DM tipo 2. Entretanto, os valores encontrados em nosso grupo foi abaixo dos valores encontrados por Jick *et al.* (1999), que encontraram alterações nas transaminases em torno de 20 a 30%.

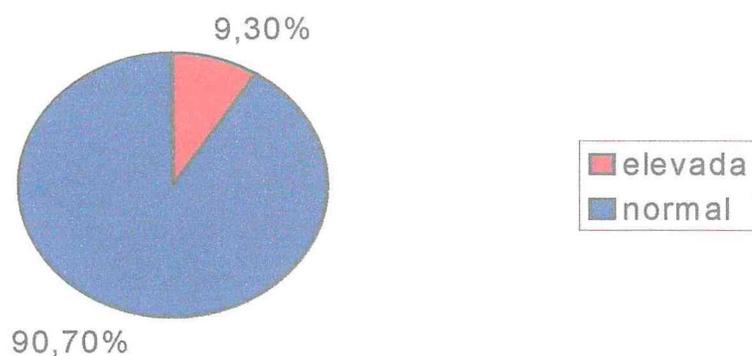


Figura 15. Percentual de elevação de AST entre os 193 pacientes diabéticos do tipo 2.

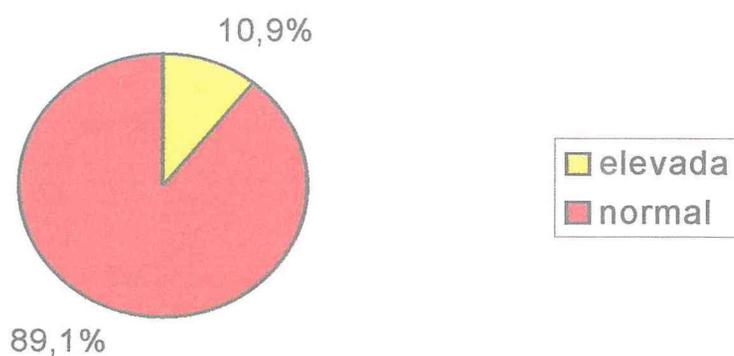


Figura 16. Percentual de elevação de ALT entre os 193 pacientes diabéticos do tipo 2.

Uma análise da correlação entre o controle glicêmico e os níveis de transaminases mostrou não haver diferença estatisticamente significativa nos valores de AST e ALT entre os pacientes com diferentes tipos de controle glicêmico (**Figura 17**). A elevação de AST e ALT é a mais freqüente medida indicadora de

dano hepático e ocorre mais freqüentemente em DM de que na maioria da população (MELTZER e EVERHART, 1997; ARKKILA *et al.*, 2000). Segundo Dias *et al.* (1992) é freqüente entre DM com pobre controle glicêmico, a presença de acentuada elevação dos níveis plasmáticos de transaminases, principalmente em pacientes com presença de complicações. Leonardo e Grisendi (1992) e Erbey *et al.* (2000) alertam para o fato de que a dificuldade em manter os níveis normoglicêmicos em pacientes DM obesos contribui para a instalação de alterações hepáticas com elevação de transaminases, podendo levar até mesmo a um quadro de cirrose. Entretanto, a falta de significância estatística na correlação entre as elevações das transaminases e os diferentes níveis de controle glicêmico dos pacientes analisados, pode ser conseqüência da grande variação nos valores das atividades de AST e ALT. É importante enfatizar que todos os pacientes com transaminases elevadas tinham controle glicêmico ruim.

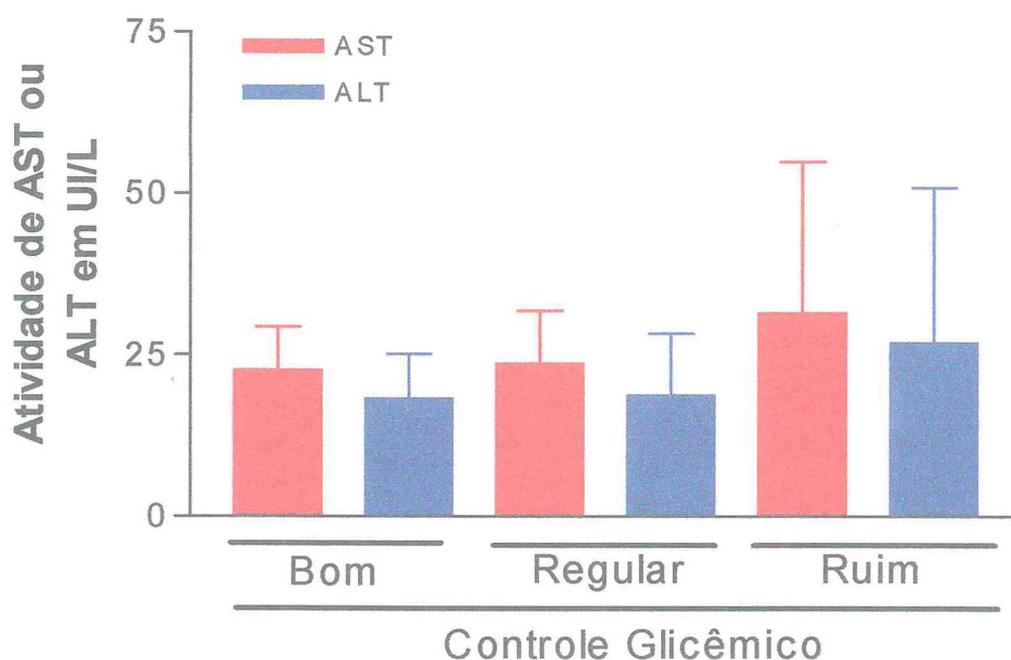


Figura 17. Relação do controle glicêmico em presença de alterações das enzimas AST e ALT dos 193 pacientes diabéticos tipo 2. As médias \pm DP de AST e ALT encontrados entre os pacientes foram respectivamente: controle glicêmico bom: $22,63 \pm 6,82$ e $18,37 \pm 6,96$; controle regular: $23,71 \pm 8,2$ e $18,07 \pm 9,67$ e controle glicêmico ruim: de $31,57 \pm 23,32$ e $26,87 \pm 24,06$.

Por outro lado, uma análise da correlação entre o tempo de diagnóstico do DM e os níveis séricos de AST e ALT, mostrou que estas enzimas estavam

significativamente mais elevadas naqueles pacientes que tinham um diagnóstico prévio de diabetes a no mínimo dez anos, sendo que estas elevações foram ainda mais acentuadas nos pacientes que tinham diabetes a mais de 20 anos (**Figura 18**). Esta análise levou a observação de que quanto maior o tempo de diagnóstico, mais elevadas se encontram estas enzimas. Ao contrário das conclusões de Arkkila *et al.* (2000) quando afirmam que associação entre alterações de enzimas marcadoras de função hepática e complicações diabéticas são independentes de tempo de duração da doença, idade, IMC ou valores de HbA1c

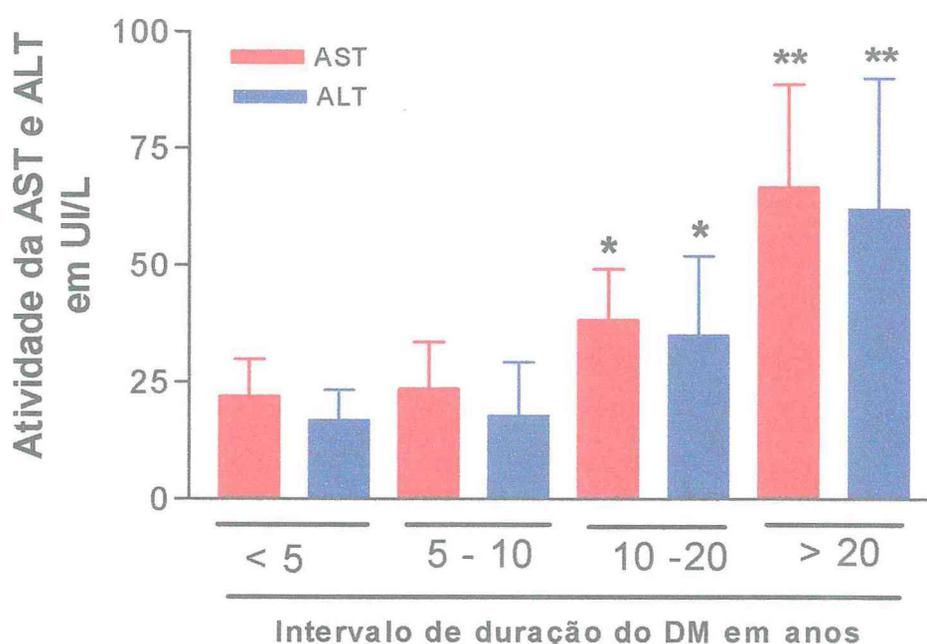


Figura 18. Relação de alterações das enzimas AST e ALT de acordo com o tempo de diagnóstico dos 193 pacientes diabéticos tipo 2. As médias \pm DP dos valores de AST e ALT respectivamente: < 5 anos: $22,03 \pm 7,09$ e $16,91 \pm 6,5$; pacientes entre 5 – 10 anos: $23,61 \pm 10,1$ e $17,99 \pm 11,46$ para pacientes entre 10 – 20 anos: $38,37 \pm 26,2$ e $35,05 \pm 27,25$ e para pacientes com > 20 anos: $66,71 \pm 32,41$ e $62,0 \pm 30,93$. * representa a diferença estatística de alterações nas enzimas AST e ALT a partir do 10^o. ano de diagnóstico ($p < 0,05$). ** representa a diferença estatística de AST e ALT para pacientes que possuem > de 20 anos de diagnóstico em relação aos que possuem < de 20 anos.

