

Diabetes Mellitus uma epidemia do século XXI

Como evitar e tratar esta situação

Mestrado integrado em Medicina

- Dissertação -

Autora:

Maria Teresa Rincón Vieira Lugarinho Monteiro

Orientadora:

Dra. Isabel Maria Gonçalves Mangas Neto da Palma

Afiliação:

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço:

mteresarvln@hotmail.com

Diabetes Mellitus uma epidemia do século XXI. Como evitar e tratar esta situação

Resumo:

Introdução: A Diabetes Mellitus é uma doença caracterizada por um estado de hiperglicemia crónico. A Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) atinge praticamente todas as populações do mundo e as evidências epidemiológicas sugerem que sem programas de prevenção a sua prevalência global continuará a aumentar, atingindo proporções epidémicas.

A DM2 é devida a uma combinação de factores genéticos e ambientais. Apesar das alterações genéticas que predispõe um indivíduo para a diabetes, a activação desta mesma predisposição requer a presença de determinados factores ambientais e comportamentais, particularmente os associados com o estilo de vida.

Objectivos: Identificação dos factores de risco e medidas preventivas de forma a prevenir e reduzir a incidência da Diabetes Mellitus tipo 2 e, optimização do controlo metabólico nos doentes diabéticos para prevenir as complicações crónicas da doença.

Discussão e Conclusão: As modificações do estilo de vida devem constituir a primeira escolha para evitar ou atrasar o desenvolvimento da diabetes.

O tratamento desta doença é complexo, multidisciplinar e depende da implementação efectiva das diferentes estratégias terapêuticas, farmacológicas e não farmacológicas disponíveis

Abstract:

Introduction: Diabetes Mellitus is a disease characterized by a chronic hyperglycemia status. Diabetes Mellitus type 2 affects almost all populations around the world and epidemiological evidences suggest that without prevention programs its global prevalence will continue rising to epidemical proportions.

DM2 is due to a genetic and environmental factors combination. Although the genetic alterations that predispose a person to diabetes, its activation requires the presence of specific environmental and behavioral factors, particularly those which are associated with his/her life style.

Objectives: identification of the risk factors and prevention measures in order to prevent and reduce the incidence of diabetes mellitus type 2 and optimization of the metabolic control in diabetic patients to prevent chronic complications of the disease.

Discussion and conclusion: Life style modification should constitute the first choice to avoid or delay diabetes development.

The treatment of this disease is very complex, multidisciplinary and depends on the effective implementation of the several therapeutic strategies available, pharmacologic and non pharmacologic.

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença caracterizada por um estado de hiperglicemia crónico, o qual é devido a uma deficiente produção de insulina (destruição auto-imune, ou outra, das células β), ou deficiente acção da insulina nos tecidos alvo (insulino-resistência).

A Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) tem sido considerada uma das grandes epidemias mundiais do século XXI e um problema de saúde pública, nos países desenvolvidos e em vias de desenvolvimento⁽¹⁾.

O número de indivíduos com DM dá uma ideia da magnitude do problema. Em 1985, a doença atingia aproximadamente 30 milhões de pessoas. O número aumentou para 135 milhões em 1995 e para 240 milhões em 2005. A projecção da Organização Mundial de Saúde, OMS para 2025 é de 300 milhões de pessoas com DM em todo o mundo⁽²⁾.

A Diabetes Mellitus tipo 2 atinge agora praticamente todas as populações do mundo e as evidências epidemiológicas sugerem que sem programas de prevenção e controlo efectivos a sua prevalência global continuará a aumentar⁽³⁾.

A crescente incidência e prevalência da DM2 são atribuídas ao envelhecimento da população, aos avanços na terapêutica no tratamento da doença e especialmente ao estilo de vida actual, que se caracteriza pelo sedentarismo e hábitos alimentares que predispõe à acumulação de gordura corporal.

A DM2 é devida a uma combinação de factores genéticos e ambientais⁽⁴⁾. Apesar das alterações genéticas que predispõe um indivíduo para a diabetes serem consideradas um factor essencial no desenvolvimento da doença, a activação desta predisposição genética requer a presença de determinados factores ambientais e comportamentais, particularmente os associados com o estilo de vida.

Neste contexto, os factores mais significativos são excesso de peso, obesidade abdominal e inactividade física⁽⁵⁾. O rápido aumento da prevalência de diabetes tipo 2 demonstra o importante papel desempenhado pelos factores de estilo de vida e proporciona um potencial para a reversão da epidemia global de diabetes tipo 2⁽⁶⁾.

Os factores de risco para o desenvolvimento da DM2 podem ser classificados em modificáveis e não modificáveis.

Factores de Risco Não Modificáveis

Factores Genéticos

A diabetes tipo 2 está associada a uma forte predisposição genética. Ainda não foi possível identificar em definitivo os genes a que essa susceptibilidade está ligada.

