

JOANA BEZERRA DA SILVA LUCENA

DIABETES MELLITUS TIPO 1 E TIPO 2

São Paulo

2007

CENTRO UNIVERSITÁRIO DAS FACULDADES METROPOLITANAS UNIDAS

JOANA BEZERRA DA SILVA LUCENA

DIABETES MELLITUS TIPO 1 E TIPO 2

Trabalho apresentado à disciplina de
Trabalho de Conclusão de Curso do
Curso de Farmácia/FMU, sob a
orientação da Prof. Dra. Carmen
Guilherme Christiano de Matos Vinagre.

São Paulo

2007

JOANA BEZERRA DA SILVA LUCENA

DIABETES MELLITUS TIPO 1 E TIPO 2

Trabalho apresentado à disciplina
Trabalho de Conclusão de Curso, do
Curso de Farmácia da FMU, sob
orientação da Prof^a. Dra. Carmen
Guilherme Christiano de Matos Vinagre
Aprovado pela banca examinadora
constituída pelos professores:

Prof. Dra. Carmen Guilherme Christiano de Matos Vinagre
FMU-Orientadora

Prof. Dr. Paolo Ruggero Errante
FMU

Prof. Sheila Rodrigues
FMU

São Paulo
2007

Agradecimentos

A conclusão de um curso de graduação é apenas um passo no desenvolvimento pessoal e profissional. Aumentar a nossa atividade significa abrir novas oportunidades o que é fundamental para enfrentar os desafios de nosso tempo. Um tempo em que a única constante é o aperfeiçoamento.

Agradeço ao meu esposo Rogério e minha filha Gabriela, por terem me apoiado e incentivado nesse árduo caminho.

Agradeço a VJR Comercial, por ter me incentivado e proporcionado este curso.

Agradeço aos professores do curso de farmácia que foram responsáveis pela minha formação.

Agradeço a minha orientadora Prof. Carmen pela coordenação deste trabalho, numa postura cooperativa e pedagógica.

Agradeço aos amigos que fiz nessa caminhada, pelo companheirismo, alegria e pelos bons momentos que me proporcionaram.

Agradeço a Deus pelo dom da vida e pela sua constante companhia.

A todos os meus mais sinceros e profundo agradecimento.

Lista de Figuras

Figura 1 – Eventos fisiopatológicos que levam a hiperglicemia no DM2	25
Figura 2 – Fisiologia normal da insulina	26
Figura 3 – Esquema da síndrome metabólica	39
Figura 4 – A insulina e o glucagon regulam a homeostase normal da glicose.....	46
Figura 5 – O DM2 aumento progressivo apesar dos agentes usados	60
Figura 6 – Aspecto clínico do diabetes mellitus	66

Lista de Tabelas

Tabela 1- Complicações a longo prazo do diabetes melitus tipo 2	37
Tabela 2- Características das drogas dos hipoglicemiantes orais.....	61
Tabela 3- Taxa de prevalência do diabetes melito por idade de 30 a 69 anos	62
Tabela 4- Taxa de diabetes melito por faixa etária – segundo região – 2004.....	63

Lista de Abreviações

SM - Síndrome Metabólica

DM – Diabetes Mellitus

ND – Neuropatia Diabética

RD – Retinopatia Diabética

TG - Triglicérides

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

VLDL –Lipoproteína de densidade muito baixa

HDL – Lipoproteína de alta densidade

AVC – Acidente Vascular Cerebral

DVP – Doença Vascular Periférica

OMS – Organização Mundial de Saúde

MSD – Merck Sharp & Dohme

SBG – Sociedade Brasileira de Diabetes

DMID – Diabetes mellitus insulino dependente

MHC – Complexo principal de histocompatibilidade

LPL- Lípase lipoprotéica

GIP – Polipeptídeo inibitório gástrico

SUMÁRIO

Agradecimentos	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de abreviações	
Resumo	
Introdução.....	11
1. Diabetes Mellitus Tipos 1	12
1.2 Causas do diabetes mellitus tipo 1.....	14
1.3 Reposição de insulina.....	15
1.3.1 Insulina de ação rápida.....	16
1.3.2 Insulina de ação intermediaria	16
1.3.3 Insulina de ação curta.....	17
1.3.4 Insulina de ação prolongada	17
1.4 Epidemiologia do diabetes mellitus tipo 1	18
1.5 Patogenias do diabetes mellitus tipo 1.....	19
1.5.1 Suscetibilidade genética	20
1.5.2 Auto imunidade.....	20
1.5.3 Fatores ambientais.....	21
1.5.4 Aspectos genéticos.....	21
1.5.5 Prevenção do Diabetes tipo Mellitus tipo 1	22
2. Diabetes Mellitus Tipo 2	23
2.1 Metabolismos da Insulina	24
2.2 Efeitos da ausência de insulina.....	26
2.2.1 Hipoglicemia	26
2.2.2 Glicosuria.....	27
2.3 Causas do Diabetes Mellitus tipo 2.....	28
2.3.1 Fatores de risco do Diabetes Mellitus tipo 2.....	28
2.4. Sintomas do Diabetes Mellitus tipo 2	29
2.5. Complicações do Diabetes Mellitus tipo 2.....	30
2.5.1 Retinopatia Diabética	32
2.5.2 Neuropatia Diabética.....	33
2.5.3 Nefropatia Diabética	33

2.5.4 Cetoacidose Diabética	34
2.5.5 Coma Hiperosmolar não-cetotico	34
2.5.6 Microangiopatia	35
2.5.7 Macroangiopatia.....	35
2.5.8 Complicações do diabetes a longo prazo	37
3. Síndrome Metabólica.....	38
3.1 Prevenção primária	39
4. Resistência a Insulina	40
5 . Dieta Hiperglicídicas.....	41
5.1 Metabolismo lipídico	41
5.2 Dieta Hiperglicídica da dislipidemia	41
6. Glicemia Pós -Prandial.....	44
6.1 Mecanismos Fisiopatológicos da Hiperglicemia pós-prandial.....	45
6.2 Hiperglicemia Pós-prandial e morbidade e mortalidade cardiovascular...	47
6.3 Efeito do estado pós-prandial	48
6.4 Controle da hiperglicemia pós-prandial.....	49
7. Diagnostico	50
7.1 Glicose	50
7.2 Curva Glicêmica.....	50
7.3 Glicemia de Jejum	51
7.4 Glicemia Pós-Prandial.....	51
7.5 Hemoglobina Glicosada.....	52
8. Testes Laboratoriais relacionados com Diabetes Mellitus Tipo 2.....	52
8.1 Colesterol Total.....	52
8.2 Colesterol Frações – HDL.....	53
8.3 Colesterol Frações – LDL.....	53
8.4 Uréia.....	54
8.5 Creatinina.....	54
8.6 Triglicerídes	55
9. Tratamento das Complicações do Diabetes Mellitus tipo 2.....	56
9.1 Tratamento não Medicamentoso	57
9.1.1 Tratamento com exercícios físicos	58
9.1.2 Tratamento com Dieta	59
9.2 Tratamento Medicamentoso.....	59

9.2.1 Medicamentos Hipoglicemiantes Orais	59
9.2.2 Características dos Medicamentos Hipoglicemiantes Orais.....	61
10. Levantamento Epidemiológico sobre Diabetes Mellitus tipo 2.....	62
10.1 Taxa de Prevalência do DM tipo 2.....	62
10.2 Taxa de diabetes melito por faixa etária segundo região	63
10.3 Morbidade e Mortalidade associados a obesidade.....	63
11. Correlação Clínica do Diabetes Mellitus tipo 2.....	65
12. Diabetes Gestacional.....	66
12.1 Fatores de Risco do DMG.....	66
12.2 Tratamento Dietético.....	67
12.3 Exercícios Físicos.....	67
12.4 Esquema Terapêutico.....	68
12.5 Hipoglicemiantes Orais.....	68
Conclusão.....	70
Referências	71

RESUMO

Este trabalho foi realizado através de um levantamento bibliográfico não exaustivo sobre as diferentes formas de diabetes mellitus e esclarecer quanto à causa, as complicações, alterações, prevalência e outros aspectos sobre o diabetes mellitus. O diabetes é uma doença crônica provocada pela deficiência de produção e/ou secreção de insulina, que leva a sintomas agudos e a complicações crônicas características. Seu distúrbio envolve o metabolismo de glicose das gorduras, e das proteínas e tem consequência tanto quando surge rapidamente como quando se instala lentamente.

INTRODUÇÃO

O diabetes é considerado fator de risco, principalmente devido aos distúrbios importantes causados no metabolismo de lipídeos. O diabetes mellitus é uma síndrome de comprometimento do metabolismo dos carboidratos, das gorduras e das proteínas, causada pela ausência de secreção de insulina ou por redução da sensibilidade dos tecidos à insulina. Um aspecto característico desta doença consiste na resposta secretora defeituosa ou deficiente de insulina, que se manifesta na utilização inadequada dos carboidratos (glicose), com conseqüente hiperglicemia (COTRAN, KUMAR; ROBBINS, 1994).

Se um indivíduo não tem glicose nas células, o organismo vai obter energia de outra fonte (lipídios). A glicose é o principal sinalizador para o pâncreas liberar a insulina pelas células β das ilhotas de Langerhans (GUYTON; HALL, 1997).

As células possuem receptores de insulina, a insulina se liga aos receptores e mobiliza os transportadores de glicose (GLUT), no tecido adiposo tem GLUT 4, no pâncreas tem o GLUT 2. Os GLUT vão até a superfície das células e transportam a glicose para dentro das células (COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000).

A maior parte da glicose vai para a via glicolítica, onde a maior parte é transformada em glicogênio (estoque de glicose), em situação de jejum prolongado e diabetes, as células estão com falta de glicose, há quebra dos triglicérides para obter energia (AZEVEDO; GROSS, 1990).

O diabetes é um distúrbio no metabolismo da glicose do organismo, no qual a glicose presente no sangue passa pela urina sem ser usada como um nutriente pelo corpo (GUYTON; HALL, 1997) .

O diabetes está associado ao aumento da mortalidade e ao alto risco de desenvolvimento de complicações micro e macro-vasculares, como também de neuropatias. Pode resultar em cegueiras, insuficiência renal e amputações de membros, sendo responsável por gastos excessivos em saúde e substancial redução da capacidade de trabalho e da expectativa de vida (BATISTA ; et al, 2005) .

1. DIABETES MELLITUS TIPO 1

É o tipo mais agressivo, causa emagrecimento rápido. Ocorre na infância e adolescência. Causa destruição auto-imune das células β das Ilhotas de Langerhans. Auto-anticorpos contra as células β contra insulina, contra os tecidos glutâmico descarboxilase, contra tirosina fosfatase. O indivíduo não tem produção de insulina, a glicose não entra nas células e o nível de glicose no sangue fica aumentado (SMELTZER; BARE, 2002).

O diabetes tipo 1 era anteriormente conhecido como diabetes melito insulino-dependente (DMID), diabetes juvenil ou com tendência à cetose. Esta forma representa 10 a 20 % dos casos de diabetes. Os 80 a 90 % dos pacientes restantes possuem a segunda forma, diabetes melito não-insulino – dependente (DMNID) também denominada de diabetes tipo 2, anteriormente conhecida como diabetes de forma adulta (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 1994).

O diabetes melito primário, ou idiopático, é sem dúvida a forma mais comum. É preciso distingui-lo do diabetes secundário, que inclui formas de hiperglicemia associada a causas identificáveis nas quais a destruição das ilhotas pancreáticas é induzida por doença pancreática inflamatória, cirurgia, tumores, drogas, sobrecargas de ferro e determinadas endocrinopatias adquiridas ou genéticas (GUYTON; HALL, 2002).

O diabetes tipo 1 surge em geral até os 30 anos, atingindo preferencialmente crianças e adolescentes, podendo, entretanto afetar pessoas de qualquer idade. Caracteriza-se por deficiência absoluta de produção de insulina no pâncreas; causando assim dificuldades ao fígado de compor e manter os depósitos de glicogênio que é vital para o organismo, com isso acumulando no sangue açúcar, levando a hiperglicemia quer dizer, alto nível de glicose no sangue. Assim a eficiência das células fica reduzida para absorver aminoácidos e outros nutrientes necessários, necessitando do uso exógeno do hormônio de forma definitiva (SARTORELLI; FRANCO, 2003).

Em alguns pacientes, nos primeiros meses de doença pode não haver necessidade do uso de insulina, o que ocorrerá inexoravelmente dentro de alguns meses por destruição da reserva pancreática de insulina (COTRAN; KUMMER; ROBBINS, 1994). No diabetes tipo 1, pode observar-se mais comumente o início abrupto da doença com quadro clínico exuberante. Estes indivíduos em geral são

magros ou de peso normal é bastante instáveis, sendo difícil o controle metabólico da doença, podendo ocorrer quadros de cetoacidose diabética (LEHNINGER; NELSON; COX, 1995).

A cetoacidose diabética ocorre quase exclusivamente no diabetes tipo 1 e é o resultado de deficiência acentuada de insulina associada a aumento absolutos ou relativos do glucagon. A deficiência de insulina causa degradação excessiva das reservas adiposas, resultando em aumento dos níveis de ácidos graxos livres (COTRAN; KUMMER; ROBBINS, 1994).

Sob o ponto de vista etiopatogênico pode se dizer que no diabetes melitus tipo 1 ocorre uma auto-agressão imunitária determinando a destruição das células β pancreáticas, produtoras e secretoras de insulina. Contribuem na etiopatogênia, fatores genéticos e ambientais. As infecções virais (coxsackie β , caxumba, sarampo etc), constituem ao fator ambiental mais reconhecido, havendo uma predisposição genética, relacionada a um sistema de histocompatibilidade HLA – DB – HLA-DR (LEHNINGER; NELSON; COX, 1995). A alteração da frequência de determinados antígenos do sistema HLA (sistema de histocompatibilidade dos antígenos leucocitários humanos), somada a infecções virais (agressão ambiental), em respostas imunes inadequadas determinam a destruição auto-imune das células β pancreáticas (AZEVEDO; GROSS, 1990).

No diabetes tipo 1, há uma incapacidade em produzir insulina porque as células beta pancreáticas foram destruídas por um processo auto-imune. Neste caso, as células do pâncreas que normalmente produzem insulina são destruídas e, quando pouca ou nenhuma insulina vem do pâncreas, o corpo não consegue absorver a glicose do sangue e as células ficam sem insulina (COTRAN; KUMMER; ROBBINS, 1994).

O pâncreas do diabético tipo 1 não produz insulina. Sem o hormônio, a glicose não entra nas células e fica acumulada no sangue e começam a aparecer os sintomas. Quando o açúcar no sangue excede o limite, esse excesso é eliminado pela urina. Nota-se quando o diabético ao urinar no vaso sanitário, algum respingo no chão fica com aparência pegajosa de água. O corpo perde líquido por excesso de micção e a consequência é a sede do diabético. Também é notada a modificação do apetite e o indivíduo sente mais fome (GROSSI; CIANCIARULHO; MANNA, 2003).

1.2 CAUSAS DO DIABETES MELLITUS TIPO 1

O diabetes ocorre quando o organismo não produz insulina em quantidade suficiente para manter a concentração sérica de insulina normal ou quando as células não respondem adequadamente à insulina. Os indivíduos com diabetes melitus tipo 1 (diabetes insulino-dependente) produzem pouca ou nenhuma insulina (SARTORELLI; FRANCO, 1990).

A maioria dos indivíduos com diabetes tipo 1 apresentam a doença antes dos 30 anos. Os cientistas acreditam que um fator ambiental (possivelmente uma infecção viral ou um fator nutricional na infância ou no início da vida adulta) faz com que o sistema imune destrua as células produtoras de insulina no pâncreas. Para que isto ocorra, é muito provável que seja necessária alguma predisposição genética. Qualquer que seja a causa, no diabetes tipo 1 mais de 90% das células produtoras de insulina (células beta) do pâncreas são destruídas de modo permanente (GUYTON; HALL, 2002).

A conseqüente deficiência de insulina é grave e, para sobreviver, o indivíduo com diabetes tipo I deve aplicar injeções regulares de insulina. No diabetes tipo 2 (diabetes não insulino-dependente), o pâncreas continua a produzir insulina, algumas vezes em níveis mais elevados do que o normal. No entanto, o organismo desenvolve uma resistência aos seus efeitos e o resultado é um déficit relativo à insulina (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 1994).

