

Carolina Albergaria da Costa Martins Migalhas

Um Percurso pela Diabetes

Orientador: Professor Doutor Luis Monteiro Rodrigues

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2018

Carolina Albergaria da Costa Martins Migalhas

Um Percurso pela Diabetes

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias no dia 24 de Maio de 2018, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação n.º: 138/2018, de 5 de Abril de 2018, com a seguinte composição:

Presidente: Prof. Doutor Pedro Fonte
Arguente: Prof. Doutor João Guilherme Costa
Orientador: Prof. Doutor Luís Monteiro Rodrigues
Vogais: Prof^a Ana Mirco (especialista ULHT)
Prof^a Maria Dulce Santos

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde
Lisboa
2018

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Luis Monteiro Rodrigues, pela sua orientação, pela sua disponibilidade, pelo saber que transmitiu, pelas opiniões e por todas as palavras de incentivo.

À Farmácia Alegria, onde trabalho, por todo o apoio e tempo que me disponibilizaram para que realizasse este trabalho.

Sabendo que sozinha este mestrado não teria sido possível, um agradecimento aos meus pais, ao meu irmão, ao meu namorado e aos meus amigos pelo apoio incondicional, incentivo, amizade, paciência e total ajuda na superação de obstáculos que foram surgindo ao longo do curso.

Em especial à mãe e ao pai, pelas revisões incansáveis ao longo do trabalho e um enorme obrigado por acreditarem sempre em mim e naquilo que faço e por todos os ensinamentos da vida. Espero que esta etapa que agora termino possa retribuir e compensar todo o carinho, apoio e dedicação que constantemente me deram.

Aos pais, dedico todo este trabalho.

Resumo

A Diabetes Mellitus, é um síndrome complexo representando um grupo heterogéneo de doenças e é caracterizada por hiperglicémia persistente devida à falta de insulina ou à resistência a essa hormona quando existe resistência à acção da mesma.

Em 2016, a Organização Mundial de Saúde dedicou o dia mundial da Saúde à diabetes, porque a epidemia da diabetes está a aumentar rapidamente em muitos países, nomeadamente nos países com médios e baixos rendimentos. Uma grande percentagem dos casos de diabetes é evitável, com várias medidas de alteração do estilo de vida a mostrar serem eficazes na prevenção e no atraso do aparecimento da doença. A diabetes pode ser controlada aumentando o acesso ao diagnóstico, à educação e a tratamentos comportáveis do ponto de vista do custo.

Atualmente, a diabetes mellitus constitui a doença crónica que mais desafios tem colocado aos sistemas nacionais de saúde e representa um grave problema de saúde pública, quer no que respeita ao crescente aumento do número de indivíduos afetados por esta doença, incapacidade, morbilidade e mortalidade precoces, quer também nos custos associados ao controlo e tratamento das suas complicações.

A diabetes reduz a esperança de vida média para um valor que pode alcançar os 18 anos, aumenta entre duas a quatro vezes o risco de desenvolver doenças do foro cardiovascular e é a principal causa de insuficiência renal crónica, amputação dos membros inferiores e cegueira entre os adultos. Este texto pretende destacar as complicações associadas à diabetes, entre as quais se contam, a retinopatia diabética, a insuficiência renal, as doenças cardíacas, a nefropatia diabética e o pé diabético.

Abstract

Diabetes mellitus is a complex syndrome which represents a heterogeneous group of diseases. It is characterised by persistent hyperglycaemia which results from lack of insulin or insulin resistance.

In 2016 the WHO dedicated the world health day to diabetes, as it is a fast-growing epidemic in many countries, mainly in low to average income countries. A large percentage of the cases of diabetes are avoidable, several changes in lifestyle have shown to be effective in the prevention and delay of onset of type-2 diabetes. Diabetes can be controlled improving access to diagnostics, education and cost-effective treatments.

Nowadays, diabetes mellitus is the most challenging chronic disease to which national health systems are faced with, and represents a serious public health issue. This is due to the increasing number of patients, potential disability, morbidity and early mortality, associated treatment costs of the disease and its complications

Diabetes reduces life expectancy by up to 18 years, it increases 2 to 4 fold the risk of developing cardiovascular diseases and it is the main cause of chronic renal insufficiency, lower limb amputation and adult onset blindness. This text will highlight the complications associated with diabetes, such as: diabetic retinopathy, renal insufficiency, heart disease, diabetic nephropathy, and diabetic foot.

Abreviaturas

DM – Diabetes Mellitus
DMT1- Diabetes Mellitus Tipo 1
DMT2- Diabetes Mellitus Tipo 2
IDF – Federação Internacional de Diabetes
UE – União Europeia
IR – Insuficiência Renal
PTGO – Prova de Tolerância à Glicose Oral
RD – Retinopatia Diabética
DCCT – Diabetes Control and Complication Trial
HTA – Hipertensão Arterial
BHR – Barreira Hemato-Retiniana
IRC – Insuficiência Renal Crónica
ADA – Associação de Diabetes Americana
DGS – Direção Geral de Saúde
IRCT – Insuficiência Renal Crónica Terminal
DCV – Doenças Cardiovasculares
DC – Doença Coronária
AVC – Acidente Vascular Cerebral
DAP – Doença Arterial Periférica

Índice

Agradecimentos	3
Resumo	4
Abstract	5
Abreviaturas	6
Índice de Figuras	8
Índice de Tabelas	9
Introdução	10
I. Epidemiologia	11
II. Impactos	15
2.1. Custo Económico	15
2.2. Qualidade de Vida do Paciente	17
2.2.1. Impacto e Papel da Família	18
2.3. Morbilidade e Mortalidade	19
III. Fisiopatologia	21
3.1. Diabetes Mellitus tipo 1	24
3.2. Diabetes Mellitus tipo 2	24
IV. Diabetes e Microcirculação	29
4.1. Principais Expressões Clínicas	33
4.1.1. Retinopatia	33
4.1.2. Nefropatia	35
4.2. Impactos Macrovasculares	37
4.2.1. Doença Coronária e Enfarte do Miocárdio	38
4.2.2. Acidente Vascular Cerebral	40
4.2.3. Doença Vascular Periférica	40
V. Diagnóstico e Terapêutica	40
5.1. Terapêutica Não Farmacológica	44
5.1.1. Educação	44

5.1.2. Prevenção.....	45
5.2. Terapêutica Farmacológica.....	44
VII. Conclusão.....	47
VIII. Bibliografia.....	48

Índice de Figuras

Figura 1 – Prevalência da DM em Portugal, população 20-79A.....	12
Figura 2 – Prevalência da DM em Portugal – 2015, por sexo	12
Figura 3 – Prevalência da DM em Portugal – 2015 por escalão etário.....	13
Figura 4 – Prevalência da DM em Portugal – 2015 por sexo/idade	13
Figura 5 – Prevalência da DM em Portugal por escalão do IMC.....	14
Figura 6 – Estrutura da despesa de saúde em DM em Portugal - 2015...	16
Figura 7 – Homeostase da Glicose.....	21
Figura 8 – Mecanismo de estimulação das células beta do pâncreas para a produção de insulina	23
Figura 9 – Regulação da concentração de glicose na corrente sanguínea	23
Figura 10 – Mecanismos etiopatogénicos da Diabetes tipo 2	24
Figura 11 – Eventos fisiopatológicos que levam à hiperglicemia em pacientes com Diabetes tipo 2.....	25
Figura 12 – Efeito Incretina.....	27
Figura 13 – Aumento da produção dos AGEs e suas consequências patológicas	31
Figura 14 – Via do Sorbitol	31
Figura 15 – Aumento da actividade da via das hexosaminas por hiperglicemia	32
Figura 16 – Impacto Clínico da Diabetes Mellitus tipo 2.....	29
Figura 17 – Retinopatia diabética	34

Figura 18 – Formação de edema retiniano por quebra da barreira hematorretiniana e micro aneurismas por oclusão vascular	33
---	----

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Estimativas da Prevalência (%) de Diabetes Mellitus (DM) e alteração da tolerância à glicose (ATG) no grupo etário 20-79 anos em diferentes regiões do mundo em 2003 e em 2025	11
Tabela 2 – Custo da Diabetes em M€ em Portugal	15
Tabela 3 – Despesa de Insulinas e Antidiabéticos Orais no Custo Total dos Medicamentos de Ambulatório do SNS em Portugal Continental	15
Tabela 4 – Factores de risco para diabetes de acordo com a norma nº23 da DGS de 14-11-2007.....	19
Tabela 5 – Anos de vida perdidos por DM.....	20
Tabela 6 – Óbitos por Diabetes Mellitus em Portugal.....	20
Tabela 7 – Representatividade da população com diabetes na letalidade intra-hospitalar	20
Tabela 8 – Consequências vasculares da DM	29
Tabela 9 – Estádios clínicos da nefropatia diabética	35
Tabela 10 – Ideias a serem seguidas no âmbito da prevenção primária da Diabetes Mellitus	38
Tabela 11 – Propriedades dos agentes diabéticos disponíveis que podem orientar as escolhas terapêuticas em doentes com DM.....	44

Introdução

A diabetes como “Epidemia” foi identificada pela primeira vez na década de 70, no universo das populações de índios Pima e Nauruanos da Micronesia e, subsequentemente noutras populações insulares da Ásia e do Pacífico [1]. Estes estudos sugeriram já que a transição de um estilo de vida tradicional para o mundo ocidental, resulta em obesidade, falta de exercício físico, alterações marcadas da dieta e por último, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2) [1]. Desde então outros estudos surgiram e mostraram que a DM tipo 2 alcançou proporções epidémicas em vários países desenvolvidos, assim como nos aborígenes australianos e comunidades afro-americanas. Atualmente estamos perante um grave problema de saúde pública, dado que esta patologia é considerada uma das principais causas de morbilidade e mortalidade na sociedade contemporânea acarretando elevados custos económicos e sociais [1-3].

A diabetes é, por assim dizer, uma doença crónica prolongada que provoca incapacidade e uma grande quantidade de mortes precoces, atingindo, no mínimo, 10 milhões de cidadãos europeus. Nos EUA, esta patologia e as suas complicações são responsáveis por, aproximadamente, 14% dos gastos totais em saúde [2]. Os efeitos a longo prazo da DM incluem o desenvolvimento progressivo de complicações específicas de retinopatia diabética com potencial cegueira, nefropatia que pode conduzir a insuficiência renal e/ou neuropatia com risco de ulcerações nos pés, amputações, artropatia de Charcot e sinais de disfunção sexual. Para além destas, as pessoas que sofrem de diabetes, ficam mais expostas ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, vasculares periféricas e cerebrovasculares. [1-3].

I. Epidemiologia

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença em larga expansão em todo o mundo e em 1985 foram estimados 30 milhões de casos, enquanto projecções recentes mostram que em 2035 a incidência será na ordem dos 592 milhões de indivíduos [4,5]. Em 2014, estimou-se a existência de 387 milhões de pessoas portadoras de Diabetes. O número de pessoas está a aumentar cada vez mais em todos os países do mundo, principalmente nas idades compreendidas entre 40 e 59 anos, sendo que em 2013, houve mais de 79.000 casos de Diabetes Mellitus 1 (DM1) em crianças e jovens [5,6].

Embora a prevalência de ambos os tipos de diabetes (1 e 2) esteja a aumentar globalmente, a prevalência do tipo 2 da DM tem tido um aumento mais acelerado, provavelmente, devido à obesidade crescente, ao aumento do sedentarismo e ao envelhecimento da população [4]. Trata-se de um distúrbio heterogéneo e poligénico resultante da interacção entre genes de susceptibilidade e factores de estilo de vida e ambientais [4].

A prevalência mais elevada da DM verificou-se em 2003 na América do Norte prevendo-se que em 2025 cerca de 10% da população terá DM nessa região do globo, conforme ilustra o quadro que se segue:

Tabela 1- Estimativas da Prevalência (%) de Diabetes Mellitus (DM) e Alteração da Tolerância à Glicose (ATG) no grupo etário 20-79 anos em diferentes regiões do mundo em 2003 e em 2025. [6]

Regiões	2003		2025	
	DM	ATG	DM	ATG
África	2,4	7,3	2,8	7,3
Mediterrâneo Oriental e Médio Oriente	7,0	6,8	8,0	7,4
Europa	7,8	10,2	9,1	10,9
América do Norte	7,9	7,0	9,7	7,9
América do Sul e Central	5,6	7,3	7,2	8,1
Sudoeste asiático	5,6	13,2	7,5	13,5
Pacífico Oriental	3,1	5,7	4,3	6,9
Total	5,1	8,2	6,3	9,0

Portugal posiciona-se entre os países europeus que registam a taxa de prevalência de DM mais elevada [7]. Em 2014, em relação ao número de casos de diabetes, a situação do nosso país era a verificada nas figuras 1 a 5.

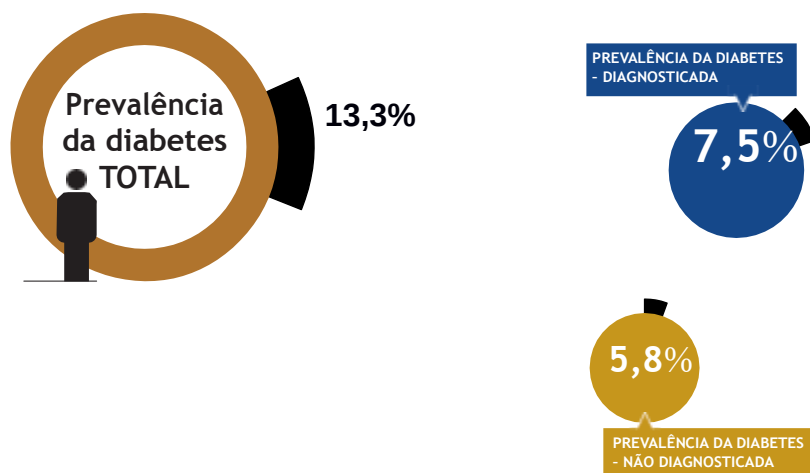


Figura 1 - Prevalência da Diabetes em Portugal – 2015, População 20-79 Anos (Ajustada à Distribuição da População Estimada)
Adaptado de [5].

As idades estão compreendidas entre os 20 e os 79 anos, verificando-se um aumento significativo da prevalência nos escalões etários dos 60 aos 79 anos.