Idade

A prevalência de diabetes tipo 2 aumenta de forma marcada com a idade. Nas últimas décadas, a idade de início da doença recuou até aos adultos jovens e mesmo adolescentes, especialmente nos países onde surgiu um maior desequilíbrio entre ingestão e dispêndio de energia.

Diabetes Gestacional Prévia

Na diabetes gestacional, a tolerância à glicose geralmente regressa ao normal após o parto, no entanto, essas mulheres têm um risco substancialmente mais elevado de desenvolver diabetes tipo 2 numa fase posterior e mais tardia da sua vida.

Factores de Risco Modificáveis

Obesidade

A obesidade é o factor de risco individual de diabetes tipo 2 mais importante. A OMS estima que existam correntemente 1,1 bilião de pessoas com excesso de peso e espera que este total aumente para mais de 1,5 biliões em 2015 ⁽⁷⁾. Estudos longitudinais mostraram que a obesidade é um poderoso factor de previsão de desenvolvimento de diabetes tipo 2 ^(8,9). Para além disso, as intervenções para redução da obesidade reduzem também a incidência de diabetes tipo 2.

Vários estudos indicaram que o perímetro da cintura ou o rácio cintura-ancas, que reflectem a gordura visceral (abdominal) poderão ser os melhores indicadores de risco de desenvolver diabetes tipo 2 do que o índice de massa corporal (IMC) ^(10, 11).

Inactividade Física

Nas últimas décadas, e em muitas populações, os níveis de actividade

física diminuíram, situação que tem dado uma contribuição maior para o corrente aumento global da obesidade. Para graus equivalentes de obesidade, os indivíduos com maior actividade física têm menor incidência de diabetes ^(12, 13).

Factores Nutricionais

Ainda há muita incerteza a rodear os factores dietéticos envolvidos no desenvolvimento da diabetes, em parte devido à dificuldade em recolher dados precisos relativos à dieta.

Apesar disso, algumas das mensagens mais consistentes indicam que uma ingestão calórica total elevada e uma ingestão de fibras baixa, uma carga glicémica elevada e um baixo rácio gorduras poli-insaturadas/gorduras saturadas poderá predispor para a diabetes tipo 2 ⁽¹⁴⁾.

Outros Factores de Risco

Embora os factores genéticos e de estilo de vida pareçam conferir a maior parte do risco para diabetes tipo 2, existem outros potenciais determinantes de risco que poderão conter um elemento modificável. A nível populacional a sua importância terá menor probabilidade de desempenhar um papel; mas incluem o baixo peso ao nascer, exposição a um ambiente diabético *in útero* e um potencial componente inflamatório ^(15,16).

O rápido aumento da DM2 demonstra a importância do papel desempenhado pelo estilo de vida e fornece o potencial para reverter a epidemia da DM2.

Perante este aumento da prevalência e incidência da DM2, a sociedade clínica tem de intervir através de rastreios na população geral que permitam identificar indivíduos de risco,

quantificação desse mesmo risco e adopção de medidas não farmacológicas e farmacológicas com o objectivo de prevenir e/ou atrasar o aparecimento da doença.

Reduzir o impacto da DM2 significa, antes de tudo, reduzir a incidência da doença, antecipando-se ao seu aparecimento com medidas preventivas.

Intervenções comportamentais e farmacológicas têm sido estudadas e implementadas com esse objectivo. Modificações no estilo de vida, para controlar o excesso de peso/obesidade e o sedentarismo, têm-se mostrado eficazes.

A maioria das intervenções de prevenção da diabetes tipo 2 têm tido como objectivo atingir e manter um peso corporal saudável, através de uma combinação de medidas dietéticas e actividade física, em indivíduos que já têm tolerância diminuída à glucose (TDG) - um grupo em risco particularmente elevado. Nesses estudos as recomendações dietéticas foram muito semelhantes: enfatizaram a redução da ingestão de gorduras e o aumento do consumo de vegetais, com restrição calórica moderada nas populações com excesso de peso/obesas.

A maioria dessas intervenções recomendaram também 30 a 40 minutos de actividade física moderada em todos ou na maioria dos dias da semana, com ênfase variável no exercício físico de alta intensidade e resistência. No entanto, nessas intervenções, a abordagem utilizada para promover a actividade física variou desde o providenciar de objectivos para o exercício físico e conselhos sobre como aumentar a actividade física diária até à

realização de sessões semanais de treino físico supervisionado^(17, 18, 19).

Existe evidência crescente de que a detecção precoce dos indivíduos com TDG, e outros em risco elevado de desenvolverem diabetes tipo 2, seguida de intervenções para retardar ou prevenir a eclosão da diabetes tipo 2 e melhorar o controlo glicémico, pode resultar em reduções clinicamente importantes da incidência de diabetes e das suas complicações e comorbilidades.

O plano da *International Diabetes Federation*, IDF para o controlo da diabetes tipo 2 baseia-se no controlo dos factores de risco modificáveis e tem dois grupos-alvo:

- Os indivíduos em risco elevado de desenvolverem diabetes tipo 2;
- Toda a população.