1.3 REPOSIÇÃO DE INSULINA

No diabetes tipo 1, o pâncreas não consegue produzir insulina, por essa razão ela deve ser repostada. A reposição de insulina pode ser realizada através de injeção. Como a insulina é destruída no estômago, ela não pode ser administrada por via oral. Novas formas de insulina vêm sendo testadas, e não têm funcionado bem, devido à variabilidade da taxa de absorção acarretar problemas na determinação da dose (AZEVEDO; GROSS, 1990). A insulina é injetada na pele, na camada de gordura, normalmente no membro superior, na coxa ou na parede abdominal. O uso de seringas pequenas com agulhas finas torna as injeções praticamente indolores (COSTA; ROSSI; GARCIA, 2003).

Um dispositivo de bomba de ar que injeta a insulina sob a pele pode ser utilizado em indivíduos que não suportam agulhas. Uma caneta de insulina, a qual contém um cartucho com insulina e é fechada como uma caneta grande, é um modo conveniente para o transporte da insulina, especialmente para aqueles que tomam injeções diárias longe de casa. Outro dispositivo é a bomba de insulina, a qual bombeia a insulina continuamente de um reservatório através de pequena agulha que é mantida na pele. Doses adicionais de insulina podem ser programadas de modo que a bomba simule o máximo possível a maneira como ela é normalmente produzida pelo organismo. A insulina encontra-se disponível sob três formas básicas, cada qual com velocidade e duração da ação diferente (AZEVEDO; GROSS, 1990).

Os esquemas de insulina variam de uma a quatro injeções por dia. Em geral, existe uma combinação de insulina de ação curta e insulina de ação mais longa. O pâncreas normalmente secreta continuamente pequenas quantidades de insulina durante o dia e a noite. Além disso, sempre que a glicemia aumenta depois da ingestão de alimentos, existe uma rápida secreção de insulina proporcional ao efeito da glicemia produzido pelo alimento. A meta de todos os esquemas de insulina, exceto aquela de uma única injeção é mimetizar esse padrão normal da secreção de insulina o mais próximo possível da resposta a ingestão de alimento e aos padrões de atividade (SMELTZER; BARE, 2002).

Esquema convencional - Uma conduta é simplificar o máximo possível o esquema da insulina, com o objetivo de evitar complicações agudas no diabetes (hipoglicemia e hiperglicemia sintomática). Com esse tipo de esquema simplificado (por ex. uma ou duas injeções diárias), os pacientes podem, com frequência, apresentar níveis glicêmicos bem acima do normal. A exceção é o paciente que nunca varia os padrões de refeição e os níveis de atividades.

Esquema intensivo – A segunda conduta é usar um esquema insulínico mais complexo (três ou quatro injeções por dia) para conseguir o máximo de controle sobre o nível glicêmico que seja seguro e prático. Outro motivo para usar um esquema insulínico mais complexo é permitir que os pacientes tenham maior flexibilidade para mudar suas doses de insulina de um dia para o outro de acordo com as alterações em seus padrões de alimentações e de atividade e conforme a necessidade para as variações no nível de glicose prevalente (SMELTZER ; BARE, 2002).

1.3.1 Insulina de Ação Rápida

A insulina de ação rápida, como a insulina regular, é a que possui a ação mais rápida e curta (NEGRI, 2005). Este tipo de insulina frequentemente começa a diminuir a concentração sérica de glicose em 20 minutos, atinge a atividade máxima em 2 a 4 horas e sua ação dura 6 a 8 horas. A insulina de ação rápida é utilizada por indivíduos que tomam várias injeções diárias e é injetada de 15 a 20 minutos antes das refeições (PASSOS; BARRETO; DINIZ, 2005).

1.3.2 Insulina de Ação Intermediária

A insulina de ação intermediária como a de zinco em suspensão ou insulina isofano em suspensão, começa a agir em 1 a 3 horas, atinge a atividade máxima em 6 a 10 horas e sua ação dura 18 a 26 horas. Esse tipo de insulina pode ser utilizada pela manhã, para dar cobertura durante a primeira parte do dia, ou ao entardecer, para prover a quantidade necessária durante a noite (PASSOS; BARRETO; DINIZ, 2005).

Um controle mais rígido é obtido através da combinação de dois tipos de insulina (a de ação rápida e a de ação intermediária) em uma dose matinal. Isto exige uma maior habilidade, mas provê maiores oportunidades para se ajustar a concentração sérica de glicose. Uma segunda injeção pode ser aplicada na hora do

jantar ou na hora de dormir. O controle mais rigoroso é normalmente obtido através da injeção de um pouco de insulina de ação rápida e de ação intermediária pela manhã e ao entardecer, juntamente com varias injeções adicionais de insulina de ação rápida durante o dia (AZEVEDO; GROSS, 1990).

1.3.3 Insulina de Ação curta

A insulina de ação curta é comumente administrada 20 a 30 minutos antes da refeição; pode ser administrada isoladamente ou em combinação com a insulina de ação longa (SMELTZER; BARE, 2002).

1.3.4 Insulina de Ação Prolongada

A insulina de ação prolongada, como a insulina zinco em suspensão de ação prolongada tem um efeito muito reduzido durante as 6 primeiras horas, mas provê uma cobertura durante 28 a 36 horas (GOMES; et al, 2006).

A insulina de ação prolongada, chamada de insulina ultralenta, são por vezes referidas como insulinas sem máximo, porque elas tendem a apresentar uma ação sustentada, longa e lenta, em picos definidos e agudos na ação (SMELTZER; BARE, 2002).

As preparações de insulina permanecem estáveis à temperatura durante meses, o que permite que elas sejam transportadas, levadas ao trabalho ou inclusive durante uma viagem. A escolha do tipo ideal de insulina a ser utilizado pode ser complicada. A decisão depende de quão rigorosamente o individuo deseja controlar o diabetes, de seu desejo de controlar o açúcar do sangue e de ajustar a dose, de quão variada é a sua atividade física diária, de quanto ele deseja aprender e compreender a sua doença e de quão estável é a sua concentração sérica de açúcar durante o dia e de um dia para o outro (GUYTON; HALL, 1997).

Alguns indivíduos, sobretudo os idosos, tomam a mesma quantidade de insulina todos os dias, enquanto outros adaptam a dose diária de acordo com a dieta, o exercício e a concentração de açúcar no sangue. As necessidades de insulina variam com as alterações dos alimentos ingeridos e da quantidade de exercício. Por essa razão, os indivíduos que variam pouco a dieta e o exercício geralmente alteram pouco a dose de insulina (NEGRI, 2005).

1.4 EPIDEMIOLOGIA DO DIABETES MELLITUS TIPO 1

O diabetes tipo 1 apresenta uma distribuição racial pouco uniforme com uma frequência menor em indivíduos negros e asiáticos e uma frequência maior na população européia, principalmente nas populações provenientes de regiões do norte da Europa. A incidência do diabetes tipo 1 é bastante variável, de 1 a 2 casos por 100.000 ao ano no Japão até 40 por 100.000 na Finlândia. Nos Estados Unidos a prevalência do diabetes tipo 1 na população geral é em torno de 0,4%. A incidência do diabetes tipo 1 vem aumentando nas últimas décadas em alguns países como Finlândia, Suécia, Noruega, Áustria e Polônia. As explicações para estas diferenças regionais e étnicas baseiam-se em diferenças genéticas e ambientais. No Brasil, temos poucos estudos epidemiológicos sobre o diabetes tipo 1, porém em estudo recente abrangendo três cidades do interior paulista, constatou-se uma incidência de 7,6 /100.000 habitantes nesta população (BALDA, PACHECO-SILVA, 1999).

1.5 PATOGENIA DO DIABETES MELLITUS TIPO 1

Esta forma de diabetes resulta de uma ausência acentuada, absoluta de insulina causada por uma redução na massa de células beta. O diabetes tipo 1 (DMID) geralmente se desenvolve na segunda infância, tornando-se manifesto e acentuado na puberdade. Os pacientes dependem de insulina para sobreviver; daí a denominação diabetes melito insulino-dependente. Sem insulina desenvolvem complicações metabólicas graves como cetoacidose aguda e coma (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 1994).

A evolução da doença não é aguda e sim um processo de auto-agressão de evolução lenta que provavelmente se desenvolve durante anos numa fase pré-clínica. No período de manifestação da doença, com a presença de hiperglicemia e cetose, as células secretoras de insulina já estão em número muito diminuído ou praticamente ausente. A presença de infiltrado inflamatório do tipo linfomononuclear e a ausência de células secretoras de insulina, as células beta, caracteriza o quadro histológico do diabetes tipo 1. O processo de destruição das células beta pancreáticas, denominado insulite, ocorre pela agressão imunológica mediada por células linfocitárias, macrófagos e células (NK) Natural Killer, sendo portanto um processo dependente da imunidade celular (BALDA, PACHECO-SILVA, 1999).

Três mecanismos interligados são responsáveis pela destruição das células das ilhotas: suscetibilidade genética, auto-imunidade, e uma agressão ambiental. Acredita-se que a suscetibilidade genética ligada aos alelos específicos do complexo de histocompatibilidade maior classe II predispõe determinadas pessoas ao desenvolvimento de auto-imunidade contra as células beta das ilhotas. A reação auto-imune desenvolve-se espontaneamente ou, mais provavelmente, é deflagrada por um agente ambiental, que causa uma lesão inicial leve das células beta (GUYTON; HALL, 2000).

1.5.1 Suscetibilidade Genética

Há muito sabe-se que o diabetes mellitus pode agregar-se em famílias; entretanto, a forma precisa de herança dos genes da suscetibilidade para o diabetes tipo 1 ainda é desconhecida. Entre os genes idênticos a taxa de concordância é de 50%. Apenas 5 a 10% dos filhos de parentes em primeiro grau com diabetes tipo 1 desenvolvem a doença. Portanto, os fatores ambientais devem desempenhar um importante papel nesse tipo de diabetes (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 1994).

Pelo menos um dos genes da suscetibilidade para o diabetes tipo 1 reside na região que codifica os antígenos classe II do complexo de histocompatibilidade maior no cromossomo (AZEVEDO; GROSS, 1990).

1.5.2 Auto-imunidade

O papel da auto-imunidade na patogenia do diabetes é apoiado por várias observações morfológicas, clínicas e experimentais. Infiltrado linfocitário, frequentemente intenso ("insulite"), é em geral observado nas ilhotas em casos de início recente. Células T CD4⁺ e CD8⁺ são encontradas nesses infiltrados. Células semelhantes são encontradas em modelos animais de diabetes tipo 1. Além disso, as células TCD4⁺ de animais doentes podem transferir diabetes para animais normais, assim estabelecendo a primazia da auto-imunidade de células T no diabetes tipo 1 (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 1994).

Até 90% dos pacientes com diabetes tipo 1 possuem anticorpos contra células das ilhotas quando testados dentro de um ano após o diagnóstico. Parentes assintomáticos de pacientes com diabetes tipo 1 que possuem um risco maior do que o normal de desenvolver a doença desenvolvem anticorpos contra as células das ilhotas meses a anos após o início clínico do diabetes. Ainda não foi totalmente estabelecido se esses anticorpos participam na produção da lesão das células beta ou se são formados contra antígenos seqüestrados liberados por lesão mediada por células T (NORA; FRASER, 1985).

1.5.3 Fatores Ambientais

A suscetibilidade genética predispõe à destruição auto-imune das células das ilhotas, o que deflagra a reação auto-imune. Embora não tenha sido identificado agente ambiental definido, os vírus são suspeitos como indicadores dessa doença. As infecções virais envolvidas incluem parotidite epidêmica, sarampo, rubéola, vírus coxsackie B e mononucleose infecciosa. Embora vários vírus possuam tropismo pelas células beta, a lesão direta induzida pelo vírus raramente é intensa o suficiente para causar diabetes melitus (SMELTZER; BARE, 2002).

O quadro mais provável é que os vírus causam lesão leve das células beta, que é seguida por uma reação auto-imune contra células beta alteradas em pessoas com suscetibilidade relacionada ao HLA. Um bom exemplo é a ocorrência de diabetes tipo 1 em pacientes com rubéola congênita. Cerca de 20% daqueles infectados in útero, quase sempre aqueles com genótipo HLA - DR3 ou DR4, desenvolvem a doença na segunda infância ou na puberdade (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 1994).

Parece que o diabetes tipo 1 é um raro resultado de uma infecção viral relativamente comum, retardado pelo longo período de latência necessário para que haja perda auto-imune progressiva de células beta e dependente dos efeitos modificadores das moléculas classe II do MHC (SARTORELLI; FRANCO, 2003).

1.5.4 Aspectos Genéticos

Genes de diversos locus vêm sendo estudados quanto a sua participação no desenvolvimento do diabetes tipo 1, entre os quais podemos citar genes do locus MHC classe I (HLA locus A, B e C), classe II (HLA locus DR, DQ e DP) e classe III, além de genes não-MHC. O conjunto de genes presentes no locus MHC (complexo principal de histocompatibilidade) vem sendo estudados através de métodos moleculares com a utilização da reação em cadeia da polimerase (PCR), permitindo com isto a determinação da sequência de aminoácidos de seus constituintes. Alguns alelos suspeitos de participação no desenvolvimento do diabetes tipo 1 estão sendo encontrados. Genes não-MHC também podem ter participação como por exemplo o polimorfismo no gene da insulina situado no cromossomo 11, e mais recentemente a relação entre a suscetibilidade genética para o diabetes tipo 1 e os genes para o TAP (transportador envolvido na apresentação de antígenos). O diabetes tipo 1 é uma

doença característica multifatorial, com grande importância dos fatores ambientais, além dos genéticos. 90% dos indivíduos com diabetes tipo 1 diagnosticados não têm parentes de primeiro grau que apresente a doença (BALDA, PACHECO-SILVA, 1999) .

1.5.5 Prevenção do diabetes mellitus tipo 1

Estudos recentes descreveram a possibilidade de se detectar uma população de risco para o desenvolvimento do diabetes tipo 1 utilizando a presença de anticorpos contra múltiplos antígenos pancreáticos. Estes estudos encontraram correlação clínica significativa entre a presença de dois ou mais auto anticorpos e o desenvolvimento do diabetes em indivíduos com parentes diabéticos previamente diagnosticados e em indivíduos onde não havia nenhum caso familiar de diabetes tipo 1. O diabetes tipo 1 é uma doença crônica e acredita-se que a melhor fase para se tentar qualquer tipo de intervenção seja no período que antecede o quadro clínico. Um dos problemas no desenvolvimento de terapias para o diabetes tipo 1 é a diferença entre os modelos animais e o diabetes humano. As principais diferenças entre o diabetes tipo 1 no homem e no camundongo NOD são a incidência de diabetes tipo 1 dependendo do sexo do animal e a possibilidade de tratamento prévio ao desenvolvimento da doença no mesmo (BALDA; PACHECO-SILVA, 1999).

2. DIABETES MELLITUS TIPO 2

O diabetes tipo 2 é causado pela resistência à insulina e obesidade. Ocorre em pessoas com mais de 40 anos. O pâncreas secreta insulina normalmente, mas sobram insulina e glicose no sangue e células com pouca glicose. O pâncreas libera muita insulina levando as células β a se deteriorarem. Células β destruídas não têm produção de insulina e o indivíduo passa a ter a necessidade de tomar insulina e medicamentos para aumentar a sensibilidade à insulina (GUYTON; HALL, 2002).

O diabetes mellitus tipo 2 é uma síndrome heterogênea que resulta de defeitos na secreção e na ação da insulina, sendo que a patogênese de ambos os mecanismos está relacionada a fatores genéticos e ambientais. Sua incidência e prevalência vêm aumentando em varias populações, tornando-se uma das doenças mais prevalentes no mundo (SMELTZER; BARE, 2002). O diabetes está associado ao aumento da mortalidade e ao alto risco de desenvolvimento de complicações micro e macro-vasculares, como também de neuropatias, pode resultar em cegueira, insuficiência renal e amputações de membros (GUYTON; HALL, 2002).