O excesso de peso e a obesidade, estão associados a um maior risco de doença aterosclerótica. Geralmente, esses indivíduos apresentam: dislipidemia (TGL elevado, colesterol HDL baixo), resistência à insulina, intolerância à glicose e hipertensão arterial, o que caracteriza a síndrome plurimetabólica. Portadores dessa síndrome apresentam risco elevado de aterosclerose. O diagnóstico da síndrome

plurimetabólica é feito pela presença de, pelo menos 3 dos 5 critérios abaixo: presença de obesidade, TG \geq 150 mg/dL, colesterol HDL $<$ 40 mg/dL nos homens e $<$ 50 mg/dL nas mulheres, pressão arterial \geq 130/85 mmHg e glicemia \geq 110 mg/dL (DEFRONZO e FERRANINI, 1991).

A hiperglicemia constitui um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de doenças arteriais coronarianas por produzir mudanças estruturais e funcionais nas lipoproteínas. Tem sido proposto que as anormalidades lipídicas em pacientes DM tipo 2 sejam conseqüentes à resistência à insulina e caracterizadas por hipertrigliceridemia moderada e baixos níveis de colesterol HDL, com predisposição ao desenvolvimento de doenças macrovasculares. As dislipidemias estão presentes em praticamente todos os pacientes portadores de DM tipo 2. A acentuada hipertrigliceridemia nestes indivíduos quase sempre indica a presença de outros fatores predisponentes, como deficiência crônica de insulina, idade, obesidade, estilo de vida sedentário, medicações para outras condições de comorbidades e distúrbios lipídicos genéticos. Para o controle da dislipidemia em pacientes portadores de DM tipo 2 é necessário que seja feito conjuntamente um bom controle da glicemia (BETTERIDGE, 2000). A elevação dos níveis de TG neste caso resulta tanto do aumento da disponibilidade de substrato (glicose e ácidos graxos livres) como do decréscimo da lipólise dos triglicérides presentes nas partículas de VLDL. A presença de DM é particularmente prejudicial nas mulheres, especialmente na presença de baixos níveis de colesterol HDL, que constituem um risco desproporcionalmente maior de doença arterial coronariana em comparação à mesma condição no sexo masculino (KREISBERG, 1998; FARIA *et al.*, 2002).

A elevação da insulina plasmática poderia elevar também a pressão arterial por diversos mecanismos, incluindo ativação do sistema nervoso simpático e retenção de sódio. Alterações na medula renal, resultando em ativação do sistema renina angiotensina aldosterona, poderia também contribuir para a retenção de sódio e hipertensão em indivíduos obesos. A ocorrência de hipertensão juntamente com diabetes multiplica os fatores de risco para doença micro e macrovascular, resultando em aumento do risco para mortalidade cardiovascular, doença coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, doença cerebrovascular e doença vascular periférica. Complicações macrovasculares contribuem para a maioria das mortes em pacientes diabéticos, e a ausência de hipertensão está associada com

aumento da sobrevivência (KREISBERG, 1998; EPSTEIN, 1992; BORCH-JOHNSON, 1985).

Neste estudo, a análise entre o perfil lipídico e os valores séricos das transaminases, demonstrou haver diferenças estatisticamente significantes nos valores sanguíneos do colesterol total, triglicerídeos e colesterol LDL, entre os pacientes com transaminases normais e elevadas (**Figura 19A e 19B**).

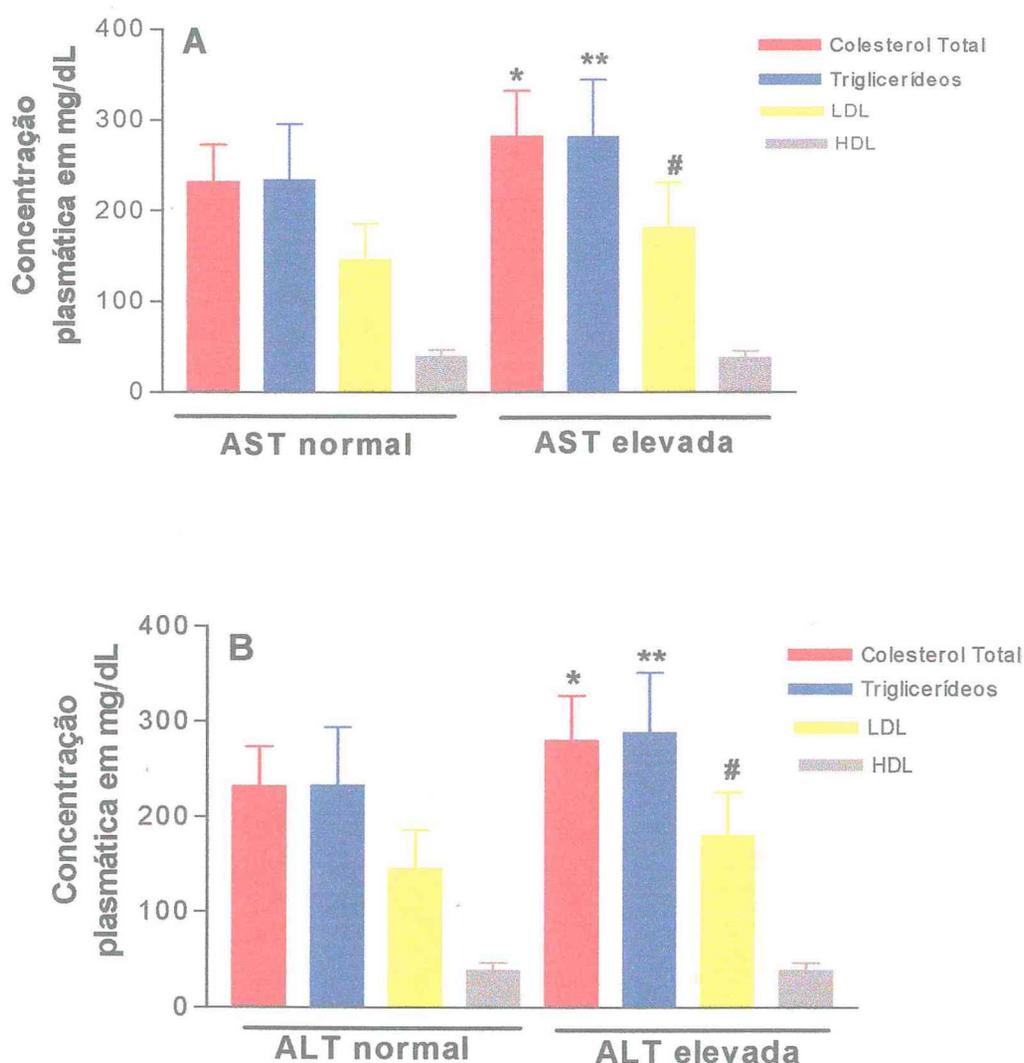


Figura 19. Distribuição do perfil lipídico em relação aos níveis séricos de AST e ALT dos 193 pacientes diabéticos tipo 2. **Fig 19 A)** A média \pm DP dos valores de AST normal e elevada respectivamente: colesterol total = $232,81 \pm 41,91$ e $282,56 \pm 50,69$ ($p = 0,001$), triglicerídeos: $234,79 \pm 62,62$ e $281,89 \pm 63,98$ ($p = 0,0027$); LDL: $146,73 \pm 40,78$ e $181,83 \pm 49,94$ ($p = 0,0021$) e HDL: $39,41 \pm 8,36$ e $38,39 \pm 8,04$ ($p = 0,51$). **Fig 19 B)** A média \pm DP dos valores de ALT normal e elevada respectivamente: colesterol total: $232,18 \pm 41,95$ e $280,62 \pm 47,34$; triglicerídeos: $233,17 \pm 61,68$ e $288,43 \pm 63,41$; LDL: $146,31 \pm 40,97$ e $180,24 \pm 46,52$ todos com $p < 0,001$ e HDL: $39,34 \pm 8,36$ e $39,47 \pm 8,15$ ($p = 0,94$). *, **, # representa as diferenças estatísticas dos níveis de colesterol total, triglicerídeos e LDL dos pacientes com AST e ALT elevadas em relação aos pacientes normais. Teste aplicado: ANOVA.

