

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:
FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA

Fabiane Anschau

ANÁLISE DO PERFIL DE PACIENTES QUE UTILIZAM INSULINA HUMANA OU
ANÁLOGOS DE INSULINA PARA TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS* TIPO 1.

Porto Alegre

2024

Fabiane Anschau

ANÁLISE DO PERFIL DE PACIENTES QUE UTILIZAM INSULINA HUMANA OU
ANÁLOGOS DE INSULINA PARA TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS* TIPO 1.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Farmacologia e Terapêutica.

Orientador (a): Prof. Dr^a Patrícia Martins Bock

Porto Alegre

2024

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
1.1 Fisiopatologia do Diabetes Mellitus	6
1.2 Diagnóstico e monitoramento do controle glicêmico	6
1.3 Tratamento Farmacológico	8
2. OBJETIVOS	10
2.1 Geral	10
2.2 Específicos	10
3. MÉTODOS	10
3.1 Delineamento	11
3.2 População e Amostra	11
3.3 Desfechos	13
3.4 Procedimento	13
3.5 Análise estatística	15
3.6 Aspectos éticos	15
4. REFERÊNCIAS	16
5. Glucose control assessed by glycated hemoglobin and self-monitoring blood glucose in patients with diabetes receiving human insulin or insulin analogues for treatment of type 1 diabetes mellitus	20
6. Figura 1	32
7. Tabela 1	33
8. Tabela 2	34
9. Tabela 3	35
10. Tabela 4	36
11. PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	37

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figure 1: Flow diagram

Table 1: General characteristics of the study participants

Table 2: Clinical and laboratorial characteristics of participants

Table 3: Questionnaires of adherence and satisfaction on treatment.

Table 4: Multiple linear regression analysis for the interaction between PIR and HbA1c.

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

ADA: American Diabetes Association

AME: Administração de medicamentos

A1C: Hemoglobina glicada

CID: Código internacional de doenças

CGM: Continuous glucose monitoring

CHO: carboidrato

CV: Coeficiente de variação

DM1:Diabetes Mellitus tipo 1

DTSQs: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status

GAD: Descarboxilase do ácido glutâmico

GV: Glycemic variability

HbA1c: Hemoglobina glicada

IAA: Anticorpos contra insulina

IPM: Sistema para gestão pública

NPH: Neutral Protamine Hargedorn

RAA: Análogos de ação rápida

SBMG: Self monitoring of blood glucose

DP: Desvio Padrão

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido

TOTG: Teste de tolerância oral a glicose

1. INTRODUÇÃO

1.1 Fisiopatologia do Diabetes Mellitus

O diabetes *mellitus* do tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune que afeta células das ilhotas de Langerhans resultando em destruição progressiva das células β produtoras de insulina no pâncreas. Uma vez que as células são destruídas, ocorre a perda do controle da glicemia sanguínea e como consequência a dependência de utilização de insulina exógena. (1) Contudo, a autoimunidade não é o único fator envolvido na patogênese desta doença, que apresenta característica multifatorial, incluindo fatores genéticos e ambientais. (2).

Durante o desenvolvimento da DM1 podem ser observados 3 estágios: 1) o primeiro estágio é caracterizado por normoglicemia e ausência de sintomas, entretanto já é observada a presença de dois ou mais auto anticorpos; 2) no segundo estágio, fase considerada como pré- diabética, ainda não são observados sintomas clínicos, entretanto além da presença de auto anticorpos podem ser percebidas alterações laboratoriais. 3) no terceiro estágio, a doença está estabelecida, com sintomas clínicos presentes e alterações laboratoriais. Nos dois primeiros estágios o diagnóstico se torna mais difícil pela ausência de sintomas, mas essa dificuldade pode ser superada pela realização de exames de rotina ou testes de triagem. (3)

Vários auto antígenos de ilhotas são conhecidos e são alvos para destruição das células B, incluindo anticorpos contra insulina (IAA), descarboxilase do ácido glutâmico (GAD), proteína semelhante à tirosina fosfatase (ICA 512 e IA-2) e transportador de zinco 8 (ZnT8). (2, 3). A presença de auto anticorpos séricos para insulina e posterior infiltração nas ilhotas gera um quadro de insulite, evidenciando o primeiro sinal de tolerância imunológica, com indução de autoimunidade, e manifestação clínica da doença. (4). Estratégias para a prevenção do diabetes tipo 1 estão baseadas na preservação das células β e a prevenção do desenvolvimento da hiperglicemia, enquanto que as hipóteses de reversão da doença incluem a autoimunidade, regeneração de células beta e proteção da massa de células β . (2)

1.2 Diagnóstico e monitoramento do controle glicêmico

Os critérios para o diagnóstico devem seguir as recomendações da *American Diabetes Association (ADA)*, que requer dois resultados anormais na mesma amostra ou em duas amostras de testes separados. Pode ser avaliada a glicose plasmática por meio do teste de glicemia de jejum ($\geq 126\text{mg/dL}$) ou teste de tolerância oral à glicose (TOTG) ($\geq 200\text{mg/dL}$) ou Hemoglobina Glicada (HbA1C) ($\geq 6,5\%$), sendo estes testes igualmente apropriados. Em caso de pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia, também pode ser realizado o teste de glicose plasmática aleatória ($\geq 200\text{mg/dL}$). Ainda que nenhuma concordância entre os testes seja perfeita, pode ser comparada a glicemia de jejum com a HbA1c e em caso de discordância, faz-se necessário avaliar o resultado do TOTG, uma vez que este teste é mais preciso e apresenta menos potenciais interferentes se comparado ao teste HbA1c. (3)

As metas glicêmicas devem ser estabelecidas por planos individualizados, objetivando o alcance dos níveis glicêmicos adequados sem ocasionar episódios de hipoglicemia. Para tanto, é necessário levar em consideração a expectativa de vida, presença de comorbidades, complicações vasculares estabelecidas e preferências do paciente. Metas muito rigorosas podem dificultar a adesão ao tratamento além de não apresentar grandes benefícios a pacientes com expectativa de vida limitada. Por outro lado, o controle glicêmico intensivo pode reduzir significativamente as complicações, principalmente quando instituído no início da doença. Dessa forma, indivíduos saudáveis com baixo risco de hipoglicemia e expectativa de vida longa devem se beneficiar com esse regime. (5)

Estudos clássicos demonstram que quando as metas glicêmicas não são alcançadas, o diabetes aumenta o risco de complicações micro e macrovasculares, como retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença cardiovascular e doença arterial periférica, com risco de amputações não traumáticas de membros inferiores.(6, 7) Desta forma, acredita-se que as complicações diabéticas são relacionadas à hiperglicemia, tendo seu controle avaliado por HbA1c, considerado padrão ouro. Entretanto, fatores biológicos, doenças hemolíticas e variáveis analíticas podem levar a resultados falsos de HbA1c, o que sugere que novas métricas de controle glicêmico possam ser utilizadas.(8) Atualmente sugere-se que a ocorrência de complicações diabéticas pode estar associada às flutuações na glicemia, que podem ocorrer ao longo do dia, entre os dias e ao longo de anos. Evidências indicam que a alta variabilidade glicêmica está associada a um risco aumentado de complicações diabéticas, em especial, doenças cardíacas. (9). Várias métricas para quantificar a variabilidade glicêmica foram introduzidas, sendo as mais

utilizadas o desvio padrão (SD) e coeficiente de variação (CV). A variabilidade glicêmica pode ser analisada a longo prazo, com base em alterações de HbA1c, glicose plasmática de jejum ou glicemia pós-prandial, visita a visita, e a curto prazo, representado por variabilidade glicêmica dentro do dia e entre os dias. (10, 11)

A avaliação do controle glicêmico pode ser realizada pelo monitoramento de HbA1C, pelo auto monitoramento da glicemia (*self-monitoring of blood glucose* - SMBG), e pelo monitoramento contínuo da glicose (*continous glucose monitoring* - CGM). O valor de HbA1c deve ser avaliado semestralmente, para indivíduos que possuem controle estável, de acordo com as metas estabelecidas. Já nos casos em que o controle ainda não foi alcançado, ou com mudança recente de terapia, o monitoramento deve ser trimestral (5). Mesmo em pacientes com a mesma HbA1c ou glicose média, o controle glicêmico exato pode variar, com alguns pacientes apresentando excelente controle glicêmico (concentrações de glicose entre 70 e 180 mg/dL), enquanto em outros a concentração pode oscilar entre 50 a 250 mg/dL. Quanto mais tempo do dia o indivíduo com DM1 permanecer no intervalo de concentrações de glicose entre 70 e 180 mg/dL, mais adequado é o seu controle glicêmico. (12). Apesar do SMBG não conseguir capturar totalmente a flutuação glicêmica real como o CGM, medidores contínuos de glicose intersticial não são disponibilizados pelo sistema único de saúde do Brasil aos indivíduos com diabetes, desta forma o controle glicêmico com monitoramento de HbA1c associado à utilização do SMBG torna-se crucial para a prevenção de hipoglicemia, ajuste da medicação, terapia nutricional e atividade física, resultando em maior segurança e eficácia do tratamento. (13, 14)

1.3 Tratamento Farmacológico

O gerenciamento do DM1 consiste na terapia farmacológica, no monitoramento da glicemia e na educação do paciente. A terapia medicamentosa para pacientes com DM1 consiste no uso de insulina exógena a fim de manter a insulina basal e prandial em concentrações adequadas, evitando a hiperglicemia e a insulinopenia. (15). O alcance de valores ideais de glicemia é obtido pela aplicação de doses adequadas de insulina, o que depende do monitoramento da glicose sanguínea por SMBG ou CGM, conhecimento da quantidade de CHO da dieta, cálculo da proporção de CHO ingerido, da quantidade de insulina a ser administrada e da estimativa do impacto da atividade física. (16)