O diabetes tipo 2 é causado pela redução da sensibilidade dos tecidos-alvo ao efeito da insulina. Essa sensibilidade diminuída à insulina é frequentemente descrita como resistência à insulina. Para superar a resistência à insulina e evitar o acúmulo de glicose no sangue, deve haver um aumento na quantidade de insulina secretada. Embora não se saiba o que causa o diabetes tipo 2, sabe-se que neste caso o fator hereditário tem uma importância bem maior do que no diabetes tipo 1. Também existe uma conexão entre a obesidade e o diabetes tipo 2, embora a obesidade não leve necessariamente ao diabetes (COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000).

O DM 2 é considerado um fator de risco independente de DCV, e frequentemente agrega outros fatores de risco CV presentes na síndrome metabólica (SM): obesidade central, dislipidemias (hipertrigliceridemia e baixo HDL). O aspecto de maior relevância no diagnóstico da SM é o risco de desenvolvimento de DM2 e de doença cardiovascular. O escore de Framingham continua sendo até os dias atuais uma forma confiável, simples e de baixo custo de identificação de pacientes ambulatoriais sob maior risco de doença CV, o que possibilita a introdução de rastreamento mais rigoroso e terapias mais agressivas como forma de prevenção de eventos coronarianos futuros.

Mas a pesar de ser considerado um entre os melhores métodos disponíveis para estimar o RCV em diabéticos, tanto para o sexo masculino quanto para o feminino em qualquer faixa etária, já se reconhece que a acurácia em predizer o risco na população diabética é menor do que no não-diabética (OLIVEIRA et al, 2007).

2.1 METABOLISMO DA INSULINA

O gene da insulina é expresso nas células beta das ilhotas pancreáticas, onde a insulina é sintetizada e armazenada em grânulos antes da secreção. A liberação de células beta ocorre como um processo bifásico envolvendo dois reservatórios de insulina. Uma elevação nos níveis sanguíneos de glicose, leva a uma liberação imediata de insulina (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 1994).

A insulina é um importante hormônio anabólico, necessário para transporte transmembrana de glicose e aminoácidos, formação de glicogênio no fígado e músculo esquelético conversão de glicose em triglicérides, síntese de ácido nucléico, e síntese protéica. Sua principal função metabólica é aumentar a taxa de transporte de glicose para determinadas células do corpo (COSTA; ROSSI; GARCIA, 2003).

A insulina interage com suas células-alvo da ligação inicial ao receptor da insulina. Como a quantidade de insulina ligada às células é afetada pela disponibilidade de receptores, seu número e função são importantes na regulação da ação da insulina. A insulina ligada ao receptor deflagra várias respostas intracelulares, incluindo ativação ou inibição de enzimas sensíveis à insulina nas mitocôndrias, síntese protéica e síntese de DNA (COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000).

Um dos efeitos importantes da insulina envolve a translocação de transportadores de glicose (GLUT) do aparelho de Golgi para a membrana plasmática, assim facilitando a captação celular de glicose (PASSOS; BARRETOS; DINIZ, 2006).

O pico de ação da insulina de ação intermediária pode preceder o período no qual às necessidades de insulina são maiores ocasionando hiperglicemias matutinas (NEGRI, 2005).

Eventos Fisiopatológicos que levam a hiperglicemia em pacientes com DM tipo 2

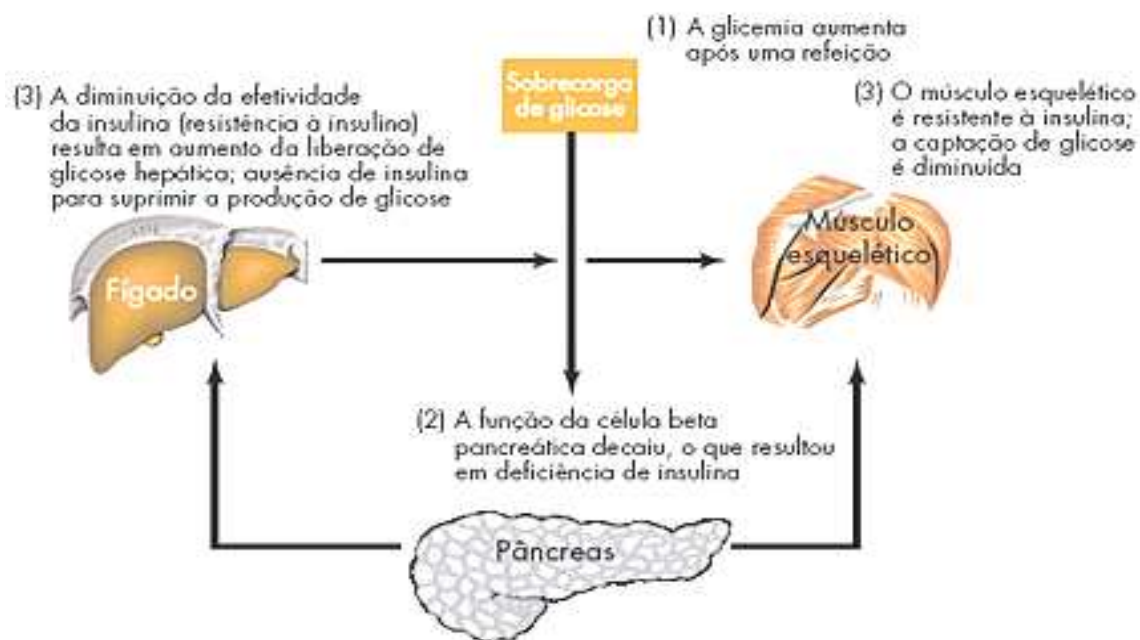


Figura 1 - Eventos fisiopatológicos que levam a hiperglicemia – DM tipo 2.

Fonte: MSD – Merck Sharp & Dohme - 2006.

Insulina - Hormônio anabólico - Células β – ilhotas de Langerhans

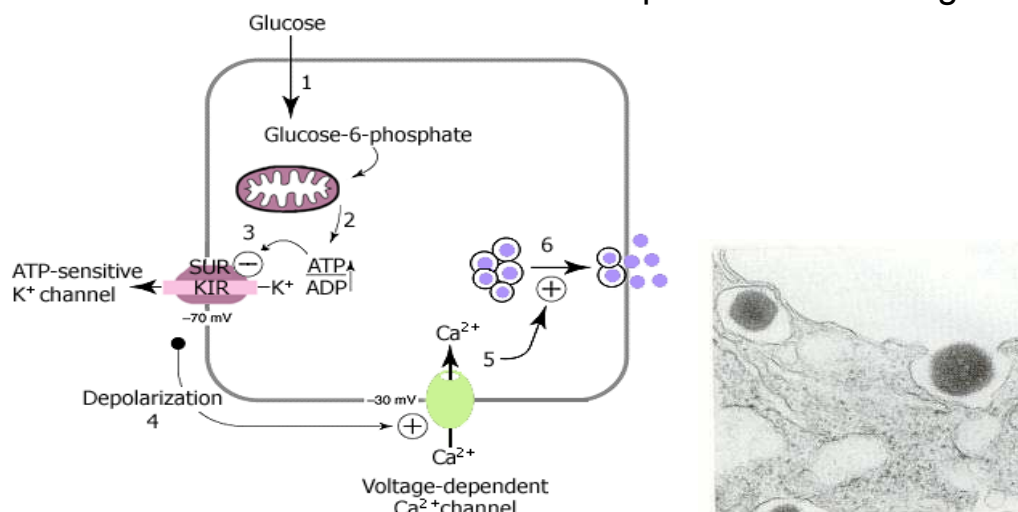


Figura 2 - Fisiologia Normal da Insulina

Fonte: MSD – Merck Sharp & Dohme - 2006

2.2 EFEITOS DA AUSÊNCIA DE INSULINA

2.2.1 Hipoglicemia

Algumas pessoas com diabetes costumam manter suas glicemias mais elevadas para evitar as hipoglicemias. Porém, a glicemia alta leva, com o decorrer do tempo a complicações degenerativas a cada suspeita de estar hipoglicêmico. Hipoglicemia significa baixo nível de glicose no sangue. Quando a glicemia está abaixo de 60 mg%, com grandes variações de pessoa a pessoa, podem ocorrer sintomas de uma reação hipoglicêmica: sensação de fome aguda, dificuldade de raciocinar, sensação de fraqueza com um cansaço muito grande, sudorese exagerada, tremores, bocejamento, sonolência, visão dupla, confusão que pode caminhar para a perda total da consciência, ou seja, coma (NEGRI, 2005).

Indivíduos portadores de diabetes que apresentam hipoglicemia sem percepção, o uso apenas de insulina de ação rápida e ultra-rápida (por provocarem a queda da glicemia rapidamente) libera grande quantidade de hormônios contra reguladores (cortisol, adrenalina, hormônios do crescimento) e pode ajudar na percepção precoce da hipoglicemia, antes do embotamento da consciência (OLIVEIRA; et al, 2004).

As hipoglicemias de jejum também podem acontecer devido ao decréscimo da ação da insulina, que foi aplicada no dia anterior, nas primeiras horas da manhã seguinte, também pode ser o motivo dos aumentos glicêmicos de jejum. Tanto em indivíduos normais, com em diabéticos, a produção hepática de glicose aumenta e a sensibilidade à insulina diminui, entre 4 e 8 horas da manhã. Desta forma, maiores necessidades de insulina existem neste horário para a manutenção da glicemia (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 1994).

2.2.2 Glicosúria

A glicosúria só se torna positiva quando a sua concentração sérica é superior a 180 mg/dL em pacientes com função renal normal e com valores ainda mais elevados em pacientes com nefropatia diabética. A medida da concentração de glicose obtida através das fitas na urina é alterada pelo volume, reflete o valor médio correspondente ao período do intervalo de coleta e não dá uma idéia de como está a glicose no sangue no momento da realização do teste. Apesar destas limitações, a medida de glicosúria deve ser indicada para pacientes em uso de insulina que não tem condições de realizar medida de glicose capilar antes das refeições e ao deitar. A realização do teste após as refeições permitiria um controle metabólico mais adequado e tem sido recomendada para pacientes com diabetes tipo 2 (GROSS; et al, 2002).

2.3 CAUSAS DO DIABETES MELLITUS TIPO 2

No diabetes tipo 2 (diabetes não insulino-dependente), o pâncreas continua a produzir insulina, algumas vezes em níveis mais elevados do que o normal. No entanto, o organismo desenvolve uma resistência aos seus efeitos e o resultado é um déficit relativo à insulina (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 1994).

O diabetes tipo 2 pode ocorrer em crianças e adolescentes, mas, normalmente, ele inicia após os 30 anos e torna-se progressivamente mais comum com o avançar da idade. Aproximadamente 15% dos indivíduos com mais de 70 anos de idade apresentam o diabetes tipo 2. A obesidade é um fator de risco do diabetes tipo 2; 80 a 90% dos indivíduos que o apresentam são obesos (AZEVEDO; GROSS, 1990).

Determinados grupos raciais e culturais apresentam um maior risco: os da raça negra e os hispânicos apresentam um risco duas a três vezes maiores de apresentar o diabetes tipo 2. Eles também tendem a ocorrer em família. Outras causas menos comuns de diabetes são a concentração anormalmente alta de corticosteróides, a gravidez (diabetes gestacional), medicamentos e venenos que interferem na produção ou nos efeitos da insulina, acarretando uma concentração sérica alta de glicose (PASSOS; BARRETO; DINIZ, 2005).

2.3.1 Fatores de Riscos do diabetes tipo 2

O diabetes é a principal causa de amputação traumática de membro inferior por gangrena. O diabetes aumenta a frequência de amputação do membro inferior de 15 a 40 vezes comparativamente a população sem diabetes. A forma grave da doença arterial oclusiva nos membros inferiores é responsável, em grande parte, pela incidência aumentada de gangrenas e subsequente amputação nos pacientes diabéticos (SMELTZER; BARE, 2002).

Os fatores de risco estabelecidos para o desenvolvimento do diabetes tipo 2 em geral, aumentam com a idade, obesidade e a falta de atividade física. Outros fatores importantes de risco incluem hipertensão, dislipidemias e doenças vasculares (MARTINEZ; LATORRE, 2006).

- Idade 45 anos
- Obesidade (IMC 30 kg/m²)
- Histórico familiar de diabetes
- Inatividade física habitual
- Raça/ etnia
- Glicemia de Jejum e Triglicérides total alterados anteriormente
- Histórico de diabetes gestacional
- Hipertensão
- Colesterol da lipoproteína de alta densidade
- Síndrome do ovário policístico
- Histórico de doença vascular

2.4 SINTOMAS DO DIABETES MELLITUS TIPO 2

Os primeiros sintomas do diabetes estão relacionados aos efeitos diretos da concentração sérica alta de glicose. Quando esta é superior a 160 a 180 mg/dl, a glicose passa para a urina. Quando a concentração aumenta ainda mais, os rins excretam uma maior quantidade de água para diluir a grande quantidade de glicose perdida (NEGRI, 2005).

Como os rins produzem um excesso de urina, o indivíduo com diabetes elimina grandes volumes de urina (poliúria), o que acarreta uma sede anormal (polidipsia). Como ocorre uma perda excessiva de calorías pela urina, o indivíduo perde peso. Para compensar o individuo frequentemente sente uma fome excessiva (polifagia). Outros sintomas incluem a visão borrada, a sonolência, a náusea e a diminuição da resistência durante o exercício (OLIVEIRA; et al, 2004).

Além disso, os indivíduos com diabetes mal controlados são mais suscetíveis às infecções, por causa da gravidade do déficit de insulina, os indivíduos com diabetes tipo 1 quase sempre perdem peso antes de serem submetidos a um tratamento. A maioria dos indivíduos com diabetes tipo 2 não perde peso. Nos indivíduos com diabetes tipo 1, os sintomas começam de modo abrupto e podem evoluir rapidamente para uma condição denominada cetoacidose diabética (SANTOS; SILVEIRA; CAFFARO, 2006).

Apesar da concentração sérica elevada de glicose, a maioria das células não consegue utilizar o açúcar sem a insulina e, conseqüentemente, elas voltam-se para outras fontes de energia. As células adiposas começam a se decompor, produzindo cetonas, as quais são compostos químicos tóxicos que podem tornar o sangue ácido (cetoacidose). Os sintomas iniciais da cetoacidose diabética incluem a sede e a micção excessivas, a perda de peso, a náusea, o vômito, a fadiga e, sobretudo nas crianças, dores abdominais. A respiração tende a tornar-se profunda e rápida à medida que o organismo tenta corrigir a acidez do sangue (CERCATO; MANCINI; ARGUELLO, 2004).

Os indivíduos com diabetes tipo 2 podem permanecer assintomáticos durante anos ou décadas. Quando a deficiência de insulina progride, os sintomas podem ocorrer. No início, os aumentos da micção e da sede são discretos e pioram gradualmente ao longo de semanas ou meses (BATISTA; et al, 2005).

A cetoacidose é rara, quando a concentração sérica de açúcar torna-se muito alta (freqüentemente excedendo 1000 mg/dl), normalmente decorrente da sobreposição de algum estresse (p. ex. infecção) ou de drogas, o indivíduo pode apresentar uma desidratação grave, a qual pode acarretar confusão mental, sonolência, convulsões e uma condição denominada coma hiperglicêmico hiperosmolar não-cetótico (NEGRI, 2005).

2.5 COMPLICAÇÕES DO DIABETES MELLITUS TIPO 2

No decorrer do tempo, a concentração sérica alta de glicose lesa os vasos sangüíneos, os nervos e outras estruturas internas. Substâncias complexas derivadas do açúcar acumulam-se nas paredes dos pequenos vasos sangüíneos, provocando espessamento e ruptura dos mesmos. Ao espessarem, esses vasos transportam cada vez menos sangue, especialmente para a pele e os nervos. O mau controle da concentração sérica de glicose tende a produzir aumento da concentração sérica de substâncias gordurosas (lipídeos), acarretando uma aterosclerose (formação de placas nos vasos sangüíneos) acelerada. A aterosclerose é 2 a 6 vezes mais comum nos indivíduos diabéticos que nos não diabéticos e ocorre igualmente em homens e mulheres (GUYTON; HALL, 1997).

A má circulação, seja através dos vasos sangüíneos pequenos seja através dos grandes, pode lesar o coração, o cérebro, os membros inferiores, os olhos, os rins, os nervos e a pele e, além disso, retardar a cura das lesões. Por todas essas razões, os indivíduos diabéticos podem apresentar muitas complicações graves a longo prazo. Os infartos do miocárdio e os acidentes vasculares cerebrais são as mais comuns (SMELTZER ; BARE, 2002).