Riddle (2000) alertava para o fato de que inicialmente a simples mudança no estilo de vida do DM tipo 2 poderia ser suficientes para manter um controle glicêmico desejável. Com o passar do tempo se faz necessário recorrer a uma terapia com agentes HO, pois, a secreção de insulina já não é suficiente para manter os níveis normoglicêmicos. Com o uso constante de HO aumentam também as probabilidades de se desenvolver alterações hepáticas (STONE e VAN THIEL, 1985). Ainda assim, em torno de cinco anos em uso de monoterapia as concentrações sanguíneas de glicose hemoglobina glicosilada começam a retornar gradualmente aos valores acima da normalidade e o uso de associação de fármacos de mecanismos de ação diferentes podem se tornar uma opção (RIDDLE, 2000). Levando-se em consideração que com o passar dos anos as chances de um paciente com DM desenvolver alterações hepáticas se torna mais acentuada e que o uso de fármacos também pode ser responsável por estas alterações, é de se esperar que o uso de associação medicamentosa em pacientes que já têm em média mais de cinco anos de diagnóstico de DM tipo 2 aumenta a predisposição destes pacientes a apresentar tais reações.

Na opinião de Stone e Van Thiel (1985) o uso de agentes HO para controle de níveis de glicose no sangue de pacientes DM tipo 2 pode ser o responsável por provocar o aumento dos riscos de desenvolvimento de alterações hepáticas. As sulfoniluréias fazem parte do grupo de HO mais largamente usadas em todo o mundo. Este grupo tem sido associado com uma certa freqüência a presença de icterícia, e desenvolvimento de reações hepáticas tóxicas, de acordo com o uso de cada fármaco deste grupo em particular. A hepatotoxicidade da sulfonilureia está basicamente relacionada a colestase hepática. O mecanismo de hepatotoxicidade observado pode estar relacionado a uma reação de hipersensibilidade devido a ação do grupo sulfonil central com a estimulação antigênica no fígado. Os sinais de hepatotoxicidade podem surgir com duas a cinco semanas de uso e desaparecem com a suspensão do medicamento (STONE e VAN THIEL, 1985). Em seu estudo, Jick *et al.* (1999) atribuem uma baixa incidência de alterações hepáticas causadas por agentes HO nos DM tipo 2. Segundo estes mesmos autores, estas alterações hepáticas presentes nestes pacientes podem ser causadas também por doenças transitórias ou doenças crônicas.

Andrade *et al.* (1998) declaram que embora seja uma reação rara têm conhecimento da descrição de dois casos de hepatotoxicidade atribuída a acarbose

no Sul da Espanha. Em ambos os casos os pacientes tinham prescrição de acarbose 50 mg três vezes ao dia, não possuíam hábitos que pudesse levá-los a desenvolver problemas hepáticos nem faziam uso de outro tipo de medicamento. Após um período de cinco meses fazendo uso do referido fármaco, foi possível observar alterações nos testes de função hepática. Os clínicos após uma longa investigação sem encontrar uma causa concreta, suspeitando que estas elevações pudessem ser provocadas pela acarbose suspenderam o medicamento e quatro a cinco meses depois, as provas de função hepática retornaram aos valores normais. Ainda segundo Andrade *et al.* (1998), o mecanismo de hepatotoxicidade induzida pela acarbose sugere um mecanismo de idiosincrasia causado pelo componente original ou seu principal metabólico, o 4-metilpirrogalol. Harrigan *et al.* (2001) alertam para o significativo dano hepático relatado por outros autores com o uso constante de acarbose. Os mesmos recomendam uma avaliação regular dos níveis de transaminases em pacientes que fazem uso deste tipo de medicamento, pois, embora a incidência de seu aparecimento seja baixa e não seja uma alteração detectável ao exame clínico, seu aparecimento é imprevisível e idiosincrático.

De acordo com o regime farmacológico utilizado pelos pacientes do estudo, pôde-se observar um aumento mais acentuado dos níveis séricos das enzimas AST e ALT naqueles que faziam uso da terapia combinada. A diferença de elevações entre os dois regimes farmacológicos é estatisticamente significativa, destacando a presença de elevações destas enzimas na terapia combinada (Figura 20). Teoricamente, este fato pode ser justificado por possíveis efeitos hepatotóxicos somatizados pelo uso combinado de dois ou mais HO, ou ainda pela maior predisposição destes pacientes ao desenvolvimento de alterações metabólicas e danos hepáticos, considerando que geralmente, a opção pelo uso de terapia combinada para o tratamento do DM ocorre quando o paciente torna-se resistente a monoterapia, devido principalmente a cronicidade do diabetes. Nossos resultados estão coerentes com estas afirmações, considerando que o tempo de diagnóstico do diabetes entre os pacientes que faziam uso de terapia combinada, foi significativamente superior do que naqueles que usavam apenas um hipogliceminante oral. Além disso, na terapia combinada a maioria dos pacientes apresentaram controle glicêmico ruim (Figuras 12 e 13)

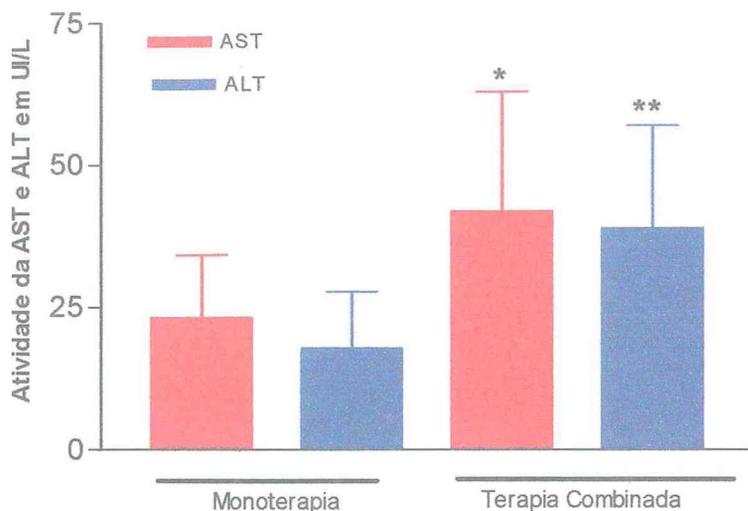


Figura 20. Correlação da atividade sérica da AST e ALT em relação ao regime terapêutico dos 193 pacientes diabéticos do tipo 2. *,** representa diferenças estatísticas da atividade da AST e ALT na terapia combinada em relação a monoterapia. Teste aplicado: Kruskal Wallis, $p < 0,05$.

Ao estratificarmos os pacientes em relação ao tipo de hipoglicemiante oral usado sozinho ou em associação, observamos que nos indivíduos que fizeram uso de glicazida como único hipoglicemiante oral, houve uma elevação estatisticamente significativa nos valores de AST e ALT, o mesmo não acontecendo com os outros HO utilizados pelo pacientes estudados nesta pesquisa. (**Figura 21A e 21B**). Apesar das elevações das transaminases terem sido mais acentuadas nos pacientes em terapia combinada, quando separamos os indivíduos de acordo com o tipo de combinação de HO, não encontramos diferenças estatisticamente significantes entre os valores destas enzimas (**Figura 22 A e B**)