Insulinas exógenas vêm sendo usadas há décadas. As terapias inicialmente disponíveis, insulina de ação curta (regular) e ação intermediária (NPH-neutral protamine Hagedorn), levaram a redução de aproximadamente 50% das complicações microvasculares e a redução de A1C a 7% com controle intensivo, porém, foram associadas a uma maior taxa de hipoglicemia grave. O desenvolvimento dos análogos de insulina, representa um grande avanço nesse sentido, pois estão associados a menos hipoglicemia e ganho de peso, bem como menor HbA1C em comparação com insulinas humanas recombinantes. Os análogos de ação longa (insulina glargina, insulina detemir e insulina degludeca) apresentam concentração plasmática e perfil de atividade mais constante se comparado com a NPH, enquanto que os análogos de ação rápida (RAA)- (insulina lispro, insulina aspart e insulina glulisina) tem início e pico mais rápidos e duração de ação mais curta que a insulina regular. (15, 17)

Recentemente, insulinas com perfil de ação aprimorados foram desenvolvidas: insulina aspart de ação mais rápida e a insulina lispro-aabc, além da insulina humana inalada que tem um pico rápido e uma duração de ação encurtada em comparação com o RAA. Novos análogos basais de ação longa (U-300 glargina ou degludec) podem resultar em um risco menor de hipoglicemia em comparação com a insulina glargina U-100. (15) Estas novas formulações resultam em maior eficácia e segurança ao paciente, apresentam maior flexibilidade no manejo do diabetes e melhor adesão ao tratamento. (16) Entretanto, tais opções ainda não estão disponíveis no sistema único de saúde do Brasil.

As recomendações para administração de insulina devem ser individualizadas combinando esquemas multi doses de insulinas de ação curta antes das refeições com uma formulação de ação prolongada, geralmente à noite, suprimindo a produção hepática de glicose durante a noite e entre as refeições. Ao invés deste esquema, pode ser adotada a infusão contínua de insulina subcutânea, por meio de bombas de insulina. Em geral, pacientes com DM1 requerem 50% de sua insulina diária como basal e 50% como prandial, sendo esta, estimada com base no peso e variando de 0,4 a 1,0 unidades/Kg/dia. É importante salientar que as aplicações de insulina devem ser realizadas no tecido subcutâneo (abdômen, coxa, nádegas e parte superior do braço) com a adoção do sistema de rodízio, a fim de evitar a lipo- hipertrofia, além de manter o cuidado da pele para evitar infecções. (15).

Estudos de segurança e eficácia das terapias atualmente disponíveis demonstram a superioridade das insulinas basais de ação longa e ultra-longa (análogos de insulina) em comparação com a insulina de ação intermediária (NPH). Observa-se melhor controle

glicêmico, redução de eventos adversos e do número de episódios de hipoglicemias, inclusive, a redução de peso. Melhores resultados podem ser obtidos de acordo com a conduta posológica adotada. (18) Além disso, os análogos de ação rápida possuem perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos mais semelhantes aos da insulina endógena. Apresentam início de ação mais rápidos, uma incidência mais baixa de hipoglicemia e menor variabilidade intra paciente na absorção, o que os torna preferidos em pacientes com hiperglicemia sintomática ou aqueles com glicemia não controlada por insulina basal sozinha.(19)

Portanto, propomos um estudo que visa analisar o perfil glicêmico de indivíduos com DM1 em tratamento com insulina NPH e Regular, e indivíduos com DM1 que utilizam análogos de ação rápida e prolongada. Nossa hipótese é que o tratamento com análogos de insulina resulta em menor variação glicêmica, bem como na redução de episódios de hipoglicemias, o que poderia contribuir para um menor risco de complicações diabéticas de longo prazo.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Analisar o perfil dos indivíduos com DM1 que recebem insulina regular e NPH com indivíduos com DM1 que utilizam análogos de ação rápida e análogos de insulina de ação lenta.

2.2 Específicos

Avaliar a HbA1c, glicemia de jejum, frequência de hipoglicemia e/ou hiperglicemia, variabilidade glicêmica, satisfação e a aderência ao tratamento dos pacientes com DM1 que recebem insulina regular e NPH com indivíduos com DM1 que utilizam análogos de ação rápida e análogos de insulina de ação lenta.

3. MÉTODOS

3.1 Delineamento

Foi realizado um estudo transversal, em pacientes com DM1, em tratamento com insulinas análogas (ação rápida e ação lenta) ou insulina NPH e insulina regular no município de Cachoeirinha/RS. Os participantes foram divididos em dois grupos, de acordo com o tipo de insulina, sendo o grupo 1-insulina NPH e Regular e o grupo 2-Análogos de insulina (ação rápida e lenta). A coleta de dados foi realizada em prontuários físicos e eletrônicos da Secretaria Municipal de Saúde de Cachoeirinha/RS e prontuários eletrônicos da Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul. O estudo foi conduzido na Secretaria Municipal de Saúde de Cachoeirinha, no estado do Rio Grande do Sul, e registrado na plataforma Brasil, sendo iniciado apenas após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Os indivíduos participantes do estudo responderam a dois questionários, sendo um deles de satisfação com o tratamento e o outro de adesão ao tratamento. Os questionários foram enviados aos participantes por e-mail, após a formalização da sua participação na pesquisa e foram respondidos via Google Forms.

3.2 População e Amostra

A população elegível para o estudo compreende indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de DM1 estabelecido há mais de um ano, por meio de exame laboratorial (HbA1c, glicemia de jejum) ou prescrição médica para utilização de insulina exógena, que estejam em tratamento com análogos de insulina de ação rápida (incluindo insulinas lispro, aspart e glulisina), insulina regular e análogos de insulina de longa ação (incluindo insulinas glargina, detemir e degludeca) ou insulina NPH. Foram excluídos do estudo pacientes com idade inferior a 18 anos, diagnóstico de DM1 por tempo inferior a 1 ano, pacientes com outros tipos de DM, gestantes, pacientes em uso de quaisquer outras insulinas ou associações para o tratamento de DM1 que não as constantes no estudo.

As insulinas NPH e regular pertencem ao componente básico da assistência farmacêutica no Brasil, e são fornecidas aos pacientes com diagnóstico de diabetes. Para o fornecimento basta a apresentação da prescrição médica contendo a dose a ser administrada e os horários de aplicação. As tiras reagentes de medida da glicemia capilar são fornecidas juntamente com o glicosímetro, para pacientes portadores de DM1 e para

aqueles que utilizam múltiplas injeções diárias de insulina, sendo no mínimo, dois tipos de insulina. Para tanto, o paciente deve apresentar: laudo médico contendo o CID, receita médica comprovando o uso de insulinas, dose e frequência, além de apresentar indicação para o auto monitoramento. A recomendação é de que sejam realizadas 3 a 4 medidas ao dia e em horários de ocorrência de maior descontrole glicêmico, sendo que esta medida deve ser considerada juntamente com mudanças de estilo de vida. (20)

Para receber análogos de insulina de ação rápida, por meio de um processo administrativo, o paciente deve cumprir os seguintes critérios de inclusão: ter DM1, uso prévio de insulina NPH e insulina regular por pelo menos três meses, ter apresentado nos últimos seis meses, hipoglicemia grave (com necessidade de atendimento emergencial) ou hipoglicemia não graves repetidas (< 54 mg/dL com ou sem sintomas ou < 70 mg/dL) ou hipoglicemias noturnas repetidas (definidas como mais de um episódio por semana) ou mau controle persistente, comprovado pela análise laboratorial dos últimos doze meses de acordo com os critérios da HbA1c. Além disso, deve realizar a automonitorização da glicemia capilar, por no mínimo três vezes ao dia e acompanhamento regular (mínimo duas vezes ao ano) com médico e equipe multidisciplinar e sempre que possível com endocrinologista.. Para receber análogos de insulina de ação prolongada o paciente deve cumprir os seguintes critérios de inclusão: ter DM1, ter feito uso prévio da insulina NPH associada à insulina análoga de ação rápida, por pelo menos três meses e atender aos demais critérios para fornecimento de insulinas análogas. Além disso, deve ter apresentado nos últimos seis meses, hipoglicemia grave (com necessidade de atendimento emergencial) ou hipoglicemia não graves repetidas (< 54 mg/dL com ou sem sintomas ou < 70 mg/dL) ou hipoglicemias noturnas repetidas (definidas como mais de um episódio por semana) ou mau controle persistente, comprovado pela análise laboratorial dos últimos doze meses de acordo com os critérios da HbA1c. Além de realizar a automonitorização da glicemia capilar, por no mínimo três vezes ao dia e acompanhamento regular (mínimo duas vezes ao ano) com médico e equipe multidisciplinar e sempre que possível com endocrinologista. (20). Pacientes que não atendem a todos os critérios para receber análogos de insulina por meio de um processo administrativo recorrem ao Judiciário para receber o medicamento via um processo judicial.

Para a realização do cálculo de tamanho amostral utilizou-se como desfecho primário a hemoglobina glicada. Foi calculado o tamanho de amostra para detectar uma

diferença entre os grupos de 0,5% na concentração plasmática de HbA1c como relevante para o estudo. Para isso foi utilizado a ferramenta PSS Health versão on-line. (21) Considerando-se as variações obtidas no estudo de Hermansen e colaboradores, poder de 80%, nível de significância de 5%, chegou-se ao tamanho amostral de 94 indivíduos. Acrescentando 10% para possíveis perdas, o tamanho de amostra deverá ser 53 indivíduos para cada grupo, totalizando 106 indivíduos. (22)

4.2 Desfechos

O desfecho primário deste estudo é a hemoglobina glicada, sendo considerados desfechos secundários a frequência de hipoglicemia, hiperglicemia, a variabilidade glicêmica, a adesão e a satisfação com o tratamento.