No desenvolvimento de Programas Nacionais de Prevenção da Diabetes deve ter-se como alvo, em simultâneo, esses dois grupos. Para além disso, é importante que todas as actividades desses Programas sejam delineadas de acordo com as situações locais específicas.

Identificação dos indivíduos que poderão estar em maior risco de desenvolver Diabetes Mellitus tipo 2

O primeiro passo é a identificação dos indivíduos da população geral que poderão estar num risco superior ao médio de desenvolver diabetes tipo 2. Para essa identificação, a IDF recomenda a utilização do rastreio oportunista, por parte dos médicos, incluindo os Médicos de Família/Clínicos Gerais, dos profissionais de

Enfermagem e dos profissionais de Farmácia.

As estratégias para prever o risco futuro de diabetes têm geralmente utilizado dados demográficos e clínicos de estudos prospectivos de coortes, modelos estatísticos e pontuações de risco. De uma forma geral, não se têm baseado nas glicemias, mas têm incluído algum tipo de avaliação da história pessoal ou familiar de intolerância à glicose.

Nessa abordagem longitudinal, a idade e uma história familiar de hiperglicemia são muito importantes. Essas estratégias parecem ter um desempenho moderadamente Bom⁽²⁰⁾.

A IDF recomenda a utilização de questionários breves para ajudar os profissionais de saúde a identificarem rapidamente os indivíduos que poderão estar em risco elevado e que necessitam de uma avaliação mais aprofundada do seu nível de risco.

Os critérios enunciados a seguir devem ser incluídos no questionário e a presença de algum deles coloca o indivíduo num risco mais elevado, devendo ser efectuada avaliação mais aprofundada para avaliar o seu nível de risco.

Obesidade

A obesidade central avalia-se mais facilmente medindo o valor do perímetro abdominal, parâmetro que tem pontos de corte específicos para o sexo e os grupos étnicos.

Nos homens europeus o ponto de corte é 94 cm e nas mulheres europeias 80 cm

História Familiar

Familiar próximo ou outros parentes com diagnóstico de diabetes.

Idade

Os indivíduos com as idades seguintes encontram-se em risco aumentado:

- 45 anos (europeus);
- 35 anos (resto do mundo).

História Cardiovascular

História de hipertensão arterial e/ou doença cardíaca.

História Gestacional

Ocorrência prévia de diabetes gestacional.

História Farmacológica

Uso de fármacos que predispõe para diabetes tipo 2, incluindo ácido nicotínico; glucocorticóides; hormona tiroideia; beta-bloqueadores; tiazidas; dilantina; pentamidina; anti-psicóticos; interferão alfa.

Se, um indivíduo é considerado em risco aumentado de desenvolver diabetes tipo 2 deverá efectuar a avaliação do risco por um profissional de saúde.

A investigação chave é a avaliação dos níveis de glicemia. Nesta fase são também avaliados outros factores de risco de diabetes^(21, 22).

Glicemia

A avaliação dos níveis de glicemia não só detectará os casos de Glicemia de Jejum Alterada (GJA) e TDG, mas também os casos de diabetes não diagnosticada.

Se a glicemia for ≥ 6.1 - 6.9 mmol/l (≥ 110 - 125 mg/dl) recomenda-se uma Prova de Tolerância Oral à Glicose (PTGO). A presença de TDG e GJA confere um risco consideravelmente aumentado de desenvolver diabetes tipo 2. Em consequência, as intervenções

que têm como alvo estes indivíduos oferecem-nos uma oportunidade de atrasar ou evitar a eclosão da diabetes tipo 2.

Outros Factores de Risco

Outros factores de risco de diabetes que deverão também ser avaliados nesta fase incluem a presença de perímetro abdominal aumentado, Hipertensão Arterial (HTA), história familiar de diabetes, hipertrigliceridemia e doença cardiovascular pré-existente. A presença de qualquer um destes factores aumentará o risco de desenvolver diabetes. Devem também ser avaliados outros factores de risco cardiovascular como o Colesterol-HDL, Colesterol-LDL e o tabagismo, que, se presentes, devem ser alvo de tratamento apropriado⁽²³⁾.

Intervenção para Prevenir o Desenvolvimento da Diabetes tipo 2

Existe evidência substancial de que as modificações do estilo de vida podem ajudar a prevenir o desenvolvimento de diabetes tipo 2 e, por isso, deverão constituir a intervenção inicial em todos os indivíduos em risco⁽²⁴⁾. Contudo, alguns indivíduos (incluindo aqueles em risco elevado de desenvolver diabetes) que não conseguem modificar suficientemente o seu estilo de vida necessitarão também de farmacoterapia, embora devam ser encorajados a manter as alterações do estilo de vida dado que estas continuarão a proporcionar benefícios na saúde a longo prazo.