O mau suprimento sangüíneo para a pele também pode acarretar a formação de úlceras e todas as feridas cicatrizam lentamente. As úlceras dos pés podem tornar-se tão profundas e infectadas e cicatrizar tão mal que pode ser necessária a amputação de uma parte do membro inferior. Evidências recentes revelam que as complicações do diabetes podem ser evitadas, postergadas ou retardadas através do controle da concentração sérica de glicose. Outros fatores desconhecidos, incluindo os genéticos, também determinam a evolução subsequente dos eventos (LEHNINGER; NELSON; COX, 1995).

A freqüência das complicações crônicas do DM do tipo 2 varia de acordo com as populações estudadas. Os pacientes com DM 2 têm uma propensão duas a quatro vezes maiores de morrerem por doença cardíaca em relação a não diabéticos, e quatro vezes mais chance de ter doença vascular periférica (DPV) e acidente vascular cerebral (AVC). O DM 2 é apontado como uma das principais causas de cegueira entre adultos com idade de 20 a 74 anos. Em alguns levantamentos, após 15 anos de diagnóstico de DM 2, a retinopatia diabética (RD) esteve presente em 97% dos usuários de insulina e em 80% dos não usuários. A prevalência de neuropatia diabética (ND) varia de 10% a 40% e a neuropatia sem diabetes (NSD) de 60 a 70%. Entre os fatores envolvidos na etiologia das complicações crônicas do DM do tipo 2 destacam-se a hiperglicemia, a hipertensão arterial sistêmica, a dislipidemia e o tabagismo. Além destes, outros fatores de risco não convencionais têm sido descritos: disfunção endotelial, estado pré-trombótico e inflamação (SCHEFFEL; et al, 2004)

2.5.1 Retinopatia Diabética

A retinopatia diabética é a principal causa de cegueira em pessoas entre 20 e 74 anos de idade. De modo geral, cerca de 1 em cada 4 pessoas que começam a diálise possui nefropatia diabética. O indivíduo com diabetes está sujeito a múltiplas complicações. A patologia ocular referida como retinopatia diabética é causada por alterações nos pequenos vasos sangüíneos na retina. A retina é a área do olho que recebe as imagens e envia as informações para o cérebro. É ricamente irrigada por vasos sangüíneos de todas as espécies, pequenas artérias e veias, arteríolas, vênulas e capilares. Existem 3 estágios principais da retinopatia: retinopatia não-proliferativa (basal), retinopatia pré-proliferativa e retinopatia proliferativa (SMELTZER; BARE, 2002).

Cerca de 90% dos diabéticos desenvolvem evidência clínica de retinopatia basal dentro de 5 a 15 anos do diagnóstico do diabetes. Os vasos sangüíneos dentro da retina desenvolvem microaneurismas, hemorragia intra-retiniana, que extravasam líquidos gerando edema e formando depósitos (exsudatos), em alguns casos o edema macular provoca turvação visual (LEHNINGER; NELSON; COX, 1995).

Uma complicação da retinopatia não-proliferativa, o edema macular, em aproximadamente 10% das pessoas com diabetes tipo 1 e 2 pode levar a distorção visual e a perda da visão central. A retinopatia pré-proliferativa é considerada um precursor para a retinopatia proliferativa mais grave. Representa a destruição aumentada dos vasos sangüíneos da retina. Na retinopatia pré-proliferativa, existem alterações vasculares mas disseminadas e a perda de fibras nervosas. A retinopatia proliferativa representa a maior ameaça para a visão. A retinopatia diabética caracteriza-se por proliferação de novos vasos sangüíneos que crescem fora da retina, para dentro do humor vítreo e bloqueiam a luz. A perda da visão está associada a retinopatia proliferativa é causada por essa hemorragia no humor vítreo e ou pelo deslocamento da retina. Esses novos vasos estão propensos ao sangramento (SMELTZER; BARE, 2002).

2.5.2 Neuropatia Diabética

A neuropatia diabética refere-se a um grupo de doenças que afetam todos os tipos de nervos, incluindo nervos periféricos autonômicos e espinhais. Os distúrbios parecem ser clinicamente diversos e dependem da localização das células nervosas afetada. A prevalência aumenta com a idade do paciente e duração da doença. Os níveis sanguíneos elevados de glicose durante um período de anos foram implicados na etiologia da neuropatia. A patogenia da neuropatia pode ser atribuída a um mecanismo vascular e ou metabólico, mas suas contribuições relativas ainda precisam ser determinadas. O espessamento da membrana basal capilar e o fechamento capilar podem estar presentes. Pode haver desmielinização dos nervos, o que está ligado a hipoglicemia. A condução nervosa é rompida quando existem aberrações das bainhas de mielina. Os dois tipos mais comuns de neuropatias diabéticas são a polineuropatia sensoriomotora e neuropatia autonômica (SMELTZER; BARE, 2002).

A lesão dos nervos pode manifestar-se de diversas formas. Quando apenas um nervo é comprometido (mononeuropatia), pode ocorrer fraqueza súbita de um membro superior ou inferior. Quando os nervos que inervam as mãos, os membros inferiores ou os pés são lesados (polineuropatia diabética), pode ocorrer uma alteração da sensibilidade e o indivíduo pode apresentar formigamento ou sensação de queimação e fraqueza dos membros superiores e inferiores. A lesão dos nervos da pele aumenta a probabilidade de lesões repetidas porque o indivíduo não consegue sentir as mudanças de pressão ou de temperatura (COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000).

2.5.3 Nefropatia Diabética

A nefropatia, ou doença renal secundária as alterações microvasculares diabéticas o rim, constitui uma complicação comum do diabetes. Indivíduos com diabetes representam cerca de 25% dos pacientes com doença renal em estágio terminal que necessitam de diálise ou de transplante. Pacientes com diabetes tipo 1 mostram com frequência os sinais de doença renal depois de 15 a 20 anos, enquanto os pacientes com diabetes tipo 2 desenvolvem a doença renal dentro de 10 anos a partir do diagnóstico. Muito desses pacientes com diabetes do tipo 2 podem ter apresentado a doença por muitos anos antes que ele fosse diagnosticada e tratada.

Não existe método confiável para prever se a pessoa irá desenvolver doença renal (LEHNINGER; NELSON; COX, 1995).

As evidências sugerem que, logo depois do início do diabetes e, em especial quando os níveis sanguíneos de glicose estão elevados, o mecanismo de filtração renal é estressado, permitindo que as proteínas sanguíneas extravasem para dentro da urina. Em consequência disso, a pressão nos vasos sanguíneos do rim aumenta. A pressão elevada serve como estímulo para o desenvolvimento da nefropatia. A medida que a função renal diminui, o paciente geralmente apresenta falência de múltiplos sistema (p. ex. acuidade visual crescente, impotência, ulcerações nos pés, insuficiência cardíaca congestiva e diarreia noturna) (SMELTZER ; BARE, 2002).

2.5.4 Cetoacidose Diabética

A cetoacidose diabética é causada pelo acúmulo excessivo de corpos cetônicos no sangue por deficiência de insulina associado ao excesso de glucagon e principalmente pela elevação dos hormônios como epinefrina, norepinefrina, cortisol e hormônio do crescimento, causando desvios metabólicos como hiperglicemia, cetonemia e cetonúria. Esse acúmulo ocorre por uma taxa de produção hepática acelerada. Com o aumento de ácido acético os hidroxibutírico (por serem ácido forte), resultam na acidose metabólica, existindo até risco de morte (GUYTON; HALL, 2002).

2.5.5 Coma Hiperosmolar – não cetótico

Comum em diabéticos tipo 2, o coma hiperosmolar é uma perda urinária de água, de glicose e de eletrólitos, como sódio, cloreto e potássio reduzindo o volume sanguíneo circulante, resultante na liberação de hormônio que agravam a resistência a insulina e a hiperglicemia. Como terapia, deve-se fazer o restabelecimento de água, do balanço de eletrólitos e diminuição da hiperglicemia com a insulina. Existe uma mortalidade maior nessa síndrome em relação à cetoacidose diabética (SMELTZER ; BARE, 2002).

2.5.6 Microangiopatia

É a anormalidade nas paredes dos vasos sanguíneos pequenos com característica mais comum o espessamento da membrana basal. Há dois locais onde a função capilar comprometida pode ter efeitos devastadores são a microcirculação da retina dos olhos e os rins (CHAMPE; HARVEY, FERRIER, 2006).

2.5.7 Macroangiopatia

As complicações macrovasculares do diabetes resultam em alterações nos vasos sanguíneos de médio e grande calibre. As paredes dos vasos sanguíneos sofrem espessamento, esclerose, e eles se tornam ocluídos pelas placas. A doença coronária, a doença vascular cerebral e a doença vascular periférica são os principais tipos de complicações macrovasculares que ocorrem com maior frequência na população diabética. Alguns estudos sugerem que a doença coronária pode contribuir com 50 a 60% de todas as mortes nos pacientes com diabetes é que os típicos sintomas isquêmicos podem estar ausentes. Esses pacientes podem não experimentar os sinais precoces de advertência do fluxo sanguíneo coronariano diminuído e podem exibir infartos “silenciosos”. Esse infarto do miocárdio silencioso pode ser descoberto apenas como alterações no eletrocardiograma. (LEHNINGER; NELSON; COX, 1995).

Os vasos sanguíneos cerebrais são afetados de maneira similar pela aterosclerose acelerada. As alterações oclusivas ou a forma de um êmbolo, em algum ponto na vasculatura, que se aloja em um vaso sanguíneo cerebral pode levar as crises isquêmicas transitórias ou ao acidente vascular cerebral. As pessoas com diabetes apresentam risco duas vezes maior de desenvolver a doença vascular cerebral. Como os sintomas da doença cardiovascular vascular cerebral podem ser bastante similares aos sintomas das complicações diabéticas (SHHNC ou hipoglicemia), é muito importante avaliar o nível sanguíneo de glicose dos pacientes que relatam esses sintomas, antes que os extensos exames diagnósticos para a doença vascular cerebral sejam iniciados (CHAMPE; HARVEY, FERRIER, 2006).

As alterações ateroscleróticas nos grandes vasos sangüíneos dos membros inferiores são responsáveis pela incidência aumentada (duas a três vezes em pessoas não-diabética) da doença arterial periférica oclusiva nos pacientes diabéticos (SMELTZER; BARE, 2002).

2.5.8 Complicações a Longo Prazo do Diabetes mellitus tipo 2.

Tabela 1. : Complicações a longo prazo do diabetes.

Tecido ou Órgão Afetado	O que Ocorre	Complicação
Vasos Sangüíneos	Formação de placas ateroscleróticas que bloqueiam artérias grandes ou médias do coração, do cérebro, dos membros inferiores e do pênis. As paredes dos vasos sangüíneos pequenos podem ser de tal modo lesados que os vasos não transferem o oxigênio de modo normal aos tecidos e também podem romper	A má circulação produz uma cicatrização deficiente das feridas e pode produzir cardiopatias, acidentes vasculares cerebrais, gangrena dos pés e mãos, impotência e infecções
Olhos	Os pequenos vasos sangüíneos da retina são lesados	Diminuição da visão e, em última instância, cegueira
Rins	Os vasos sangüíneos do rim engrossam, ocorre a perda de proteínas através da urina e o sangue não é filtrado normalmente	Disfunção renal; insuficiência renal
Nervos	Os nervos são lesados porque a glicose não é metabolizada normalmente e porque o suprimento sanguíneo é inadequado	Fraqueza súbita ou gradual de um membro inferior, redução da sensibilidade, formigamento e dor nas mãos e pés; lesão crônica dos nervos
Sistema nervoso autônomo	Lesão dos nervos que controlam a pressão arterial e os processos digestivos	Oscilações da pressão arterial; dificuldades de deglutição e alteração da função gastrointestinal com episódios de diarreia
Pele	Má circulação sanguínea à pele e perda da sensibilidade decorrentes de lesões repetidas	Feridas, infecções profundas (úlceras diabéticas); má cicatrização
Sangue	Comprometimento da função dos leucócitos (células brancas)	Aumento da susceptibilidade a infecções, sobretudo às do trato urinário e da pele
Tecido Conjuntivo	A glicose não é metabolizada normalmente, fazendo com que os tecidos engrossem ou contraíam.	Síndrome do túnel do carpo; contratura de Dupuytren

Fonte: MSD – Merck Sharp & Dohme - 2006

3. SÍNDROME METABÓLICA

Atualmente, vários fatores como estresse falta de atividade física, tabagismo, alimentação inadequada, faz com que as pessoas deixem sua saúde de lado. A predisposição genética, a alimentação inadequada e a inatividade física estão entre os principais fatores que contribuem para o surgimento da síndrome metabólica, que é o conjunto de patologias associadas existentes em um indivíduo. Esta síndrome também pode ser conhecida como resistência à insulina é a mais comum doença metabólica da atualidade e também a maior responsável por eventos cardiovasculares (COSTA; MATO; GOMES, 2006).

A síndrome metabólica (SM) é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular, usualmente relacionado à deposição central de gorduras e a resistência à insulina (FERREIRA; OLIVEIRA; FRANCA, 2007). A Síndrome Metabólica se caracteriza pela associação num mesmo indivíduo de três dos seguintes fatores: dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 ou intolerância à glicose, hipertensão arterial e excesso de peso ou obesidade. Interligando estas alterações metabólicas está a resistência a insulina (hiperinsulinemia), daí também é conhecida como Síndrome à Insulina. Isto é, a insulina age menos nos tecidos elevando o seu nível no sangue (GUYTON; HALL, 2002).

A síndrome metabólica pode ser encontrada em indivíduos sãos, com peso normal e tolerância a glicose. Esta síndrome como a maioria apresenta vários componentes e nem todos precisam estar expressos para caracterizá-la (COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000).

A síndrome metabólica tem importância do ponto de vista epidemiológico por ser responsável pelo aumento da mortalidade cardiovascular estimada em 2,5 vezes, sendo a doença metabólica mais comum da atualidade e também a maior responsável por eventos cardiovasculares (COSTA; MATO; GOMES, 2006).

Sendo um fator de risco para a doença cardiovascular e para o diabetes tipo 2, diversos esforços vêm sendo feitos no sentido de definir a síndrome metabólica de uma forma clínica que evite a necessidade de demonstrar diretamente a resistência à insulina, para que a síndrome seja reconhecida antes do desenvolvimento de um diabetes franco, de forma a ser feita uma prevenção primária (AZEVEDO; GROSS, 1990).

Esquema da Síndrome Metabólica



Figura 3 – Esquema da Síndrome Metabólica

Fonte: MSD - Merck Sharp & Dohme - 2006.

3.1 Prevenção Primária

A síndrome metabólica identifica-se em pacientes de maior risco com evolução e prognóstico desfavorável no tocante ao desenvolvimento do diabetes mellitus e eventos cardiovasculares, representando uma população crescente em decorrência da alta prevalência da obesidade, que deve ser considerada de risco ou mesmo pré-sintomática e, por isso, tratada precocemente e com determinação. As mudanças de estilo de vida e a perda de peso são prioritárias no manejo dessa condição clínica (FERREIRA; OLIVEIRA; FRANCA, 2007).

A maioria das pessoas com problemas metabólicos desenvolve a resistência a insulina como resultado de escolhas inadequadas no estilo de vida, naturalmente acompanhadas de padrão genético para tal quadro. Maus hábitos alimentares, sedentarismo, tabagismo e estresse compõem potencial grupo de fatores de risco não só para a síndrome metabólica como também para as doenças cardiovasculares (FERREIRA; OLIVEIRA; FRANCA, 2007).

Mesmo em indivíduos com propensão genética para essas alterações metabólicas, mudanças comportamentais adequadas podem minimizar, ou mesmo reverter, a resistência insulínica e suas complicações. Todas as recomendações das

diferentes sociedades no tocante à Síndrome Metabólica enfatizam que perda de peso para aqueles indivíduos com sobrepeso ou obesidade, composição alimentar adequada, atividade física sistemática e abandono do fumo são terapias de primeira linha (COSTA; ROSSI; GARCIA, 2003).