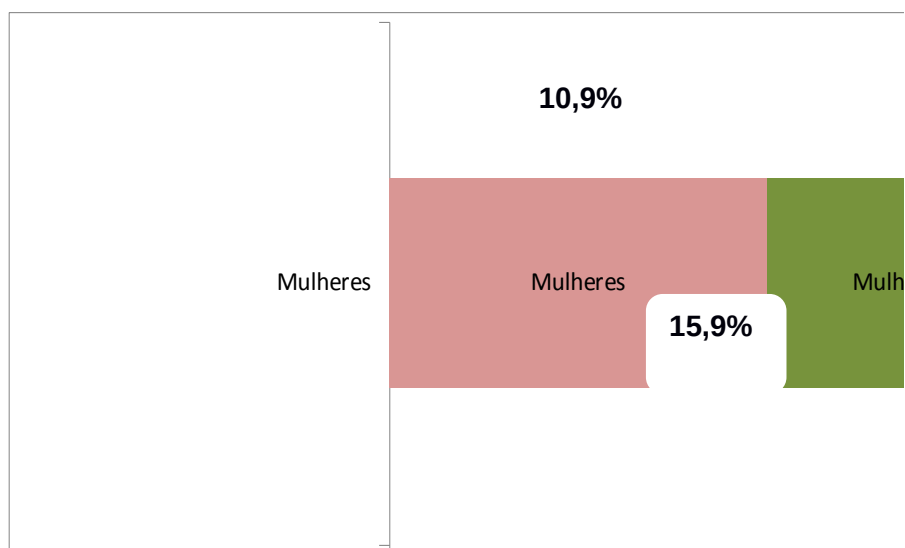


Figura 2 – Prevalência da diabetes em Portugal – 2015, por sexo (Ajustada à Distribuição da População Estimada)
Adaptado de [5].

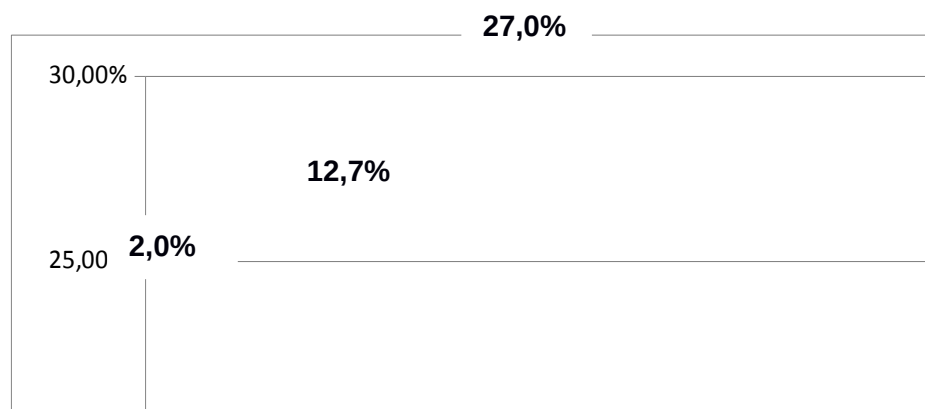


Figura 3 - Prevalência da Diabetes em Portugal – 2015 por Escalão Etário (Ajustada à Distribuição da População Estimada)

Adaptado de [5].

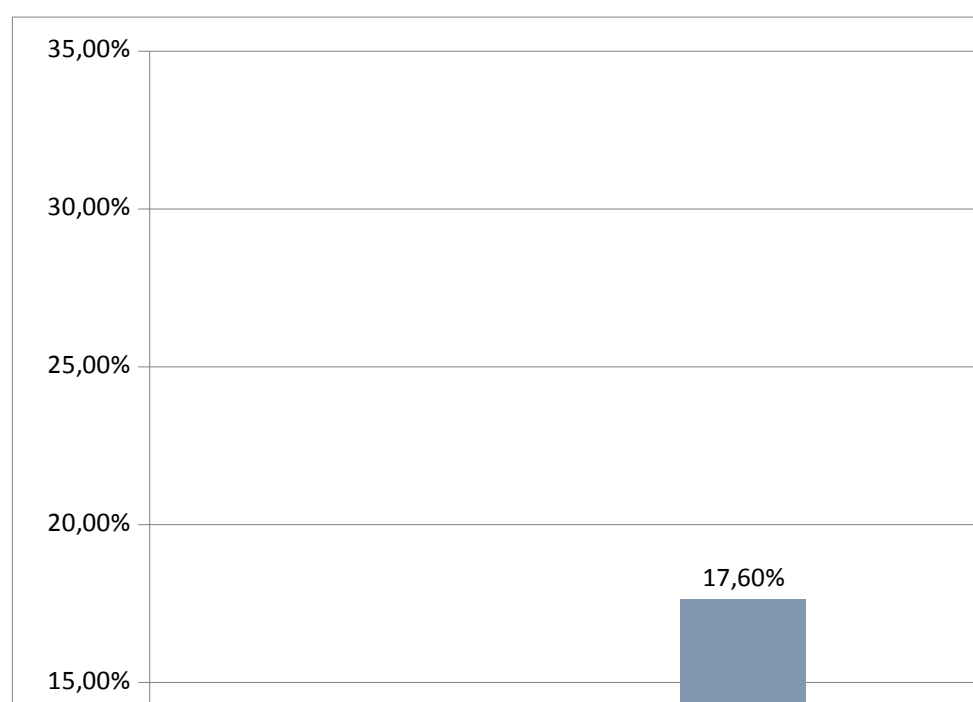


Figura 4 – Prevalência da Diabetes em Portugal – 2015
Por Sexo e por Escalão Etário (Ajustada à Distribuição da População Estimada)
Adaptado de [5].

Em 2035, estima-se que a prevalência da DM em Portugal na faixa etária dos 20 aos 79 anos ultrapasse os 15%, o que equivale a cerca de 1,2 milhões de pessoas com DM no nosso país [7].

Verifica-se ainda a existência de uma relação entre o Índice de Massa Corporal (IMC) e a DM, sendo que aproximadamente, 90% da população diabética apresente excesso de peso, $IMC > 25\%$, ou obesidade, como se pode verificar na figura 5.



Figura 5 – Prevalência da diabetes em Portugal por Escalão do IMC. Relatório Anual do Observatório Nacional de Diabetes, ano 2015, adaptado de [5].

Tem-se verificado um crescimento acentuado no número de novos casos diagnosticados anualmente em Portugal na última década. No ano de 2006 o número de novos casos por cada 100000 habitantes era de 377,4 e o número total de novos casos estimados nesse ano foi 38988. Quase 10 anos depois, em 2015 os valores já eram substancialmente superiores tendo-se verificado 591,5 novos casos por cada 100000 pessoas e ainda 61169 novos casos estimados.

II. Impactos

2.1. Custo Económico

Em 2013, estimou-se que 548 biliões de dólares, ou seja, 11% dos custos em saúde a nível mundial foram gastos em indivíduos portadores de DM [4]. Em 2015 o valor total gasto em medicamentos em ambulatório, no nosso país, ascendeu aos 276,4M€ como se pode verificar na tabela 2 que expressa o custo da diabetes em Portugal [5].

Assumindo uma prevalência de Diabetes diagnosticada de 7.3% da população com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos, os custos totais para tratar a DM em Portugal ascenderam aos 960 milhões de euros em 2012, o equivalente a 12% da despesa em saúde no País nesse mesmo ano [7].

Tabela 2 – Custos da Diabetes em Portugal (em Milhões de Euros). Adaptado de [5]. (*– Estimativa)

Portugal	2013	2014	2015
Medicamentos Ambulatório Total	228,5 M€*	245,2 M€*	276,4 M€
Medicamentos Ambulatório SNS	226,0 M€	242,5 M€	260,8 M€
Tiras-Teste de Glicemia	52,8 M€	50,9 M€	52,6 M€
Tiras-Teste de Glicemia – Encargo SNS	43,5 M€	43,1 M€	44,7 M€
Hospitalização – GDH's Total Diabetes	454,8 M€	479,7 M€	434,6 M€
Hospitalização – GDH's DP Diabetes	34,3 M€	35,2 M€	40,4 M€
Bombas Infusoras de Insulina e Consumíveis – SNS	1,2 M€	1,3 M€	1,4 M€

Os dados mais recentes da Federação Internacional de Diabetes (IDF), estimam que em Portugal o custo médio anual para tratar um doente diabético seja de €1653 [2]. Ainda segundo a IDF, Portugal é um dos países da União Europeia (UE) com maior prevalência de DM, no entanto, os dados mais recentes publicados pela Revista Portuguesa de Farmacoterapia num estudo intitulado de “A diabetes em Portugal: um contributo para uma melhor compreensão da realidade portuguesa”, que coloca em perspetiva os gastos com a doença em Portugal e a evolução na qualidade do tratamento da pessoa com diabetes, indicam que, no nosso país, o custo médio por doente diabético é muito inferior ao registado nos restantes países da UE como França, Reino Unido e Itália, países com uma prevalência da doença inferior à de Portugal. Esta conclusão é resultado

do facto do consumo de antidiabéticos orais ter aumentado significativamente, nos últimos anos em toda a UE excepto em Portugal. Este estudo, vem evidenciar que, com a melhoria significativa do seguimento dos doentes, cerca de 81% dos diabéticos seguidos nos cuidados primários de saúde têm registo de consulta, 80% têm registo de pedido de HbA1c e 58% tem registo de observação de pé.

Tabela 3 – Despesa de Insulinas e Antidiabéticos Orais no Custo Total dos Medicamentos de Ambulatório do SNS em Portugal Continental

Adaptado de: Estatísticas do Medicamento – INFARMED [5]

% Antidiabéticos Orais e Insulinas na Despesa Total em Medicamentos – Mercado de Ambulatório do SNS	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
	3,3%	3,7%	4,9%	6,4%	7,8%	9,6%	11,3%	12,2%	12,9%	13,8%

Se considerarmos que a despesa identificada de acordo com o estudo, “A estrutura da Despesa de Saúde em Diabetes”, corresponde entre os 50 e 60% do total da despesa, os custos do tratamento da DM em Portugal em 2014 representam um custo directo estimado entre os 1300 e os 1550 milhões de euros [5], como se pode verificar pela figura 6.

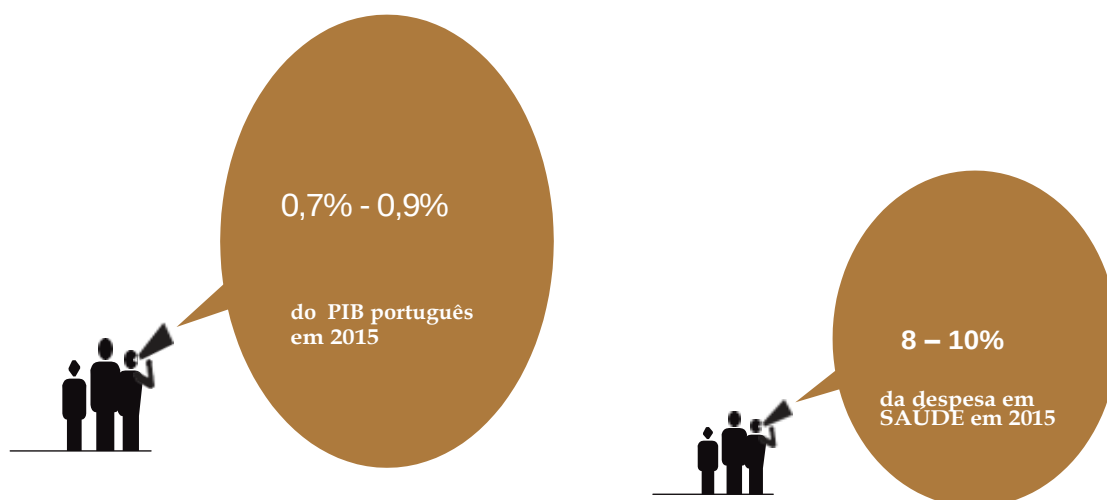


Figura 6 – Estrutura da Despesa de Saúde em DM em Portugal no ano de 2015.

Adaptado de [5].

2.2. Qualidade de Vida do Paciente

A Diabetes Mellitus, é uma das principais causas de morbilidade crónica e de perda de qualidade de vida dos pacientes que a descrevem como uma doença exigente e complexa [8].

O doente deve ajustar-se a um regime de tratamento exigente e adaptar-se ao início de eventuais complicações relacionadas com a doença [6]. Como acontece com outras doenças graves, o doente precisa de realizar muitas tarefas diárias relacionadas com o tratamento, caso queira alcançar um controlo glicémico adequado [1,6]. A dieta, o exercício físico, a glicémia, o tempo e a dosagem das medicações prescritas para a DM (insulina ou agentes hipoglicemiantes), o tratamento e prevenção da hipoglicemia, o autocuidado físico, a gestão dos dias de doença, consultas médicas e várias actividades médicas e educacionais têm que ser introduzidas no dia-a-dia dos doentes, e, na maioria das vezes, compatibilizadas com a actividade profissional, para além da gestão do aparecimento de crises súbitas relacionadas com a descompensação metabólica ou outras complicações [1,6,9,10]. Por vezes, os doentes ficam muito ansiosos e perturbados com o facto de terem de viver com a diabetes e com o impacto causado pelas suas complicações quer ao nível pessoal e familiar quer profissional [1,6,11]. Aproximadamente 1/3 dos pacientes refere “Preocupação relativa ao futuro e possibilidade de surgirem complicações da DM”, como sendo aspectos importantes e presentes nas suas vidas [6]. Outras questões consideradas significativas por parte de aproximadamente 15 a 20% dos doentes incluem [6]:

- Culpa e ansiedade por não estarem a cumprir o tratamento;
- Medo de viver com a doença;
- Estar constantemente preocupado com os alimentos e refeições;
- Depressão.

Os doentes com diabetes têm uma maior propensão para sofrerem de doenças psiquiátricas, comparativamente com a população em geral, sendo que o distúrbio mais frequente é a depressão major. Os distúrbios de ansiedade são mais frequentes nos diabéticos em comparação com a população em geral [6,11]. Um dos aspectos verbalizados pelos diabéticos de forma muito negativa tem a ver o seu desempenho sexual, sabendo-se que a disfunção erétil se desenvolve neles numa idade mais precoce do que na generalidade dos indivíduos [1,6,11].

2.2.1. Impacto e Papel da Família

A disponibilidade dos familiares mais chegados, amigos e outras pessoas com importância na vida do doente, é fundamental para uma melhor qualidade de vida destes doentes. Trata-se da rede de suporte e apoio social do diabético [6]. Normalmente, existe um consenso quanto à existência de vários tipos de apoio, tais como [6]:

- Apoio instrumental – ajuda prática
- Informação – disponibilidade de informação
- Emocional – ser bom ouvinte, mostrar compreensão, ajudar a falar de problemas ou a tomar decisões difíceis
- Aprovação – dar suporte verbal.