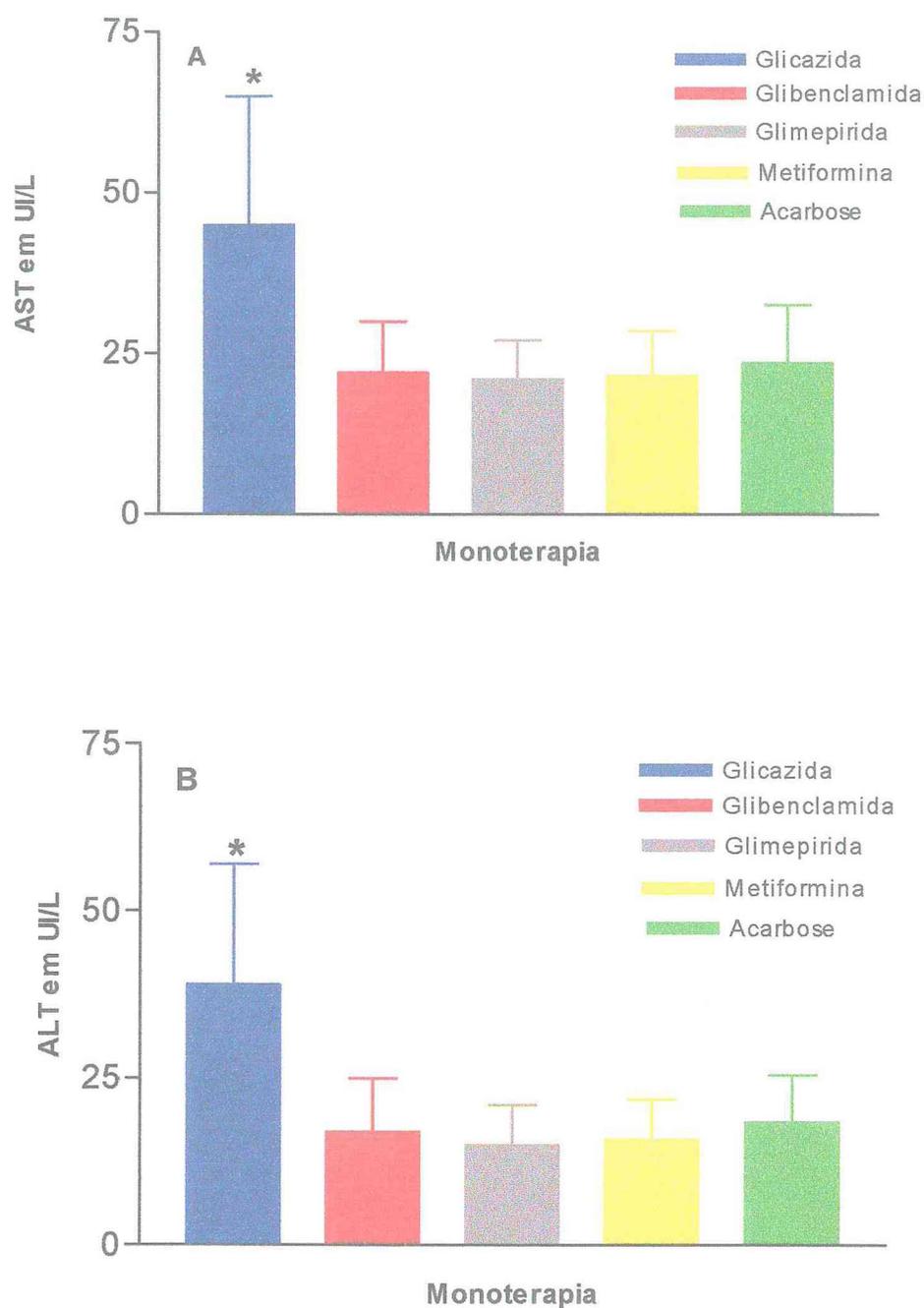


Figura 21. Correlação entre os HO usados em monoterapia e a presença de elevações das transaminases nos 193 pacientes diabéticos tipo 2. **Fig.A.** Médias \pm DP de elevações para AST: glibenclamida: $22,73 \pm 8,09$; glimepirida: $21,4 \pm 6,43$; metformina: $21,55 \pm 6,97$; acarbose: $23,5 \pm 9,26$ e glicazida: $45,5 \pm 30,75$. Teste aplicado: kruskal Wallis, com $p = 0,19$. **Fig B.** Médias \pm DP de elevações para ALT: glibenclamida: $17,44 \pm 7,74$; glimepirida: $15,5 \pm 6,55$; metformina: $15,62 \pm 6,13$; acarbose: $18,5 \pm 7,14$ e glicazida: $39,0 \pm 31,13$. * diferenças estatística entre o grupo glicazida e os demais HO. Teste aplicado: kruskal Wallis, com $p < 0,05$.

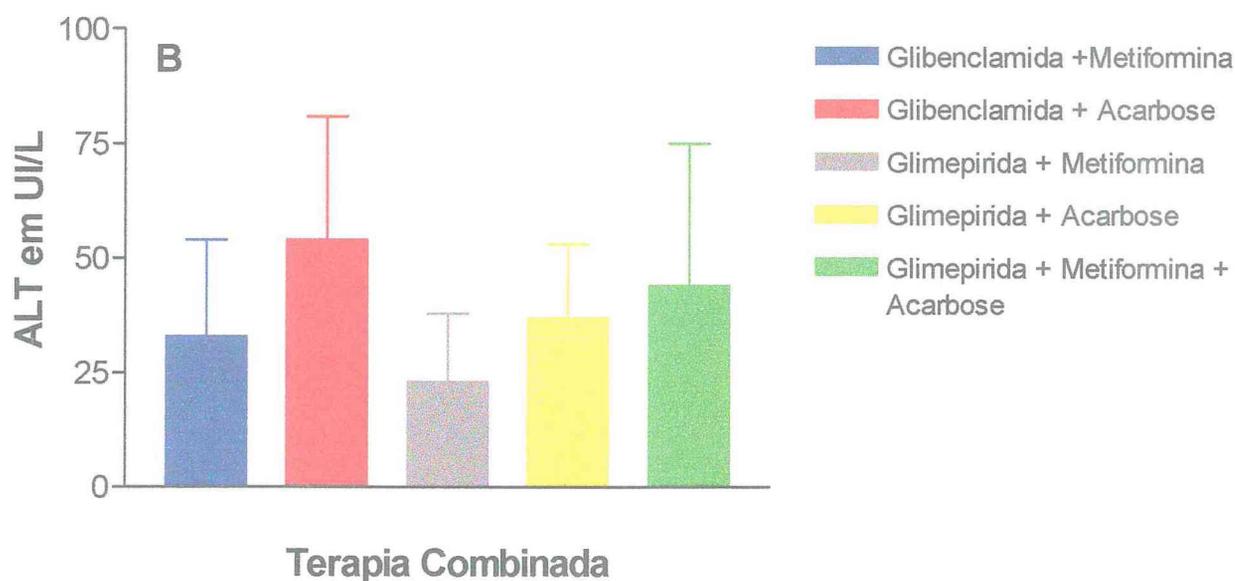
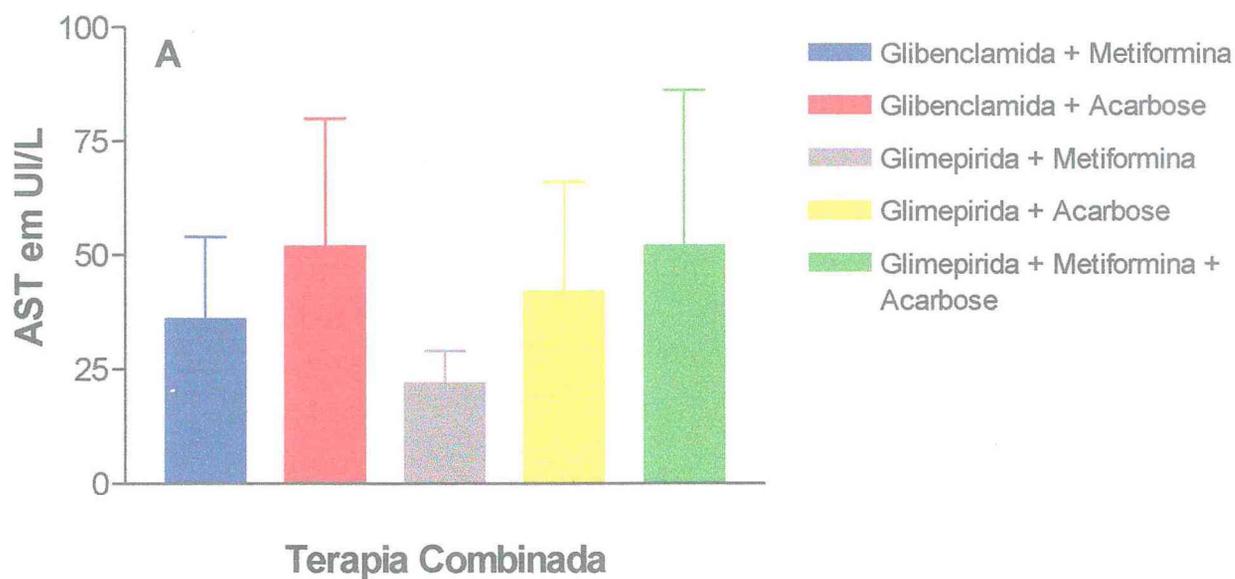