Modificações do Estilo de Vida

As modificações do estilo de vida devem constituir a primeira escolha

para evitar ou atrasar o desenvolvimento da diabetes. Dado que essas modificações têm benefícios adicionais, os provedores de cuidados de saúde devem insistir para que todos os indivíduos com excesso de peso/sedentários as adoptem e recomendá-las sempre que haja oportunidade para tal.

Obesidade - A obesidade, e em particular a obesidade abdominal, constitui um factor chave para o desenvolvimento da diabetes tipo 2 e doenças relacionadas e, portanto, constitui um foco principal na redução do risco de diabetes. A perda de peso melhora, a curto prazo, a resistência à insulina, a hiperglicemia e a dislipidemia, e reduz a HTA.

Em consequência, os indivíduos deverão ser encorajados a atingir e manter um peso saudável.

Actividade Física - O aumento da actividade física é particularmente importante na manutenção da perda de peso. A actividade física regular também melhora a sensibilidade à insulina, reduz os níveis plasmáticos de insulina nos indivíduos com hiperinsulinemia, melhora a dislipidemia e reduz a pressão arterial. Para além disso, a actividade física aumenta o tecido muscular metabolicamente activo e melhora a saúde cardiovascular geral. Uma actividade física aumentada reduz também o risco de diabetes tipo 2.

A IDF recomenda pelo menos 30 minutos de actividade física moderada (isto é marcha rápida, natação, ciclismo ou dança).

Andar de forma regular durante pelo menos 30 minutos por dia (de seguida ou de forma fraccionada) reduz o risco de diabetes em 35 a 40%.

É importante avaliar cuidadosamente os indivíduos antes de iniciar qualquer

regime de exercício físico, para identificar quaisquer contra-indicações. Nos indivíduos que tiveram uma vida sedentária os programas de exercício devem ser iniciados lenta e gradualmente⁽²⁵⁾.

Tratamento da Diabetes Mellitus

O objectivo fundamental no tratamento da diabetes é optimização do controlo metabólico, de forma a manter os valores dentro dos limites normais, para minimizar o risco de complicações da doença.

De acordo com *American Diabetes Association*, ADA manteve a actual recomendação da hemoglobina glicosilada < 7%, uma glicemia em jejum entre 80-110 mg/dl e Glicose pós-prandial entre 100-140 mg/dl.

O tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2 assenta na promoção de um estilo de vida saudável.

Os seguintes componentes são a pedra angular do tratamento com sucesso da diabetes tipo 2: as modificações da dieta/alimentação saudável; o exercício físico; a monitorização de glicemias capilares; e a educação do diabético.

Mas, dado que nem todos os doentes conseguem atingir os resultados pretendidos apenas com estas modificações no seu estilo de vida, é necessário então avançar para a terapêutica farmacológica.

As principais classes de antidiabéticos orais são as seguintes:

Biguanidas

A *Metformina* é a única biguanida disponível entre nós. O seu mecanismo de acção principal é a redução da produção hepática de glicose e a redução da glicemia em jejum. Habitualmente, a metformina em monoterapia reduz em média a hemoglobina glicosilada em cerca de 1,5%^(28,29).

Geralmente, é bem tolerada apesar dos efeitos secundários gastrointestinais serem relativamente frequentes. A acidose láctica é muitíssimo rara (< 1 caso por 100000 doentes tratados).

A metformina deve ser evitada em doenças avançadas que favoreçam o aparecimento de acidose como na insuficiência renal. A monoterapia com metformina habitualmente não é acompanhada por hipoglicemia e tem sido utilizada com segurança e eficácia mesmo na fase de pré-diabetes em pessoas com a situação de hiperglicemia intermédia, com o objectivo de atrasar ou impedir a evolução para a Diabetes tipo 2^(30,31). O efeito não-glicémico mais importante da metformina é a estabilização ou uma pequena redução do peso, em contraste com muitos outros antidiabéticos orais.

Sulfonilureias

As sulfonilureias reduzem os níveis glicémicos através do aumento da secreção da insulina. Têm uma eficácia semelhante à da metformina reduzindo a hemoglobina glicosilada em aproximadamente 1,5 %⁽³²⁾.

O principal efeito secundário é a hipoglicemia. Podem ocorrer episódios graves, caracterizados pelo aparecimento de glicopenia cerebral, convulsões e coma com necessidade de internamento hospitalar. Estes episódios são mais comuns nos doentes mais idosos ou com insuficiência renal.

Muitos dos novos fármacos desta classe (por exemplo, a gliclazida e a glimepirida) têm um risco relativamente inferior de hipoglicemia ^(33,34).

O ganho de peso, aproximadamente 2 kg, é comum no início do tratamento com sulfonilureias. Na escolha das sulfonilureias a utilizar devem-se privilegiar as de nova geração com menor risco de hipoglicemia e em toma única (consequentemente, levando a uma melhor adesão à terapêutica) como a glimepirida e a gliclazida.