A percepção de um fraco apoio relacionado com a diabetes tem sido associada a vários factores, incluindo, a falta de conhecimentos por parte dos indivíduos da rede de suporte, a resistência às mudanças que poderiam melhorar o autocuidado por parte do doente, a presença de conflitos interpessoais graves e, ainda, a falta de pedido de ajuda específica por parte do doente. Existe uma relação estreita entre um apoio social eficaz do doente e o seu bom estado de saúde e longevidade [6].

O apoio social, é considerado normalmente uma influência positiva na saúde dos diabéticos, excepto, quando a família tem um padrão de procedimento em que monitoriza os comportamentos de autocuidados do seu familiar doente de uma forma intrusiva e tenta pressionar o doente a melhorar estes cuidados através de persuasão, críticas e ameaças; É um tipo de padrão comportamental familiar denominado como a “Polícia da Diabetes” [6].

A reacção de uma família perante a presença de uma doença dependerá de vários factores: o tipo de família, a cultura e a educação de cada membro. A família mobiliza então os seus mecanismos de adaptação até recuperar a homeostase ameaçada [12-15].

2.3. Morbilidade e Mortalidade

O “Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes” da Direcção Geral de Saúde considera como possuidoras de um elevado risco de desenvolvimento da DM as pessoas com:

- Excesso de peso, IMC>25 e obesidade, IMC>30
- Obesidade central ou visceral
- Idade > 45 anos para os europeus e > 35 anos para outras regiões do planeta
- Vida sedentária
- História familiar de DM em 1º grau
- Diabetes gestacional prévia
- História da doença cardiovascular prévia (DCV)
- Hipertensão arterial (HTA)
- Dislipidémia
- Alcoolismo
- Intolerância à glicose em jejum
- Consumo de fármacos que predisponham à diabetes. (diuréticos tiazídicos, beta bloqueadores, corticosteroides) [1,2,16].

Os factores de risco para a diabetes, segundo a Norma nº 23 da DGS de 14-11-07, podem ser modificáveis ou não modificáveis, a saber:

Tabela 4 – Fatores de risco para a diabetes, de acordo com a norma n.º 23 da DGS, de 14-11-2007.

Modificáveis	Não Modificáveis
Obesidade	Idade
Sedentarismo	Etnia
Tabagismo	História genética
Consumo de álcool	História familiar de DMII
Dieta rica em gorduras	Diabetes gestacional prévia
	História de HTA
	História de DCV

A diabetes é a maior causa de morbilidade crónica, cegueira, insuficiência renal (IR), e de amputações não traumáticas em Portugal, tal como no resto do mundo [5,17]. Estes doentes têm também um risco elevado de doença cardíaca coronária, acidente vascular cerebral (AVC) e doença vascular periférica (DVP). [5]

A DM é também uma causa major de mortalidade. Em 2014, a DM provocou 4,9 milhões de mortes, sendo que morreu uma pessoa com DM a cada 7 segundos. Nos últimos 5 anos tem-se verificado uma diminuição significativa do

número de anos potenciais de vida perdida por DM em Portugal (-15%). Não obstante em 2013, a DM representou cerca de 8 anos de vida perdida por cada óbito por diabetes na população com idade abaixo dos 70 anos [3,5].

Tabela 5 – Anos de vida perdidos por DM. Fonte: INE – Portugal

	2000	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Nº de anos potenciais de vida perdidos (APVP) por diabetes	5583	6808	4590	5545	5830	5703	5455	5295	4880	4683	4600
Anos potenciais de vida perdidos por diabetes por óbito	8.1	8.3	7.7	7.8	8.8	8.7	8.4	8.3	7.9	7.9	8,5
Idade média ao óbito dos óbitos ocorridos por diabetes	76.2	77.5	78.2	78.2	78.6	79.1	79.3	79.4	80.1	80.2	80,5

A diabetes assume um papel significativo nas causas de morte, tendo estado na origem de 4,0% das mortes em 2015 [5].

Tabela 6 – Óbitos por Diabetes Mellitus em Portugal. Fonte: INE; Óbitos por Causas de Morte – Portugal.

	2000	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Nº de Óbitos por DM	3138	3732	4935	4278	4614	4748	4545	4875	4548	4275	4406
% de DM no Total de Óbitos	3,0%	3,6%	4,2%	4,1%	4,4%	4,5%	4,4%	4,5%	4,3%	4,1%	4,0

A letalidade intra-hospitalar no Sistema Nacional de Saúde (SNS), representa 49.334 óbitos, ou seja, 47.6% do universo de óbitos ocorridos em Portugal continental, a que corresponde 103.614 óbitos em 2015 [5]. A população com diabetes representou em 2015, 25,9% da letalidade intrahospitalar no SNS (12.799 indivíduos), ou seja, cerca de ¼ das pessoas que morrem nos hospitais tem diabetes [5].

Tabela 7 – Representatividade da população com diabetes na letalidade intra-hospitalar

Adaptado de: GDH – ACSS/DGS; Estatísticas da Morbilidade Hospitalar; Tratamento do Observatório Nacional da Diabetes.

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Percentagem da Letalidade Intra-Hospitalar do SNS	20,8%	21,9%	22,6%	23,5%	24,9%	24,8%	25,9%

III. Fisiopatologia

A Diabetes Mellitus, pertence a um grupo de doenças metabólicas que partilham o fenótipo da hiperglicemia. A DM é classificada com base no processo patogénico que conduz à hiperglicemia. Segundo as normas da Direcção Geral de Saúde, (DGS 002/2001), a classificação da DM define 4 tipos clínicos etiológicamente distintos:

- Diabetes tipo 1
- Diabetes tipo 2
- Diabetes gestacional
- Certos tipos específicos da Diabetes Mellitus

A homeostase da glicose, resulta de um equilíbrio entre a produção hepática de glicose, do seu armazenamento periférico e, posteriormente, da sua utilização. Os órgãos que regulam o metabolismo da glicose e dos lípidos, interagem através de mecanismos de neurotransmissão com a gordura e os músculos, produzindo adipocinas, miocinas e metabolitos que influenciam a função hepática [2,4,18-21].

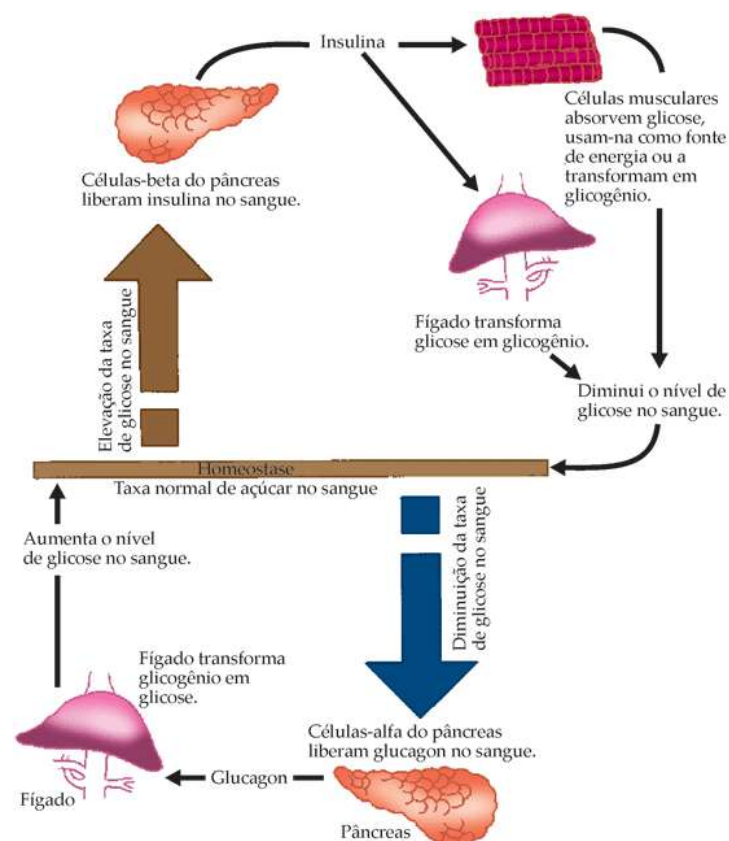


Figura 7 – Homeostase da Glicose. Adaptado de [22].

A porção endócrina do pâncreas está organizada em ilhotas, ilhotas de Langerhans, que contêm quatro tipos de células e onde cada uma sintetiza uma

hormona diferente. As células beta são as células maioritárias nas ilhotas que produzem insulina, enquanto as células alfa produzem glucagon. Há ainda as células delta que produzem somatostatina e as células F que libertam polipéptido pancreático.

A insulina produzida nas células beta do pâncreas, é a hormona chave na regulação da glicose e, em geral, a normoglicemia é mantida pela interacção equilibrada entre a secreção de insulina e a eficácia das acções da mesma. Níveis de glicémia superiores a 70 mg/dL estimulam a produção de insulina. Embora os níveis de glicémia sejam o principal regulador de produção de insulina, esta também é influenciada por vários neurotransmissores, aminoácidos e hormonas, nomeadamente incretinas. As incretinas, são hormonas sintetizadas pelo pâncreas e pelo intestino que regulam o metabolismo da glicose, estimulando a produção de insulina pelas células beta em resposta à ingestão de alimentos. As hormonas incretinas, são a insulina, a amilina, o glucagon, o GLP-1 (Glucagon like peptide 1) e o GIP (Glucose-dependent insulintropic polypeptide ou polipéptido inibitório gástrico). As duas principais incretinas activas no processo são o GLP-1, sintetizado pelas células L do íleo e do cólon e o GIP, libertado pelas células K presentes no duodeno e no jejuno logo após a alimentação amplificando a estimulação da secreção de insulina e suprimindo a secreção de glucagon, segregado nas células alfa do pâncreas, considerada uma hormona que estimula a produção hepática de glicose, como se pode ver na figura 8 [2,4,6,18].

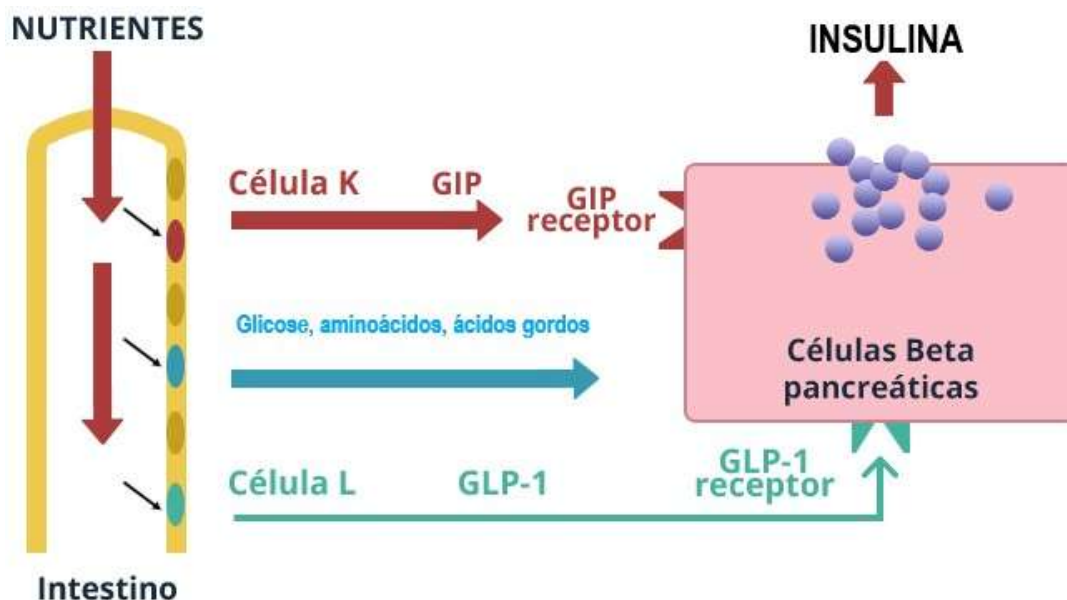


Figura 8 – Mecanismo de estimulação das células beta do pâncreas para a produção de insulina.

Além das incretinas, outras hormonas como a somatostatina, sintetizada nas células delta das ilhotas de Langerhans, regulam a produção de insulina

através de um mecanismo parácrino que inibe a secreção de insulina e glucagon [2,4,6,18,19].

Em jejum, baixos níveis de insulina aumentam a produção de glicose por promoção da gluconeogenese e glucogenólise hepáticas e reduzem a captação da glicose nos músculos e no tecido gordo promovendo assim a mobilização de precursores armazenados, tais como aminoácidos e ácidos gordos livres (lipólise) [4,18,20].

Após as refeições, o aumento da glicose circulante provoca um aumento da secreção de insulina e uma baixa de produção de glucagon invertendo o processo, uma vez que a insulina é uma hormona anabólica ou seja, promove o armazenamento de hidratos de carbono e gordura, bem como a síntese de proteínas. A maior parte da glicémia pós prandial é utilizada pelo músculo-esquelético e cérebro [2,6,18,20].

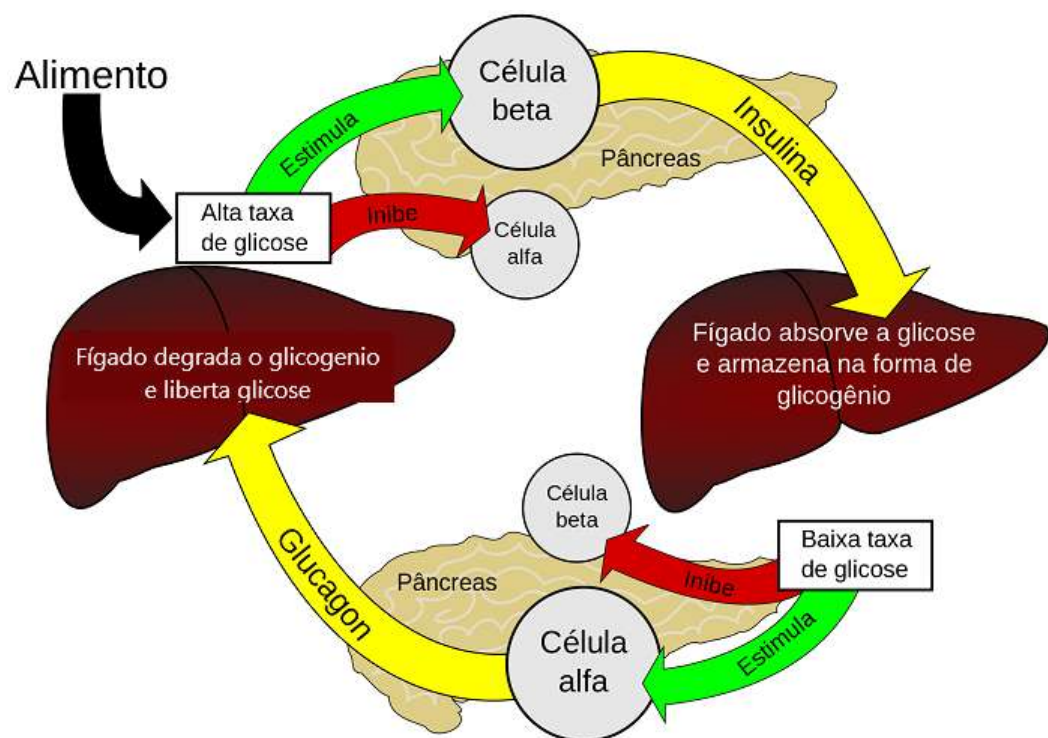


Figura 9 – Regulação da concentração de glicose na corrente sanguínea. Adaptado de [23].