4.3 Procedimento

Foram coletados dados de prontuários físicos e eletrônicos da Secretaria Municipal de Saúde de Cachoeirinha/RS no Sistema para gestão pública (IPM) e da Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul contidos no sistema Administração de medicamentos (AME).

Foram coletados dados sociodemográficos como idade, sexo, escolaridade e cidade de residência, bem como informações sobre tempo de diagnóstico e tratamento farmacológico completo utilizado pelo indivíduo.

Em relação ao controle glicêmico, foram coletados os resultados dos últimos exames laboratoriais disponíveis dos níveis séricos de HbA1c e glicemia de jejum.

A frequência de hipoglicemias e a variabilidade glicêmica foram avaliadas por meio do automonitoramento da glicose (SMBG). O glicosímetro Accu Check Guide, modelo atual fornecido no município de Cachoeirinha/RS, é fornecido ao usuário juntamente com as tiras reagentes, após a realização de cadastro. As retiradas das tiras reagentes ocorrem mensalmente, de acordo com o consumo, sendo aconselhável a realização de 3 a 4 medidas diárias. A cada retirada verifica-se o número de medidas realizadas ao longo do período, por meio do aplicativo Accu Check Connect, no qual os dados ficam armazenados e podem ser acessados a qualquer momento. É possível obter alguns dados estatísticos como: número de medidas realizadas, valor da glicemia obtido e horário de cada verificação, ocorrências de hipo e hiperglicemia bem como, a glicemia

média mensal e desvio padrão e percentual de medidas acima ou abaixo do intervalo ideal (70 – 160mg/dL).

Durante o período de trinta dias, foram avaliadas as medições diárias de glicose capilar registradas para cada paciente. Foi considerado hipoglicemia, medidas abaixo de 70 mg/dL e hiperglicemia, medidas acima de 180 mg/dL. O paciente foi avaliado no período imediatamente anterior à troca de insulina. (12) As concentrações sanguíneas de glicose foram classificadas como muito altas (> 250 mg/dL), altas (180 a 249 mg/dL), adequadas (70 a 179 mg/dL), baixas (54 a 69 mg/dL) e muito baixas (<54 mg/dL). (12) Foi avaliada a variabilidade glicêmica dia a dia. A variabilidade glicêmica foi avaliada por meio dos seguintes índices: coeficiente de variação da glicose (CV%) e desvio padrão da glicose (SD) (24, 25), avaliadas a partir das medições diárias de glicose capilar registradas para cada indivíduo.

A satisfação com o tratamento foi analisada por meio do Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status (DTSQs), na versão em português. O DTSQs objetiva analisar a satisfação com o tratamento atual, e é composto por 8 perguntas, as quais são pontuadas numa escala de zero (muito insatisfeito) a seis (muito satisfeito), avaliando dois fatores diferentes. O primeiro fator (questões 1, 4, 5, 6, 7 e 8) avalia a satisfação com o tratamento (adequação, flexibilidade, compreensão do diabetes, vontade de recomendar o tratamento atual para outras pessoas e manter esse tratamento). A satisfação do paciente é avaliada pela soma das pontuações destas perguntas, cujo somatório varia de 0 a 36, quanto mais alta, maior a satisfação. O segundo fator (questões 2 e 3) avalia a sobrecarga de hiper e hipoglicemia, sendo, zero (nunca) e seis (maior parte do tempo). (26, 27)

Também foi avaliada a adesão do paciente ao tratamento por meio do Self-Care Inventory-revised (SCI-R), na versão em português. Este questionário é composto por 13 perguntas relacionadas ao autocuidado e avalia o quão bem os indivíduos seguiram as recomendações durante o mês anterior (ou seja, 1 = “nunca” a 5 = “sempre”). O somatório varia de 1 a 65, escores mais altos indicam autogestão mais meticulosa. (28, 29). Os questionários foram respondidos via Google Forms.

4.4 Análise estatística

O software Statistical Package for Social Science Professional versão 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA) foi utilizado para as análises. As variáveis foram testadas para

a normalidade pelo teste de Shapiro-Wilks. Média e desvio-padrão foram utilizados para descrever as variáveis contínuas paramétricas, e mediana e intervalo interquartis para não paramétricas, enquanto frequências absolutas e relativas foram utilizadas para as variáveis categóricas. χ^2 de Pearson teste com análise de resíduos ajustados e teste t de Student foram usado para comparar grupos. Foram realizados procedimentos de bootstrapping (1000 reamostras; 95% IC BCa) para corrigir desvios da distribuição normal da amostra e também para fornecer um intervalo de confiança de 95% para as diferenças entre as médias. A magnitude da diferença entre os grupos foi avaliada através do tamanho do efeito, estimado pelo índice Cohen d A classificação do tamanho do efeito de Cohen também foi aplicada como não relevante (0 a 0,19), pequeno (0,20 a 0,49), médio (0,50 e 0,79) e grande (acima de 0,80). O teste de Spearman foi utilizado para analisar a correlação entre HbA1c e idade, sexo IMC, duração da doença, PIR, PAR, PBR, CV e número de testes por dia. A regressão linear múltipla foi realizada para determinar a relação entre HbA1c, PIR, PBR e CV, após ajuste para idade, sexo, duração da doença, número de testes por dia, escolaridade e uso de insulina regular e NPH ou análogas.

4.5 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi apresentado para os gestores das secretarias de saúde, a fim de solicitar o termo de anuência para coleta de dados. Em seguida, o projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFRGS para avaliação e após a aprovação do CEP foi realizada a coleta de dados. A pesquisa seguiu as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, conforme a Resolução 510/2016.

Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE - Apêndice A), no qual constam as particularidades do estudo e as garantias dos participantes.

O documento também traz o telefone e endereço do Comitê de Ética a que esta pesquisa foi submetida, o telefone e endereço da instituição de ensino a que a pesquisadora está vinculada, além de e-mail para contato, para o caso de qualquer eventualidade ou dúvidas. Os participantes foram convidados individualmente, por meio de contato telefônico, ocasião em que foram passadas as informações quanto ao estudo e, em caso de aceite, receberam o TCLE via Google Forms para concordância. O acesso ao TCLE no Google Forms se deu por e-mail fornecido pelo participante com interesse de participar do estudo. Finalizada a etapa de coleta de dados, os dados foram

pseudonimizados e armazenados em dispositivo local. Os registros virtuais foram apagados. Se o participante quiser retirar seu consentimento em participar do estudo, o mesmo poderá fazê-lo, a qualquer momento e sem prejuízo, por contato telefônico com a pesquisadora no telefone informado no próprio TCLE. Neste caso, os dados foram excluídos do estudo.

A participação neste estudo não representa risco de ordem física, embora possa haver um mínimo risco de constrangimento, em decorrência dos questionamentos, além da possibilidade de quebra do sigilo. Para minimizar este risco, os dados foram coletados e imediatamente pseudonimizados (codificados). Os benefícios indiretos da pesquisa, incluem o desenvolvimento científico para melhor conhecimento acerca da eficácia do tratamento com análogos de insulina e assim poder contribuir com as políticas públicas de saúde.

5 REFERÊNCIAS

1. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*. 2010;464(7293):1293-300.
2. Krishna CS, Srikanta S. Type 1 diabetes pathogenesis - Prevention??? *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(Suppl 1):S58-63.
3. Committee ADAPP. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S20-S42..
4. Roep BO, Thomaidou S, van Tienhoven R, Zaldumbide A. Type 1 diabetes mellitus as a disease of the β -cell (do not blame the immune system?). *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(3):150-61.
5. Committee ADAPP. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S111-S25.
6. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
7. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. *Diabetes Care*. 1987;10(1):1-19.
8. Lundholm MD, Emanuele MA, Ashraf A, Nadeem S. Applications and pitfalls of hemoglobin A1C and alternative methods of glycemic monitoring. *J Diabetes Complications* 2020;34(8):107585.
9. Ravi R, Balasubramaniam V, Kuppusamy G, Ponnusankar S. Current concepts and clinical importance of glycemic variability. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(2):627-36.
10. Zhou Z, Sun B, Huang S, Zhu C, Bian M. Glycemic variability: adverse clinical outcomes and how to improve it? *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):102.
11. Sun B, Luo Z, Zhou J. Comprehensive elaboration of glycemic variability in diabetic macrovascular and microvascular complications. *Cardiovasc Diabetol*.

2021;20(1):9.

12. Yoo JH, Kim JH. Time in Range from Continuous Glucose Monitoring: A Novel Metric for Glycemic Control. *Diabetes Metab J*. 2020;44(6):828-39.

13. Brasil MdS. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2020. Brasília-DF2020.

14. Brasil MdS. PORTARIA Nº 2.583, DE 10 DE OUTUBRO DE 2007. Define elenco de medicamentos e insumos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde, nos termos da Lei nº 11347, de 2006, aos usuários portadores de diabetes mellitus. Brasília-DF2007.

15. Committee ADAPP. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S158-S78.

16. Boscari F, Avogaro A. Current treatment options and challenges in patients with Type 1 diabetes: Pharmacological, technical advances and future perspectives. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(2):217-40.

17. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al. *Endotext*. 2000.

18. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, Bouck Z, Rodrigues M, Pham B, et al. Comparative Efficacy and Safety of Ultra-Long-Acting, Long-Acting, Intermediate-Acting, and Biosimilar Insulins for Type 1 Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2021.

19. Nicolucci A, Ceriello A, Di Bartolo P, Corcos A, Orsini Federici M. Rapid-Acting Insulin Analogues Versus Regular Human Insulin: A Meta-Analysis of Effects on Glycemic Control in Patients with Diabetes. *Diabetes Ther*. 2020;11(3):573-84.