4. RESISTENCIA À INSULINA

Resistência à insulina ocorre quando o corpo não responde adequadamente a insulina produzida pelo organismo. Essa insuficiência leva à hiperglicemia, hipertrigliceridemia e elevações das frações do colesterol e é uma causa do diabetes tipo 2 (FERREIRA; OLIVEIRA; FRANCA, 2007).

A resistência à insulina leva à disfunção do endotélio da artéria, que é a camada mais interna de um vaso sanguíneo. O endotélio é um órgão endócrino de potencial, ele produz uma série de substâncias que atuam tanto na própria artéria, como longe dela. Por isso, ela tem um componente chamado endócrino, já que é capaz de produzir substâncias que atuam localmente ou à distância (GROSSI; CIANCIARULHO; MANNA, 2003).

A resistência das células beta e a resistência à insulina são as primeiras características de intolerância a glicose, que constituem a base para o desenvolvimento do diabetes tipo 2. Uma vez que o processo de disfunção das células beta começa antes do aparecimento da redução de tolerância a glicose, a função dessas células já está substancialmente reduzida, cerca de 50%, quando o diabetes tipo 2 é diagnosticado (BALDA; PACHECO-SILVA, 1999).

Alguns indivíduos desenvolvem resistência à insulina. Como a insulina não é exatamente igual à insulina produzida pelo organismo, ele pode produzir anticorpos contra ela. Esses anticorpos interferem na atividade da insulina, de modo que um indivíduo com resistência à insulina deve utilizar doses superiores as habituais (FREITAS; CORREA; MARCON, 2002).

5. DIETAS HIPERGLICÍDICAS

5.1 Metabolismo lipídico

É um processo biológico pelo qual carbonos provenientes de carboidratos (glicose, frutose, lactose etc), são transformados em lipídios (ácidos graxos) é chamado de lipogênese de novo. A importância deste processo é o seu papel no desenvolvimento de dislipidemias e no acúmulo de gordura corporal. O estímulo de enzimas lipogênicas pode se dar por meio de fatores de transcrição, ativada em resposta a alta glicemia e ao estímulo do receptor nuclear. A própria glicose, por ser convertida a acetil-CoA através da via glicolítica, estimula a lipogênese pelo fato de ser um substrato para tal processo. Além disso, a glicose plasmática estimula a lipogênese por agir no processo de liberação de insulina. A insulina é provavelmente, o mais importante fator hormonal afetando a lipogênese, estimulando-a de maneira muito potente, aumentando a captação de glicose pelas células adiposas, via recrutamento de transportadores de glicose para a membrana plasmática, assim como ativando enzimas glicolíticas e lipogênicas (POLACOW; LANCHETA -JUNIOR, 2007).

5.2 Dieta hiperglicídica na dislipidemia

Vários estudos sugerem que dietas hiperglicídicas podem gerar aumento na trigliceridemia (hipertriglicidemia induzida por carboidratos), favorece a formação de partículas de LDL pequenas e densas, que são mais aterogênicas e reduz as concentrações de HDL plasmático. O potencial aterogênico da hipertrigliceridemia induzida por carboidratos é objeto de muito estudo. Enquanto a hipertrigliceridemia observada em indivíduos seguindo dietas ricas em lipídeos está mais fortemente associada a riscos de doenças cardiovasculares, não está claro se a hipertrigliceridemia induzida por carboidratos compartilha mecanismos semelhantes de etiologia e, portanto, se tem potencial aterogênico similar. Dois mecanismos têm sido apontados como responsáveis pelo aumento da trigliceridemia induzida por carboidratos: 1) aumento da síntese de triglicérides e conseqüente produção e liberação aumentada de VLDL pelo fígado e 2) clearance (depuração) diminuído das partículas ricas em triglicérides do plasma. Determinar qual destes mecanismos é

responsável pela elevação da trigliceridemia é importante, uma vez que cada um deles apresenta consequências diversas em relação ao risco de doença cardiovascular (POLACOW; LANCHÁ-JUNIOR, 2007).

A elevação da trigliceridemia ocorre em decorrência do aumento da produção endógena de ácidos graxos, via lipogênese de novo, resultando em aumento da produção e secreção de VLDL pelo fígado. Além da lipogênese de novo, os ácidos graxos para a síntese de triglicérides também podem ser derivados do pool plasmático de ácidos graxos livres, estocados no próprio fígado e da dieta, que são disponibilizados ao fígado por meio da remoção de remanescentes de quilomícrons. Caso o aumento da secreção de partículas de VLDL seja o mecanismo responsável pelo aumento da trigliceridemia observada em consequência do consumo de dietas hiperglicídicas, haveria também o potencial de aumentar as concentrações de colesterol, uma vez que a secreção hepática de colesterol é proporcional à secreção da partícula de VLDL. Como as VLDL são precursoras de LDL no plasma, concentrações deste último também poderiam sofrer aumento. Alguns estudos mostram que, ao diminuir de maneira súbita a gordura alimentar, aumentando os carboidratos sem alteração do consumo calórico total, observa-se concomitantemente a elevação da trigliceridemia, redução das concentrações de LDL, o que pode indicar que o aumento da produção de VLDL não seja responsável pela elevação da trigliceridemia induzida por carboidratos. A diminuição das concentrações de LDL também dificulta concluir se a hipertrigliceridemia induzida por carboidratos realmente terá efeitos deletérios à saúde, uma vez que altas concentrações de LDL constituem o principal fator de risco para doença arterial coronária (OLIVEIRA; et al, 2004).

Outro mecanismo proposto para a elevação da trigliceridemia, a depuração reduzida de partículas ricas em triglicérides, é importante no período pós-prandial e está associada à redução nas concentrações de HDL, resultante de dietas hiperglicídicas. A depuração de partículas ricas em triglicérides pode ocorrer de duas maneiras, ambas dependentes da ação da lipase lipoprotéica (LPL), presentes em tecidos extra-hepáticos, principalmente no músculo e tecido adiposo. A primeira é por meio de armazenamento de triglicérides no tecido adiposo, mas que também ocorre no músculo esquelético (na forma de triglicérides intramusculares). A segunda é a oxidação de triglicérides principalmente pelo músculo esquelético. Em ambos os casos, a LPL é responsável por hidrolisar os triglicérides presentes nas lipoproteínas, liberando ácidos graxos para serem utilizados pelos músculos e armazenados nos

tecidos adiposos e musculares. Quilomicrons derivados dos enterócitos competem com as partículas de VLDL (produzidas no fígado) pela remoção, promovidas pelas mesmas vias lipolíticas: hidrólise de seus triglicérides pela LDL presente no músculo esquelético e tecido adiposo, isso leva a um acúmulo de lipoproteínas ricas em triglicérides (quilomicrons e VLDL) no plasma e acelera a transferência do colesterol estratificado das partículas de HDL e LDL para estas lipoproteínas ricas em triglicérides. Os triglicérides por sua vez, são transferidos na direção oposta. Isso reduz a concentração de colesterol das partículas de HDL e gera partículas de LDL e HDL ricas em triglicérides e depletadas em ésteres de colesterol. O conteúdo de triglicérides destas partículas é, hidrolisado pela lipase hepática, resultando em partículas pequenas de HDL que são removidas da circulação em ritmo acelerado e em partículas aterogênicas de LDL pequenas e densas. Outro mecanismo de depuração é a captação de lipoproteínas ricas em triglicérides pelo fígado, por meio de receptores. Portanto, depuração reduzida de triglicérides pode ocorrer tanto por redução da atividade LPL quanto por falha na captação de lipoproteínas ricas em triglicérides pelo fígado (POLACOW; LANCHÁ-JUNIOR, 2007).

Independentemente do mecanismo envolvido na elevação da trigliceridemia induzida por carboidratos, ainda se ela é de fato fator de risco independente para doenças cardiovasculares. Estudos prospectivos têm mostrado uma relação positiva entre trigliceridemia e incidência a doenças cardiovasculares. No entanto, como o metabolismo lipídico é totalmente integrado, os efeitos de elevadas concentrações de triglicérides podem ser “confundidos” com aqueles decorrentes da elevação da concentração de colesterol total e LDL ou da redução das concentrações de HDL. Além disso, a hipertrigliceridemia está frequentemente associada a outros fatores de risco, como obesidade, resistência a insulina e intolerância a glicose (GUYTON; HALL, 2002) .

6. GLICEMIA PÓS- PRANDIAL

O diabetes tipo 2 está claramente associado à presença de obesidade e reconhecidamente resulta da combinação de defeito secretório da célula beta e falha na ação periférica da insulina. A intensidade da doença, bem como o seu potencial em provocar complicações crônicas são freqüentemente atribuídos à presença da hiperglicemia de jejum, que reflete a alteração no processo de homeostasia e fundamentalmente, nos níveis elevados da hemoglobina glicada (HbA1c), tendo sido esses os principais parâmetros para seu tratamento. Com o reconhecimento da associação entre o estado pós-prandial e doença cardiovascular em pacientes diabéticos tipo 2 houve um grande desenvolvimento de novas opções terapêuticas visando à correção das anormalidades metabólicas pós-alimentares, dentre as quais os inibidores da alfa-glucosidase, os secretores de insulina de ação rápida, insulinas de ação ultra-rápida, entre outros (GELONEZE; LAMOUNIER; COELHO, 2006).

O estado de jejum normal é caracterizado por níveis mais elevados de glucagon e baixos de insulina, em conjunto com níveis fisiológicos de hormônios gastrintestinais como o polipeptídeo inibitório gástrico (GIP) e o peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1). O resultado desse equilíbrio é uma produção aumentada de glicose pelo fígado e pelo rim, redução na captação periférica de glicose e aumento na proteólise muscular e na lipólise adipocitária. Essas mudanças sincronizadas mantêm a glicemia entre 70 e 100 mg/dL, os ácidos graxos livres (produto da lipólise) entre 300 e 400 – mol/L e os triglicérides abaixo de 150 mg/dL. Indivíduos com diabetes tipo 2 apresentam redução na ação e produção de insulina, resultando em aumento na glicemia, ácidos graxos livres, triglicérides e nos aminoácidos no estado de jejum (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 1994).

A hiperglicemia pós-prandial é o resultado da produção excessiva de glicose, associada à captação periférica reduzida dessa. Quando a captação de glicose supera a produção, a glicemia volta ao normal. Nas pessoas com intolerância aos carboidratos e naquelas com diabetes tipo 2, a excursão glicêmica pós-prandial é maior e mais prolongada, fazendo que esses indivíduos estejam a maior parte do tempo no estado pós-prandial. Assim, a hiperglicemia e hipertrigliceridemia pós-prandiais constituem as alterações mais precoces em pacientes que irão desenvolver diabetes tipo 2 (GUYTON; HALL, 2002).

6.1 Mecanismos fisiopatológicos da hiperglicemia pós-prandial

A glicêmica normal depende de uma complexa ação de hormônios pancreáticos e gastrintestinais. A intolerância a glicose depende da presença de defeitos na produção (redução da primeira fase de secreção insulínica) e na ação da insulina (resistência à insulina). A relativa importância da resistência a insulina nos pacientes diabéticos é sabidamente mais relevante em razão da presença de obesidade e distribuição centrípeta de gordura que, em última análise, prejudicam a ação insulínica. No entanto, em trabalhos nos quais se fez o ajuste da secreção e ação insulínicas pelo grau e distribuição da adiposidade, a secreção deficitária de insulina mostrou-se mais importante. Em que pese a questão, o tratamento do diabetes costuma ser mais eficaz quando os dois mecanismos fisiopatológicos são tratados conjuntamente (SMELTZER; BARE, 2002).

A hiperglicemia ocorre pela falha da célula beta em compensar a resistência à insulina, com uma resposta secretória deficiente ao estímulo glicêmico. Esse quadro se apresenta tanto no início do processo como também no possível mecanismo de exaustão da célula beta inerente à própria evolução da doença. Além disso, a hiperglicemia pós-prandial crônica pode levar a um estado de glicotoxicidade que se caracteriza pela redução progressiva da secreção da célula beta, ou a perda progressiva da função glicostática do pâncreas, ou seja, um ciclo vicioso com piora progressiva do estado hiperglicêmico. Os mecanismos tóxicos da hiperglicemia sobre a célula beta se fazem pela redução da expressão do gene de insulina, redução do processamento da pró-insulina e deposição de material amilóide com um aumento do processo de apoptose (morte celular). Esses mecanismos estão exacerbados na concomitância de um aumento da lipemia pós-prandial (triglicérides e ácidos graxos livres) por um mecanismo conhecido como lipotoxicidade. O reconhecido processo de glicação aumentada no diabetes, em que a glicose reage de maneira não-enzimática com diversas proteínas formando produtos iniciais de glicação, comumente avaliado pela presença de níveis aumentados de hemoglobina glicada (A1c), também ocorre no interior da célula beta, nos grânulos de insulina, levando a secreção de insulina glicada, que apresenta uma atividade biológica reduzida. Assim, glicotoxicidade na

célula beta também deve contribuir para a resistência à ação da insulina (GELONEZE; LAMOUNIER; COELHO, 2006).

A insulina e o glucagon regulam a homeostase normal da glicose.

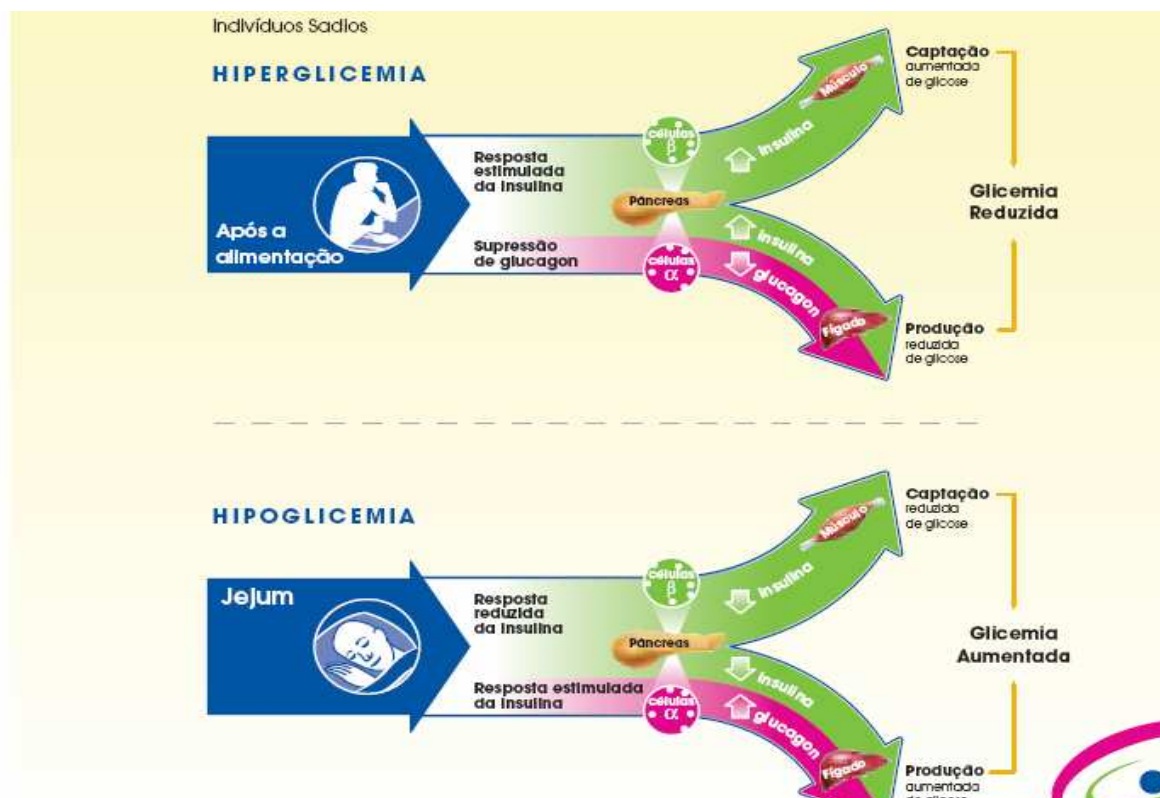


Figura 4 - A insulina e o glucagon regulam a homeostase normal da glicose.