3.1. Diabetes Mellitus tipo 1

A DM tipo 1, também conhecida como diabetes insulino-dependente resulta da interação de factores genéticos, ambientais e imunológicos que em

última análise levam à destruição das células beta pancreáticas e, consequente déficit de insulina. Embora ela se desenvolva em qualquer idade, o seu aparecimento é mais comum antes dos 20 anos de idade. A susceptibilidade genética para a DM tipo 1 está localizada no cromossoma 6 [4,18]. Indivíduos com susceptibilidade genética podem ter células beta normais, embora possa haver um processo de destruição dessas mesmas células, que é secundário a um processo autoimune e que pode ocorrer meses ou anos depois de uma infecção viral (rubéola, enterovírus e outras) e exposição a agentes químicos [24].

3.2. Diabetes Mellitus tipo 2

A fisiopatologia da DM tipo 2 é multifactorial, envolvendo vários mecanismos genéticos e ambientais, onde se incluem:

- A diminuição da sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos (insulino resistência);
- A alteração da secreção pancreática de insulina (disfunção das células β);
- A secreção alterada de glucagon (disfunção das células α) com aumento da sensibilidade hepática a esta hormona;
- Alterações no chamado “Efeito Incretina”;
- Associação com obesidade e com a acumulação de gordura visceral com alteração do metabolismo da gordura e aumento da lipólise. [2,4,18-21]



Figura 10 - Mecanismos etiopatogênicos da diabetes tipo 2. Adaptado de [2].

A diabetes tipo 2 parece ter também uma forte componente genética. Indivíduos com um progenitor com DM tipo2 têm um risco acrescido de diabetes e, se ambos os progenitores tiverem a doença o risco é de 40% [4].

A resistência à insulina, é definida como um estado metabólico em que a insulina não é capaz de exercer um efeito biológico normal na glicose, nos ácidos gordos livres, no fígado e nos tecidos adiposo e músculo esquelético [20,21]. A resistência à insulina é o principal factor de risco para o desenvolvimento da diabetes tipo 2. Nos estadios precoces da doença, os níveis de glicemia permanecem perto dos níveis considerados normais apesar da insulino resistência, porque as células β pancreáticas compensam com o aumento da produção de insulina. À medida que a resistência à insulina e a hiperinsulinemia compensatória progridem, o pâncreas esgota a sua capacidade de aumentar os níveis plasmáticos de insulina, provavelmente como resultado de toxicidade pela hiperglicemia crónica, levando a uma diminuição de tolerância à glicose caracterizada pelo aumento da glicemia pós-prandial [25].

O aumento típico da secreção da insulina pelo pâncreas como resposta à insulino resistência e hiperglicemia seguido de um declínio progressivo, tem sido referido como “a curva de Starling do pâncreas”. A menor produção de insulina

conduz a um aumento de produção de glucose hepática com hiperglicemia de jejum [2].

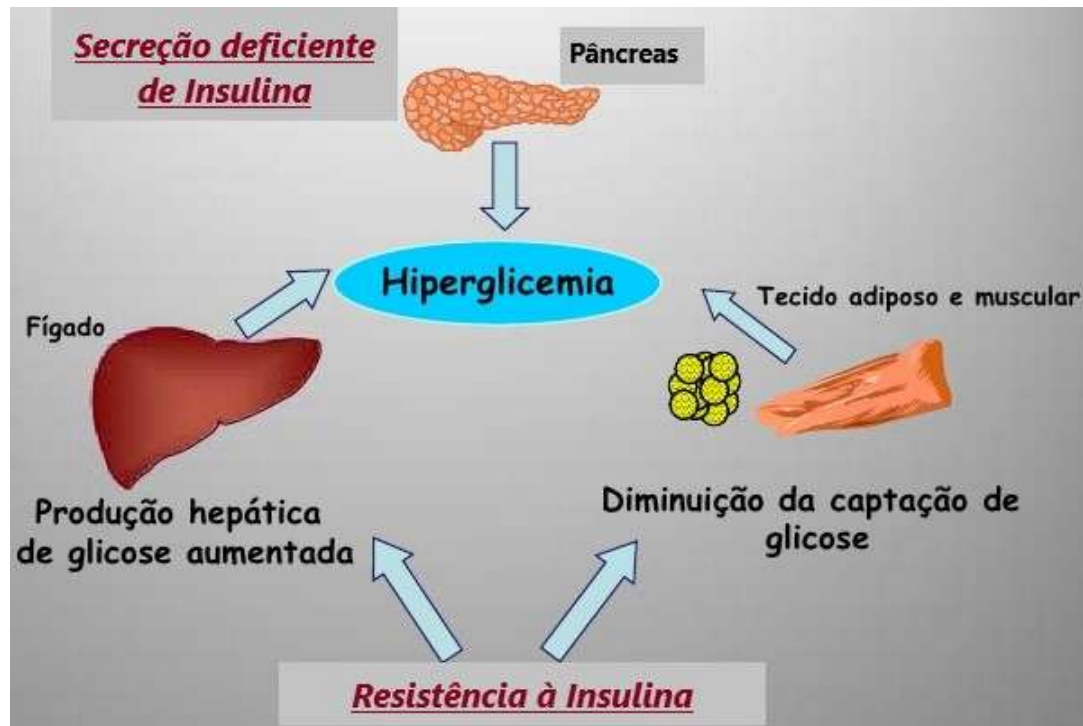


Figura 11 – Eventos fisiopatológicos que levam à hiperglicemia em pacientes com Diabetes tipo 2. Adaptado de [26].

Num indivíduo normal após a ingestão de glicose, é libertada insulina para a veia porta, sendo transportada para o fígado onde se liga a receptores específicos no hepatócito inibindo a produção hepática de glicose. Havendo resistência à insulina há uma diminuição da supressão desta secreção, resultando em hiperglicemia por hiperprodução e diminuição do armazenamento [20,21]. A produção aumentada de glicose pelo fígado, é responsável pelos níveis aumentados de glicemia em jejum, enquanto a diminuição de captação de glicose a nível periférico resulta em hiperglicemia pós-prandial. Igualmente no músculo esquelético, como consequência da resistência da insulina, a lipólise e a circulação de ácidos gordos aumenta, levando a um acréscimo da síntese hepática de lípidos e triglicéridos. Este armazenamento de lípidos no fígado, pode conduzir à esteatose hepática não alcoólica, com testes de função hepática alterados, sendo responsável pela dislipidémia encontrada na diabetes. Existe uma relação estreita entre a diabetes e a obesidade, principalmente a deposição abdominal ou visceral de gordura corporal. O aumento da massa de adipócitos conduz a um aumento

dos níveis circundantes de ácidos gordos o que diminui a utilização de glicose pelo músculo esquelético [2,4,20,21].

Outro mecanismo fisiopatológico na diabetes tipo 2 é a alteração do chamado “efeito Incretina”. Como referido, as incretinas são hormonas produzidas no tracto gastrointestinal em resposta à entrada de alimentos por via oral. O efeito incretina, será responsável por cerca de 50-70% de insulina segregada após administração oral de glicose. Este efeito incretina depende da quantidade de glicose administrada por via oral [13,27,28].

O GLP-1 no estômago, aumenta o tempo de esvaziamento gástrico atrasando a entrada da glicose no sangue. A digestão gástrica resultante da inibição do seu esvaziamento amplifica a activação de aferentes vagais e estabelece uma comunicação entre o estômago e o SNC, o que leva a uma sensação de saciedade. Por sua vez, no fígado, o GLP-1 inibe a produção hepática de glicose. Já no músculo esquelético e tecido adiposo leva a um aumento de sensibilidade à insulina. No pâncreas endócrino, o GLP-1 tem uma acção no aumento da secreção de insulina dependente de glucose. Sabe-se também que o GLP-1 exerce uma acção inibitória na secreção do glucagon. No entanto, uma vez em circulação o GLP-1 tem uma semi-vida de apenas 2 minutos devido à rápida degradação pela enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP4) [6,20,25-28].

Na diabetes tipo 2 existe uma redução significativa do efeito incretina. A fase tardia da secreção da GLP-1 encontra-se reduzida nos diabéticos tipo 2 com consequente diminuição da estimulação de secreção de insulina enquanto a actividade insulínica do GIP não está preservada levando à diminuição da sensibilidade dos órgãos alvo. Estes dois efeitos destabilizam o mecanismo de controlo glicémico levando a estados de hiperglicemia característicos da DM2 [2,6,20,25].

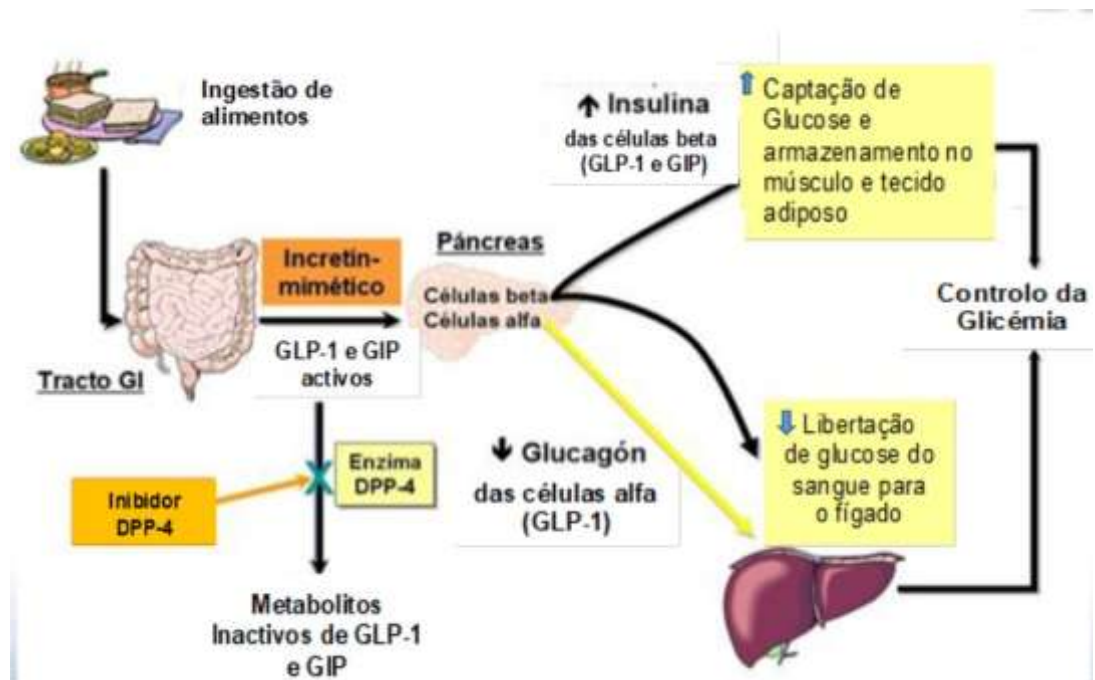


Figura 12 – Efeito incretina. Adaptado de [29].

IV. Diabetes e Microcirculação

As manifestações clínicas mais comuns da DM são a poliúria, polifagia, polidipsia e perda de peso, no entanto, se o controlo da glicemia não for feito de forma correcta e eficaz, a diabetes leva a sérias complicações que comprometem sistemicamente o organismo afectado, isto é, leva a consequências crónicas da DM a nível vascular.

As consequências vasculares estão associadas a hiperglicemia prolongada tornando-se mais evidentes na segunda década de hiperglicemia e têm origem multifactorial nomeadamente química e orgânica [4,18, 31].

Entre as teorias que explicam como a hiperglicemia crónica conduz aos danos celulares e teciduais observados nesta doença, a formação dos produtos finais de glicação avançada, também chamados Advanced Glycation end-products (AGEs), é considerada uma das mais importantes. A glicose intracelular aumentada, resulta na formação de produtos finais de glicosilação não enzimática de proteínas intra e extracelulares. Os efeitos patológicos dos AGEs, manifestam-se pela formação de radicais livres, por ligações cruzadas com proteínas, nomeadamente o colagénio, e por interacções com receptores celulares promovendo respectivamente stress oxidativo, alterações morfofuncionais e aumento de mediadores inflamatórios. Em consequência, reduzem a síntese de ácido nítrico, induzem disfunção endotelial com disfunção plaquetária e aumento da hiperviscosidade [17,32].

A reacção não enzimática entre a glicose e proteínas ou lipoproteínas nas paredes arteriais é conhecida como a reacção de Maillard. A via clássica da reacção de Maillard, também denominada glicação, inicia-se com a formação de base de Schiff instável, gerada pela condensação do grupo carbonilo do açúcar redutor, como a glicose, com um grupo amina, por exemplo, vindo do aminoácido lisina que é um composto especialmente susceptível à reacção. Nesta sequência a base de Schiff sofre rearranjos tornando a estrutura mais estável, o produto de Amadori ou também conhecido como early Maillard reaction products (MRPs), prontos iniciais da reacção de Maillard. A hemoglobina glicada (HbA_{1c}) e a frutose são exemplos de produtos de Amadori. Os produtos de Amadori possuem grupos carbonilos reactivos que se juntam a grupos aminas primários acessíveis dando origem aos produtos avançados da reacção de Maillard – AGEs [33-36].

O processo de glicação envolve uma reacção não enzimática, estável e irreversível que provoca alterações de moléculas como proteínas em exposição a

açúcares redutores. A hemoglobina reage com a glucose formando HbA_{1c} que é o principal produto de Amadori que causa doenças vasculares em diabéticos. A glucose reage com as cadeias beta da hemoglobina do tipo A na fracção c da proteína [33-36].