Figura 22. Correlação entre os HO usados em terapia combinada e a presença de elevações de AST e ALT nos 193 pacientes diabéticos tipo 2. **Fig A** Médias \pm DP de elevações para AST: glibenclamida + metformina: $36,47 \pm 24,23$; glibenclamida + acarbose: $52,58 \pm 30,53$; glimepirida + metformina: $22,67 \pm 7,23$; glimepirida + acarbose: $42,67 \pm 26,3$ e glimepirida + metformina + acarbose: $52,0 \pm 38,57$. **Fig B.** Médias \pm DP de elevações para ALT: glibenclamida + metformina: $33,18 \pm 27,18$; glibenclamida + acarbose: $54,17 \pm 29,05$; glimepirida + metformina: $14,07 \pm 5,51$; glimepirida + acarbose: $37,17 \pm 17,07$ e glimepirida + metformina + acarbose: $44,75 \pm 37,78$. Teste aplicado: kruskal Wallis, com $p = 0,48$

O fato de terem sido observadas elevações significativas nos valores séricos de AST e ALT no grupo de pacientes que faziam uso de glicazida como único hipoglicemiante oral, não é por si suficiente para afirmarmos que esta droga estaria causando hepatotoxicidade. Apesar deste medicamento fazer parte do grupo de sulfonilúreias de segunda geração e possuir todas as implicações constituintes desta classe de HO, nenhuma literatura pesquisada referiu associação do uso da glicazida com as elevações supracitadas. Em acréscimo, é pertinente salientar que dos 193 pacientes avaliados, somente oito usavam a glicazida como monoterapia e destes apenas três tinham níveis elevados de trasaminases. Além disso, entre estes três foi observado elevado grau de dislipidemias, elevado tempo de diagnóstico do DM, mais de uma complicação associada e controle glicêmico ruim.

Dos 193 pacientes que fizeram parte do estudo, 26,5% deles faziam uso de AAS, 38,9% de captopril e 3,1% de levotiroxina. Todos estes medicamentos possuem metabolismo hepático e podem interagir com os hipoglicemiantes orais. Porém, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes de elevações de enzimas marcadoras de função hepática (AST e ALT) entre estes pacientes, assim como entre os que fizeram uso de hidroclorotiazida ou ramipril (**Figura 23**).

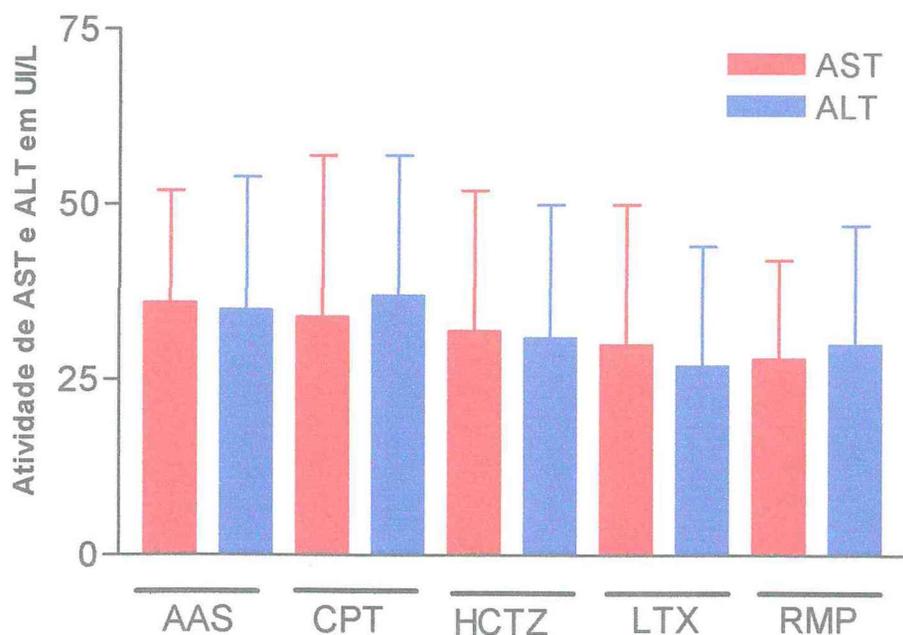


Figura 23. Correlação da atividade das enzimas AST e ALT em relação aos medicamentos utilizados para controle das complicações secundárias dos 193 pacientes diabéticos do tipo 2.

Os resultados demonstrados neste trabalho nos levam a hipotetizar que as elevações das transaminases, que podem indicar dano hepatocítico, parecem não estar correlacionadas de forma específica a medicação e sim as conseqüências metabólicas provocada pela cronicidade do DM.

6. CONCLUSÕES

Em relação aos 193 pacientes diabéticos tipo 2, avaliados neste estudo podemos concluir :

- Consistiam principalmente de homens com idade média de 62 anos e com predomínio de tempo de diagnóstico do DM entre 5 a 10 anos.
- A maioria possuía sobrepeso ou era obesa, possivelmente devido ao estilo de vida sedentário e hábitos alimentares.
- O controle glicêmico mostrou-se inadequado na maioria dos pacientes, estando diretamente relacionado ao avanço da idade, a elevação do IMC e ao maior tempo de diagnóstico do DM.
- Grande incidência de complicações secundárias ao DM, sendo as dislipidemias as mais frequentes, estando estas complicações correlacionadas ao controle inadequado dos níveis sanguíneos de glicose.
- A maioria fazia uso de apenas um hipoglicemiante oral, sendo as sulfoniluréias e as biguanidas as mais utilizadas, provavelmente por terem distribuição gratuita pelo SUS.
- A terapia combinada foi observada principalmente entre os pacientes com maior tempo de diagnóstico do DM e maior índice de complicações secundárias. Tendo sido as sulfoniluréias e as biguanidas predominantes também neste tipo de terapia.
- De acordo com os marcadores bioquímicos analisados, as funções hepáticas de síntese e excreção estiveram normais em todos os pacientes. Entretanto, a observação de valores elevados das transaminases (AST e ALT) em uma pequena parte destes pacientes, pode ser sugestiva de dano hepatocítico.

- As elevações dos níveis séricos das transaminases predominaram entre os pacientes que faziam uso de terapia combinada, provavelmente devido a cronicidade do DM neste grupo.
- Entre os pacientes que usavam monoterapia, foram encontradas elevações das transaminases somente entre aqueles que faziam uso da glicazida.
- As elevações séricas das transaminases tiveram forte correlação com níveis séricos elevados de colesterol total, colesterol LDL e triglicerídeos, sugerindo assim que o possível dano hepatocítico possa ser resultado do acúmulo destes compostos no fígado associados à hiperglicemia.
- Considerando as inúmeras alterações metabólicas que podem ocorrer no DM, acreditamos que a avaliação da função hepática nestes pacientes tem grande importância no sentido de identificar possíveis alterações ou distúrbios funcionais no fígado, causados pela doença e/ou seu tratamento, bem como auxiliar na tomada de decisões para o controle da doença e melhor qualidade de vida do paciente.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADA – AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 20: 1183 – 1197, 1997.

ADOLPH, L.; LORENZ, R. Diagnóstico Enzimático das Doenças do Coração, Fígado e Pâncreas. Livraria Atheneu, Rio de Janeiro, 1981.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. *Vital Statistics of Diabetes*, 1999.

AMES, R. P.; HILL, P. Improvement of glucose tolerance and lowering of glycohemoglobin and serum lipid concentration after discontinuation of antihypertensive drug therapy. *Circulation*, 65: 899 – 904, 1982.

ANDERSEN, T. GLAUD, C. Liver morphology in morbid obesity: a literature study. *Int J. Obesity*; 8; p: 97-106, 1984.

ARKKILA, P. E. T.; KOSKINEN, P. J.; KANTOLA, I. M.; *et al.* Diabetic complications are associated with liver enzyme activities in people with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 52: 113 - 118, 2001.

BALÁZS, M.; HALMO, T. Electron microscopic study of liver fibrosis associated with diabetes mellitus. *Exp. Pathol. (Jena)* 27: 152 - 162, 1985.

BAYNES, J.; DOMINICZAK, M. K. H. *Bioquímica Medica* 1ª edição brasileira, Cap. 27, 2000.

BELLOT, V.; GARCÍA-ESCAÑO, M.D.; MORENA, P. Acarbose-Associated Hepatotoxicity. *Diabetes Care*, 21 (11): 2029 - 2030, 1998.

BETTERIDGE, D. J. Diabetic dyslipidaemia. *Diabetes Obes. Metab.*; 1: S31 – S36, 2000.

BLACK S. A. Increased health burden associated with comorbid depression in older diabetic Mexican American. *Diabetes Care*, 22 (1): 56 – 64, 1999.

BOH, L. E. Pharmacy practice manual; A Guide to the Clinical Experience. 2^a edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

BORCH-JOHNSON, K.; NISSEN, R.; NERUP, J. Blood pressure after 40 years of insulin-dependent diabetes. *Nephron*, 4: 11 – 2, 1985.