Fonte: MSD – Merck Sharp & Dohme - 2006

Após a ingestão de alimentos, alguns hormônios são produzidos no trato gastrointestinal e estimulam a secreção de insulina, sendo conhecidos como incretinas. Há vários hormônios pós-prandiais, os mais importantes são os peptídeos insulíntrópicos dependentes de glicose, ou seja, o polipeptídeo gástrico inibitório (GIP) e peptídeo semelhante ao glucagon -1 (GLP-1). De fato, há uma resposta insulínica aumentada à glicose oral quando comparada à infusão intravenosa de glicose, e esse fenômeno é conhecido como efeito incretina, o qual contribui com 30% a 60% da secreção pós-prandial de insulina. Em pacientes diabéticos tipo 2, existe uma discreta redução dos níveis pós-prandiais de GIP e uma profunda redução nos

níveis de GLP-1, contribuindo para a deficiência de secreção insulínica nesses indivíduos (SARTORI et al, 2006).

A ingestão alimentar e a secreção de insulina são mecanismos precisos e intrigantes. Esse sincronismo depende de uma fase cefálica de secreção de insulina que precede a ingestão alimentar, sendo pequena em termos absolutos, mas diretamente relacionada à quantidade total de insulina secretada logo após o início da ingestão alimentar. Em resposta a uma sobrecarga intravenosa ou oral de glicose existe, portanto, uma secreção bifásica de insulina, caracterizada por um pico inicial entre cinco e sete minutos. Essa primeira fase de secreção dura até dez ou quinze minutos e é seguida por uma secreção prolongada em níveis mais baixos, usualmente durante até quatro horas, até os níveis de glicose retornar aos valores basais normais. Em termos absolutos, aproximadamente 1% do conteúdo da célula beta é secretado na primeira fase, e mais 10% são secretados na segunda fase (GELONEZE; LAMOUNIER; COELHO, 2006).

6.2 Hiperglicemia pós-prandial - morbidade e mortalidade cardiovascular

A doença cardiovascular em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 tem sido reconhecida há muito tempo. O risco de DCV está duas a quatro vezes aumentado, comparados a não-diabéticos. O risco de mortalidade por DCV é duas a dez vezes maior em pacientes diabéticos. A DCV é a principal causa de mortalidade entre pacientes com diabetes, sendo responsável por até 50% das mortes. Apesar de a hiperglicemia ter se relacionado a maior risco de eventos cardiovasculares no *Diabetes*, o tratamento da hiperglicemia não conseguiu reduzir de maneira significativa o risco de eventos cardiovasculares. Estudos epidemiológicos observacionais, têm mostrado que a hiperglicemia pós-prandial é um fator de risco independente para a DCV. A maioria desses estudos foi feita por meio da avaliação da glicemia após o teste oral de tolerância a glicose (TOTG). Apesar de o TOTG não representar o estímulo idêntico ao de uma refeição complexa, com fibras e lípidos, estudos mostram boa correlação entre os picos glicêmicos observados após o teste e após uma refeição mista, sendo então o TOTG considerado um marcador substitutivo para a glicemia pós-prandial (GUYTON; HALL, 2002).

6.3 Efeito do estado pós-prandial em lípides

A caracterização da aterogênese como um fenômeno pós-prandial há mais de vinte anos levou a um crescente interesse no metabolismo lipídico pós-prandial. A progressão da aterosclerose está associada à hiperlipidemia pós-alimentar em estudos epidemiológicos e em estudos caso-controle. Esse processo depende da deposição direta de resíduos de lipoproteínas na parede arterial, ou indiretamente, por sua contribuição na geração de partículas de LDL pequenas e densas e de HDL colesterol. Assim, as intervenções na dislipidemia pós-prandiais podem ser benéficas (GELONEZE; LAMOUNIER; COELHO, 2006).

A hiperlipemia pós-prandial é uma situação aterogênica comum nos pacientes com diabetes tipo 2. Em condições normais, os níveis pós-prandiais de triglicérides e a conversão de partículas de VLDL para LDL são controladas por um processo metabólico dinâmico com envolvimento das enzimas lipase lipoprotéica (LPL) e lipase hepática (HPL). A LPL é responsável pela conversão de lipoproteínas ricas em triglicérides em ácidos graxos livres, permitindo a captação desses pelos tecidos periféricos. A HPL retira os triglicérides e os fosfolípidos dos remanescentes de quilomícrons e VLDL aumentando sua captação pelo fígado. No transporte lipoprotéico normal ocorre a manutenção de níveis baixos de triglicérides e VLDL colesterol, com predominância das lipoproteínas LDL e HDL. Após a ingestão de alimentos, ocorre uma esperada elevação dos níveis de lipoproteínas e aumento da ação das lipases, resultando em retorno após quatro a seis horas aos níveis lipídicos basais. Nos pacientes com diabetes tipo 2, a presença de resistência a insulina está associada a reduções na LPL com uma produção aumentada de VLDL. Níveis elevados de VLDL competem com os quilomícrons para a ação da LPL resultando em uma acentuada hiperlipidemia pós-prandial nesses pacientes. Os níveis basais de triglicérides podem ser preditores da intensidade da excursão lipêmica pós-prandial (SARTORI, et al ,2006).

6.4 Controle da hiperglicemia pós-prandial

O aumento da glicemia pós-prandial pode estar presente mesmo em condições de glicemia de jejum normal, constituindo um dos estágios iniciais do diabetes tipo 2. Esse estágio sabidamente contribui para o desenvolvimento das complicações precoces micro e macrovasculares, além de acelerar o processo de progressão para o diabetes sintomático através da glicotoxidade periférica e na própria célula beta. A identificação precoce da hiperglicemia pós-prandial e seu controle efetivo constituem um potencial objetivo terapêutico para a prevenção das complicações crônicas do diabetes. De acordo com os consensos mais recentes a glicemia pós-prandial deve ser mantida abaixo de 140 mg/dL para a prevenção das complicações macrovasculares do diabetes, como a doença arterial coronariana (GELONEZE; LAMOUNIER; COELHO, 2006).

A terapia focada na redução da glicemia pós-prandial e não na glicemia de jejum pareceu ser mais efetiva em promover uma redução mais intensa nos níveis de hemoglobina glicada, reforçando a hipótese da redução da hiperglicemia pós-prandial como principal objetivo para a melhora do controle global e possível redução de complicações macrovasculares. A contribuição relativa da glicemia pós-prandial ou de jejum para o controle glicêmico global parece variar de acordo com a fase da doença, ou com o grau de controle. Em pacientes com HbA1c próxima dos níveis desejáveis, por exemplo, naqueles em fase mais precoce, a glicemia pós-prandial pode responder por até 70% do controle glicêmico global (GUYTON; HALL, 2002).

7. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do diabetes é estabelecido quando o indivíduo apresenta concentração sérica anormalmente alta de glicose, a concentração sérica de glicose (glicemia) é verificada durante um exame anual de rotina, no exame pré-admissional ou no exame para liberar um indivíduo para a prática esportiva. Além disso, o médico pode verificar a concentração sérica de glicose para descobrir a possível causa de sintomas como o aumento da sede, da micção ou do apetite, ou quando o indivíduo apresenta fatores de risco típicos, como história familiar de diabetes, obesidade, infecções freqüentes ou qualquer uma das complicações associadas ao diabetes (GROSS ; et al, 2002).

7.1 Glicose

Para dosar a concentração sérica de glicose, uma amostra de sangue é coletada após o indivíduo realizar um jejum de 10 a 12 horas. Porém, a amostra pode ser coletada após uma refeição. Uma elevação da concentração sérica de glicose após comer é normal, mas assim mesmo ela não deve atingir valores muito elevados. Nos indivíduos com mais de 65 anos de idade, o melhor é realizar o exame após um período de jejum, uma vez que os idosos apresentam maior aumento da concentração de glicose no sangue após uma refeição (COSTA; ROSSI; GARCIA, 2003).

7.2 Curva Glicêmica

A curva glicêmica clássica é um teste de glicose com duração de 3 horas. Coleta de 5 amostras de sangue, basal (jejum) e 30, 60 120 e 180 minutos após a ingestão oral de 75g de glicose em 5 minutos. Basal 70 a 99mg/dL, 2 horas < 140 mg/dL – Diabetes Melitus > 200 mg/gL.

A recomendação para o paciente: Nos 3 dias que antecedem o exame, o paciente deve manter uma dieta habitual (sem restrição de carboidratos) e as atividades físicas habituais (MSD, 2006).

7.3 Glicemia de jejum

As hiperglicemias de jejum no paciente com diabetes mellitus podem ser conseqüentes às hipoglicemias noturnas. Isto é confirmado quando estas hiperglicemias de jejum pioram com o aumento nas doses de insulina de ação intermediária realizada antes do jantar ou antes de deitar. Este fato acontece porque a hipoglicemia na madrugada, induzida pela insulinoterapia da tarde ou noite, ativa o processo de glicogenólise hepática e aumenta a secreção dos hormônios contrarreguladores durante a noite, elevando os níveis de glicose sangüínea pela manhã (GUYTON; HALL, 2000).

Considera-se normal as glicemias de jejum, até 100mg/dl. Glicemias de jejum são aquelas vão de 100 mg/dl até 126 mg/dl e que são características dos intolerantes à glicose. A alternância na prática médica de glicemias de jejum normais e alteradas constitui um sinal de doença já instalada em sua fase inicial, porém não valorizada pelo médico na busca do diagnostico e conseqüente tratamento precoce. Na dúvida, o próximo passo é a realização do TTGO, nas glicemias de jejum maiores de 126 mg/dl e repetidas pelo menos duas vezes são diagnosticadas de diabetes. Uma glicemia casual, a qualquer hora do dia independentemente de alimentação acima de 200 mg/dl também é considerada como diagnóstico (LOPES, 1994).

7.4 Glicemia Pós-Prandial

A glicemia pós-prandial corresponde à avaliação da glicose no sangue 1 a 2 horas após a alimentação. Sabe-se que as concentrações de glicose no sangue começam a subir, aproximadamente 10 minutos depois do inicio da alimentação, como resultado da absorção dos hidratos de carbonos. A magnitude e o tempo do pico da concentração da glicose no sangue, após a refeição, depende de uma serie de fatores, tais como o tempo em que esta é mediada, a quantidade e a composição da alimentação. A longo prazo, a presença da hiperglicemia pós-prandial é um fator preditivo significativo ao infarto do miocárdio e óbito. O teste para glicemia pós-prandial é realizado após 1 a 2 horas da alimentação. Valor recomendado: <180 mg/dL (SMELTZER, BARE, 2002) .

7.5 Hemoglobina Glicosada

A hemoglobina glicosada (HbA1c) é uma medida do grau de glicosilação da hemoglobina dos glóbulos vermelhos e é expressa como uma porcentagem da concentração total de hemoglobina. A HbA1c está relacionada ao tempo e à concentração da glicose, na qual a hemoglobina ficou exposta. Como a vida média dos glóbulos vermelhos é de 180 dias os níveis de HbA1c nos fornece uma indicação média dos níveis de glicemia durante os 2 a 3 meses, incorporando tanto as glicemias pré como as pós-prandias. Como a glicemia varia muito, durante um período de 24 horas e de dia para dia, a medida de HbA1c é o melhor indicador, no momento do controle a longo prazo da glicemia (GUYTON; HALL, 2000).

8. TESTES LABORATORIAS RELACIONADOS AO D. M. TIPO 2

8.1 Colesterol Total

O uso mais freqüente deste exame é na avaliação de risco de doença coronária, onde, habitualmente níveis elevados se associam a maior risco de aterosclerose. O colesterol um esteroide encontrado em todos os tecidos animais, possui importantes funções fisiológicas, incluindo síntese de ácidos biliares, hormônios esteróides e membranas celulares. Níveis elevados de colesterol têm sido implicados em processos ateroscleróticos, o que faz dele um dos parâmetros mais freqüentes dosados no laboratório clínico. O colesterol pode estar aumentado no Diabetes Mellitus, e para a realização do exame o paciente deve estar em jejum de 4 horas. Um exame é feito no soro ou plasma do paciente.

Método: Química seca, enzimático e colorimétrico.

Valores de referência:

Desejável: inferior a 200mg/dL

Limítrofe: de 200 a 239 mg/dL

Elevado: superior a 239 mg/dl

(MANUAL DE EXAMES LABORATORIO FLEURY, 1999).

8.2 Colesterol de HDL

Exame utilizado na avaliação de risco de doença aterosclerótica. A fração alfa (ou HDL) do colesterol é tida como “protetora” de desenvolvimento ou aterosclerose. Valores baixo de alfa-lipoproteínas ou HDL-colesterol são encontrados em indivíduos diabéticos. Exercícios físicos podem aumentar esta fração lipídica. Para realização do exame o paciente deve estar em jejum de 4 horas, estar há pelo menos 14 dias em dieta habitual e não ingerir bebida alcoólica 24 horas antes da coleta. O exame é feito no soro do paciente.

Método: Determinação enzimática do colesterol por método enzimático calorimétrico, após a precipitação química da VLDL e LDL.

Valor de referencia:

Acima de 35 mg/gL para qualquer grupo etário e sexo

(MANUAL DE EXAMES LABORATORIO FLEURY, 1999).

8.3 Colesterol Frações - LDL

As lipoproteínas de baixa densidade (LDL-Low Density Lipoproteins) são as maiores transportadoras de colesterol na circulação sanguínea. Sua avaliação é útil na avaliação do risco da doença coronariana. A relação entre a doença aterosclerótica coronariana e níveis de LDL-colesterol é significativa e direta. Só é possível a realização do exame quando os triglicérides estiverem abaixo de 400mg/dL. Para a realização do exame o paciente deve estar em jejum de 12 horas (adulto), 6 horas (crianças de 1 a 5 anos) e de 3 horas (crianças abaixo de 1 ano). Estar há pelo menos 14 dias em dieta habitual. Não ingerir bebida alcoólica 24 horas antes da coleta. O exame é feito no soro do paciente.

Método: Fórmula de Friedewald $LDL-C = \text{Colesterol (HDL-C + } \frac{TG}{5} \text{)}$

Valores de referência:

Desejável: inferior a 130 mg/dL

Limítrofe: de 130 a 159 mg/dL

Elevado: superior a 159 mg/dL

(MANUAL DE EXAMES LABORATORIO FLEURY, 1999).

8.4 Uréia

O teste é útil na avaliação da função renal. Atualmente, sua utilidade maior reside no fato de que em pacientes renais crônicos, com ritmo de filtração glomerular abaixo de 20 mL/min a medida aritmética das depurações de creatinina e uréia correspondem com boa aproximação, à depuração de inulina, medindo mais adequadamente o ritmo de filtração glomerular. O exame é feito no soro e urina de 24 horas sem conservante. Para a realização do exame o paciente deve estar em jejum de horas para coleta do sangue. O prazo máximo entre as coletas de sangue e amostra de urina (ou vice –versa) é de 72 horas. Não tomar laxante na véspera e não fazer uso de cremes/ óvulo vaginais nas 24 horas que antecede o exame.

Método: Determinação da uréia no soro e urina por método enzimático.

Calculo de depuração pela formula clássica:

DEP = Uréia x V min sobre Suréia e correção do valor encontrado para a superfície corporal “padrão” de 1,73m²

Valores de referência :

Para volume urinário inferior a 2,0 ml/min: 41 – 68 ml/min

Para volume urinário superior a 2,0 ml/min : 64 – 99 ml/min

(MANUAL DE EXAMES LABORATORIO FLEURY, 1999).

8.5 Creatinina

O teste avalia a função renal. A depuração está diminuída em nefropatia aguda e crônica e sua determinação pode ser útil no acompanhamento desses pacientes. Pode estar aumentada em diabetes. (fase inicial) O exame é feito no soro e urina de 24 horas, colhida em período de 121 horas, sem conservantes. Para a realização do exame o paciente deve estar em jejum de 4 horas para a coleta de sangue. O prazo máximo entre a coleta de sangue e a entrega das amostras de urina (ou vice -versa) é de 72 horas. Não tomar laxante na véspera da coleta de urina e não fazer uso de cremes/óvulos vaginal nas 24 horas que antecede o laxante.

Método: Determinação de creatinina no soro e urina

Urina: Picratico alcalino, automatizado

Dep= Ucreat x Vmin sobre Scrat e correção e correlação do valor encontrado para superfície corporal “padrão” de 1,732m².