Sabendo que os glóbulos vermelhos têm uma semi-vida de 8 a 12 semanas e que a quantidade de glucose em circulação é directamente proporcional à ligação da hemoglobina com o açúcar redutor naquele período, a mensuração da HbA_{1c} é de extrema importância no follow-up dos doentes diabéticos porque reflecte o nível médio de glicemia naquele intervalo de tempo (cerca de três meses) e é um indicador muito útil para avaliar a eficácia das terapêuticas instituídas. A determinação de HbA_{1c} deve ser realizada pelo menos semestralmente nos pacientes diabéticos para um melhor seguimento e controlo da evolução da doença. Por ser um factor de diagnóstico para a diabetes o valor da HbA_{1c} aquando do seu doseamento dá indicação da predisposição ou do estadio da pessoa em relação à doença [32,34].

Para um indivíduo normal o valor de HbA_{1c} recomendado está abaixo dos 6% e considera-se pré-diabético entre os 6,0-6,5%. Por conseguinte, a norma 033 de 30/09/2011 revista a 6/12/2012 da DGS considera que o valor alvo de HbA_{1c} para o doente diabético é de 6,5%, no entanto, para cada doente deve ser estabelecido um valor alvo de HbA_{1c} personalizado uma vez que esse valor terá de depender do tipo constitucional do doente, do seu estilo e ritmo de vida e da terapêutica que está instituída para que sejam evitadas situações de hipoglicemia.

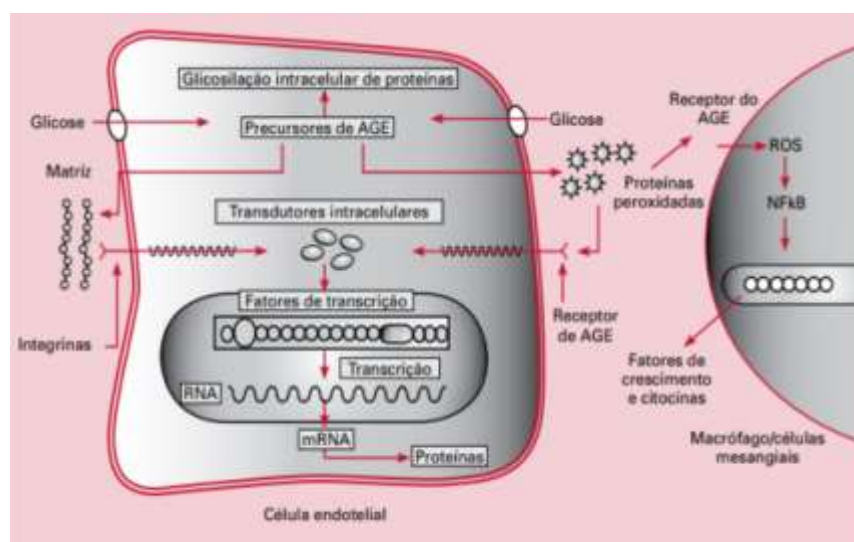


Figura 13 – Aumento da produção dos AGEs e suas consequências patológicas. Adptado de [37].

A formação de AGEs é predominantemente endógena mas, também podem ser introduzidas (20%) no organismo através de dieta rica em lípidos ou pelo fumo do tabaco. As AGEs, são capazes de modificar irreversivelmente as propriedades químicas e funcionais das mais diversas estruturas biológicas. A sua formação afecta predominantemente moléculas com uma semi-vida longa, nomeadamente o colagénio, exercendo por isso uma importante função no processo de envelhecimento [34].

Existem vários sistemas enzimáticos para a remoção de AGEs já formados mas, os mesmos, não são suficientes para lidar com estados de hiperglicemia intensa. Assim, após estarem formados, os AGEs apresentam inúmeros mecanismos deletérios, entre eles:

- Formação de VEGF, factor de crescimento do endotélio vascular, levando a maior proliferação vascular retiniana e edema macular;
- Produção de MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) aumentando a filtração glomerular e microalbuminúria;
- Aumento da membrana basal glomerular à albumina
- Aumento da permeabilidade vascular. [38,39]

Uma segunda teoria, baseia-se na possibilidade da hiperglicemia acelerar o metabolismo da glicose por via do sorbitol como consequência do aumento da entrada de glicose para o interior das células. O excesso de glicose serve como substrato para a aldose redutase, uma enzima que em situações normais tem baixa afinidade pela glicose e converte aldeídos tóxicos em álcoois não tóxicos. Por outro lado, em situações de hiperglicemia intracelular, a aldose redutase converte a glicose em sorbitol numa reacção em que há consumo de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida (NADPH), um importante cofactor na regeneração da glutathione reduzida que é um antioxidante celular; Posteriormente o sorbitol é metabolizado em frutose pelo sorbitol desidrogenase [36,38].

O sorbitol em maiores concentrações eleva a osmolaridade celular e gera espécies reativas de oxigénio que são moléculas caracterizadas por grande instabilidade e elevada reatividade comportando-se como oxidantes, dando origem a vários tipos de disfunção celular e endotelial [24,36,38].

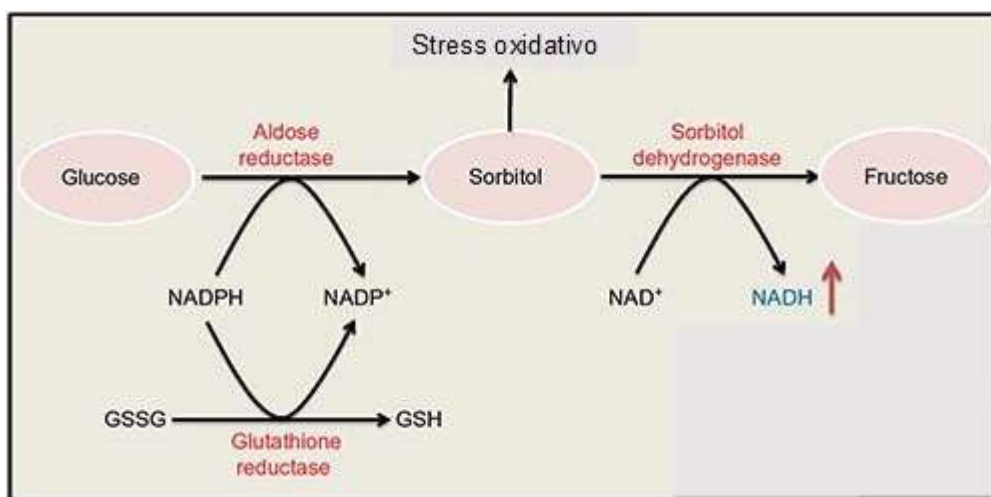


Figura 14 – Via do Sorbitol. Adaptado de [36]

Outra hipótese, é a que propõe que a hiperglicemia conduza ao aumento da formação de diacilglicerol com consequente activação de proteinoquinase C (PKC) levando à redução de NO, aumento de endotelina, de permeabilidade vascular, de matriz microvascular de tecido conectivo na fibrogénese cardíaca e de citocinas inflamatórias, redução de NADPH, aumento de espécies reactivas de oxigénio (ROS) e stress oxidativo [24,31,38].

Uma última teoria propõe que a hiperglicemia acelera o fluxo pela via das hexosaminas alterando a função da glicosilação das proteínas tal como a síntese do ácido nítrico endotelial. Na via glicolítica ocorre metabolização da glicose em glicose-6-fosfato e, posteriormente, em frutose-6-fosfato (F6P). Quando ocorre excesso de glicose intracelular, a F6P desvia-se da via glicolítica para a via das hexosaminas onde é metabolizada em uridina difosfato-N-acetil glucosamina (UDPGlcNAc) levando à formação de glicosamina e de outras hexosaminas que activam a transcrição génica de citocinas inflamatórias e factores pró-coagulantes, reduzem NO e diminuem a expressão de genes associados à sensibilidade à insulina, como se depreende pela figura 16 [24,31,37,38].

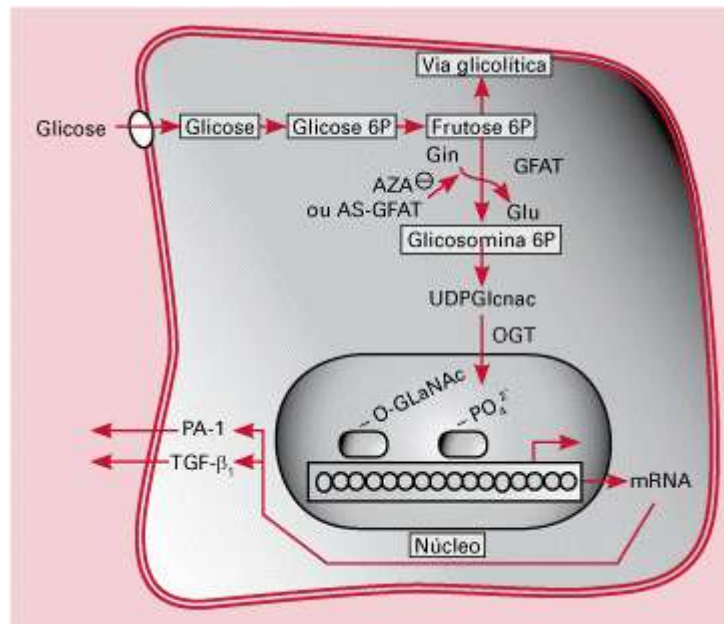


Figura 15 – Aumento da actividade da via das hexosaminas por hiperlipcemia. [37]

Esta última teoria propõem ainda que a hiperlipcemia conduz a mudanças no gene do factor beta transformador do crescimento. Os fatores do crescimento parecem desempenhar um papel importante nas complicações relacionadas com a DM estando aumentados localmente na retinopatia proliferativa diabética e na nefropatia estimulando a produção de colagénio pela membrana basal [4,17,24,31]

4.1. Principais Expressões Clínicas

As consequências da DM, para além de serem responsáveis pela maior parte da morbilidade e da mortalidade associadas a esta doença, são também a principal causa de morbimortalidade nos países desenvolvidos e constituem preocupação crescente para as autoridades de saúde em todo o mundo, como se verifica na figura 16.

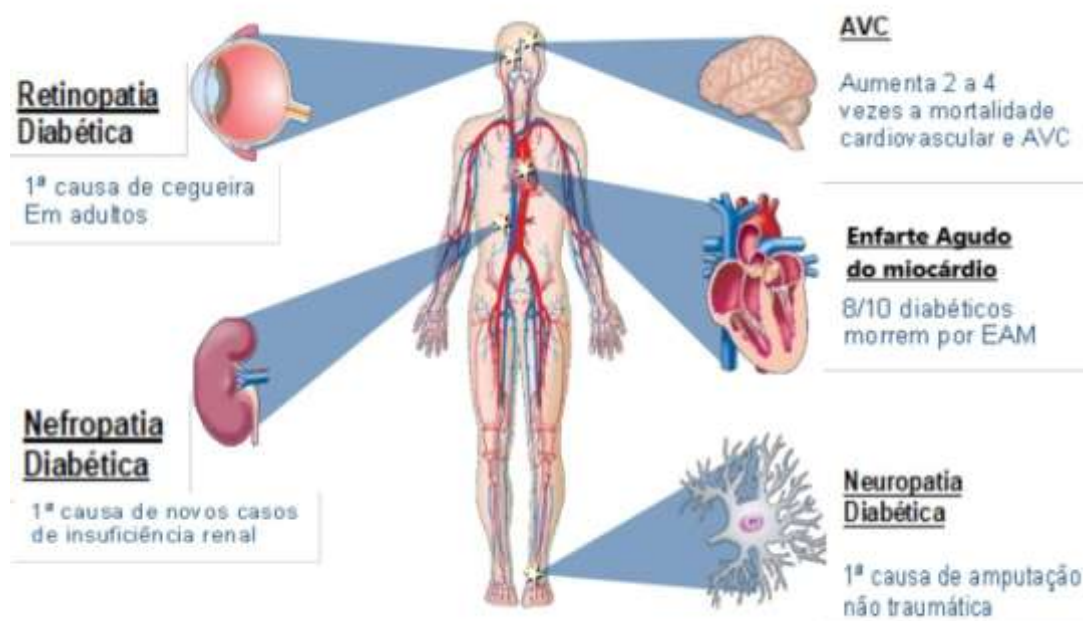


Figura 16 – Impacto clínico da Diabetes Mellitus tipo 2. Adaptado de [30].

4.1.1. Retinopatia

A retinopatia é considerada uma lesão que afeta os pequenos vasos sanguíneos que nutrem a retina, constituindo hoje a retinopatia diabética (RD) a principal causa de cegueira evitável no mundo ocidental e a mais frequente entre os indivíduos com idades compreendidas entre os 20 e os 69 anos. Cerca de 20 anos após o início da doença, quase todos os doentes com DM1 e 60% dos doentes com DM2 têm RD estabelecida. A RD é por vezes a primeira manifestação da DM constituindo uma importante pista para o diagnóstico da DM2 quando esta ainda se encontra num estadio pré-clínico [40,41].

A hipoxia tecidual acompanhada da autorregulação dos vasos retinianos é o factor desencadeante da RD, que tem início nos capilares retinianos por meio do comprometimento da barreira hematorretiniana [41]. Há dois componentes fisiopatológicos básicos que levam à RD, por um lado o aumento da permeabilidade consequente à alteração da barreira hematorretiniana (alteração do endotélio, diminuição de pericitos), a qual favorece o aparecimento do edema, dos exsudados duros e algumas hemorragias e, por outro lado, a isquémia, consequente às oclusões capilares e arteriolas e a uma menor libertação do oxigénio pela hemoglobina alterada leva ao aparecimento de manchas algodinosas e neovasos [41], como podemos verificar nas figuras 17 e 18.