BRIONES, E. R.; MAO, S. J. T.; PALUMBO, P. J; *et al.* Analisis of plasma lipids e apolipoproteins in insulin-dependent e non-insulin-dependent diabetics. *Metabolism*, 33: 42 – 49, 1984.

BROOKS, B.; MOLYNEAUX, L.; ZILKENS, R.; *et al.* The use of Acarbose in Type 2 diabetic patients in secondary failure: effects on glycaemic control e diet induced thermogenesis. *Diabetes Research e Clinical Practice*, 42: 175 - 180, 1998.

BRUNO, R. B. Pacientes diabéticos em diálise: características clínicas, sobrevida e fatores prognósticos. Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas USP: Endocrinologia, São Paulo, 1999.

CABRERA, M. A. S.; JACOB-FILHO, W. Obesidade em idosos: Prevalência, Distribuição e Associação Com Hábitos e Co-Morbidades. *Arq. Brás. Endocrinol. Metabol.* 45 (5): 494 – 501, 2001.

CHASE, H. P.; JACKSON W. E.; HOOPS S. L.; *et al.* Glucose control and the renal e retinal complications of insulin-dependent diabetes. *JAMA*; 261: 1155 – 1160, 1989.

COELI, C. M.; FERREIRA, L. G. F. D.; DRBAL, M. M. *et al.* Mortalidade em idosos por diabetes mellitus como causa básica associada. *Rev. Saúde Pública*, 36 (2): 15 – 140, 2002.

COITINHO, D. C.; LEÃO, M. M.; RECINE, E. *et al.* Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição – INAN. Condições Nutricionais da População Brasileira: Adultos e Idosos. Brasília: INAN, 1991.

COSTA E FORTI, A. Um Panorama da Diabetologia Brasileira: Pelotas, Rio de Janeiro, Curitiba, Salvador, Fortaleza, Sorocaba, Ribeirão Preto e São Paulo. *Arq. Brás. Endocrinol. Metabol.* 45 (5): 418 – 420, 2001.

DEFRONZO, R. A.; FERRANNINE, E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia e atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 14: 173 – 194, 1991.

DEMETERCO, C.; LEVINE, F. Terapia Gênica para o Diabetes. *Arq. Brás. Endocrinol. Metabol.* 45 (1): 96 – 107, 2001.

DEVER, D. E. A. A epidemiologia na administração dos serviços de saúde. *Epidemiologia: enfoque a prevenção*. São Paulo: Pioneira, 385. Cap.1: 1988.

DIAS, A. R. N.; VITÓRIO, P. K.; ZACCARELLI, M. A. Anormalidades hepáticas no diabetes mellitus. *Rev. Brás. Méd.* 49 (2): 315 - 346, 1992.

DORIA FILHO, U. Introdução a bioestatística: para simples mortais. São Paulo, 121 – 135, 1999.

EERSEN, T.; GLAUD, C. Liver morphology in morbid obesity: a literature study. *Int J. Obesity*, 8: 97 - 106, 1984.

EFEITOS INDESEADOS DE LOS NUEVOS TRATAMIENTOS DE LA DIABETES.
Butlletí Groc. 14: 7 - 8, 2001.

ELIASCHEWITZ, F. G.; VIDIGAL, M. E. M. L.; VALENTI, A. M. *et al.* Há lugar para o tratamento farmacológico na prevenção do diabetes tipo 2?. *Rev. Brás. Méd.*, 60 (3): 114 - 119, 2003.

EPSTEIN, M.; SOWERS, JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension*, 19: 403 - 418, 1992.

ERADE, R. J.; LUCENA, M.; VEGA, J. L.; *et al.* Acarbose Associated Hepatotoxicity. *Diabetes Care*, 21 (11): 2029, 1998.

ERBEY, J. R.; SILBERMAN, C.; LYDICK, E. Prevalence of Abnormal Serum Alanine Aminotransferase Levels in Obese Patients e Patients with Type 2 Diabetes. *The American Journal of Medicine*, 109: 588 - 590, 2000.

ERIKSSON, J.; FORSÉN, B.; HAGGBLOM, M. *et al.* Clinical and metabolic characteristics of type 2 diabetes: an epidemiological study from the Narpes community in Western Finle. *Diabetes Med.* 9:654 - 660, 1992.

FALCHUK, K. R.; COLIN, D. The intestinal and liver complications of diabetes mellitus. *Adv. Intern Med*, 38: 269 - 285, 1993.

FARIA, A. N.; ZANELLA, M. T.; KOHLMAN, O.; *et al.* Tratamento de Diabetes e Hipertensão no Paciente Obeso. Arq. Brás. Endocrinol. Metabol. 46 (2): 137 – 142, 2002.

FARIAS, R. A. F. Efeitos hipoglicemiantes e hipolipidêmicos do *Croton cajucara* Benth em ratos. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Farmacologia), Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 1997.

FELDMAN, M.; SCHILLER, L. R Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. Ann Intern Med, 98: 378 - 384, 1983.

FERREIRA, S. R. G.; FRANCO, L. J.; VIVOLO, M. A. *et al.* Population-based incidence of IDDM in the State of São Paulo – Brazil. Diabetes Care, 16: 701 - 704, 1993.

FIGUEIRA, J. L.; CARVALHO-FILHO, E. T.; PALLEO-NETO, M.; *et al.* Alterações lipídicas em idosos portadores de diabetes mellitus não insulino dependente. Rev. Paul. Med. 106 (2): 89 - 94, 1988.

FRANCO, L. Incidence study of IDDM in Brazil. In: Congress os Epidemiology of Diabetes. Hobart, Tasmania, 1988.

FRIEDWALD, W. T.; LEVY, R. J.; FREDERICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparation ultracentrifuge. Clin. Chem., 18: 499 - 502, 1972.

FUNDACIÓ INSTITUT CATALÀ DE FARMACOLOGIA, Efectos indeseados de los nuevos tratamientos de la diabetes. Butlletí Groc, 14 (2): 5 - 7, 2001.

GOMES, M. B.; FERNEES, L. M. M. P.; FUKS, A.G.; *et al.* Variabilidade do Controle Glicêmico de Pacientes com Diabetes Tipo 1 e Tipo 2 Durante Um Ano de Acompanhamento. Arq. Brás. Endocrinol. Metab., 45 (2): 141 – 147, 2001.

GOODMAN e GILMAN. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 9. ed. Rio de Janeiro. Ed: Macgraw-Hill, 1996.

GREENE, D. A.; LATTIMER, S. A.; SIMA, A. A. F. Pathogenesis and prevention of diabetic neuropathy. Diabetes Metab. Rev., 4: 201 - 221, 1988.

GROOP, L.; LAASONEN, L.; EDGREN, J. Renal papillary necrosis in patients with IDDM. Diabetes Care, 12:198 - 202, 1989.

GROSS, J. L.; NEHME, M. Detecção e tratamento das complicações crônicas do diabetes melito: Consenso da Sociedade Brasileira de Diabetes e Conselho Brasileiro de Oftalmologia. Rev. Ass. Méd. Brasil, 45 (3): 279 - 284, 1999.

GROSS, J. L.; SILVEIRO, S. P.; CAMARGO, J. L.; *et al.* Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. Arq. Brás. Endocrinol. Metabol. 46 (1): 16 – 26, 2002.

GRUPTA, D.; RAJU, J.; PRAKASH, J.; *et al.* Change in the lipid profile, lipogenic e related enzymes in the livers of experimental diabetic rats: effect of insulin e vanadate. Diabetes Research e Clinical Practice, 46: 1 - 7, 1999.

GUIMARÃES, F. P. M.; TAKAYANAGUI, A. M. M. Orientações recebidas do serviço de saúde por pacientes para o tratamento do portador de diabetes mellitus tipo 2. Rev. Nutr., Campinas, 15 (1): 37 – 44, 2002.

HARRIGAN, R. A.; NATHAN, M. S.; BEATTIE, P. Oral Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: Pharmacology, Toxicity, e Treatment. *Annals of Emergency Medicine*, 38 (1): 68 - 78, 2001.

HASSAN, M.; AMONKAR, M. Aspirin use for primary and secondary prophylaxis of cardiovascular disease. *Current Therapeutic Research*, 62 (10): 2001.

HAUNER, H. Abdominal obesity e coronary heart disease: pathophysiology e clinical significance. *Herz*, 20: 47 – 55, 1995.

HENGJIANG, D.; SAVIO, L.C.W. Hepatic insulin production for type 1 diabetes. *TRENDS in Endocrinology e Metabolism*, 12 (10): 441 - 445, 2001.

HOTHER-NIELSEN, O.; FABER, O.; SORENSEN, N. S.; *et al.* Classification of newly diagnosed diabetic patients as insulin-requiring or non-insulin requiring based on clinical biochemical variables. *Diabetes Care*, 11: 531 - 537, 1988.