Glinidas

Tal como as sulfonilureias, as glinidas estimulam a secreção de insulina, embora actuem num receptor diferente ⁽³⁵⁾. Têm uma semi-vida mais curta que as sulfonilureias pelo que devem ser administradas mais frequentemente.

Das duas glinidas existentes, repaglinida e nateglinida, só a segunda está disponível entre nós. A nateglinida é, de certa forma menos eficaz na redução da HbA1c (Hemoglobina Glicosilada) do que a repaglinida quando usada em monoterapia ou em combinação ^(36,37).

As glinidas têm um risco semelhante às sulfonilureias relativamente ao aumento do peso, porém a hipoglicemia é menos

frequente, pelo menos com a nateglinida ^(38,39). O seu efeito hipoglicemiante de curta duração é útil no controlo da glicemia pós-prandial.

A nateglinida constitui uma boa alternativa às sulfonilureias nos estádios iniciais da diabetes tipo 2, com o objectivo de controlar a glicemia pós-prandial.

Inibidores das alfa-glucosidases (Acarbose)

Os inibidores das alfa-glucosidases reduzem a velocidade de digestão de polissacarídeos no intestino delgado proximal, baixando primariamente os níveis de glicose pós-prandial, sem causar hipoglicemia. São menos eficazes na redução da glicemia que a metformina ou as sulfonilureias com uma redução de HbA1c de 0,5 a 0,8 % ⁽⁴⁰⁾. Os efeitos gastrointestinais destes fármacos são a principal causa de abandono da terapêutica, de acordo com os estudos publicados.

Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas ou glitazonas aumentam a sensibilidade do músculo, gordura e fígado para a insulina endógena ou exógena ⁽⁴¹⁾. Em monoterapia reduzem a HbA1c em 0,5 a 1,4 %.

Segundo alguns estudos, há um aumento da adiposidade principalmente subcutânea, com redistribuição da gordura dos depósitos viscerais.

O efeito adverso mais frequente é o aumento do peso e a retenção de fluidos. Esta manifesta-se habitualmente

por edemas periféricos que em situações mais graves podem ser o primeiro sinal de uma insuficiência cardíaca “de novo” ou de um agravamento de uma insuficiência cardíaca pré-existente.

As glitazonas têm um efeito benéfico ou neutro no perfil lipídico, sendo que a pioglitazona tem um efeito mais benéfico que a rosiglitazona^(42,43).

As glitazonas estão contra-indicadas nas pessoas com insuficiência cardíaca, ainda que sub-clínica.

Além disso, alguns dados recentes que revelam aumento da incidência de fracturas distais dos membros superiores e inferiores no sexo feminino devem conduzir a uma maior prudência na prescrição deste grupo terapêutico no sexo feminino⁽⁴⁴⁾.

Insulina

Das actuais terapêuticas disponíveis em todo o mundo a insulina é a mais antiga e sobre a qual existe maior experiência clínica.

A insulina é o tratamento mais eficaz na redução da glicemia e, quando utilizada em doses adequadas, reduz os níveis de HbA1c para valores quase-normais.

Para tratar a resistência à insulina nos diabéticos tipo 2 e baixar a HbA1c para os valores-alvo recomendados, podem ser necessárias doses relativamente elevadas de insulina comparadas (≥ 1 U/Kg peso) com as que são utilizadas para o tratamento da diabetes tipo 1.

Embora o objectivo inicial da terapêutica seja aumentar a insulinemia basal, geralmente com insulinas de

acção longa ou intermédia, os doentes podem igualmente necessitar de terapêutica prandial com insulinas de acção curta ou rápida.

A insulinoterapia tem efeitos benéficos nos níveis de triglicerídeos e de colesterol HDL⁽⁴⁵⁾, porém associa-se a aumentado peso (entre 2 a 4 kg), provavelmente proporcional à redução da glicosúria. Tal como as sulfonilureias, o aumento do peso pode constituir um factor adverso.

A terapêutica com insulina está também associada a hipoglicemia. Os análogos de insulina de acção longa com um perfil sem picos, comparativamente à insulina NPH têm menor risco de hipoglicemia, tal como os análogos de acção curta têm menos risco de hipoglicemia quando comparados com a insulina de acção rápida^(46,47).

Novas Opções de Antidiabéticos Orais

Incretinas

a) Agonistas GLP-1 (Exenatida)

O *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1) é um péptido natural produzido pelas células L do intestino delgado que estimula a secreção de insulina (incretina). A exenatida é semelhante à sequência GLP-1 humana, mas tem uma semi-vida mais prolongada na circulação. A exenatida suprime a secreção de glucagon e atrasa o esvaziamento gástrico. Não se associa a episódios de hipoglicemia, mas tem uma frequência relativamente elevada

de efeitos gastrointestinais, sendo que entre 30 a 45% dos doentes tratados revelaram episódios de náuseas, diarreia e vômitos^(48,49).