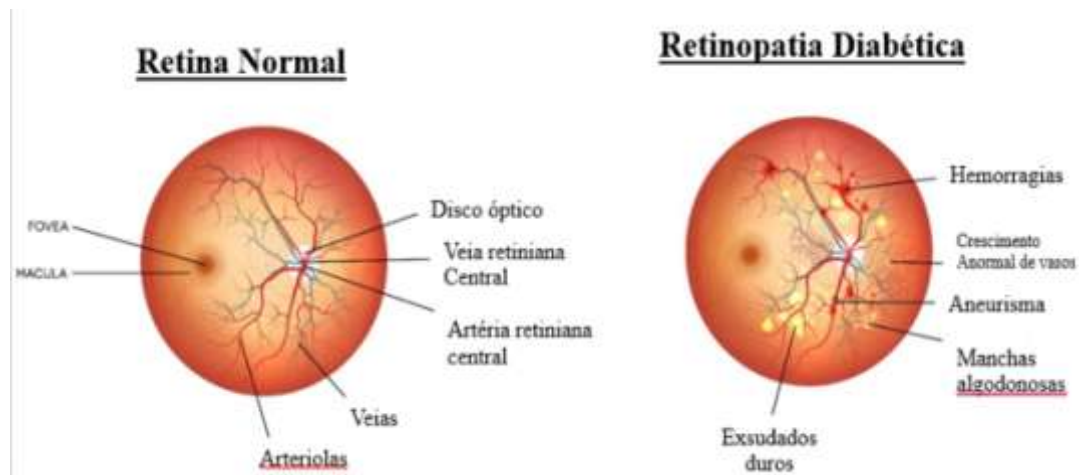


Figura 17 – Retinopatia diabética. [43]

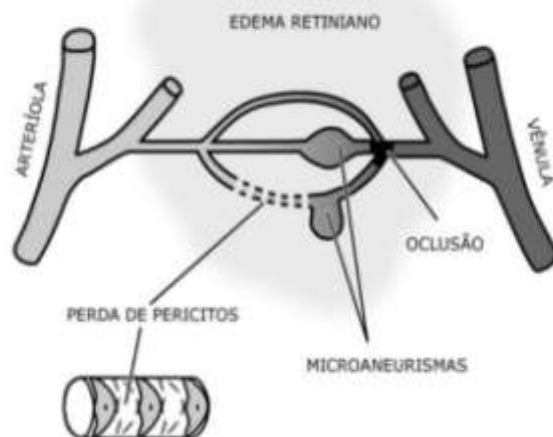


Figura 18 – Formação de edema retiniano por quebra da barreira hemato-retiniana e micro aneurismas por oclusão vascular. [42]

A RD é classificada em duas categorias, a RD não proliferativa (RDNP) e a proliferativa (RDP). A RDNP aparece habitualmente num período entre a primeira e a segunda década da doença e é caracterizada por alterações intra-retinianas associadas ao aumento da permeabilidade capilar e à oclusão vascular. Podem ser encontrados microaneurismas, edema macular e exsudatos duros. Quando ocorre neovascularização da retina em resposta à hipoxia retiniana a retinopatia é designada proliferativa (RDP). Estes vasos recém formados aparecem nas proximidades do nervo ótico e/ou da mácula e sofrem facilmente rutura dando origem a hemorragia do vítreo, fibrose e descolamento de retina [17,44].

O edema macular diabético (EMD) que pode surgir em qualquer fase do desenvolvimento desta doença é a causa mais frequente da diminuição da acuidade visual (AV) no doente diabético. O aspeto fulcral desta patologia é a acumulação de fluido intra ou sub-retiniano na área macular, provocada pela disrupção da barreira hemato-retiniana (BHR). Este mecanismo promove a diminuição da AV, ao alterar o funcionamento das células da retina e ao promover uma resposta inflamatória [4,17,45]. Entre os principais fatores de risco da retinopatia estão: o controlo deficiente da doença, a duração da diabetes, a idade de diagnóstico, a necessidade ou não de insulino-terapia, o valor da hemoglobina glicosilada, a doença renal, a dislipidémia e a HTA que é um factor de risco para o desenvolvimento do edema macular [4,17,40,45].

Nem todos os indivíduos com RDNP desenvolvem RDP porém quanto mais grave for a doença não proliferativa maior será a probabilidade de evolução para uma RDP no prazo de 5 anos, daí a importância do diagnóstico e tratamento precoces desta patologia [40,45].

No que toca ao rastreio é sugerido fazer um exame oftalmológico total com a inclusão de oftalmoscopia da retina sob midríase. No entanto, a retinografia tem-se afigurado uma alternativa de sucesso para locais com escassez de médicos treinados em exames de rotina. A fotocoagulação a laser é uma terapêutica muito bem sucedida na preservação da visão [40].

4.1.2. Nefropatia

A nefropatia diabética é a principal causa do desenvolvimento da Insuficiência Renal Crónica (IRC), provocando uma elevada morbilidade e mortalidade entre indivíduos diabéticos [4]. A nefropatia diabética assume diferentes fases de desenvolvimento e são vários os mecanismos causadores, sendo os principais a hipertensão e a hiperglicemia que provocam alterações hemodinâmicas [4,17]. Esta patologia assume cinco níveis de desenvolvimento até atingir a IRC.

Tabela 8 – Estádios clínicos da nefropatia diabética. Adaptado de [47].

Estadio	Tempo	Características		Excreção Renal	Albuminúria	Pressão Arterial
		Filtração Glomerular				
I – Hipertrofia e hiperfunção	Diagnóstico da DM	Hiperfiltração Glomerular		Normal	Pode estar presente mas reversível	Normal
II – Lesões glomerulares sem IRC	Primeiros 5 ^a	Engrossamento da membrana basal		Normal		Normal a elevada
III – Nefropatia ligeira	5-15A	Micro Albuminúria		Diminuída	30 a 300mg/dia	
IV – Nefropatia grave	15-25A	Macro Albuminúria		Proteinúria nefrótica	Elevada	Hipertensão
V – Insuficiência renal	25-30A	Insuficiência renal terminal		proteinúria	Muito Elevada	

Na primeira, regista-se nefromegalia e hiperfiltração, na segunda surgem lesões estruturais, na terceira observa-se microalbuminúria e diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) e na quarta, há progressão para proteinúria surgindo por fim a insuficiência renal sendo que, nesta última fase os pacientes terão de recorrer à hemodiálise ou a um transplante renal [46].

A Associação de Diabetes Americana (ADA) delimita dois estádios desta patologia com base na albuminúria e com os respetivos valores de corte:

- “A microalbuminúria, caracterizada quando a excreção urinária de albumina é superior a 30 mg/dia, o que equivale a um rácio albumina/creatinina entre o intervalo 30 – 299ug/mg;
- A macroalbuminúria, caracterizada quando há excreção urinária de albumina superior a 300 mg/dia, o que equivale a um rácio albumina/creatinina acima dos 300ug/mg.” [48]

A microalbuminúria corresponde à fase mais precoce da nefropatia diabética. Na DM1 a microalbuminúria está associada a um risco aumentado de nefropatia (30%) a 5-10 anos, doença cardiovascular (DCV), retinopatia e neuropatia diabética. Na DM2 a microalbuminúria está associada a risco cardiovascular global (60%) em 10 anos, nefropatia e retinopatia diabéticas. A microalbuminúria de um doente diabético deve ser doseada anualmente [49,50].

Segundo os critérios da Norma n.º 008/2011 da DGS [49]:

- a) A prevenção primária da nefropatia diabética baseia-se no controlo dos fatores de risco modificáveis;

- b) São considerados fatores de risco modificáveis a hiperglicemia, a HTA, o estado nutricional, a dislipidemia e a cessação tabágica;
- c) Existem fatores de risco não modificáveis, como a idade, a duração da diabetes e a genética;
- d) A prevenção secundária da nefropatia diabética baseia-se no diagnóstico precoce que é efetuado por detecção da albuminúria através de tira-teste e no doseamento da creatinemia porque avalia a função renal através da estimativa da TFG.

A nefropatia diabética ocorre em 20-40% dos indivíduos com diabetes e é atualmente a principal causa isolada de insuficiência renal crônica terminal. O número de doentes afetados nos países em vias de desenvolvimento está também a aumentar rapidamente [51].

A literatura da especialidade revela que o rastreio sistemático e o tratamento precoce desta doença são relevantes, porque permitem garantir a reversibilidade ou o atraso do desenvolvimento da doença, que pode culminar numa situação de insuficiência renal terminal. A sobrevida após a instalação de IRC é mais curta na população diabética do que na não diabética com características clínicas semelhantes. A aterosclerose é a principal causa de morte dos indivíduos em diálise. O transplante renal proveniente de um dador vivo compatível, é a terapêutica preferida mas torna necessária a imunossupressão crônica [4,51]

4.1.3. Doença Coronária e Enfarte do Miocárdio

A doença coronária nos doentes diabéticos distingue-se das do não diabéticos por fatores como extensão da doença, anomalias da coagulação mais acentuadas e sobretudo a apresentação precoce sendo que na DM1 a duração da doença é o fator preditivo mais importante [31].

Vários estudos demonstram que os diabéticos quando comparados com outros indivíduos não diabéticos apresentam lesões coronárias mais extensas, menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo, mais eventos cardíacos e maior frequência de isquemia silenciosa, com mais enfartes do miocárdio sem sintomas [53].

O aumento da idade está associado ao aumento da prevalência da DM, ideia corroborada por outros autores que apontaram para uma maior incidência desta patologia em indivíduos depois dos 60 anos. Segundo um desses estudos, o envelhecimento predispõe o indivíduo a complicações. Com o envelhecimento,

ocorre aumento e redistribuição do tecido adiposo, havendo aumento progressivo da quantidade de gordura abdominal, o que predispõe o indivíduo a maiores complicações metabólicas devido à menor extração de insulina pelo fígado, ao aumento na produção hepática de glicose e à diminuição da captação de glicose pelos tecidos periféricos [54].

Não é apenas a circulação dos troncos supra-aórticos que fica bastante afetada na DM mas, também a circulação coronária apresenta alterações consideráveis. As artérias coronárias de doentes diabéticos apresentam um diâmetro reduzido, com lesões difusas e uma maior susceptibilidade para eventos coronários agudos [54]. Os doentes diabéticos apresentam, ainda, uma incidência superior de DC (55%), relativamente aos indivíduos sem DM, um quadro isquémico mais grave e isquémia silenciosa, o que se traduz numa das maiores causas de morbilidade e mortalidade entre estes doentes [55].

Um estudo [56] comparou o espessamento médio da íntima carotídea (EMI) na DMT2 entre dois grupos de doentes com e sem DC. Concluiu-se que o EMI foi mais elevado no grupo com DC e que essa medição tem um papel importante na avaliação do risco de DC, bem como na deteção de isquémia silenciosa [56]. Outro estudo comparou o grau de estenose carotídea com a DC, tendo sido realizada a avaliação da velocidade sistólica e diastólica na artéria carótida interna (ACI). Foi possível concluir que a extensão da DC se encontra intimamente relacionada com a gravidade da estenose da ACI [57].

Uma outra investigação [58], revelou que o risco de DC é 1,38 vezes superior por cada 10 anos de DMT2 e o risco de morte por DC apresentou-se 1,86 vezes superior por cada 10 anos de DMT2. Esse mesmo estudo concluiu igualmente que a duração da DMT2 aumenta consideravelmente o risco de morte por doença coronária, independentemente da existência de outros fatores de risco [58].

A alteração do estilo de vida é vista como a base na prevenção dos eventos cardiovasculares e foi apontada por diversos estudos epidemiológicos.

No que respeita à dieta, há muito tempo que os fatores nutricionais são descritos como um dos mais relevantes na origem das DCV. Aliás, esta relação foi apresentada no Estudo dos Sete Países, realizado nos anos 60 do século passado que revelou a relação existente entre o consumo de gorduras saturadas e o colesterol, os níveis lipídicos e a incidência de cardiopatia isquémica [58].

4.1.4. Acidente Vascular Cerebral

As complicações cerebrovasculares na população diabética estão associadas ao efeito da hiperglicemia no endotélio, sendo que esses pacientes estão duas a seis vezes mais suscetíveis de desenvolver um AVC isquêmico, uma vez que a hiperglicemia, quando associada a HTA, dislipidemia e alguns fatores genéticos aumenta exponencialmente o risco de complicações vasculares [59].

A DM desempenha um papel relevante na patogênese de complicações cerebrais, especificamente, no AVC, por afetar a circulação macrovascular, como já foi registrado em diversos estudos. O AVC é definido como um início súbito de um déficit neurológico que se mantém, no mínimo, durante uma hora. Existem basicamente dois tipos de AVC: o isquêmico correspondente a cerca de 85% do total dos casos e o hemorrágico, responsável pelos demais 15% dos casos. O AVC, é a segunda causa de incapacidade nos países desenvolvidos e é, hoje, a segunda razão para os elevados valores de mortalidade em todo o mundo. Por exemplo, no ano de 2005, 16 milhões de pessoas sofreram o seu primeiro AVC e 5,7 milhões de pessoas faleceram devido aos seus efeitos [4,17].

Existem ainda dados que demonstram que a diabetes pode acelerar o declínio cognitivo relacionado com a idade estando associada a um aumento de quase duas vezes do risco de demência vascular de doença de Alzheimer [31].

O facto de ser uma doença com um elevado nível de morbidade e mortalidade, levou a vários estudos que procuraram clarificar os fatores de risco inerentes ao AVC. Entre esses fatores preponderantes de risco, nós encontramos os não modificáveis e os modificáveis. Relativamente aos não modificáveis encontram-se, a idade (quanto maior for a idade de um indivíduo, maior o risco de AVC), a hipertensão arterial (HTA), as doenças do foro cardíaco, a DM, os hábitos tabágicos e a dislipidemia. No que concerne aos modificáveis, estes incluem a obesidade, o nível de atividade física, os consumos etílicos elevados, abuso de drogas e resistência à insulina [33,59].

4.1.5. Doença Vascular Periférica

A DM tem um papel essencial no desenvolvimento da DVP que tem como principal fator desencadeante a aterosclerose em 90% dos casos. A aterosclerose é considerada uma doença sistémica, dinâmica e progressiva que tende a afetar os territórios arteriais coronários, cerebral e periférico o que resulta

não só da disfunção endotelial, mas também de um processo inflamatório [60,61].

A DVP é a principal causa de amputação não traumática dos membros inferiores nos Estados Unidos da América [4]. Estima-se que a DVP atinja aproximadamente 30% da população adulta diabética em todo o mundo sendo que em Portugal a sua prevalência é de cerca de 11% [31].

Úlceras e infeções nos pés constituem uma importante fonte de morbilidade nestes doentes. Cerca de 15% dos doentes com DM desenvolvem úlcera do pé e uma parte significativa (40-60%) acabará submetido a uma amputação. As lesões do pé diabético resultam da insensibilidade provocada pela neuropatia sensitivo motora e/ou isquémia provocada por lesões de aterosclerose dos membros inferiores [31,60].

Os fatores de risco para úlceras ou amputações do pé são a diabetes com mais de 10 anos de evolução, neuropatia periférica, estrutura anormal do pé, doença arterial periférica, tabagismo e controlo glicémico precário, havendo ainda uma maior incidência no sexo masculino [60].

A terapêutica ideal é a prevenção, e os pacientes de risco devem ser identificados anualmente com exame sistemático do pé e pela educação do doente sensibilizando-o para o auto exame dos pés [60,61].

O pé diabético é o principal motivo de ocupação de camas hospitalares pelos diabéticos. Em Portugal estimam-se que possam ocorrer anualmente 1200 amputações não traumáticas dos membros inferiores resultando num esforço acrescido do outro membro que iniciará problemas em apenas um ano e meio quer se tenha ou não provido de prótese. Decorridos 5 anos após a primeira amputação mais de metade dos doentes já terão sofrido amputação contra lateral [60,61].