JOSSE, R. G.; CHIASSON, J. L.; RYAN, E. A.; *et al.* Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research e Clinical Practice*, 59: 37 - 42, 2003.

JICK, S. S.; STENDER, M.; MYERS, M. W. Frequency of Liver Disease in Type 2 Diabetic Patients Treated With Oral Antidiabetic Agents. *Diabetes Care*, 22 (12): 2067 – 2071, 1999.

KATZUNG, B.G. *Basis e Clinical Pharmacology*. 7 ed. United States of America: Ed. Appleton e Lange, 1998.

KERN, P.A. Lipid disorders in diabetes mellitus. *Mt. Sinal J. O. Med.* 54 (3): 245 - 251, 1987.

KHAWALI, C.; ERIOLO, A.; FERREIRA, S. R. G. Benefícios da Atividade Física no Perfil Lipídico de Pacientes com Diabetes Tipo 1. *Arq. Brás. Endocrinol. Metabol.* 47 (1): 49 – 54, 2003.

KIM, J. K.; WI, J. K.; YOUNG, J. H. Metabolic impairment precedes insulin resistance in skeletal muscle during high-fat feeding in rats. *Diabetes*, 45: 651 – 658, 1996.

KITABCHI, A. E.; UMPIERREZ, G. E.; MURPHY, M. B.; *et al.* Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 24: 131 - 153, 2001.

KROLEWOSKI, A.S. Epidemiologic approach to the etiology of type 1 diabetes mellitus and its complications. *N. Engl. J. Med.*, 317: 1390, 1987

KUZUYA, T.; NAKAGAWA, S.; SATOH, J.; *et al.* Report of Committee on the classification e diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Research e Clinical Practice*, 55: 65 - 85, 2001.

LALAU, J. D., MOURLHON, C., BERGERET, A., *et al.* Consequences of metformin intoxication. *Diabetes Care*, 21 (11): 2036 - 2037, 1998.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. *Princípios de Bioquímica*. 2ª ed, São Paulo: Savier, 1995.

LEITE, S. A. O.; COSTA, P. A. B.; GUSI, C.; *et al.* Enfoque Multidisciplinar ao Paciente Diabético: Avaliação do Impacto "Staged Diabetes Management" em Um Sistema de Saúde Privado. *Arq. Brás. Endocrinol. Metabol.* 45 (5): 481 – 486, 2001.

LEONARDO, A.; GRISENDI, A. Liver Pathology e Diabetes Mellitus. Letters to the editor, 87 (3): 404 – 405, 1992.

LI, H.; LINDHOLM, E.; ALMGREN, P.; *et al.* Possible human leucocyte antigen-mediated genetic interaction between type 1 e type 2 diabetes. J. Clin. Endocrinol. Metab., 86: 574 – 582, 2001.

LIN, B. J.; WU, H. P.; HUANG, H. S.; *et al.* Efficacy and tolerability of acarbose in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet e sulfonylureas. Journal of Diabetes e its Complications, 17: 179 - 185, 2003.

LIPKIN, E. New strategies for the treatment of type 2 diabetes. Journal of the American Dietetic Association, 99 (3): 329 - 334, 1999.

LUNA, R. L.; OIGMAN, W.; RAMINEZ, J. A.; *et al.* Eficacia e tolerabilidade da associação bisoprolol/hidroclorotiazida na hipertensão arterial. Arq. Brás. Cardiologia, 71 (4): 601 – 608, 1998.

MALERBI, D.A., FRANCO, L.J. Multicenter study of prevalence of diabetes mellitus e impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. Diabetes Care, 15: 1509 - 1516, 1992.

MASHALY, L.; HAMMAD, A.; EL-EBRASHY, H.; *et al.* Diabetes e hepatocelular disease interrelation. J. Egypt. Med. Assoc. 61: 693 - 702, 1980.

McMILLAN, D.E. Increased levels of acute phase serum proteins in diabetes. Metabolism, 38 (11): 1042 - 1046, 1989.

McMILLAN, M. A. e GARLICK, P. J. Protein synthesis in liver and small intestine in protein deprivation e diabetes. *Am. J. Physiol.*, 241: E238 - EE245, 1998.

MELIKIAN, C.; WHITE, T. J.; VEERPLAS, A.; *et al.* Adherence to Oral Antidiabetic Therapy in a Managed Care Organization: A Comparison of Monotherapy, Combination Therapy, e Fixed-Dose Combination Therapy. *Clinical Therapeutics*, 24 (3): 460 - 467, 2002.

MELTZER, A. A.; EVERHART, J. E. Association between Diabetes and Elevated Serum Alanine Aminotransferase Activity among Mexican Americans. *Am. J. Epidemiol.*, 146 (7): 565 – 571, 1997.

MEYER, E. L., Hepatic function of liver in diabetes mellitus. *Arch Int. Med.*, 47: 182 - 195, 1931.

MONTGOMERY, M. T., REES, T. D.; MONCRIEF, J. W. The diagnosis and management of the diabetic patient: Implications for density. Austin, TX: Department of Health, 1992.

MOREIRA, R. O.; PAPELBAUM, M.; APPOLINARIO, J. C.; *et al.* Diabetes Mellitus e Depressão: Uma Revisão Sistemática. *Arq. Brás. Endocrinol. Metabol.* 47 (1): 19 – 29, 2003.

MUIR, A. The pathogenesis, prediction, and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocrinol. Metab. Clinin. North Am.*, 21: 199, 1992.

OLIVA, A.B.G.; HALPERN, A. Anormalidades hepáticas no diabetes mellitus. *Rev. Bras. Méd.* 49 (6): 315 – 326, 1992.

OLIVEIRA, M. ADEODATO, S. MODERNEI, R. O. Brasil desconhece a planta. *Globo Ciênc.*, 2 (13): 32 - 39, 1992.

OLIVEIRA, J. E. P.; MILECH, A.; FRANCO L. J. The prevalence of diabetes in Rio de Janeiro, Brazil. *Diabetes Care*, 19: 663 - 666, 1996.

PEREIRA, L. O.; FRANCISCHI, R. P.; LANCHETA JR., A. H. Obesidade: Hábitos Nutricionais, Sedentarismo e Resistência à Insulina. *Arq. Brás. Endocrinol. Metabol.* 47 (2):111 – 127, 2003

PEYROT M.; RUBIN M. M. Levels in risks of depression and anxiety symptomatology among diabetics adults. *Diabetes Care*, 20 (4): 585 – 590, 1997.

PICCIRILLO, L. J.; CUNHA, E. F.; GONÇALVES, M. F. R., *et al.* Microalbuminúria em Pacientes Diabéticos Tipo 1: Prevalência e Fatores Associados. *Arq. Brás. Endocrinol. Metabol.* 46 (6): 640 – 47, 2002.

PLAT, F.; SAINI, R. Management of Hypertension: The role of combination therapy. *American Journal of Hypertension*, 10: 262s – 271s, 1997.

POGÁTSA, G. What kind of cardiovascular alterations could be influenced positively by oral antidiabetic agents? *Diabetes Research e Clinical Practice*, 31: S27 - S31, 1996.

PRADO, F. C. Atualização Terapêutica: Manual Prático de Diagnóstico e Tratamento. 20ª Edição. São Paulo: Editora Artes Médicas Ltda, 375p, 2001.

RAO, G. M. M.; MORGHON, L. O. Correlation between serum alkaline phosphatase activity e blood glucose levels in libyan diabetes patients. *Enzyme*, 35: 57 - 59, 1986.

REBOLEDO, O. R. Aspectos bioquímicos de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, XX (3):365 - 393, 1986.

RELIMPIO, F.; LOSADA, F.; PUMAR, A.; *et al.* Relationships of C-peptide levels and the C-peptide/bloodsugar ratio with clinical/biochemical variables associated with insulin resistance in orally-treated, well-controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes Research e Clinical Practice*, 36: 173 - 180, 1997.

RIDDLE, M. Combining Sulfonylureas and Other Oral Agents. *The American Journal of Medicine*, 108 (6A): 15S - 22S, 2000.

ROBINS, S. L., KUMAR, V., COTRAN, R. S. *Phatologic basis of disease*. 5 ed. United States of America: Ed. Saunders, 1994.

ROSAK, C.; NITZSCHE, G.; KÖNING, P.; *et al.* The effect of the timing and the administration of acarbose on postpreial hyperglycaemia. *Diabetic Medicine*, 12: 979 - 984, 1995.

ROSENBAUM, P.; PERES, R. B.; ZANELLA, M. T.; *et al.* Improved glycemic control by acarbose therapy in hipertensive diabetic patients: effects on blood pressure and hormonal parameters. *Brazilian Journal of Medical e Biological Research*, 35: 877 - 884, 2002.