20. Brasil MdS. PORTARIA CONJUNTA Nº 17, DE 12 DE NOVEMBRO DE 2019.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 12019.

21. Borges RB, Mancuso ACBC, Suzi Alves, Leotti VB, Hirakata VN, Azambuja GS, Castro SMdJ. Power and Sample Size for Health Researchers: uma ferramenta para cálculo de tamanho amostral e poder do teste voltado a pesquisadores da área da saúde. *Clinical & Biomedical Research*; 2020. p. 247-53.

22. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47(4):622-9.

23. Fadini GP, Feher M, Hansen TK, de Valk HW, Koefoed MM, Wolden M, et al. Switching to Degludec From Other Basal Insulins Is Associated With Reduced Hypoglycemia Rates: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(12):5977-90.

24. Monnier L, Colette C, Owens DR. The application of simple metrics in the assessment of glycaemic variability. *Diabetes Metab*. 2018;44(4):313-9.

25. Zinman B, Marso SP, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, et al. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). *Diabetologia*. 2018;61(1):48-57.

26. Bradley C. O Questionário de Satisfação do Tratamento do Diabetes: DTSQ. *Handbook of Psychology and Diabetes: A Guide to Psychological Measurement in Diabetes Research and Practice*, Harwood Academic Publishers 1994. p. 111-32.

27. Bradley C, Plowright R, Stewart J, Valentine J, Witthaus E. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire change version (DTSQc) evaluated in insulin glargine trials shows greater responsiveness to improvements than the original DTSQ. *Health Qual Life*

Outcomes. 2007;5:57.

28. Bottino LG, Madalosso MM, Garcia SP, Schaan BD, Teló GH. Diabetes-Specific Questionnaires Validated in Brazilian Portuguese: A Systematic Review. Arch Endocrinol Metab. 2020;64(2):111-20.

29. Teló GH, de Souza MS, Schaan BD. Cross-cultural adaptation and validation to Brazilian Portuguese of two measuring adherence instruments for patients with type 1 diabetes. Diabetol Metab Syndr. 2014;6:141

Artigo a ser enviado para a revista Archives of endrocrinology and metabolism.

Clinical and sociodemographic profile of patients using human insulin or insulin analogues for the treatment of type 1 diabetes

Fabiane Anschau^{1,4}, André Freitas Vargens², Adriana Letícia Lazario³, Laura Betat Pereira¹, Juliana Guardiola Ferreira⁴, Rosane Gomez¹, Patrícia Martins Bock^{1,5}

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Terapêutica (PPGFT).

² Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

³ Faculdades Integradas de Taquara (FACCAT).

⁴ Assistência Farmacêutica de Cachoeirinha/ RS

⁵ Universidade Federal do Rio Grande (FURG).

Abstract

Introduction: Intensive therapy with long-acting and rapid-acting insulin analogues is associated with a lower glycated hemoglobin (HbA1c) and a lower risk of hypoglycemia, compared to human insulins.

Aims: To analyze the profile of individuals with type 1 diabetes mellitus being treated with NPH and Regular insulin, rapid-acting insulin and long-acting analogues, assessing glycemic variability, HbA1C, episodes of hypo- and hyperglycemia, satisfaction and adherence to treatment in these individuals.

Methods: This cross-sectional study was carried out from July 2022 to July 2023 with individuals with T1DM. Glycemic control was assessed by HbA1c and fasting blood glucose results and glycemic variability by self-monitoring of blood glucose (SMBG). We selected a 28-day period for calculating the metrics, in the same month as the last available HbA1c. The metrics collected were the number of measurements per day, points within range (PIR), points above range (PAR) and points below range (PBR). Two questionnaires were administered to assess adherence and satisfaction with treatment.

Results: HbA1c was 1% higher in the NPH-Reg group than in the analogues group. The analog group had a higher GV (45.6%) than the NPH-Reg group (40%). A similar number of measurements in the target range (PIR), (70 to 179mg/dL) was found in both groups, around 43%. PBR was higher in the analogues (7 vs 3%), while the NPH-Reg group had higher PAR (50.5 vs 47.9%). Adherence (SCI-R) to treatment was higher in analog users than in NPH-Reg users (48.7±6.7 vs. 43.1±5.6). With regard to satisfaction (DTSQ) with treatment, insulin analog users were more satisfied and scored 34 vs 28 points for the NPH-Reg group.

Conclusion: Users of insulin analogues showed better glycemic control, greater adherence and satisfaction with treatment, while users of NPH and regular, showed lower glycemic variability and fewer episodes of hypoglycemia during the period analyzed. However, the groups showed different sociodemographic profiles, suggesting that differences cannot be attributed only to insulin types.

Keywords: Diabetes Mellitus, Type 1, Insulins, Blood glucose self-monitoring, Glycemic Control, Glycemic variability.

INTRODUCTION

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) results in progressive loss of the insulin-producing β cells and, as a consequence, a dependence on the use of exogenous insulin. (1) Intensive therapy with regular and neutral protamine Hagedorn (NPH) human insulins, is able to lowering glycated hemoglobin (HbA1c) to 7%, leading to approximately 50% reductions of microvascular complications, however, intensive treatment can be associated with severe hypoglycemia (2) (3). Otherwise, the long-acting insulin analogues (glargine, detemir and degludeca) and the rapid-acting insulin analogues (lispro, aspart and glulisine) are associated with less hypoglycemia and weight gain, as well as lower HbA1C than regular and NPH insulin (4).

Poor glycemic management increases the risk of cardiac, microvascular, and other complications (3, 5). Moreover, high glycemic variability is a possible marker and independent predictor of diabetic complications (6, 7). Glycemic control is usually assessed by the gold standard biochemical parameter HbA1c (8). However, HbA1c is a measure of mean blood glucose concentrations, and evaluating glucose control through self-monitoring of blood glucose (SMBG) or continuous glucose monitoring (CGM) can provide more detailed information of glycemic control, including hypoglycemic and hyperglycemic episodes, as well as glucose variability (9). Although the SMBG cannot fully capture the real glycemic fluctuation as the CGM, it provides a point-in-time glucose value and can be used to evaluate points spent below range, mean glucose, and glycemic variability (10, 11).

Glycemic control in T1DM can be associated with several factors, not only the insulin regimen. Regular physical activity, a healthy active lifestyle and a balanced diet contribute significantly to improve glycemic control (12). Higher socioeconomic levels also are related to better glycemic control, and low knowledge about diabetes mellitus

(DM) is related to a low level of empowerment, resulting in lower adherence to DM self-management and consequently poor glycemic control (13). In a cohort study, a higher level of education and high frequency of SBMG were associated with lower HbA1c levels (14). Other study reported a positive relationship between education level and glycemic control in adults with T1DM (15).

Therefore, we propose a study that aims to compare the glycemic control of individuals with T1DM on treatment with NPH and Regular insulin, and individuals with T1DM using rapid-acting insulin and long-acting analogues, and to analyze the glycemic variability, HbA1C, episodes of hypo- and hyperglycemia, satisfaction and treatment adherence of these individuals.

METHODS

This is a cross-sectional study, conducted in Southern Brazil and reported in compliance with the Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) Statement (16).

Study Design

This cross-sectional study was carried out from July 2022 to July 2023, with individuals diagnosed with T1DM and treated with rapid-acting (including lispro, aspart, and glulisine) and long-acting (including glargine, detemir, and degludec) insulin analogues, NPH insulin, and regular insulin. The participants were evaluated according to the type of insulin, one group being those who use NPH and regular insulin and another group being those using rapid-acting and long-acting insulin analogues.

Setting

Participant data were collected from physical and electronic medical records of the State Health Department of Rio Grande do Sul (RS) and from the City Health Department of Cachoeirinha/RS, in Southern Brazil. Data collection was performed from July 2022 to July 2023.

Participants

The eligible population comprised individuals aged 18 years or older, of both genders, with T1DM diagnoses established for more than 1 year, treated with regular insulin and NPH insulin, supplied by City Health Department of Cachoeirinha/RS via

medical prescription, or rapid-acting insulin analogues (including lispro, aspart and glulisine), and long-acting insulin analogues (including glargine, detemir and degludeca) supplied by the State Health Department of Rio Grande do Sul (SES-RS) via an administrative procedure. Patients with other types of DM, pregnant women, and patients taking any other drugs for the treatment of T1DM than those in the study were excluded.

To receive rapid-acting insulin analogues via an administrative procedure, the patient is required to have the following inclusion criteria: T1DM, previous use of NPH insulin and regular insulin for at least three months, persistent poor control (HbA1c > 6,5%) in the last twelve months or severe hypoglycemia (< 54 mg/dL), repeated non-severe hypoglycemia (< 70 mg/dL) or repeated nocturnal hypoglycemia (defined as more than one episode per week) in the last six months. In addition, self-monitoring of capillary blood glucose must be carried out at least three times a day and regular follow-up (at least twice a year) with a doctor and multidisciplinary team, and whenever possible with an endocrinologist. In addition to this requirements, to receive long-acting insulin analogues the patient is required to have previous use of NPH insulin combined with rapid-acting insulin analogs for at least three months.

Variables

The primary outcome was glycated hemoglobin. The secondary outcomes were fasting blood glucose, glucose variability evaluated through self-monitoring capillary glucose, frequency of hypoglycemia and hyperglycemia, sociodemographic characteristics (age, sex, weight and height, education, diabetes duration and city of residence, complete pharmacological treatment), adherence and treatment satisfaction of patients with type 1 diabetes mellitus.

Measurements

Clinical and sociodemographic characteristics, including age, city of residence, sex, weight, height, schooling level, and duration of diabetes, were obtained through phone call. Drugs for other diseases or comorbidities were registered.

To evaluate glycemic control, the results of the last available laboratory tests for serum HbA1c and fasting glucose were collected from the electronic medical records.