V. Diagnóstico e Terapêutica

Actualmente e segundo a Norma n.º 002/2011 da Direcção Geral de Saúde, o diagnóstico da diabetes faz-se de acordo com os seguintes parâmetros e valores para plasma venoso na população em geral:

- Glicemia em jejum $\geq 126\text{mg/dL}$
- Sintomas clássicos + glicemia ocasional $\geq 200\text{mg/dL}$
- Glicemia $\geq 200\text{mg/dL}$ às 2h na prova de tolerância à glicose oral (PTGO), com 75gr de glucose
- Hemoglobina glicada (HbA1c) $\geq 6.5\%$

O diagnóstico da diabetes numa pessoa assintomática, não deve ser realizado na base de um único valor anormal de glicemia em jejum, devendo, por isso, ser confirmada através de uma segunda análise, após uma ou duas semanas.

A identificação de categorias de risco aumentado para a diabetes faz-se com base nos seguintes parâmetros:

- Glicemia em jejum ≥ 110 e < 120 mg/dL
- Tolerância diminuída à glucose com glicemia às 2h na PTGO ≥ 140 e < 200 mg/dL.

Existem também uma diversidade de sintomas e efeitos que ocorrem e permitem o diagnóstico desta patologia.

Os sinais e sintomas mais relevantes da DM são poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso, alterações na visão, fadiga e fraqueza, irritabilidade, náuseas, sede, sonolência e cetoacidose [4,18].

A terapêutica da DM tipo 1 e 2 requer a implementação de medidas tendentes à correção de estilos de vida (alimentação e exercício físico), monitorização do controle da glicemia e o uso de medicação hipoglicemiante.

Para evitar as complicações da diabetes, pretende-se alcançar valores normais da glicemia ou aproximados. O valor alvo do controle da glicemia (Hb A1c) deve ser individualizado e depende de diversos factores como: a idade do paciente, a disponibilidade para alterar o seu estilo de vida, a sua capacidade para reconhecer sintomas de hipoglicemia, as condições laborais, e a existência de complicações a nível das doenças do foro cardiovascular [6,8,19,21,25].

A hemoglobina glicada, é um dos mais importantes parâmetros de diagnóstico da DM. Devido à elevada permeabilidade da membrana do glóbulo

vermelho à glicose, esta fica exposta praticamente à mesma concentração da glicose plasmática. Como estas proteínas possuem um tempo de semi-vida aproximado a 120 dias, na avaliação glicémica média podem oferecer um valor de glicose ligado à hemoglobina no período de 90 a 120 dias antes da data de análise. O doseamento de HbA1c foi incluída como ferramenta de extrema importância no diagnóstico da DM a partir de 2010 pela Associação Americana de Diabetes. O objectivo, em termos de valor óptimo de HbA1c, deve ser o mais próximo possível do normal, sem que daí resulte hipoglicemia. Na maior parte dos casos, ele deve ser <7%, sendo que é possível registar-se valores inferiores em alguns pacientes. Quanto menor for o valor de HbA1c maior será a tendência para ocorrerem casos de hipoglicemias. No entanto, o uso da HbA1c para fins de diagnósticos não é aplicável a toda a população. Há um ligeiro aumento da hemoglobina glicada com o aumento da idade portanto em pacientes idosos, os valores mensurados deverão ser interpretados com cuidado. Também em grávidas a concentração de HbA1c no sangue pode ser útil apenas no primeiro trimestre de gravidez com o objectivo de diagnosticar diabetes mellitus gestacional porque após esse período a alteração da semi-vida das hemácias compromete o uso desses valores para interpretação de resultados [4,19,21,25].

5.1. Terapêutica Não Farmacológica

A diabetes aumenta de 1 a 5 vezes o risco de doença cardiovascular e morte súbita, sendo que 70% a 80% destes doentes morrem de um evento cardiovascular. Um diabético que tenha sofrido um primeiro evento cardíaco tem um risco aumentado de 45% em relação a um doente não diabético de um segundo evento cardiovascular, assim como as taxas de mortalidade hospitalar nos doentes diabéticos continuam a ser 1,5 a 2 vezes mais elevadas que nos doentes não diabéticos [4,17,31].

As doenças cardiovasculares associadas à DM incluem a Doença Coronária (DC), o Acidente Vascular Cerebral (AVC) e a Doença Arterial Periférica (DAP). Esta patologia apresenta como potenciais fatores de risco: a idade, a vida sedentária, os hábitos alimentares inadequados, o excesso de peso, o tabagismo, a hiperglicemia, a hipertensão e a dislipidemia [52].

Ao nível da prevenção primária, foi feito um estudo [52] que aponta algumas ideias que devem ser seguidas e que se encontram descritas no quadro seguinte:

Tabela 11 – Ideias a serem seguidas no âmbito da prevenção primária da DM [52].

Dieta	- Deve ser individualizada - Lípidos < 30% do total calórico - Fibras > 14g/1000 calorias - Sódio entre 1.200 e 2.300 mg/dia
Exercício	-Adequado à capacidade do doente -Atividade moderada (caminhar em passo acelerado) >150 min/semana -Atividade intensa (exercício aeróbico vigoroso) >90 min/semana -Pelo menos 3 dias/semana com intervalos nunca superiores a 2 dias consecutivos -Para manter um IMC adequado pode ser necessária maior quantidade de exercício. -A prática de exercício vigoroso necessita de avaliação médica prévia.
Obesidade	- IMC < 25 -Dieta e Exercício adaptados para alcançar e depois manter o IMC objectivado.
HTA	Objetivo: TA 130/80 mmhg
Dislipidemia	- Avaliação analítica anual (pelo menos, bienal se baixo risco) -Modificação dos estilos de vida -A terapêutica com estatinas está indicada se idade>40 anos com um ou mais factores de risco ou idade<40 anos, com risco elevado; objetivo LDL<100 mg/dL -Sugerem-se valores de triglicéridos <150 mg/dL e de HDL >40 mg/dL no homem e >50 mg/dL na mulher. -A combinação de diferentes classes na terapia lipídica deve ser usada com precaução.
Tabagismo	Todos os diabéticos fumadores devem ser aconselhados a abandonar o hábito -O doente deve tomar parte activa na criação de um plano de cessação.

5.1.1. Educação

A educação para o autocontrolo da diabetes é há muito tempo considerada a base dos cuidados dos indivíduos afetados pela diabetes. Os objectivos globais associados à ligação entre a educação e os cuidados na diabetes continuam a ser: a optimização da saúde e do controlo metabólico, a prevenção ou atraso das complicações e a melhoria da qualidade de vida dos doentes [2, 8, 18].

Há que educar as pessoas e muni-las das ferramentas e capacidades de que precisam para aprender a lidar com a doença, a fim de que se tornem

autónomas. A educação deve ser um processo centralizado no doente estabelecendo uma relação de proximidade entre ele e uma equipa multidisciplinar onde se incluem: médico, enfermeiro, nutricionista e psicólogo, interagindo em conjunto durante as consultas, de modo a facilitar a decisão terapêutica. [2, 8, 18]

Em geral, quanto menor for o grau de educação do indivíduo, menor será a possibilidade que ele tem em aderir à terapêutica obrigando, por isso, a um maior esforço por parte da equipa de saúde durante estas consultas interdisciplinares. Outra abordagem possível é a educação em grupo através da divulgação de informação sobre a diabetes e os factores de risco a ela associados.

A educação, passa também pela criação e implementação de programas de intervenção comunitária destinados à população em geral e que visam a prevenção primária da diabetes. Sabe-se que em Portugal, cerca de 30% das pessoas com diabetes são analfabetas e que aproximadamente 19% possuem apenas o 1º ciclo. Atendendo a este nível de iliteracia, revela-se da maior importância, o investimento em equipas multidisciplinares e em programas de educação comunitária no sentido de otimizar os resultados terapêuticos e diminuir consideravelmente os custos económicos e sociais decorrentes da doença. [2, 8, 18]

5.1.2. Prevenção

A diabetes é uma das principais causas de morbilidade crónica e de perda de qualidade de vida e prevê-se um acréscimo no número de novos casos nas próximas décadas. A diabetes é ainda responsável por um aumento elevado de consultas e o recurso a serviços de urgência, bem como um número significativo de internamentos hospitalares, muitos deles prolongados. Estes factos colocam a diabetes num patamar de elevada magnitude em termos de saúde pública, levando esta a ser considerada uma das principais causas de morbilidade e incapacidade total ou parcial no século XXI. [8,63]

Sendo assim, urge definir uma estratégia de prevenção, de forma a minimizar os efeitos desta patologia. As estratégias de intervenção na diabetes devem ser delineadas de acordo com os seguintes princípios orientadores:

- Prevenção primária, através do combate aos factores de risco,
- Prevenção secundária, através do diagnóstico, preços e tratamento adequado,

- Prevenção terciária de acordo com a reabilitação e reinserção social das pessoas. [8,19,64]

Em relação à prevenção primária, os três fatores de risco mais importantes na patogénese desta doença são: o estilo de vida sedentário, os maus hábitos alimentares e as alterações da configuração corporal como o excesso de peso e a obesidade. Estes riscos são essencialmente modificáveis, tendo em vista que todos eles estão relacionados com um conjunto de alterações sociais e culturais que, nos dias de hoje, envolvem a nossa sociedade.

Segundo os dados estatísticos de 2009 do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, as crianças portuguesas com onze anos de idade situavam-se entre as mais baixas e obesas da Europa, sendo que 18,1% estavam no limiar da pré-obesidade, 13,9% eram obesas e 32% delas denunciavam excesso de peso.

A prevenção passa por reverter essas recentes tendências culturais que se refletem nos hábitos alimentares e no exercício físico, em sintonia com a promoção de políticas de saúde pública multifacetadas que incidam na prevenção do aumento de peso, tão breve quanto possível. Outro especto importante, e este da responsabilidade dos serviços de saúde, é o diagnóstico ser o mais precoce possível. No caso de este ser tardio, implicará avultados prejuízos a longo prazo, devido ao possível aparecimento de inúmeras complicações. Também é essencial que os indivíduos estejam bem informados e motivados para enfrentar a doença. [19,64]

O investimento na prevenção exige medidas organizativas simples e claras, com um sistema de saúde funcional e pessoal bem qualificado, a aplicação de protocolos de diagnóstico clínico e terapêutico, e acima de tudo, equipas multidisciplinares para abordar com precisão este problema de saúde.

Em Portugal existe o Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes, que visa atingir a gestão da diabetes de uma forma integrada, procurando reduzir a prevalência da doença e retardando o início das complicações maior, o que acaba por minimizar a incidência da morbilidade e mortalidade causada pela diabetes. [8,19,64]

5.2. Terapêutica Farmacológica

A Associação de Diabetes Americana (ADA) recomenda a existência de valores de controlo de glicemia com Hb A1c <7%, com glicemia em jejum entre 80-130 mg/dL e pós-prandial <180 mg/dL [4].

O objectivo é instituir um regime terapêutico com insulina que mimetize a secreção fisiológica da mesma. Como o indivíduo portador de diabetes tipo 1 tem uma carência parcial ou total de produção endógena de insulina, deve ser administrada a insulina basal para regularizar a baixa de glucogénio, gluconeogenese e lipólise [4].

Devem ser igualmente feitas administrações de insulina às refeições para promover a absorção dos hidratos de carbono e criar condições que assegurem a utilização da glicose armazenada. A insulina basal utilizada é a de longa acção (isofanica ou NHP). Esta insulina é geralmente prescrita com insulinas de curta acção numa tentativa de mimetizar a libertação da insulina com as refeições [4,18,19].

Os objectivos terapêuticos para o controlo da diabetes tipo 2 são similares aos da DM tipo 1, incluindo o tratamento das patologias associadas à diabetes tipo 2, como sejam: a obesidade, a HA, dislipidémia e doença Cardiovascular [21,22].

Na terapia farmacológica, para além de insulino-terapia são usadas várias classes de antidiabéticos orais que em monoterapia ou combinados tentam minimizar os efeitos desta patologia. As características de cada uma dessas classes de antidiabéticos orais e das insulinas disponíveis em ambulatório estão descritas na tabela 12.

Tabela 12 – Propriedades dos agentes antidiabéticos disponíveis que podem orientar escolhas terapêuticas em doentes com DM [62].

<u>Classes</u>	<u>Composto</u>	<u>Mecanismo Celular</u>	<u>Fisiologia Primária</u>	<u>Vantagens</u>	<u>Desvantagens</u>
Biguanidas	Metformina	Activa a AMP-cinase	↓ Produção hepática de glicose e a sensibilidade periférica à insulina	Sem ganho ponderal Sem hipoglicemia ↓ Eventos cardíacos	Efeitos secundários gastrointestinais Défice de VitB12
Sulfonilureias	Glibenclamida Glipizida Gliclazida Glimepirida	Encerram os canais de K_{ATP} nas membranas plasmáticas das células β	Aumentam a secreção de insulina	↓ Risco microvascular	Hipoglicemia Ganho ponderal Durabilidade do efeito reduzida
Meglitinidas	Nateglinida			↓ Picos pós-prandiais da glicose Flexibilidade da dosagem	Hipoglicemia Ganho ponderal Necessidade de regime posológico frequente
Glitazonas	Pioglitazona			Sem hipoglicemia Durabilidade ↓ Trigliceridos ↓ Esteatose hepática	Ganho ponderal Edema/IC Fraturas ósseas ↑ Carcinoma bexiga
Inibidores das α -glucosidases intestinais	Acarbose	Inibe as α -glucosidases intestinais	Retarda a digestão/ absorção intestinal dos hidratos de carbono	Sem hipoglicemia ↓ Picos pós-prandiais da glicose	Eficácia modesta sobre HbA1c Efeitos secundários gastrointestinais
IDPP-4	Sitagliptina Vildagliptina Saxagliptina Linagliptina	Inibem atividade da DPP-4, ↑ as [] pós-prandiais das incretinas ativas	↑ secreção de insulina (dependente da glicose) ↓ secreção do glucagon (dependente da glicose)	Sem hipoglicemia Bem tolerado	Eficácia moderada sobre HbA1c Urticária Elevado custo
Agonistas dos receptores da GLP1	Exenatido Liraglutido	Activam os receptores da GLP1		Sem hipoglicemia ↓ Peso (Atrasa o esvaziamento gástrico e ↑ saciedade)	Efeitos secundários gastrointestinais Injectável Requer formação
Insulinas	Humana: Regular, Isonfânica ou NPH. Análogos: Lispro, Aspártica, Glulisina, Glargina e Detemir	Activam os receptores da insulina	↑ utilização da glicose ↓ produção hepática da glicose	Eficácia teoricamente ilimitada ↓ Risco microvascular	Hipoglicemia Ganho ponderal Injectável Requer formação "Estigma" para os doentes

VI. Conclusão

A Diabetes Mellitus é uma patologia que afecta cada vez mais a população mundial e que se encontra associada ao estilo de vida, hábitos alimentares e factores de ordem genética da população. Nos últimos anos, embora se tenha vindo a assistir a um desenvolvimento ímpar no que respeita às propostas farmacológicas para travar esta patologia e prevenir as suas complicações, a verdade é que a intervenção a nível nutricional e dos estilos de vida continua a ser fundamental para a prevenção primária e secundária da DM uma vez que, melhora a qualidade de vida dos pacientes e reduz a mortalidade associada à doença.