Observou-se uma redução do peso entre 2 a 3 kg ao longo de seis meses, podendo, porém esta redução de peso estar relacionada com os efeitos gastrointestinais.

Actualmente, a exenatida está aprovada para ser utilizada com sulfonilureia e/ou metformina e aguarda-se a sua comercialização em Portugal em doentes que não atingiram um controlo adequado da glicemia nas doses máximas toleradas destas terapêuticas orais.

b) Inibidores da Dipeptidilpeptidase 4 (DPP-4)

A acção fisiológica da GLP-1 caracteriza-se por uma rápida secreção das células L do ileon cerca de 15 minutos após a refeição. A secreção de insulina ocorre se a glicemia for superior a 70 – 90 mg/dL pelo que há escasso risco de hipoglicemia com a terapêutica com GLP-1.

Esta incretina aumenta a transcrição do gene da insulina, a proliferação da célula beta, diminui a produção de glucagon e reduz a apoptose destas células.

O GLP-1 é rapidamente metabolizado no sangue pela dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), convertendo-se num fragmento inactivo.

Os inibidores da DPP-IV, mostraram reduzir os níveis de glicose no sangue,

quer nos períodos pós-prandiais, quer em jejum. Actuam de forma diferente dos outros fármacos já disponíveis para diabetes, prolongando a actividade GLP-1 após as refeições e, assim não tem um efeito secundário importante que é o aumento de peso.

Um potencial efeito extra-glicémico das incretinas observado em estudos animais é o da capacidade de reverter a falência da célula beta pancreática.

A confirmarem-se esses resultados nos humanos, as incretinas podem tornar-se uma terapêutica preferencial na diabetes tipo 2 devido a uma potencial capacidade para modificar a sua história natural^(50,51).

Tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 2

O primeiro passo consiste na Intervenção no estilo de vida e terapêutica com metformina.

Baseado nos numerosos benefícios demonstrados pela perda de peso e aumento da actividade física, é consensual que a intervenção no estilo de vida deve ser o primeiro passo no tratamento da Diabetes tipo 2.

Na maior parte dos indivíduos com Diabetes tipo 2, as intervenções nos estilos de vida para alcançar e manter as metas metabólicas falham, porque rapidamente se verifica uma recuperação do peso e conseguinte progressão da doença e respectivas complicações.

Por este motivo a terapêutica com metformina deve ser iniciada ao mesmo tempo que a intervenção no estilo de vida.

Segundo Passo: Terapêutica adicional

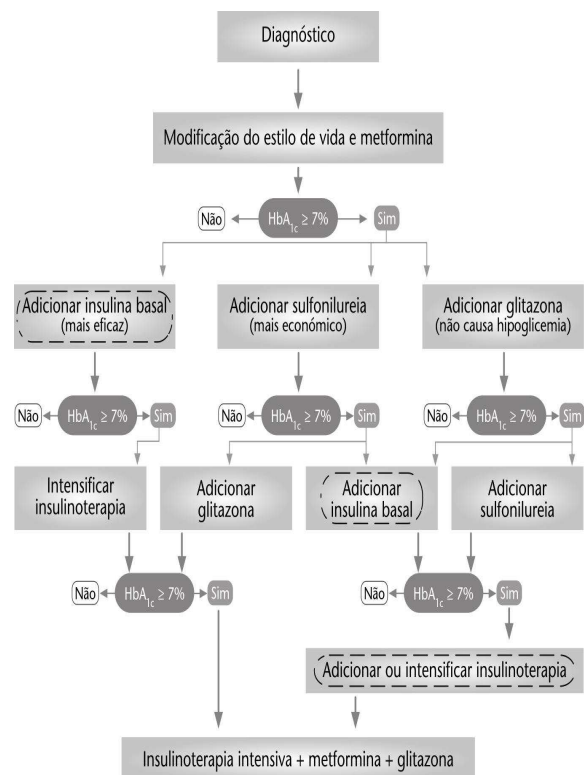
Se a intervenção no estilo de vida e a dose máxima tolerada de metformina falharem no alcance ou manutenção dos objectivos glicémicos, deve ser adicionado outra classe de fármacos 2 a 3 meses depois do início do tratamento ou a partir do momento em que os níveis de HbA1c deixem de ser alcançados.

Não existe um consenso absoluto em relação aos fármacos a adicionar, contudo as sugestões recaem sobre a insulina, as sulfonilureias ou as glitazonas.

A escolha deve ser baseada no grau de hiperglicemia e deve ser tido em conta nesta escolha qualquer co-morbilidade associada ou outro factor que possa afectar a capacidade do doente monitorizar a glicemia, bem como a preferência do doente.

Se a intervenção nos estilos de vida, a metformina e a segunda opção não permitirem atingir os objectivos glicémicos, o passo seguinte poderá ser iniciar ou intensificar a terapêutica com insulina.