Glycemic variability and frequency of hypoglycemic and hyperglycemic events were evaluated through self-monitoring of blood glucose (SMBG) (Accu-Check[®], Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA). Data were uploaded from the cloud-based Accu-Check

Connect diabetes management system. The system includes the glucometer and the web portal for healthcare providers, and analyzes blood glucose data obtained with the glucometer, transferred via cable to the web portal. Blood glucose data can be automatically pre-analyzed and visualized for any chosen time range. We selected a 28-day period for metrics calculation, in the same month of the last available HbA1c. Metrics collected in our study were the number of measurements per day, points in range (PIR), points above range (PAR), and points below range (PBR) (10). We also collected mean glucose and standard deviation (SD) used to calculate coefficient of variation [(SD/mean glucose) *100], to express glucose variability. A ‘point’ was considered to be in range when it was between 70 and 180 mg/dL (3.9 - 10 mmol/L) (10, 17).

Treatment satisfaction was analyzed using the Portuguese version of the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire Status (DTSQs). The instrument is an 8-item inventory, measured on a seven-point Likert scale ranging from 0 (very dissatisfied) to 6 (very satisfied). This survey measures general satisfaction with treatment, assessing appropriateness, flexibility, understanding of diabetes, willingness to recommend current treatment to others and maintain this treatment. Scores for the DTSQs items 1, 4, 5, 6, 7 and 8 were used for the total DTSQs score, which ranged from 0 to 36, with higher scores indicating greater treatment satisfaction. The DTSQs items two and three evaluate glucose control (perceived hyperglycemia and perceived hypoglycemia). These items are ranked differently, i.e., 0 represents “never”, and 6 represents “most of the time” (18).

Patient adherence to treatment was assessed using Portuguese version of the Self-Care Inventory-revised (SCI-R). The instrument is an 13-item inventory related to self-care, measured on a seven-point Likert scale ranging from 1 (never) to 6 (very always). Scores for the SCI-R items were used for the total score, which ranged from 1 to 65, with higher scores indicating more meticulous self-management (19).

Sample size

For assessment of the difference between insulin analogues and human insulin users on HbA1c levels, we assumed an 80% power, a 5% significance level, and a minimum difference of 0.5% in the HbA1c levels between groups. We estimated a 10% dropout rate and considered the variations from the study by Hermansen et al (20). The total number calculated was 106, 53 of them receiving insulin analogues and 53 receiving human insulin (21).

Statistical Analysis

The Statistical Package for Social Science Professional software version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) were used for analyses. The normality of the data were tested by the Shapiro-Wilk test. Mean and standard deviation were used to describe the parametric continuous variables and the median and interquartile range for non-parametric variables, while absolute and relative frequencies were used for categorical variables.

Pearson's χ^2 test with analysis of adjusted residuals and Student's *t*-test were used to compare groups. Bootstrapping procedures were carried out (1000 re-samples; 95% CI BCa) to correct for deviations from the normal distribution of the sample and also to provide a 95% confidence interval for the differences between the means. The magnitude of the difference between groups was evaluated through effect size, estimated by index Cohen's *d* Cohen's. Effect size was classified as non-relevant (0 to 0.19), small (0.20 to 0.49), medium (0.50 and 0.79), and large (above 0,80) (22).

Spearman's test was used to analyze correlation between HbA1c and age, gender, BMI, disease duration, PIR, PAR, PBR, CV and number of tests per day. The multiple linear regression analysis was performed to determine the relationship between HbA1c, PIR, PBR, and CV, after adjustment for age, sex, disease duration, number of tests per day, education level and use of regular and NPH or analogues insulin.

Ethical Considerations

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Scientific Committee and Research Ethical Commission of Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Brazil) (Certificate of Presentation for Ethical Appreciation 57098222.6.0000.5347). Eligible patients were invited to participate in the study through telephone contact. Those who agreed to participate signed a written informed consent form.

RESULTS

From 517 individuals with diabetes mellitus assessed for eligibility, 55 individuals with T1DM, users of NPH and Regular insulin (NPH-Reg) and 53 users of analogues insulins were recruited for the study. Figure 1 shows the flow diagram for the selection of participants in each stage of the study.

Table 1 shows the general characteristics of the participants. The age ranged from 26 to 88 years old in NPH-Reg and from 18 to 85 years old in analogues. The participants were older in NPH-Reg (large Cohen's effect size, $d= 1.5$). The sample was composed mainly of women, 67% and 55% in groups NPH-Reg and analogues, respectively. Body mass index (BMI) was higher in the NPH-Reg group than in analogues (29.1 vs. 25.2) Kg/m^2 (medium Cohen's effect size, $d= 0.74$). The duration of diabetes was between 1 and 42 years in NPH-Reg and 1 and 50 years in analogues. Regarding the participant's education, the difference between the groups was in primary and higher education. The majority (60%) of participants in the NPH-Reg group had primary education, compared to only 13% in the analogues group. Otherwise, only 9% had higher education in the NPH-Reg group compared to 40% in the analogues group. The number of medications in use was 6.0 (3-8) for the NPH-Reg treatment group, with 10 individuals (18%) using only insulins, while for the analogue group the average was 3.0 (2-5), with 25 individuals (47%) using only insulins.

Table 2 shows clinical and laboratorial characteristics of participants. The HbA1c was 1 % higher in NPH-Reg than in analogues (medium Cohen's effect size, $d= 0.64$). There were no differences between fasting plasma glucose, capillary glucose, and SMBG measurements performed per day over 28 days. Regarding glycemic variability (GV), the analogues showed more GV (45.6%) compared to the NPH-Reg (40%) (small Cohen's effect size $d= 0.48$). The groups showed similar number of measurements in the target range (PIR), around 43%. The hypoglycemic episodes, represented by PBR, were higher in the analogues group (medium Cohen's effect size, $d= 0.38$), while the NPH-Reg group showed more hyperglycemic episodes, represented by PAR. Analyzing mean capillary glucose over 28 days, only 38.2% and 41.5% of subjects in the NPH-Reg and analogues groups, respectively, showed adequate capillary blood glucose.

Adherence to treatment was higher by users of analogues than NPH-Reg (large Cohen's effect size, $d = 0.90$). In the analogue group, 51% of the participants scored ≥ 48 , considered the cut-off point for adherence, while in the NPH-Reg group, only 16% reached this value. With regard to satisfaction (DTSQs) with the treatment, users of analogues considered themselves more satisfied and scored 34 points compared to 28 points for the NPH-Reg group. The perception of hypo- and hyperglycemic symptoms did not differ between the groups (Table 3).

The correlation analysis showed a correlation between HbA1c and age ($\rho 0.229$, $p 0.05$) and between HbA1c and SBMG ($\rho -0.253$, $p 0.05$). Thus, the higher the HbA1c,

the older the age and the lower the number of capillary glucose tests performed daily. Multiple regression (entered method) was carried out to check whether PIR, PBR, CV, age, gender, education, time since diagnosis, type of treatment (NPH and regular insulin or analogues) and the number of HGT measurements/day are able to predict HbA1c. The analysis resulted in a significant model ($p < 0.001$, R^2 adjusted = 0.342). PIR was a predictor of HbA1c (Table 4).

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study evaluating glucose control and glycemic variability through SMBG in analogues and NPH/Regular insulin users. This study showed that individuals with T1DM under insulin analogues present better glycemic control than those under NPH and Regular insulin, although HbA1c was still above the value recommended by the *American Diabetes Association* (8). Data obtained from self-monitoring showed higher GV, more hypoglycemic episodes and less hyperglycemia in the analogues group. The average number of measurements is below the recommended value. Adherence and user satisfaction were higher for insulin analogues users.

We found higher HbA1c in NPH-Reg than in analogues. These results are similar to those reported by a previous study, which showed lower HbA1c with the combination of analogues compared to human insulins. In this study, the HbA1c was 0.22% lower for analogues (20), while in our study it was 1% lower. Our most striking result cannot be attributed solely to the different insulins, but also to aspects that differed between the groups, including the level of education of the study participants. The majority of NPH-Reg users had only primary education (60%), unlike the analogues group, which showed 13% of participants with this level of education. For higher education, the opposite was observed, with the majority of analogues users (40%) presenting higher education. Otherwise, the group with the highest level of education shows better glycemic control.

The patients of the public health system in Brazil receive NPH and regular insulin under prescription. To receive insulin analogues, an administrative procedure is necessary. This administrative procedure is much more complicated, but probably easier for those with higher education. In accordance to our results, a cohort study published by Houle et al. in 2015 showed that individuals with a higher level of formal education are more likely to have better glycemic control (23). Furthermore, a diabetes education program can promote improvements in DM self-management, especially among individuals with a lower level of education (13), while younger individuals (18 to 39

years), with lower education (elementary school or illiterate vs high school or higher) (15), and low frequency of self-monitoring and higher diabetes duration were associated with higher HbA1C levels (24). Another possible explanation is that BMI was higher in the NPH-Reg group, and individuals who are overweight or obese are more likely to have $\text{HbA1c} \geq 8\%$ (25).

Glycemic variability was higher in the analogues, but in both groups there was above the cut-off value of 36%, considered as labile glucose control in subjects with T1DM (26). This measure reflects a higher risk of developing complications related to inefficient DM control (27). However, there is an important difference between our study and cited papers: the system usually used to determine glucose variability is CGM, while we used SMBG. In CGM devices, data is collected at 1–5 min intervals, thus, the use of this device has been associated with increased time in the target range, with less variability and resulting in better quality of life and fewer hospitalizations for acute events (9). Given that CGM devices are not made available by the Brazilian health system to individuals with diabetes, glycemic control with HbA1C monitoring associated with the use of SMBG becomes crucial for the prevention of hypoglycemia, adjustment of medication, nutritional therapy and physical activity, allowing health care providers to take fact based decisions. A previous work found that a PIR of 70% measured over 2 weeks corresponds to HbA1c 7.1%, and we found a PIR of 43% in both groups, but with higher values of HbA1c (10). It is important to highlight the fragility of the data obtained through the SBMG, since the absence of checks can result in an average capillary glucose that does not represent the individual's condition.