RUTTER, G. A. Diabetes: The importance of the liver. *Current Biology*, 10 (20): R736 - R738, 2000.

SECRETARIA DE POLÍTICAS PÚBLICAS /MS. Informes Técnicos Institucionais. Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus. *Rev. Saúde Pública*, 35(6): 585 - 588, 2001.

SERVICE, F. J.; RIZZA, R. A.; ZIMMERMAN, B. R.; *et al.* The classification of diabetes by clinical and C-peptide criteria. A prospective population-based study. *Diabetes Care*, 20: 198 – 201, 1997.

SILVERMAN, J. F.; O'BRIEN, K. F.; LONG, S.; *et al.* Liver Pathology in Morbidly Obese Patients with and without Diabetes. *The American Journal of Gastroenterology*, 85 (10): 1349 - 1355, 1990.

SILVESTRE, J. A. Hospitalizações SUS. Coordenadoria da Atenção à Saúde do Idoso. Ministério da Saúde, 1997.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretrizes de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 77 (III): 1 – 48, 2001.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Consenso Brasileiro sobre Diabetes: diagnóstico e classificação do Diabetes Mellitus e tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2, 2000.

SOUZA, L. J.; CHALITA, F. E. B.; REIS, A. F. F.; *et al.* Prevalência de Diabetes Mellitus e Fatores de Risco em Campos dos Goytacazes, RJ. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, 47(1): 69 – 74, 2003.

SPERLING, M. A. Aspects of the etiology, prediction, and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus in childhood. *Pediatr. Clin. North Am.*, 44 (2): 269 - 284, 1997.

SPICHLER, E. R. S.; SPICHLER D.; MARTINS, C. S. F. Diabetic lower extremities amputation. Rio de Janeiro: Diabetologia, 41(A 279): 90 - 96, 1998.

STONE, B. G.; VAN THIEL, D. H. Diabetes and the liver. Seminars in live disease, 5 (1): 8 - 28, 1985.

STRUFALDI, B.; NOGUEIRA, D. M. Enzimologia clínica. Brasil, Mc Will Editores Incorporados Ltda, 1983.

TAK, P. P.; KATE, F. J. W. Remission of active diabetic hepatitis after correction of hyperglycemia. Liver, 13: 183 - 187, 1993.

TAVARES, E. F.; VIEIRA-FILHO, J. P. B.; ERIOLO, A. Relação da Homocisteinemia com a Sensibilidade à Insulina e com Fatores de Risco Cardiovascular em Um Grupo Indígena Brasileiro. Arq. Bras. Endocrinol. Metab., 46(3): 260 – 268, 2002.

TEH, B. H.; PAN, W. H.; CHEN, C. J. The reallocation of body fat toward the abdomen persists to very old age, while body mass index declines after middle age in Chinese. Int. J. Obes., 20: 683 – 687, 1996.

THOMPSON, D.; MILFORD-WARD, A.; WHICHER, J. T. The value of acute phase protein measurements in clinical practice. Ann. Clin. Biochem. 29: 123 – 131, 1992.

TORQUATO, M. T. C. G.; MONTENEGRO, R. M.; VIANA, R. A. H. G., *et al.*. Estudo de Prevalência do diabetes melito e intolerância à glicose na população urbana de 30 a 69, no município de Ribeirão Preto. Arq. Bras. Endocrinol. Metab., 43(1): S190, 1999.

TRONCON, L. E. A.; LOPES, R. P.; SIMÃO, M. N.; *et al.* Frequência de sintomas digestivos em pacientes com diabetes mellitus. Rev. Ass. Med. Brasil., 42(2): 157 - 64, 2001.

UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. (UKPDS) Lancet, 352: 837 - 853, 1198.

UNGER, R. H. FOSTER, D. M. Diabetes mellitus. In: Textbook of Endocrinology. 8th ed., Philadelphia, WB Saunders; 1255 - 1333, 1992.

WEIR, G. C. A defective beta-cell glucose sensor as a cause of diabetes. N. Engl. J. Med., 328:729, 1993.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity – preventing and managing the global epidemic. Geneva: Report of a WHO Consultation on Obesity.1998.

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DE PACIENTES

INVESTIGAÇÃO DE ALTERAÇÕES HEPÁTICAS EM PACIENTES PORTADORES DE *DIABETES MELLITUS* TIPO II EM USO DE HIPOGLICEMIANTES ORAIS

HOSPITAL:

NOME DO PACIENTE: _____

ENDEREÇO:

TELEFONE: _____

ESCLARECIMENTO

Você está sendo convidado para participar de um estudo clínico que investigará as alterações hepáticas em pacientes portadores de *Diabetes Mellitus tipo II* em uso de hipoglicemiantes orais.

O diabetes mellitus é um importante problema de saúde pública uma vez que é freqüente e está associado a complicações que comprometem a produtividade, qualidade de vida e sobrevida dos indivíduos, além de envolver altos custos no seu tratamento e das suas complicações. A doença tem um significativo impacto médico no incremento do risco de certas enfermidades associadas, inclusive aquelas envolvendo o fígado.

Entretanto, apesar de todas estas informações, pouca importância tem sido dada em relação ao controle da função hepática em pacientes com esta patologia e que fazem uso de hipoglicemiantes orais. Desta forma, acreditamos que o acompanhamento de pacientes diabéticos, através de provas que avaliam a função hepática, tem grande importância no sentido de identificar possíveis alterações morfológicas ou distúrbios funcionais no fígado, causados por hipoglicemiantes orais, bem como auxiliar na tomada de decisões fundamentadas nos preceitos modernos da terapêutica.

PROCEDIMENTOS

Para fazer parte da pesquisa, após assinar o termo de consentimento você responderá a um questionário e será avaliado através de exame clínico, e de sangue.

PARTICIPAÇÃO E CONFIDENCIALIDADE

Sua participação no estudo e dados pessoais são confidenciais e terão acesso aos dados de seu questionário e prontuário apenas a equipe diretamente envolvida na pesquisa.

Caso decida participar do estudo proposto, você (ou seu responsável legal) deverá assinar e datar este documento no local indicado. Você estará livre para suspender seu consentimento e interromper sua participação no estudo a qualquer momento e por qualquer motivo.

CONSENTIMENTO

Eu, abaixo assinado, certifico que li e entendi as informações do estudo e desejo participar voluntariamente.

ASSINATURA DO PACIENTE

DATA: | _ | _ | _ | _ | _ | _ |

ANEXO 2

FICHA PARA ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES

INVESTIGAÇÃO DE ALTERAÇÕES HEPÁTICAS EM PACIENTES PORTADORES DE *DIABETES MELLITUS* TIPO II EM USO DE HIPOGLICEMIANTE ORAIS

1.Nome:

2.Endereço:

3.Fone: _____ 4.Data de nascimento: ____/____/____ 5.Idade: _____

6.Sexo: _____ 7.Peso: _____ 8.Altura: _____ 9.IMC: _____

10.Idade do início da doença: _____ 11.Tempo de diagnóstico da doença: _____

12.Tipo de diabetes: _____

13.Casos familiares: _____

14.Profissão: _____ 15.Estado civil: _____

16.Renda mensal: _____ 17.Escolaridade: _____

18.Possui alguma outra doença diagnosticada além da diabetes? Quais?

19.Quais os medicamentos que está fazendo uso no momento? _____

20.Pratica alguma atividade física?

a.() Sim b.() Não Qual? _____

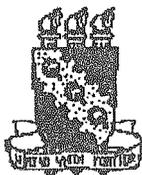
21.Quantas refeições você faz por dia?

a.() Uma b.() Uma a duas c.() Duas ou três d.() Mais de 3

22.Quais tipos de alimentos estão incluídos com mais freqüência na sua alimentação?

a.() Massas b.() Verduras e frutas c.() Leites e derivados d.() Carnes

ANEXO 3



Universidade Federal do Ceará
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N° 186/2001

Fortaleza, 10 de setembro de 2001

Protocolo n° 98/01

Pesquisador responsável: Profa. Nylane Maria Nunes de Alencar

Dept°./Serviço: Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas/UFC

Título do Projeto: “Investigação de alterações da função hepática no diabetes mellitus”

Levamos ao conhecimento de V.S^a. que o Comitê de Ética em Pesquisa e do Complexo Hospitalar 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 n°196 de 10 de outubro de 1996 e Resolução n° 251 de 07 de agosto de 1997, publicadas no Diário Oficial, em 16 de outubro de 1996 e 23 de setembro de 1997, respectivamente, aprovou o projeto supracitado na reunião do dia 06 de setembro de 2001.

Atenciosamente,

Mirian Parente Monteiro

Dra. Mirian Parente Monteiro
Coordenadora Adjunta do Comitê
de Ética em Pesquisa
COMEPE/HUWC/UFC