A diabetes, é actualmente em Portugal tal como em todo o mundo, a maior causa de morbilidade crónica, cegueira, insuficiência renal e de amputações não traumáticas, sendo os eventos cardiovasculares a primeira causa de morte.

Esta doença é reponsável por um elevado aumento de consultas, recurso aos serviços de urgência, bem como de um elevado número de internamentos hospitalares, muitos deles prolongados, sendo que a letalidade intrahospitalar nestes doentes é mais elevada quando comparada com outras patologias.

Actualmente, a diabetes constitui uma preocupação e um enorme desafio em termos de saúde pública uma vez que se prevê que seja no século XXI uma das principais causas de incapacidade total ou parcial dos doentes, com os respectivos custos económicos e sociais que aí advêm. Neste sentido, deverão ser pensadas e desenvolvidas pelos profissionais de saúde, estratégias de prevenção, educação dos doentes, formação de profissionais e de equipas multidisciplinares para uma abordagem global ao problema. No âmbito da prevenção e controlo desta doença, é imprescindível o papel dos profissionais de saúde para que a população diabética tenha um controlo adequado e sistemático dos níveis de glicemia, de tensão arterial, e do regime alimentar. O aconselhamento e seguimento dos profissionais de saúde, tanto pela parte dos médicos como dos farmacêuticos, é fundamental para que o doente se sinta apoiado, motivado e direccionado tanto para a prevenção como para o tratamento.

Em Portugal, tem-se registado uma melhoria significativa no seguimento destes doentes onde um programa de vigilância interdisciplinar e estruturado, com consultas periódicas para avaliação dos diferentes parâmetros, levam a que apesar de sermos um dos países da UE com maior prevalência de DM tenhamos um custo médio por doente diabético inferior ao registado nos outros países.

VII. Bibliografia

- [1] Nunes, José Silva (2011). Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Grupo de Estudos da Diabetes Mellitus – Diabetes: uma abordagem global. 331p.
- [2] Silva, J. A. (2015). A Diabetes em Síntese: Contributo para um melhor conhecimento e gestão da doença in *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*. 150p.
- [3] Programa Nacional para a Diabetes. (2017). *Programa Nacional para a Diabetes 2017*. Lisboa: Direcção Geral de Saúde .
- [4] Kasper, D., Hauser, S., Jameson, L., Fauci, A., Longo, D., Loscalzo, J., & (2017). Diabetes Mellitus in *Medicina Interna de Harrison*, 16(2), 9523-9626.
- [5] Boavida, J. Manuel (2016). *Diabetes: Factos e Números - o Ano de 2015 in Relatório Anual do Observatório Nacional de Diabetes* . Sociedade Portuguesa de Diabetes.
- [6] Laakso, Markku, & (2008). *Epidemiologia da Diabetes tipo 2: Diabetes tipo 2: Princípios e Práticas*, 2(1).
- [7] Guariguata, L., Whiting, D. R., Hambleton, I., Beagley, J., Linnenkamp, U., & Shaw, J. E. (2014). Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 103(2), 137–149.
- [8] Goroll, A., & Jr Mulley, A. (2015). *Primary Care Medicine*. (W. K. Health, Ed.) (7th ed.).
- [9] Narciso L., Raimundo A., Pereira A., Monteiro M., Barradas M., Afonso MJ., Raposo JF. (2014). Impacto de uma sessão de educação em grupo sobre alimentação nos hábitos de vida de pessoas com diabetes tipo 2 in *Revista Portuguesa de Diabetes*, 9, 33–36.
- [10] Mendes, R., Sousa, N., Reis, V., & Themudo-Barata, J. L. (2014). Diabetes em Movimento: Programa comunitário de exercício para pessoas com Diabetes tipo2 in *Revista Medicina Desportiva*, 4(4), 18–20.
- [11] Medina, J. L., Souto, S., & Ferreira, J. (2015). Diabetes e o futuro do tratamento in *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 7, 21-29.
- [12] Cifuentes, J., & Yefi Quintul, N. (2005). La Familia: ¿Apoyo o Desaliento para el Paciente Diabético? *Modulo I: Tendencias En Salud Pública*, 1–13.
- [13] Patricia, M., Muñoz, B., & González, L. T. (2005). Perspectiva familiar alrededor del paciente diabético in *Revista Neurología, Neurocirugía Y Psiquiatria*, 63–68.
- [14] Moura, M. A. (2013). O impacto da Diabetes Mellitus e a sua repercussão diante da família do portador, 1–12.

- [15] Martínez, B., & Torres, L. E. (2007). Importancia de la familia en el paciente con diabetes mellitus insulín dependiente in *Psicología Y Salud*, 17 (2), 229–240.
- [16] Ministério da Saúde. (2015). Programa Nacional De Prevenção e Controlo da Diabetes. *Direcção Geral Da Saúde*, 1(1), 1–6.
- [17] Virgini-Magalhães, C. E., & Bouskela, E. (2008). Pé diabético e doença vascular: entre o conhecimento académico e a realidade clínica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 52(1), 1073–1075.
- [18] Benjamin, I., Griggs, R., Wing, E. & Fitz, J. (2016). *Andreoli and Carpenter's Cecil essentials of medicine*, 236(18), 678-682.
- [19] Alpizar, E. M. R., Trujillo, G. Z., Gutiérrez, C. H., & Sánchez, B. V. (2011). Manejo práctico del paciente con diabetes mellitus en la Atención Primaria de Salud in *Revista Finlay*, 1(3), 229-251.
- [20] Cervantes-villagrana, R. D., & Presno-bernal, J. M. (2013). Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas. *Revista de Endocrinología Y Nutrición*, 21(3), 98–106.
- [21] Kahn, S. E., Cooper, M. E., Del Prato, S. (2014). Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future in *The Lancet*, 383 (9922), 1068-1083.
- [22] Haffner, C. D.; et al. (2004) *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(17).
- [23] Laakso, M. (1999). Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes*, 48(5), 937-942.
- [24] Goldstein, B., & Muller-Wieland, D. (2008). *Diabetes tipo 2: Principios e Prática*.
- [25] Barnett, A. H., & Grice, J. (2013). Pipeline Diabetes Therapies in New Mechanisms in Glucose Control, 51-55.
- [26] Cohen, R., Torres, M. C., & Schiavon, C. A. (2010). Cirurgia metabólica: mudanças na anatomia gastrointestinal e a remissão da diabetes mellitus tipo 2: [revisão]. *ABCD arq. Bras. Cir. dig*, 23(1), 40-45.
- [27] Arechavaleta, G. R. (2006). El efecto fisiológico de las hormonas incretinas. *Adv Stud Med*, 6, 581-585.
- [28] Frias, J. P., & Edelman, S. V. (2007). Incretins and their role in the management of diabetes. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 14(4), 269-276,
- [29] Stein, S.A., Lamos, E. M., & Davis, S. N. (2013). A review of the efficacy and safety of oral antidiabetic drugs in *Expert opinion on drug safety*, 12(2), 153-175
- [30] Arrieta, F., Iglesias, P., Pedro-Botet, J., Tébar, F., Ortega, E. (2015). Diabetes Mellitus y riesgo cardiovascular: recomendaciones del grupo de Trabajo Diabetes y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes. *Clinica e Investigación en Arteriosclerosis*, 27(4), 181-192.

- [31] Castillo Barcias, J. A. (2000). mellitus tipo 2 (DM2). *Fisiopatología de La Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)*, 2, 18–21.
- [32] Barbosa, J. H. P., Oliveira, S. L., & Seara, L. T. E. (2008). O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 52(6), 940–950.
- [33] Da Costa, J. H. C. (2009). AVC e Diabetes Mellitus: o perfil dos doentes e do AVC. Faculdade de Ciencias da Saúde, Universidade da Beira Interior, 1–57.
- [34] Amorim, N. O., Lisboa, H. R. K., & Siqueira, L. de O. (2013). Glicação não enzimática de proteínas na gênese da nefropatia diabética. *Clinical & Biomedical Research*, 33(2).
- [35] Holik, A. K., Lieder, B., Kretschy, N., Somoza, M. M., Ley, J. P., Hans, J. (2017). The advanced Glycation End Product N-Carboxymethyllysine and its Precursor Glyoxal Increase Serotonin Release from Caco-2 cells in Journal of Cellular biochemistry, 19(3), 2731-2741.
- [36] Luo, X., Wu, J., Jing, S., & Yan, L. J. (2016). Hyperglycemic stress and carbon stress in diabetic glucotoxicity, *Aging and disease*, 7(1), 90.
- [37] Reis, J. S., Veloso, C. A., Mattos, R. T., Purish, S., & Nogueira-Machado, J. A. (2008). Oxidative stress: a review on metabolic signaling in type 1 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 52(7), 1096–105.
- [38] Sales, P., Cercato, C., & Halpern, A. (2016). Diabetes Mellito in *O Essencial em Endocrinologia*, 9, 689-780.
- [39] Ismail, N. A., Abd El Baky, A. N., Ragab, S., Hamed, M., Hashish, M. A., & Shehata, A. (2016). Monocyte chemoattractant protein 1 and macrophage migration inhibitory factor in children with type 1 diabetes. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 29(6), 641-645.
- [40] Tschiedel, B. (2014). Complicações crónicas da diabetes. *J. bras. Med.* 102(5), 7-12.
- [41] Esteves, J. F., Kramer, C. K., Azevedo, M. J. D., Stolz, A. P., Roggia, M. F., Larangeira, A. & Rodrigues, T. C. (2009). Prevalence of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes mellitus in *Revista da Associação Médica Brasileira*, 55(3), 268-273.
- [42] Henriques, J., Vaz-Pereira, S., Nascimento, J., Rosa, P. C. (2015). Doença Ocular Diabética in *Revista Científica da Ordem dos Médicos Portuguesa*, 28(1), 107-113.
- [43] Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal, *Viver com a Diabetes*. (2016). Lisboa
- [44] Souto, S. (2011). *Diabetes - Uma Abordagem Global*. Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.
- [45] Wenick, A. S., Bresslet, N. M. (2012). Diabetic macular edema: current and emerging therapies in *Middle East African Journal of Ophthalmology*, 19(1), 4.

- [46] Tabaei, B. P., Al-Kassab, A. S., Ilag, L. L., Zawacki, C. M., & Herman, W. H. (2001). Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy?. *Diabetes care*, 24(9), 1560-1566.
- [47] Haneda, M., Utsunomiya, K., Koya, D., Babazono, T., Moriya, T., Makino, H, & Inaba, M. (2015) A new classification of diabetic nephropathy 2014: a report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy. *Journal of diabetes investigation*, 6(2), 242-246.
- [48] Ferreira, I. D. C. (2009). Nutritional Therapeutics in diabetic nephropathy in Faculdade de Ciência da Nutrição e Alimentação. Universidade do Porto.
- [48] Ferreira, I. D. C. (2009). Terapêutica nutricional na nefropatia diabética: monografia: Nutritional Therapeutics in Diabetic Nephropathy. Porto.
- [49] George, F. H. M. (2013). *Norma Da Direção - Geral Da Saúde*, Nefropatia Diabética, 008/2011. 1(1), 9.
- [50] Tong, LL, Adler, S. (2015). Prevenion and treatment of diabetic nephropathy in *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th, 31.
- [51] Sodré, F. L., Costa, J. C. B., & Lima, J. C. (2007). Evaluation of renal function and damage: a laboratorial challenge. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 43(5), 329-337.
- [52] Monteiro, A. G., Rosário, F., & Da Torres, J. B. (2007). Complicações Cardiovasculares na Diabetes in *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 23(5), 627-647.
- [53] Dyck, P. J.,Kratz, K. M., Karnes, J. L., Litchy, W. J., Klein, R., Pach, J. M., & Melton, L. (1993). The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*, 43(4), 817-824
- [54] Mintz, G. S. (2008). Diabetic Coronary Artery Disease in *Journal of the American College of Cardiology*, 52, 263-265.
- [55] Vaz Carneiro, A. (2004). A Doença coronária na diabetes mellitus. Factores de risco e epidemiologia in *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 23(10), 1359–1366.
- [56] Agarwal, A. K., Gupta, P. K., Singla, S., Garg, U., Prasad, A., & Yadav, R. (2008). Carotid intimomedial thickness in type 2 diabetic patients and its correlation with coronary risk factors. *JAPI*, 56, 581-586.
- [57] Alizadeh, A., Roudbari, A., Heidarzadeh, A., Jandaghi, A. B., & Jamali, M. B. (2012). Ultrasonic measurement of common carotid intima-media thickeness in type 2 diabetic and non-diabetic patients in *Iranian Journal of Radiology*, 9(2), 79-82.
- [58] Fox, C. S., Sullivan, L., D'Agostino, R. B., & Wilson, P. W. (2004). The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. *Diabetes care*, 27(3), 704-708.
- [59] Leal, A., & Oliveira, F. (2015). Impacto da diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 na doença cardiovascular e a sua avaliação por eco-doppler codificado a cores:

disease and its evaluation by color doppler in *Revista de Ciências Da Saúde Da ESSCVP*, 7(Dm), 22–31.

[60] Direção-Geral da Saúde. (2010). Pé Diabético. *Circular Normativa 05/PNPCD*, 1–11.

[61] Direção-Geral de Saúde. (2001). Pé Diabético – Programa de Controlo da Diabetes Mellitus. *Circular Normativa*, (8/DGCG), 9.

[62] Duarte, R., Melo, M., & Silva Nunes, J. (2015). Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes tipo 2 - Proposta de Actualização in *Revista Portuguesa de Diabetes*, 10(1), 40–48.

[63] Luis, L. F. F. A. (2015). Análise dos internamentos hospitalares por diabetes em Portugal continental. Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade Nova de Lisboa.

[64] Nacional, P., Gulbenkian, C., & Funcionais, U. C. (2015). Assembleia da República, por unanimidade, faz recomendações ao futuro Governo sobre a urgência do combate à diabetes. *Assembleia Da República , Por Unanimidade , Faz Recomendações Ao Futuro Governo Sobre a Urgência Do Combate À Diabetes*, 91–93.