Unexpectedly, we found more hypoglycemic episodes in the analogue group. This finding may be related to the adoption of more stringent targets. A study carried out by Kilpatrick et. al., 2007, which analyzed data from the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) showed that intensive treatment offers a 3 times greater risk of hypoglycemic events in the T1DM. Mean glucose and glycemic variability were also predictive of hypoglycemic events (28). Recent research has listed several risk factors for hypoglycemia, including intensive care. Lifestyle issues, such as sudden and irregular exercise and inadequate SMBG, also pose a risk in this regard. In addition to reducing hypoglycemia, addressing all these issues is crucial for good metabolic control and preventing acute and chronic complications (29). Data obtained from medical records show that around half of participants being treated with analogues did not use other medications, and the number of medications per participant is bigger in the NPH/Regular

insulin users, suggesting they have no other comorbidities, despite more hypoglycemic episodes.

The adherence and satisfaction questionnaires showed that users of insulin analogues were more adherent and also more satisfied with the treatment. The SMBG data shows a higher percentage of hypoglycemia in the analogue group, but the self-reported perception of hypoglycemia symptoms did not differ between the groups. Recently, the same instrument was applied to patients being followed up in an endocrinology outpatient clinic. Foppa et., al. 2023 reports that the patients with the highest adherence were also those with satisfactory knowledge of the disease. However, in this study, the participants' knowledge did not influence glycemic control (30). Knowledge about the disease is no guarantee of a change in behavior, which is why assessing knowledge is essential for adopting health education measures. It is important to understand whether there is a clear understanding of the objectives or goals in order to manage the disease effectively (31).

The DTSQs was applied in the study carried out by Berlanda et. al. 2021, and the satisfaction of analog insulin users (32 points) was similar to that observed here (34 points) out of a maximum of 36. The median scores related to the perception of hyperglycemia symptoms (question 2 of the DTSQ) were the same as in this study 3 (2-3), with a small variation in the interquartile range (IQR). As for the perception of hypoglycemia symptoms (question 3 of the DTSQs), the scores were the same in the two studies (32).

Our study has some noteworthy limitations. The groups analyzed differed in many ways, probably due to the requirements do receive insulin analogues. The study design is cross-sectional, which makes it impossible to evaluate the effects of each type of insulin. The inclusion of individuals in this study was according to the diagnosis reported in the medical record, being subject to filling failures, then some participants with DM2 may be in the NPH-Reg group. Another limitation includes the possibility of sharing the device for self-monitoring capillary glucose, despite each participant having their own device. Furthermore, the level of physical activity and nutritional issues were not assessed. There is also the self-report bias to which the questionnaires answered by the participants are subject.

In conclusion, users of insulin analogues seems to have better glycemic control, greater adherence and satisfaction with treatment, while users of NPH and regular, showed lower glycemic variability and fewer episodes of hypoglycemia during the period

analyzed. However, the groups have very different profiles, and the results could be attributed to another factors.

REFERENCES

1. Committee ADAPP. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S20-S42.
2. Committee ADAPP. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S158-S78.
3. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
4. Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(7):385-99.
5. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. *Diabetes Care*. 1987;10(1):1-19.
6. Ravi R, Balasubramaniam V, Kuppusamy G, Ponnusankar S. Current concepts and clinical importance of glycemic variability. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(2):627-36.
7. Sun B, Luo Z, Zhou J. Comprehensive elaboration of glycemic variability in diabetic macrovascular and microvascular complications. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):9.
8. Committee ADAPP. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S111-S25.
9. Battelino T, Alexander CM, Amiel SA, Arreaza-Rubin G, Beck RW, Bergenstal RM, et al. Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(1):42-57.
10. Cutruzzolà A, Irace C, Parise M, Fiorentino R, Pio Tripodi PF, Ungaro S, et al. Time spent in target range assessed by self-monitoring blood glucose associates with glycated hemoglobin in insulin treated patients with diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30(10):1800-5.
11. Yoo JH, Kim JH. Time in Range from Continuous Glucose Monitoring: A Novel Metric for Glycemic Control. *Diabetes Metab J*. 2020;44(6):828-39.
12. Sales-Peres SH, Guedes MeF, Sá LM, Negrato CA, Lauris JR. Lifestyle of patients with diabetes mellitus type 1: a systematic review. *Cien Saude Colet*. 2016;21(4):1197-206.
13. Cheng LJ, Wang W, Lim ST, Wu VX. Factors associated with glycaemic control in patients with diabetes mellitus: A systematic literature review. *J Clin Nurs*. 2019;28(9-10):1433-50.
14. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB, et al. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care*. 2013;36(7):2009-14.
15. Cooper JG, Bakke Å, Dalen I, Carlsen S, Skeie S, Løvaas KF, et al. Factors associated with glycaemic control in adults with Type 1 diabetes: a registry-based analysis including 7601 individuals from 34 centres in Norway. *Diabet Med*. 2020;37(5):828-37.
16. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344-9.
17. Monnier L, Colette C, Owens DR. The application of simple metrics in the assessment of glycaemic variability. *Diabetes Metab*. 2018;44(4):313-9.

18. Bradley C, Plowright R, Stewart J, Valentine J, Witthaus E. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire change version (DTSQc) evaluated in insulin glargine trials shows greater responsiveness to improvements than the original DTSQ. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:57.
19. Teló GH, de Souza MS, Schaan BD. Cross-cultural adaptation and validation to Brazilian Portuguese of two measuring adherence instruments for patients with type 1 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:141.
20. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47(4):622-9.
21. Borges RB, Mancuso ACBC, Suzi Alves, Leotti VB, Hirakata VN, Azambuja GS, Castro SMDJ. Power and Sample Size for Health Researchers: uma ferramenta para cálculo de tamanho amostral e poder do teste voltado a pesquisadores da área da saúde. *Clinical & Biomedical Research*; 2020. p. 247-53.
22. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull*. 1992;112(1):155-9.
23. Houle J, Beaulieu MD, Chiasson JL, Lespérance F, Côté J, Strychar I, et al. Glycaemic control and self-management behaviours in Type 2 diabetes: results from a 1-year longitudinal cohort study. *Diabet Med*. 2015;32(9):1247-54.
24. Gomes MB, Tang F, Chen H, Cid-Ruzafa J, Fenici P, Khunti K, et al. Socioeconomic Factors Associated With Glycemic Measurement and Poor HbA1c Control in People With Type 2 Diabetes: The Global DISCOVER Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:831676.
25. Bae JP, Lage MJ, Mo D, Nelson DR, Hoogwerf BJ. Obesity and glycemic control in patients with diabetes mellitus: Analysis of physician electronic health records in the US from 2009-2011. *J Diabetes Complications*. 2016;30(2):212-20.
26. Monnier L, Colette C, Wojtuszczyzn A, Dejager S, Renard E, Molinari N, et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(7):832-8.
27. Psoma O, Makris M, Tselepis A, Tsimihodimos V. Short-term Glycemic Variability and Its Association With Macrovascular and Microvascular Complications in Patients With Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2022:19322968221146808.
28. Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin SL. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50(12):2553-61.
29. Muneer M. Hypoglycaemia. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1307:43-69.
30. Foppa L, Nemetz B, De Matos R, Schneiders J, Telo GH, Schaan BD. Knowledge about diabetes and its association with adherence to self-care and glycemic control in patients with type 1 diabetes in Southern Brazil. *Arch Endocrinol Metab*. 2023;67(6):e000648.
31. Bukhsh A, Khan TM, Sarfraz Nawaz M, Sajjad Ahmed H, Chan KG, Goh BH. Association of diabetes knowledge with glycemic control and self-care practices among Pakistani people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:1409-17.
32. Berlanda G, Telo GH, Krug BC, Scheffel RS, Pasinato B, Iorra F, et al. Hypoglycemia frequency and treatment satisfaction in patients receiving insulin analogues for treatment of type 1 diabetes mellitus. *Arch Endocrinol Metab*. 2021;65(2):164-71.

FIGURES

Figure 1: Flow diagram

**Assessed for eligibility
(n= 517)**

- Excluded (n= 380)**
- DM2 (n= 246)
 - Other types of DM (n= 4)
 - < 18 years (n= 21)
 - Other insulins (n=19)
 - Does not perform self-monitoring (n= 8)
 - Medical records of oral hypoglycemic agents (n= 48)
 - No contact (n=12)
 - Declined to participate (n= 2)
 - Incomplete data (n= 17)
 - Passed away (n=3)

Informed consent form (n= 137)

- Excluded (n= 29)**
- Report use of oral hypoglycemic agents (n= 11)
 - Incomplete data (n= 18)

NPH-Reg (n= 55)

Analogues (n= 53)