Algoritmo para o Tratamento da DM tipo 2 segundo ADA/ESAD



- Verificar HbA_{1c} trimestralmente e actuar até se atingir o objectivo de HbA_{1c} < 7%
- Embora se possam usar 3 antidiabéticos orais associados, a insulinoterapia poderá ter preferência atendendo à sua eficácia e custo do tratamento

Adaptado de: Sociedade Brasileira de Diabetes

Conclusão:

"Uma das epidemias mais marcantes do século XXI", o interesse despertado pela diabetes abrange um leque cada vez maior de profissionais e de temáticas específicas, transformando esta área numa das mais activas e cativantes do panorama científico actual.

A Diabetes Mellitus tipo 2 tem vindo a aparecer com maior frequência em idades mais jovens, em particular nos países mais desenvolvidos, resultado de excessos alimentares, sedentarismo e obesidade.

São diversos os factores de risco e os principais são a obesidade, inactividade física e factores nutricionais.

A diabetes, como doença crónica, requer a aquisição de hábitos e comportamentos “novos”, de forma a minimizar as consequências a curto, médio e longo prazo. As modificações do estilo de vida devem constituir a primeira escolha para evitar ou atrasar o desenvolvimento da diabetes, a prática de actividade física é particularmente importante, assim como a alteração dos hábitos alimentares.

Obter a colaboração activa da pessoa com diabetes significa ser capaz de a motivar para que aprenda e ponha em prática uma série de conceitos e técnicas. O profissional de saúde precisa de desenvolver aptidões no campo da educação, se quiser tornar a sua actuação eficaz⁽⁵²⁾.

Existe evidência crescente de que a detecção precoce dos indivíduos com TDG, e outros com risco elevado de desenvolvimento da DM tipo 2, seguida de intervenções para prevenir a eclosão da diabetes tipo 2 e melhorar o controlo glicémico, pode resultar em reduções clinicamente importantes da incidência da diabetes e das suas complicações e comorbilidades.

Desta forma uma abordagem simples para a prevenção da DM tipo 2 consiste em identificar indivíduos que poderão estar em risco superior ao da população geral em desenvolver diabetes. Para esta identificação é recomendado a utilização de um rastreio oportunista por parte dos médicos que consiste em

questionários simples que auxiliam o profissional de saúde a identificar rapidamente os indivíduos que poderão estar em risco elevado de desenvolver diabetes e que necessitam de uma avaliação mais profunda posteriormente⁽⁵³⁾.

A obtenção de um bom controlo metabólico é essencial para a prevenção das complicações da diabetes mellitus. O tratamento desta doença é complexo e depende da implementação efectiva das diferentes estratégias terapêuticas, não farmacológicas e farmacológicas disponíveis.

Para culminar, a prevenção e tratamento da diabetes trata-se de uma “missão”partilhada por uma equipa composta por um médico, enfermeiro, nutricionista, podologista, psicólogo numa fase em que os dados apontam para cerca de um milhão de diabéticos em Portugal e para o facto da DM tipo 2 ser a principal causa de cegueira, insuficiência renal, e doença cardiovascular⁽⁵⁴⁾.

Bibliografia:

- 1- Sociedade Brasileira de Diabetes. Consenso Brasileiro sobre Diabetes, 2002: diagnóstico e classificação do Diabetes Mellitus e tratamento do diabetes Mellitus do tipo 2 [Internet]. Rio de Janeiro: Diagraphic; 2003 [Acesso 2007 mar. 07]. 72 p.
- 2- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030: Diabetes Care. 2004;27(5):1047-53.

3- International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 3rd edn.

Brussels: International Diabetes Federation, 2006.

4- Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A,

Eriksson J, et al. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and

type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a populationbased

cohort of twins in Finland. *Diabetologia* 1992; 35:

1060–1067.

5- Stumvoll M, Goldstein BJ, Van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles

of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333–1346.

6- Zimmet P. Global and societal implications of the diabetes epi-

demic. *Nature* 2001; 414: 782–787.

7- WHO. Obesity. Geneva: World Health Organization, 2006

8- Chan J, Rimm E, Colditz G, Stamfler M, Willet W. Obesity, fat distribution

and weight gain as risk factors for clinical diabetes.

Diabetes Care 1994; 17: 961–969.

9- Hu F, Manson J, Stampfer M. Diet, lifestyle and the risk of type 2

diabetes mellitus in women. *New Engl J Med* 2001; 345:

790–797.

10- Ohlson L, Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Eriksson H. The influence

of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus:

13.5 years of follow-up of the participants in the study of

men born in 1913. *Diabetes* 1985; 34: 1055–1058.

11- Rexrode K, Carey V, Hennekens C, Walters E, Colditz G,

Stampfer M. Abdominal adiposity and coronary heart disease in

women. *J Am Med Assoc* 1998; 280: 1843–1848.

12- Dunstan DW, Salmon J, Owen N, Armstrong T, Zimmet PZ,

Welborn TA, et al. on behalf of the AusDiab Steering Committee.