Valor de referência:

Criança: 70 – 130 mL/ 1,72m²

Homens: 85 - 125 mL/min / 1,73m²

Mulheres: 75 – 115 mL/min / 1,73m²

(MANUAL DE EXAMES LABORATORIO FLEURY,1999).

8.6 Triglicérides

Os triglicérides são formados pela esterificação do glicerol a três ácidos graxos, constituindo-se em uma gordura de interesse na avaliação do metabolismo lipídico. A dosagem de TG pode ser realizada com as seguintes finalidades: avaliar o metabolismo lipídico, calcular eventual hipertrigliceridemia secundária, avaliar a eficiência de tratamento que visam reduzir os níveis de triglicérides. Considerando que há grande variação biológica, cerca de 20% é importante que o raciocínio diagnóstico não se baseie em dosagens isoladas. Variações na dieta, na atividade física e uso de bebidas alcoólicas são as causas mais frequentes de grandes variações nos níveis de triglicérides. Para a realização do exame, o paciente deve estar em jejum de 12 horas (adulto) e de 6 horas (crianças de 1 a 5 anos) e de 3 horas (crianças de 1 ano). Estar há pelo menos 14 dias em dieta habitual. Não ingerir bebidas alcoólicas 24 horas antes da coleta o exame é feito no soro do paciente.

Método: enzimático e colorimétrico

Valor de referência:

Até 10 anos: 100 mg/dL

De 10 a 19 anos 130 mg/dL

Acima de 19 anos 150 mg/dL

(MANUAL DE EXAMES LABORATORIO FLEURY, 1999).

9. TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES DO D. M. TIPO 2

Tanto a insulina quanto os hipoglicemiantes orais podem reduzir excessivamente a concentração sérica de glicose, causando a hipoglicemia. Esta também pode ocorrer quando o indivíduo diabético não se alimenta o suficiente ou nas horas certas ou quando ela exercita-se vigorosamente sem se alimentar. Quando a concentração sérica de glicose encontra-se excessivamente baixa, o primeiro órgão a ser afetado é o cérebro. Para protegê-lo, o organismo começa imediatamente a produzir glicose a partir das reservas de glicogênio do fígado (PICON; et al, 2006).

Este processo envolve a liberação de epinefrina (adrenalina), a qual tende a provocar fome, ansiedade, aumento do estado de alerta e tremores. A falta de glicose no sangue que supre o cérebro pode causar cefaléia. A hipoglicemia deve ser tratada rapidamente, pois ela pode tornar-se grave em minutos, acarretando uma confusão mental progressiva, coma e, raramente, lesão cerebral permanente. Ao primeiro sinal de hipoglicemia, o indivíduo deve consumir algum tipo de açúcar (PICON; et al, 2006).

Por essa razão, os indivíduos diabéticos devem sempre carregar consigo doces, cubos de açúcar ou comprimidos de glicose para tratar a hipoglicemia. Outras opções são a ingestão de um copo de leite (que contém lactose, um tipo de açúcar), de água com açúcar ou de suco de frutas ou comer um pedaço de bolo, uma fruta ou qualquer outro alimento doce. Os indivíduos com diabetes tipo 1 sempre devem carregar ou ter disponível o glucagon (um hormônio que eleva a concentração sérica de glicose), o qual pode ser injetado quando eles são impossibilitados de consumir qualquer alimento que contém açúcar (GOMES; et al, 2006).

A cetoacidose diabética é uma emergência médica. Sem um tratamento imediato excelente, ela pode levar ao coma e à morte. É necessária a hospitalização, normalmente em uma unidade de terapia intensiva. É realizada a administração intravenosa de grandes quantidades de líquido juntamente com eletrólitos (p.ex., sódio, potássio, cloreto e fosfato) para repor a perda ocorrida através da micção excessiva. Geralmente, para que ela aja rapidamente e sua dose possa ser ajustada freqüentemente, a insulina é administrada pela via intravenosa (GROSSI; CIANCIARULHO; MANNA, 2003).

Em intervalos de poucas horas, são realizadas dosagens das concentrações séricas de glicose, de cetonas e de eletrólitos para que o médico possa ajustar o

tratamento. Além disso, o médico coleta amostras de sangue arterial para mensurar a acidez. Algumas vezes, são necessários tratamentos adicionais para corrigir a acidez, embora o controle da concentração sérica de glicose e a reposição de eletrólitos comumente permitem que o organismo restaure o equilíbrio ácido-básico normal (TORQUARTO; MONTENEGRO-JUNIOR, VIANA, 2003).

O tratamento do coma hiperglicêmico-hiperosmolar não cetótico é semelhante ao da cetoacidose diabética. Deve ser realizada a reposição líquida e de eletrólitos. A concentração sérica de glicose deve ser restaurada gradualmente para se evitar desvios súbitos de líquido para o cérebro. Ela tende a ser mais facilmente controlada que na cetoacidose diabética e os problemas da acidez sangüínea não são graves. A maioria das complicações a longo prazo do diabetes são progressivas, exceto quando a concentração sérica de glicose é rigorosamente controlada (NEGRI, 2005).

No entanto, a retinopatia diabética pode ser tratada diretamente. A cirurgia a laser pode vedar os vasos sangüíneos do olho afetado para evitar a lesão permanente da retina. O tratamento precoce com laser pode ajudar a evitar ou retardar substancialmente a perda da visão (AZEVEDO; GROSS, 1990).

9.1 Tratamento não Medicamentoso

Cerca de 90 a 95% das pessoas com diabetes possuem o tipo 2, que resulta de uma sensibilidade diminuída à insulina, chamada resistência à insulina, ou de uma quantidade diminuída da produção de insulina. Trata-se de doença crônica que requer uma vida inteira de cuidados de comportamentos especiais de auto tratamento (AZEVEDO; GROSS, 1990).

O objetivo do tratamento de diabetes é manter o máximo possível à concentração sérica de glicose dentro dos limites de normalidade. A manutenção da concentração de glicose completamente normal é difícil, mais quanto mais ela for mantida dentro da faixa de normalidade menos provável será a ocorrência de complicações temporárias e a longo prazo (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 1994).

O tratamento do diabetes requer atenção ao controle do peso, aos exercícios e a dieta. Muitos indivíduos obesos com diabetes tipo 2 não necessitam de medicação caso perdessem peso e se exercitassem regularmente. Contudo, a redução de peso e o aumento do exercício são difíceis para a maioria dos indivíduos diabéticos. Por essa

razão, a terapia de reposição de insulina ou com medicamentos hipoglicemiantes orais é frequentemente necessária (AZEVEDO; GROSS, 1990).

9.1.1 Tratamento com Exercícios Físicos

O exercício físico reduz diretamente a concentração sérica de glicose, diminui a resistência à insulina e frequentemente, reduz a quantidade de insulina necessária. A dieta é muito importante. Indivíduos diabéticos não devem consumir alimentos doces em excesso e devem alimentar-se dentro de um esquema regular (AZEVEDO; GROSS, 1990). Como os indivíduos diabéticos apresentam tendência a concentrações altas de colesterol, os nutricionistas normalmente apresentam a limitação da quantidade de gorduras saturadas na dieta. No entanto, a melhor maneira de reduzir a concentração de colesterol é controlar a concentração sérica de glicose e o peso corpóreo (SARTORELLI; FRANCO, 2003).

Todos os diabéticos devem compreender como a dieta e o exercício afetam a concentração sérica de açúcar e devem estar conscientes de como evitar as complicações. Eles também devem tomar um cuidado especial para evitar infecções nos pés e, frequentemente, pode ser benéfico lançar mão de um podólogo para cortar as unhas dos pés. É essencial a realização anual de um exame oftalmológico para se investigar alterações dos vasos sangüíneos que podem levar a cegueira (retinopatia diabética) (GABBAY; CESARINI; DIB, 2003).

Controlar o diabetes é manter o nível de glicose no sangue dentro dos limites ideais (de 80 a 180 miligramas) e garantir que as células fiquem bem nutridas. Controlar o nível do stress é também muito importante para o tratamento, pois quando o paciente fica estressado a concentração de glicose no sangue aumenta, por isso, é recomendado aos pacientes com diabetes praticar exercícios físicos regulares para descarregar a tensão (SMELTZER; BARE, 2002).

A atividade física é extremamente importante no tratamento do diabetes devido a seus efeitos na diminuição da glicose sangüínea e na redução dos fatores de risco cardiovascular. Os exercícios físicos diminuem a glicose sangüínea aumentando a captação de glicose pelos músculos do corpo melhorando o uso da insulina. Os exercícios de resistência podem aumentar a massa muscular magra, aumentando, portanto a taxa metabólica de repouso. Estes efeitos são úteis no diabetes em relação

a perda de peso, diminuição do estresse e manutenção de uma sensação de bem estar (SMELTZER; BARE, 2002)

Os exercícios podem ainda, alterar os lipídios no sangue, aumentando os níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e diminuindo os níveis de colesterol total de triglicérides e aumentando o tamanho da LDL. Isto é especialmente importante para pessoas com diabetes devido aumento do risco de doença cardiovascular. Os exercícios físicos conseguem fazer com que, mesmo na ausência da insulina, uma quantidade razoável de glicose seja utilizada pelas células, diminuindo a sua concentração no sangue. A atividade física também aumenta a circulação sanguínea, que beneficia os diabéticos, principalmente aqueles com problemas circulatórios (GUYTON; HALL, 2002).

9.1.2 Tratamento com Dieta

O tratamento nutricional do paciente com diabetes visa às seguintes metas: a) fornecer todos os elementos essenciais (por exemplo, vitaminas e minerais); b) atingir e manter um peso razoável; c) atender as necessidades energéticas; d) evitar grandes flutuações diárias nos níveis de glicose sanguínea, com níveis o mais possível próximos do normal, assim como diminuir os níveis de lipídeos do sangue, se elevados (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 1994).

Vale salientar que para todos os pacientes diabéticos, o plano de refeições deve levar em consideração as suas preferências alimentares, estilo de vida, horários de refeições habituais e origem étnica e cultural (SARTORELLI; FRANCO, 2003). Para os pacientes que utilizam esquemas intensivos de terapia de insulina, pode haver uma maior flexibilidade nos horários e conteúdos das refeições fazendo-se ajustes para alterações nos hábitos alimentares e de exercícios (COSTA; ROSSI; GARCIA, 2003).

9.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

9.2.1 Medicamentos Hipoglicemiantes Orais

As sulfoniluréias (ex. glipizida, gliburida, tolbutamida e clorpromazida) conseguem reduzir adequadamente a concentração sérica de glicose em indivíduos

com diabetes tipo 2, mas não são eficazes no diabetes tipo 1. Esses mesmos medicamentos reduzem a concentração sérica de glicose estimulando o pâncreas a liberar a insulina e aumentando a sua eficácia (MAGANHA; et al, 2003).

Um outro tipo de medicação oral, a metformina, não afeta a liberação de insulina, mas aumenta a resposta do organismo a sua própria insulina. O médico não pode prescrever a metformina isoladamente ou combinada com a sulfoniluréia. Uma outra medicação, a acarbose, retarda a absorção da glicose no intestino. Comumente, os hipoglicemiantes orais são prescritos para os indivíduos com diabetes tipo 2 quando a dieta e o exercício não conseguem reduzir adequadamente a concentração sérica de glicose (MAGANHA; et al, 2003).

Em alguns casos, os medicamentos podem ser tomados apenas uma vez por dia, pela manhã, embora alguns indivíduos necessitam de 2 ou 3 doses. Quando os hipoglicemiantes orais não conseguem controlar suficientemente a concentração sérica de açúcar, pode ser necessário o uso de injeções de insulina isoladamente ou combinado com hipoglicemiantes orais (LEHNINGER; NELSON; COX, 1995).

O DM 2 agravou-se progressivamente, apesar dos agentes comumente usados.

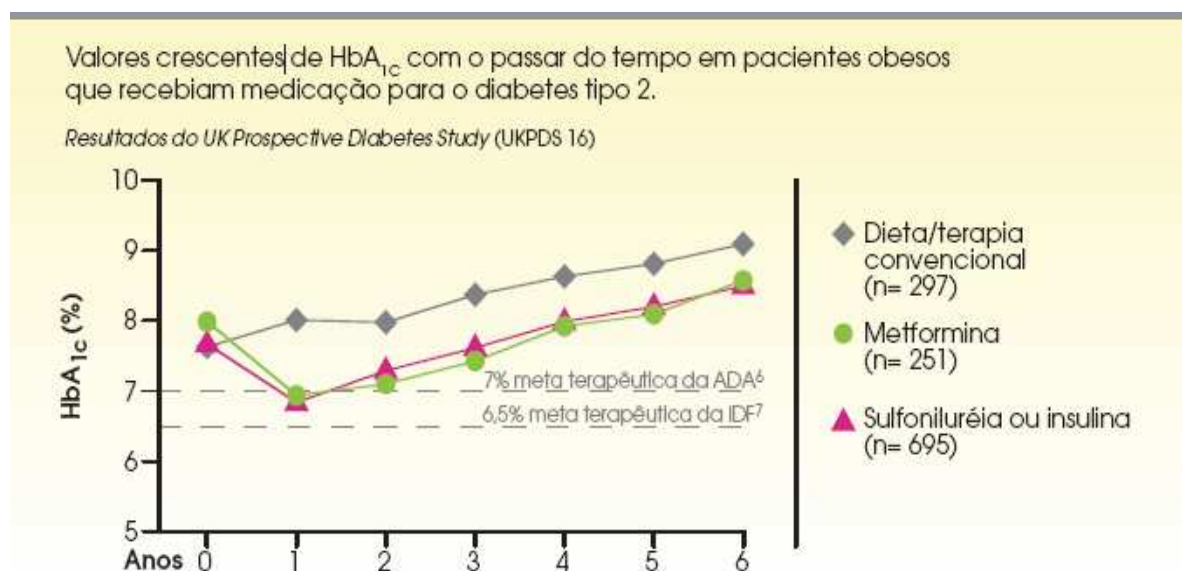


Figura 5 - DM 2 aumento progressivo apesar dos agentes usados

Fonte: MSD – Merck Sharp & Dohme - 2006.

9.2.2 Características das drogas Hipoglicemiantes Orais

Tabela 2 - Características dos hipoglicemiantes orais

Droga	Duração da Ação (horas)	Numero de doses diárias
Acarbose	Cerca de 4	3
Acetohexamida	12 a 18	1 a 2
Clorpromazida	60	1
Glimepirida	Até 24	1
Glipizida	Até 24	1 a 2
Gliburida	Até 24	1 a 2
Metformina	24 ou mais	1 a 2
Tolazmida	12 a 24	2 a 3
Tolbutamida	6 a 12	2 a 3

Fonte: MSD – Merck Sharp & Dohme - 2006

10. LEVANTAMENTO EPIDEMIOLÓGICO DO D. M. TIPO 2.

Desde 1998 os dados já demonstravam uma prevalência média de 7,6% na população urbana brasileira entre 30 e 69 anos, com nada menos de um adicional de 7,8%, nessa mesma faixa etária, que apresentava tolerância diminuída à glicose. Assim, a dimensão real do problema, incluindo os portadores de diabetes e de pré-diabetes, de acordo com o conceito atual, aponta para uma prevalência de nada que 15,4% de portadores de condições crônicas que promovem um risco elevado de complicações cardiovasculares (MARTINEZ; LATORRE, 2006).

O aumento da prevalência na faixa etária de 30 a 69 anos, com o aumento da sobrevida de idosos, é de se esperar que, atualmente, a prevalência de diabetes na população acima de 69 anos seja maior do que a registrada em 1988 (BATISTA; et al, 2005).

10.1 Taxa de Prevalência de diabetes melito

Taxa de prevalência de diabetes melito, ajustada por idade, na população de 30 a 69 anos, para o Brasil e algumas capitais brasileiras em 1988.

Tabela 3: Taxa de prevalência do diabetes melito por idade de 30 a 69 anos.

Capitais Selecionadas	Taxa de Prevalência (%)
Brasil	7,60
Belém	7,16
Fortaleza	6,48
João Pessoa	7,95
Recife	6,42
Salvador	7,87
Rio de Janeiro	7,47
São Paulo	9,66
Porto Alegre	8,89
Brasília	5,22

Fonte: BRASIL. IDB – Indicadores de morbidade e fatores de risco. C. 10 Taxa de Prevalência de diabetes melito – Brasília – Ministério da Saúde 2006a.