Table 1: General characteristics of the study participants

Characteristic	NPH and Regular Insulin (n=55)	IC 95%	Insulin Analogues (n=53)	IC 95%	p-value
Age (years)	56 (47-64)	(53-59)	36 (27-43)	(34.1-41)	0.001
Sex (women)	37 (67)	(54-78)	29 (55)	(41-67)	0.181
BMI (Kg/m ²)	29.1 (25.7-33.6)	(28.8-32.4)	25.2 (22.3-28.1)	(24.6 -27.5)	0.001
Diabetes Duration (years)	22 (10-27)	(17 -24)	17 (11-23)	(15-21)	0.166
School					
Illiterate/elementary School	33 (60)	(47- 72)	7 (13) *	(7 - 25)	<0.001
High school/technical	17 (31)	(20 - 44)	25 (47)	(34 - 60)	
Higher education	5 (9)	(4 - 20)	21 (40) *	(28 - 53)	
Dosage regimen					
NPH (U/Kg/day)	0.63 (0.47 – 0.90)	(0.63 – 0.81)	-	-	
Regular (U/Kg/day)	0.16 (0.10 – 0.31) #	(0.16 – 0.24)	-	-	
Fast action analogue (U/Kg/day)	-	-	0.27 (0.10 – 0.26) ##	(0.23 – 0.34)	
Long-acting analogue (U/Kg/day)	-	-	0.41 (0.33 – 0.50)	(0.40 – 0.49)	
Pharmacological treatment					
Insulins only (%)	10 (18)	(10 – 30)	25 (47)	(34 – 60)	<0.001
Medicines (number of drugs)	6.0 (3- 8)	(4.9 - 6.4)	3.0 (2 - 5)	(3.1 - 4.4)	< 0.001
Lipid-Lowering Agents	25 (45)	(33 -58)	6 (11)	(5 -22)	
Diuretics	21 (38)	(27 -51)	6 (11)	(5 -22)	
ACE Inhibitors	19 (35)	(23 – 48)	5 (9)	(4 – 20)	
Antiplatelet Agents	18 (33)	(22 – 46)	6 (11)	(5 -22)	
Beta-Blockers	13 (23)	(14 – 36)	6 (11)	(5 -22)	
Others	34 (62)	(49 – 73)	22 (42)	(29 – 55)	

Continuous variables are expressed as median [interquartile range (p25-p75)]; Categorical variables are expressed as absolute and relative frequencies. * significant difference between the NPH and Regular Insulin and insulin analogues. For the quantitative variables, the 95% CI corresponds to the 95% BCa Bootstrapping procedure. # 17% of participants did not use a fixed dose; ## 27% of participants did not use a fixed dose.

Table 2: Clinical and laboratorial characteristics of participants.

Characteristic	NPH and Regular insulin (n=55)	IC 95%	Insulin analogues (n=53)	IC 95%	p-value
HbA1c (%)	9.0 (7.9- 10.0)	(8.4 – 9.4)	8.0 (7.0 - 8.5)	(7.5 - 8.3)	0.001
Fasting plasma glucose (mg/dL)	160 (113-233)	(160 – 197.1)	171(126.5- 203.5)	(150.6 – 191.4)	0.565
Capillary blood glucose (mg/dL)	196 (168 - 246)	(193 – 224.8)	187(158.0- 212.5)	(178.2 - 204)	0.102
SMBG measurements/day (n)	2.6 (1.6-3.3)	(2.4 – 4.2)	2.9 (2.5 – 3.7)	(2.8 – 3.5)	0.929
CV (%)	40.0 (32.9 - 46)	(37.1 – 42.3)	45.6 (39 - 51.9)	(41.9 – 48.1)	0.019
PIR (%)	43.5 (26.7 - 61)	(37.6 - 50)	43.0 (32.5 – 51.5)	(39.6 – 48.1)	0.988
PBR (%)	3 (0-5)	(3.2 – 6.9)	7 (2 – 13.5)	(6.0 – 9.8)	0.050
PAR (%)	50.5 ± 24.7	(43.9 – 57.2)	47.9 ± 19.8	(42.5 – 53.5)	0.528
Classification of Capillary Glucose (n)					0.192
Very low (< 54 mg/dL)	-	-	-	-	
Low (54-69 mg/dL)	-	-	-	-	
Adequate (70-179 mg/dL)	21 (38.2)	(26.52 -51.39)	22 (41.5)	(29.26 - 54.91)	
High (180-249 mg/dL)	22 (40.0)	(28.12 - 53.19)	27 (50.9)	(37.88 - 63.88)	
Very high (> 250mg/dL)	12 (21.8)	(12.95 - 34.37)	4 (7.5)	(2.97 - 17.86)	

Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation or median [interquartile range (p25-p75)]; Categorical variables are expressed as absolute and relative frequencies. HbA1C=glycated hemoglobin; SMBG: self-monitoring of blood glucose; CV=coefficient of variation; PIR: Points in range (70 to 179 mg/dL); PBR: points below range (< 70mg/dL); PAR: points above range (> 180mg/dL). For the quantitative variables, the 95% CI corresponds to the 95% BCa Bootstrapping procedure.

Table 3: Scores in the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire Status (DTSQs) and Self-Care Inventory-revised (SCI-R).

Questionnaires	NPH and Regular insulin (n=31)	IC 95%	Insulin analogues (n=35)	IC 95%	p-value
Adherence to treatment (SCI-R)	43.1 ± 5.6	(41.1 - 45.1)	48.7 ± 6.7	(46.4 - 51.0)	0.001
Satisfaction with the treatment (DTSQs)	28 (22 - 24)	(24.7 - 30)	34 (31 - 35)	(29 - 33.1)	0.023
Question 2	3 (2 - 5)	(2.4 - 3.8)	3 (2 - 3)	(2.2 - 3)	0.411
Question 3	2 (1 - 3)	(1.5 - 2.5)	2 (1 - 3)	(1.9 - 3.0)	0.355

Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation or median [interquartile range (p25-p75)]; Satisfaction: The scale total is computed by adding the six items 1, 4, 5, 6, 7 and 8 to produce the Treatment Satisfaction scale total, which has a minimum of zero and a maximum of 36 on the DTSQs. Adherence: The total score is calculated by adding items 1 to 13. Higher scores indicate more meticulous self-management. Maximum score 65. Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation or median [interquartile range (p25-p75)]; Categorical variables are expressed as absolute and relative frequencies.

Question 2. Recently, how often have you felt that your blood sugar was unacceptably high?

Question 3. How often have you recently felt that your blood sugar was unacceptably low?

Table 4: Multiple linear regression analysis for the interaction between PIR and HbA1c.

Variables	B	P	Adjusted R ²	Partial Correlation
			0.342	
PIR	-0.037	<0.001	-	-0.499
PBR	-0.042	0.073	-	-0.180
CV	0.005	0.783	-	0.028
Age	0.008	0.519	-	0.065
Sex	0.100	0.710	-	0.038
Diabetes Duration	-0.09	0.545	-	-0.061
Treatment	-0.558	0.110	-	-0.161
HGT measurements/day	-0.054	0.184	-	-0.129
Education level	-0.262	0.224	-	-0.123

Multiple linear regression model was adjusted for age, sex, diabetes duration, treatment, number of capillary glucose measurements (HGT), education level.



PRÓ-REITORIA DE PESQUISA
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL -
PROPESQ UFRGS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: COMPARAÇÃO DO CONTROLE GLICÊMICO EM PACIENTES QUE UTILIZAM INSULINA REGULAR, INSULINA NPH E ANÁLOGOS DE INSULINA PARA TRATAMENTO DE DIABETES MELITUS DO TIPO 1

Pesquisador: Rosane Gomez

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 57098222.6.0000.5347

Instituição Proponente: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.009.348

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do documento Informações Básicas da Pesquisa n.º 2123612_E1, datado em 14/04/2023, e "Projeto Detalhado", arquivo Projeto_Fabiane_.pdf.

Desenho:

Será realizado um estudo de coorte ambispectiva, em pacientes com DM1, em tratamento com insulina análoga de ação rápida e ação lenta, insulina NPH ou insulina regular no município de Cachoeirinha/RS. Os participantes serão analisados durante o período de utilização de insulina regular e NPH, em até seis meses antes do início da utilização dos análogos de insulina, após o início da utilização de análogos, no período entre seis meses e um ano do início da utilização de análogos de insulina, e após um ano de tratamento com análogos de insulina. A coleta de dados será realizada em prontuários físicos e eletrônicos da Secretaria Municipal de Saúde de Cachoeirinha/RS e prontuários eletrônicos da Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul. O estudo será conduzido na Secretaria Municipal de Saúde de Cachoeirinha, no estado do Rio Grande do Sul.

Hipótese:

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 311 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro

Bairro: Farroupilha

CEP: 90.040-060

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3308-3787

E-mail: etica@propesq.ufrgs.br



PRÓ-REITORIA DE PESQUISA
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL -
PROPESQ UFRGS



Continuação do Parecer: 6.009.348

Nossa hipótese é que o tratamento com análogos de insulina resulta em melhor controle glicêmico, menor variação glicêmica, bem como, na redução de episódios de hipoglicemias, o que poderia contribuir para um menor risco de complicações diabéticas de longo prazo.

Metodologia:

Será realizado um estudo de coorte ambispectiva, em pacientes com DM1, em tratamento com insulina análoga de ação rápida e ação lenta, insulina NPH ou insulina regular no município de Cachoeirinha/RS.

Os participantes serão analisados durante o período de utilização de insulina regular e NPH, em até seis meses antes do início da utilização dos análogos de insulina, após o início da utilização de análogos, no período entre seis meses e um ano do início da utilização de análogos de insulina, e após um ano de tratamento com análogos de insulina.

A coleta de dados será realizada em prontuários físicos e eletrônicos da Secretaria Municipal de Saúde de Cachoeirinha/RS e prontuários eletrônicos da Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul. O estudo será conduzido na Secretaria Municipal de Saúde de Cachoeirinha/RS, sendo iniciado apenas após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Os indivíduos que participarem do estudo responderão a dois questionários, sendo um deles de satisfação com o tratamento e o outro de adesão ao tratamento, ambos no início e ao final do estudo.

A população elegível para o estudo compreenderá indivíduos com diagnóstico de DM1 estabelecido há mais de um ano, através de exame laboratorial (A1c, Glicemia de jejum) ou prescrição médica para utilização de insulina exógena, que estejam em tratamento com análogos de insulina de ação rápida (incluindo insulinas lispro, aspart e glulisina), insulina regular e análogos de insulina de longa ação (incluindo insulinas glargina, detemir e degludeca) ou insulina NPH.