Physical activity and television viewing in relation to risk

of ‘undiagnosed’ abnormal glucose metabolism in adults. *Diabetes*

Care 2004; 27: 2603–2609.

13- Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television

watching and other sedentary behaviors in relation to risk of

obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *J Am Med Assoc*

2003; 289: 1785–1791

- 14- Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345: 790–797.
- 15- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson J, Valle T, Hamalainen H. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–1350
- 16- Knowler W, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
- 17- Zimmet P. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782–787.
- 18- Valsania P, Micossi P. Genetic epidemiology of non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes/Metabolism Rev* 1994; 10: 385–405.
- 19- Boyko E, Fujimoto W, Leonetti D, Newell-Morris L. Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes* 2000; 23: 465–471.
- 20- Kanaya AM, Wassel CL, De Rekeneire N, Shorr RI, Shwartz AV, Goodpaster BH et al. Predicting the development of diabetes in older adults. The derivation and validation of a prediction rule. *Diabetes Care* 2005; 28: 404–408.
- 21- Lindström J, Tuomilehto J. The Diabetes Risk Score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003; 26: 725–731
- 22- Saristo T, Peltonen M, Lindström J, Saarikoski L, Sundvall J, Eriksson J et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. *Diabetes Vascular Dis Res* 2005; 2: 67–72.
- 23- American Diabetes Association. Diabetes Risk Test. Available from: www.diabetes.org/risk-test (accessed February 2007).
- 24- Finnish Diabetes Association. The Development Programme for the Prevention and Care of Diabetes in Finland 2000–2010 (DEHKO). Available from: www.diabetes.fi (accessed February 2007).

- 25- Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson J, Hemio K. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368: 1673–1679.
- 26- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Aug;29(8):1963-72
- 27- Rubin RR. Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Medicine* 2005;118(5A):275-345
- 28- Bailey CJ, Turner RC (1996) Metformin. *N Engl J Med* 334:574–583.
- 29- DeFronzo R, Goodman A, Multicenter Metformin Study Group (1995). Efficacy of metformin in patients with noninsulindependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 333:541
- 30- Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E (2006) Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* CD002967.
- 31-Diabetes Prevention Program Research Group (2002) Reduction in incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393–403.
- 32- Groop L (1992) Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 15:737–747.
- 33- Tessier D, Dawson K, Tetrault JP, Bravo G, Meneilly GS (1994). Glibenclamide versus gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. *Diabet Med* 11:974–980.
- 34- Holstein A, Plaschke A, Egberts E-H (2001) Lower incidence of severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 17:467–473.
- 35- Malaisse WJ (2003) Pharmacology of the meglitinide analogs: new treatment options for type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol* 2:401–414.
- 36- Rosenstock J, Hassman DR, Madder RD, et al (2004) Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care* 27:1265–1270.
- 37- Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron A (2005). PRESERVE-β : two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 28:2093–2100.
- 38- Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron A (2005). PRESERVE-β : two-year efficacy and safety of initial combination therapy

with nateglinide or glyburide plus metformin.

39- Kristensen JS, Frandsen KB, Bayer T, Muller PG (2000). Compared with repaglinide, sulfonylurea treatment in type 2 diabetes is associated with a 2.5 fold increase in symptomatic hypoglycemia with blood glucose levels <45 mg/dl. *Diabetes* 49 (Suppl 1):A131 (Abstract).

40- Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C (2005) Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* CD003639.

41- Yki-Jarvinen H (2004) Drug therapy: thiazolidinediones. *N Engl J Med* 351:1106.

42- Khan MA, St. Peter JV, Xue JL (2002) A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with rosiglitazone. *Diabetes Care* 25:708–711.

43- Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA et al (2005) A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 28:1547–1554.

44- Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E et al (2006) Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3349–3354.

45- Nathan DM, Roussel A, Godine JE (1988) Glyburide or insulin for metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a

randomized double-blind study. *Ann Intern Med* 108: 334–340.

46- Raskin P, Allen E, Hollander P et al (2005). Initiating insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28:260–265.

47- Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, Ways K (2004). Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:2363–2368.

48- Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al (2005). Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 28:1083–1091.

49- Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG (2005) Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 143:559–569

50- Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Li Calzi S, Khoury N, Nouseh H, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. (2003) *Endocrinology*, 144, 5149-5158.

51- Mu J, Woods J, Zhou YP, et al. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic {beta}-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006;55(6):1695-1704.

52- Deci EL, Ryan RM. Intrinsic motivation and self-determination in human behaviour. New York: Plenum, 1985

53- Jacobson. A. (1994). The diabetes quality of life measure. In C. Bradley (Ed.), Handbook of Psychology and Diabetes (pp. 65-87). Singapore: Harwood Academic Publishers.

54- Zimmet P, King H, Taylor R, Raper LR, Balkau B, Borger J et al. The high prevalence of diabetes mellitus, impaired glucose tolerance and diabetic retinopathy in Nauru—the 1982 survey. Diabetes Res 1984; 1: 13–18.