Serão excluídos do estudo pacientes com idade inferior a 18 anos, diagnóstico de DM1 por tempo inferior a 1 ano, pacientes com outros tipos de DM, gestantes, pacientes que estejam em uso de quaisquer outras insulinas ou associações para o tratamento de DM1 que não as constantes no

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 311 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro

Bairro: Farroupilha

CEP: 90.040-060

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3308-3787

E-mail: etica@propesq.ufrgs.br



PRÓ-REITORIA DE PESQUISA
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL -
PROPESQ UFRGS



Continuação do Parecer: 6.009.348

estudo.

Serão coletados dados de prontuários físicos e eletrônicos da Secretaria Municipal de Saúde de Cachoeirinha/RS (Sistema IPM) e da Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul contidos no sistema AME. Serão coletados dados sociodemográficos como idade, sexo, escolaridade e cidade de residência, bem como informações sobre tempo de diagnóstico e tratamento farmacológico completo utilizado pelo indivíduo. Em relação ao controle glicêmico, serão coletados os resultados dos últimos exames laboratoriais disponíveis dos níveis séricos de HbA1c e glicemia de jejum. A frequência de hipoglicemias e a variabilidade glicêmica serão avaliadas por meio do auto monitoramento da glicose (SMBG). Durante o período de trinta dias, serão avaliadas as medições diárias de glicose capilar registradas para cada paciente. Será considerado hipoglicemia, medidas abaixo de 70 mg/dL e hiperglicemia, medidas acima de 180 mg/dL. O paciente será avaliado no período imediatamente anterior à troca de insulina. As concentrações sanguíneas de glicose serão classificadas como muito altas (> 250 mg/dL), altas (180 a 249 mg/dL), adequadas (70 a 179 mg/dL), baixas (54 a 69 mg/dL) e muito baixas (<54 mg/dL). Será avaliada a variabilidade glicêmica dia a dia. A variabilidade glicêmica será avaliada por meio dos seguintes índices: coeficiente de variação da glicose (CV%) e desvio padrão da glicose (DP), avaliadas a partir das medições diárias de glicose capilar registradas para cada indivíduo.

A satisfação com o tratamento será analisada por meio do Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQs), na versão em português. Composto por 8 perguntas as quais são pontuadas numa escala de zero (muito insatisfeito) a seis (muito satisfeito) e avalia dois fatores diferentes. O primeiro fator avalia a satisfação com o tratamento. O segundo fator avalia a sobrecarga de hiper e hipoglicemia, sendo, zero (nunca) e seis (maior parte do tempo). A satisfação do paciente é avaliada pela soma das pontuações das seis perguntas iniciais que variam de 0 a 36, quanto mais alta, maior a satisfação.

Também será avaliada a adesão do paciente ao tratamento por meio do Self-Care Inventory-revised (SCIR), na versão em português (Anexo III). Este questionário é composto por 13 perguntas relacionadas ao autocuidado e avalia o quão bem os indivíduos seguiram as recomendações durante o mês anterior (ou seja, 1 = "nunca" a 5 = "sempre"), escores mais altos indicam autogestão mais meticulosa. (27, 28).

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 311 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro

Bairro: Farroupilha

CEP: 90.040-060

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3308-3787

E-mail: etica@propesq.ufrgs.br



PRÓ-REITORIA DE PESQUISA
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL -
PROPESQ UFRGS



Continuação do Parecer: 6.009.348

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc)?

Sim

Detalhamento:

Serão coletados dados sociodemográficos como idade, sexo, escolaridade e cidade de residência, bem como informações sobre tempo de diagnóstico e tratamento farmacológico completo utilizado pelo indivíduo. Também serão coletados os resultados dos últimos exames laboratoriais disponíveis dos níveis séricos de HbA1c e glicemia de jejum. Além disso, a frequência de hipoglicemias e a variabilidade glicêmica serão avaliadas por meio do auto monitoramento da glicose (SMBG), armazenados no aplicativo Accu Check.

Amostra: 70 participantes.

Critério de Inclusão:

Serão incluídos no estudo, indivíduos com diagnóstico de DM1 estabelecido há mais de um ano, através de exame laboratorial ou prescrição médica para utilização de insulina exógena, que estejam em tratamento com análogos de insulina de ação rápida (incluindo insulinas lispro, aspart e glulisina), insulina regular e análogos de insulina de longa ação (incluindo insulinas glargina, detemir e degludeca) ou insulina NPH.

Critério de Exclusão:

Serão excluídos do estudo pacientes com idade inferior a 18 anos, diagnóstico de DM1 por tempo inferior a 1 ano, pacientes com outros tipos de DM, gestantes, pacientes que estejam em uso de quaisquer outras insulinas ou associações para o tratamento de DM1 que não as constantes no estudo.

A Escola de Saúde Pública da Secretária de Saúde do RS - ESP/SES/RS consta como coparticipante.

Orçamento:

O orçamento da pesquisa é R\$550,00 e financiamento próprio.

Cronograma:

Etapa de Coleta de dados prevista para ocorrer entre 01/07/2022 e 30/06/2023.

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 311 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro

Bairro: Farroupilha

CEP: 90.040-060

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3308-3787

E-mail: etica@propesq.ufrgs.br



Continuação do Parecer: 6.009.348

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Comparar o controle glicêmico dos pacientes com DM1 que recebem insulina regular e NPH e passam a utilizar análogos de ação rápida ou análogos de insulina de ação lenta.

Objetivo Secundário:

Avaliar a HbA1c, glicemia de jejum, frequência de hipoglicemia e/ou hiperglicemia, variabilidade glicêmica, satisfação e a aderência ao tratamento dos pacientes com DM1 que recebem insulina regular e NPH e passam a utilizar análogos de ação rápida ou análogos de insulina de ação lenta.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A sua participação neste estudo não representa risco de ordem física, embora possa haver um mínimo risco de constrangimento, em decorrência dos questionamentos, além da possibilidade de quebra do sigilo. Para minimizar este risco, os dados serão coletados e imediatamente pseudonimizados (codificados).

Benefícios:

Os benefícios indiretos da pesquisa, incluem o desenvolvimento científico para melhor conhecimento acerca da eficácia do tratamento com análogos de insulina e assim poder contribuir com as políticas públicas de saúde no que diz respeito a manutenção ou ampliação de acesso ao análogos para tratamento do Diabetes Mellitus, auxiliando no manejo clínico e melhora da assistência em saúde para o tratamento da população.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de 1a emenda ao projeto de pesquisa, com a seguinte justificativa:

"Justificativa da Emenda:

Foi anexada a Carta de anuência datada, conforme solicitado pelo Cep da SES. Em atendimento a solicitação da Sara, o documento precisa ter data e assinatura e cargo do profissional. Sendo assim, anexamos o documento para apreciação."

Foi anexado documento "Carta_de_anuencia_datada.pdf", em 14/04/2023, em substituição ao documento "Carta_de_anuencia_SMS.pdf", referente a Carta de Anuência da Secretaria de Saúde de Cachoeirinha/RS. A diferença entre os documentos refere-se a data apresentada abaixo da

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 311 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro

Bairro: Farroupilha

CEP: 90.040-060

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3308-3787

E-mail: etica@propesq.ufrgs.br



PRÓ-REITORIA DE PESQUISA
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL -
PROPESQ UFRGS



Continuação do Parecer: 6.009.348

assinatura, constando em 14/09/2021.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo 'Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações'.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos nos documentos da emenda.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS n.º 510, de 2016, na Resolução CNS n.º 466, de 2012, e na Norma Operacional n.º 001, de 2013, do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta para o projeto de pesquisa.

Reitera-se aos pesquisadores a necessidade de elaborar e apresentar os relatórios parciais e final da pesquisa, como preconiza a Resolução CNS/MS nº 466/2012, Capítulo XI, Item XI.2: "d.

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2123612_E1.pdf	14/04/2023 14:18:12		Aceito
Outros	Carta_de_anuencia_datada.pdf	14/04/2023 14:12:17	FABIANE ANSCHAU	Aceito
Outros	Declaracao_de_interesse_publico.pdf	25/05/2022 15:21:08	FABIANE ANSCHAU	Aceito
Outros	Anuencia_SES.pdf	25/05/2022 15:19:20	FABIANE ANSCHAU	Aceito
Outros	Carta_resposta_ao_cep_.pdf	25/05/2022 15:18:11	FABIANE ANSCHAU	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Fabiane_.pdf	25/05/2022 15:17:38	FABIANE ANSCHAU	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_.pdf	25/05/2022 15:17:16	FABIANE ANSCHAU	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_ass.pdf	29/04/2022	FABIANE ANSCHAU	Aceito

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 311 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro

Bairro: Farroupilha

CEP: 90.040-060

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3308-3787

E-mail: etica@propesq.ufrgs.br



PRÓ-REITORIA DE PESQUISA
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL -
PROPESQ UFRGS



Continuação do Parecer: 6.009.348

Folha de Rosto	Folha_de_rosto_ass.pdf	17:11:28	FABIANE ANSCHAU	Aceito
Outros	Parecer_Consubstanciado_PPGFT_FABIANE_.pdf	29/04/2022 17:00:39	FABIANE ANSCHAU	Aceito
Outros	TCUD.pdf	29/04/2022 16:58:47	FABIANE ANSCHAU	Aceito
Outros	Carta_resposta_.pdf	29/04/2022 16:58:10	FABIANE ANSCHAU	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 18 de Abril de 2023

Assinado por:
LUCIANA GRUPPELLI LOPONTE
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 311 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro

Bairro: Farroupilha

CEP: 90.040-060

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3308-3787

E-mail: etica@propesq.ufrgs.br