10.2 Taxa de diabetes melito por faixa etária segundo região- 2004.

Tabela 4 : Taxa de diabetes melito por faixa ataria por região

Região	0 a 29 anos	30 a 39 anos	40 a 49 anos	50 a 59 anos	60 anos e mais	Total
Total	0,46	2,51	10,20	41,05	182,30	21,60
Região Norte	0,31	1,86	7,77	35,70	140,97	11,27
Região Nordeste	0,51	2,76	11,87	43,17	187,23	21,60
Região Sudeste	0,47	2,63	10,43	41,83	180,22	23,36
Região Sul	0,39	1,96	8,46	38,98	194,24	24,15
Região centro oeste	0,53	2,66	9,36	37,15	178,83	17,28

Fonte: BRASIL. IDB – Indicadores de mortalidade. C. 12 – Taxa de mortalidade específica por diabete melito. Brasília – 2006b.

10.3 Morbidade e Mortalidade associada à obesidade

Além do risco aumentado da criança e do adolescente obeso permanecer neste estado quando adultos se comparados aos indivíduos eutróficos, estudos longitudinais sugerem que o tempo de duração da obesidade está diretamente associado à morbimortalidade por doenças cardiovasculares (DCV). Em um estudo longitudinal com 191 adolescentes obesos, 110 (58%) permaneceram neste estado até a fase adulta (12 a 14 anos mais tarde) e tiveram uma prevalência de hipertensão 8,5 vezes maior e valores de LDL-c e de triglicérides de 3,1 e 8,3 vezes maior respectivamente em relação aos que não apresentaram sobrepeso. A presença de pelo menos um fator de risco para DCV (hipertensão, dislipidemia ou hiperinsulinemia) tem sido observada em

60% das crianças e adolescentes com excesso de peso, sendo que 20% apresentam dois ou mais fatores de risco. Um estudo realizado com 9 167 indivíduos de 5 a 17 anos de idade, entre 1973 e 1994 com o objetivo de avaliar fatores de risco para doenças cardiovasculares nas primeiras décadas de vida, constatou que, entre os que apresentavam obesidade (813), 58% tinham pelo menos um fator de risco (dislipidemia, hiperinsulinemia ou hipertensão arterial). As crianças e adolescentes obesos apresentavam 2,4 vezes e 7,1 vezes maior chance de ter níveis de colesterol total e triglicérides, respectivamente, mais elevados do que os eutróficos (OLIVEIRA; et al, 2004).

11. CORRELAÇÃO CLÍNICA DO DIABETES MELLITUS TIPO 2.

As manifestações clínicas do diabetes derivam de dois aspectos dessa doença: (1) o distúrbio metabólico e (2) os envolvimento vasculares e orgânicos. O diabetes tipo 1, que se inicia por volta dos 20 anos de idade na maioria dos pacientes, é denominado principalmente por sinais e sintomas que emanam da perturbação do metabolismo. A combinação de polifagia e emagrecimento são paradoxais e deve sempre levantar a suspeita de diabetes (CERCATO; MANCINI; ARGUELLO, 2004).

A intolerância a glicose é do tipo instável, por isso o nível sanguíneo de glicose é muito sensível a insulina exógena administrada, desvios da dieta normal, atividade física incomum, infecção ou outras formas de estresse. A ingestão inadequada de líquido, ou vômito, podem rapidamente levar a distúrbios significativos do equilíbrio hidroeletrólítico (TORQUARTO; MONTENEGRO -JUNIOR; VIANA, 2003).

Assim, estes pacientes são vulneráveis por um lado a episódios hipoglicêmicos e por outro à acetoacidose (NEGRI, 2005).

O diabetes tipo 2 também pode apresentar-se com poliúria e polidipsia, mas, ao contrario do tipo 1, os pacientes em geral têm mais de 40 anos e são obesos. Embora pacientes com diabetes tipo 2 também apresentem distúrbios metabólicos, geralmente estes são controláveis e menos intensos (PASSOS; BARRETO; DINIZ, 2005).

Os diabéticos também são afetados por aumento de suscetibilidade a infecções da pele e pela tuberculose, pneumonia e pielonefrite. A base desta suscetibilidade é multifatorial; comprometimento da função leucocitária, bem como redução de suprimento sanguíneo secundaria a doença vascular, estão envolvidos. Os pacientes

com diabetes tipo 1 possuem maior tendência a sucumbir a sua doença do que aqueles com diabetes tipo 2. As causas de morte, em ordem de importância são: infarto do miocárdio, insuficiência renal, doença vascular cerebral, cardiopatia aterosclerótica e infecções, seguidas por um grande número de outras complicações mais comuns no diabético do que no não-diabético (por ex., gangrena de um membro ou trombose mesentérica) (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 1994).

Felizmente, hipoglicemia e cetoacidose são hoje raras causas de morte. E triste mais é realidade que a expectativa de vida dos pacientes diabéticos não melhorou nas últimas três décadas (NEGRI, 2005).

Aspectos clínico do diabetes mellitus



Figura 6 - Aspectos clínicos do diabetes mellitus

Fonte: MSD – Merck Sharp & Dohme - 2006.

12. DIABETES GESTACIONAL

O diabetes gestacional é a alteração das taxas de açúcar no sangue que aparece ou é detectada pela primeira vez na gravidez. Pode persistir ou desaparecer depois do parto. Os especialistas acham que o diabetes gestacional pode ser uma etapa do diabetes tipo 2, pelas semelhanças clínicas existentes em ambos (SELIGMAN; DUNCAN; BRANCHTEIN, 2006).

No período da gravidez, a placenta (órgão responsável pela nutrição do feto) produz hormônios em grandes quantidades. Embora imprescindível para o desenvolvimento do bebê, os hormônios criam resistência a ação da insulina no organismo materno. Todas as mulheres grávidas têm algum grau de resistência à insulina, mas as mulheres com diabetes gestacional apresentam uma resistência mais exagerada. O diabetes gestacional costuma aparecer por volta da vigésima quarta semana de gravidez, exatamente quando a placenta começa a produzir grandes quantidades de hormônios, por isso o rastreamento para diabetes gestacional ocorre neste período (NOMURA; MAGANHA; ZUGAIB, 2003) .

Os genes do diabetes gestacional e do diabetes tipo 2 são semelhantes, embora o que ocorre não é a deficiência acentuada na produção de insulina, mas uma resistência a ação dessa substância. Diabetes gestacional aumenta a chance de a mulher desenvolver o diabetes tipo 2 no futuro (COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000).

12.1 Fatores de Risco do Diabetes Gestacional

- Idade acima de 25 anos;
- Obesidade ou ganho excessivo de peso na gravidez atual;
- Deposição central excessiva de gordura (gordura em excesso no tronco);
- Historia familiar de diabetes em parentes de 1 grau;
- Baixa altura (1,50cm);
- Crescimento fetal, excessivo, hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual.
- Antecedentes obstétricos de morte fetal ou neonatal, de macrosomia (peso excessivo do bebê) ou de diabetes gestacional.

12.2 Tratamento Dietético do Diabetes Gestacional

O controle dietético do diabetes melitus gestacional vem sendo utilizado desde o século XIX, variando de dietas com predomínio de gorduras (85% do total de calorias), até a subnutrição e jejum. Com a introdução da insulina na terapia, a taxa de carboidratos na dieta manteve-se entre 35% a 65%, e objetivou-se restrição calórica e de carboidratos para melhor controle glicêmico. Entretanto é importante a manutenção da oferta protéica na gestação, tanto para o crescimento fetal adequado, quanto para garantir o aumento da produção de insulina necessário na gestação. O recomendado pela American Diabetes Association é limitar a ingesta de carboidratos em 40% do total de calorias diárias. A porcentagem de carboidratos da dieta tem correlação significativa com a glicemia pós –prandial. Para a manutenção da glicemia pós –prandial menor que 140 mg/dl, são necessárias taxas inferiores a 45% de carboidratos no café da manhã, inferiores a 55% no almoço e inferiores a 50% no jantar (MAGANHA; et al, 2003).

De maneira geral, a insulina é introduzida quando a dieta e os exercícios não levam a um controle metabólico adequado. A insulina lispro, análoga da insulina humana, tem se demonstrado segura durante a gestação. Não há aumento de malformações congênitas e é significativa na melhora do controle glicêmico pós-prandial e da hemoglobina glicosada em longo prazo, não havendo, no entanto, diferenças em relação à insulina regular quanto aos resultados perinatais (GUYTON; HALL, 2000).

12.3 Exercícios no tratamento do Diabetes Gestacional

O exercício no diabetes melitus gestacional tem como objetivo primordial diminuir a intolerância à glicose através do condicionamento cardiovascular, que gera aumento da ligação e afinidade da insulina ao seu receptor através da diminuição da gordura intra-abdominal, aumento dos transportadores de glicose sensíveis a insulina no músculo, aumento do fluxo sangüíneo em tecidos sensíveis a insulina e redução dos níveis de ácidos graxos livres. Cronicamente, o exercício também aumenta o número de transportadores de glicose no músculo (GLUT 4). Além disso, o consumo muscular é responsável pela retirada de 75% da glicose da glicose sangüínea. A maior preocupação, contudo, é a segurança na gravidez para a mãe e para o feto. Os

parâmetros mais importantes a serem avaliados durante a prática esportiva, visando o bem-estar materno-fetal são: frequência cardíaca, pressão arterial, temperatura e dinâmica uterina materna, e frequência cardíaca fetal. É possível observar melhora dos controles glicêmicos e da hemoglobina glicosada, após três semanas com a dieta e programas de exercícios assistidos durante 20 minutos, em três sessões semanais, quando comparadas a gestantes apenas com dieta (MAGANHA; et al, 2003).

12.4 Esquema Terapêutico para Tratamento do Diabetes Gestacional

Vários esquemas e doses vêm sendo sugeridos no tratamento do diabetes melitus gestacional, porém muitas vezes com resultados discordantes. A dose inicial de insulina é geralmente calculada de acordo com o peso da paciente e idade gestacional, sendo proposta as seguintes doses: 0,8U/ kg/dia entre a 24^a. e 32^a. semanas, 0,9U/kg/dia entre a 32^a. e 36^a. semanas e 1,0U/kg/dia entre a 36^a. e 40^a. Semanas de gestação. Nas pacientes extremamente obesas, a dose inicial pode variar entre 1,5 e 2 U/kg/ dia para contrapor à resistência a insulina combinadas pela gravidez e obesidade. As doses de insulina são adequadas de acordo com o controle glicêmico da paciente, aumentando-se a insulina regular quando ocorre hiperlicemia pós–prandial e alterando-se a insulina NPH de acordo com as glicemias de jejum e pré-prandial. Os ajustes da insulina de acordo com as glicemias pós –prandial demonstram melhor controle glicêmico e diminuição do risco de hipoglicemia neonatal, macromossomia e parto cesárea em relação aos ajustes realizados pelas glicemias de jejum e pré-prandial (MAGANHA; et al, 2003).

12.5 Hipoglicemiantes Orais - Diabetes Gestacional

Durante muito tempo, os hipoglicemiantes orais foram evitados na gestação, nos últimos anos eles estão aparecendo como opção para o tratamento do diabetes melitus gestacional. As drogas do grupo das sulfoniluréias foram sempre abolidas da gestação, por diversas entidades, por causar potencialmente hipoglicemia neonatal e anomalias fetais. Após vários estudos, comparando um grupo de gestantes tratadas com insulina, sulfoniluréias e metformina, verificou-se aumento significativo da mortalidade perinatal

e incidência de pré-eclampsia neste ultimo. Entretanto, à utilização de drogas como a gliburida e glipizida, que são de uso comum, atualmente mudaram este panorama. Pesquisas laboratoriais demonstraram que a gliburida não cruza a barreira placentária em quantidades apreciáveis, diferente de outras drogas anteriormente utilizadas tais como a metformina foram evitados na gestação (MAGANHA; et al, 2003).

CONCLUSÃO

No Brasil, estima-se haver mais de 5 milhões de diabéticos tipo 2, projetando-se mais de 11 milhões para 2008. O diabetes é uma doença crônica e ainda não tem cura, mas pode ser bem controlado, evitando complicações que minam a qualidade de vida dos pacientes ou mesmo abreviam sua vida. A grande maioria dos casos de diabetes, corresponde à diabetes mellitus tipo 2, a qual é considerada atualmente um problema de saúde pública mundial.

O diabetes melitus, seja do tipo 1 ou 2, é uma síndrome que se caracteriza por importantes alterações no metabolismo dos carboidratos, lipídes e proteínas. Essas alterações metabólicas resultam da deficiência e/ ou resistência à insulina que quando não controlados adequadamente, podem levar a complicações agudas ou crônicas. As complicações agudas decorrem geralmente de eventos esporádicos, enquanto as crônicas habitualmente são provocadas pelo mau controle glicêmico no decorrer dos anos.

O diabetes mellitus oferece boas possibilidades de controle, porém, se não for bem controlado, acaba produzindo lesões potencialmente fatais, como: infarto do miocárdio, derrame cerebral, cegueira, impotência, nefropatia, úlceras nas pernas e até amputações de membros. Por outro lado, quando bem monitorada, as complicações crônicas podem ser evitadas e o paciente diabético pode ter uma qualidade de vida normal. Além do tratamento medicamentoso, é importante ressaltar que a prevenção e tratamento do diabetes mellitus tipo 2 esta associado a mudanças no estilo de vida, principalmente relacionados à dieta e à prática de exercícios físicos.

REFERÊNCIAS

AZEVEDO, M. I. ; GROSS, J. L. Aspectos especiais da dieta no tratamento do diabetes mellitus. **Rev. Assoc. Méd Bras.** v. 34, p.181-186, jul./set. 1990.

BALDA, C. A. ; PACHECO-SILVA A. Aspectos imunológicos do diabetes melito tipo 1. **Rev. Assoc. Méd. Bras.** v. 45 n. 2 São Paulo, abr./jun. 1999.

BATISTA, M. C. R. et al. Avaliação dos resultados da atenção multiprofissional sobre o controle glicêmico, perfil lipídico e estado nutricional de diabéticos atendidos em nível primário. **Rev. Nutr.** v. 18 n. 2 Campinas, mar./abr. 2005.

BRASIL. IDB 2006a- Indicadores de morbidade e mortalidade - D.10 Taxa de prevalência do diabetes mellitus. Brasília. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2006/d10.htm>. Acesso em: 26 de julho 2007.

BRASIL. IDB 2006b Indicadores de mortalidade – C. 12. Taxa de mortalidade específica por diabetes melito. Sistema de informações de mortalidade. Brasília-2006. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2006/d10.htm>. Acesso em: 26 julho 2007.

CERCATO, C. ; MANCINI, M. C. ; ARGUELLO, A. M. C. Hipertensão arterial, diabetes melito e dislipidemia de acordo com o índice de massa corpórea: estudo em uma população brasileira. **Rev. Hosp. Clin.** v. 59, n. 3. p. 113-117. São Paulo 2004.

CHAMPE, P. C. HARVEY, R. A. ; FERRIER, D. R. Diabetes melito. **Bioquímica ilustrada**. In: _____. Porto Alegre: 2. ed. Artmed, 2006. Cap. 25.

COSTA, S. H. de ; MATO, H. J. de ; GOMES, M. de B. Parâmetros antropométricos e síndrome metabólica em diabetes tipo 2. **Arq. Bras. de Endocrinol. Metab.** v. 50 n. 3 São Paulo jun. 2006.

COSTA, A. C. F. ; ROSSI, A. ; GARCIA, N. B. Análises dos critérios diagnósticos dos distúrbios do metabolismo de glicose e variáveis associadas à resistência a insulina. **J. Bras. Méd. Patol. Lab.** v. 39, n. 2. p. 125-130. Rio de Janeiro abr./jun. 2003.

COTRAN, S. R. ; KUMAR, V. ; ROBBINS, S. L. Pâncreas. In: _____. **Patologia básica**. 5. ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan. 1994. Cap. 17.

COTRAN, R. S. ; CRAWFORD, J. M. Pâncreas. In: COTRAN, R. S. ; KUMAR, V. ; COLLINS, T. **Patologia estrutural e funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2000. Cap. 20.

FERREIRA, A. P. ; OLIVEIRA, C. E. R. ; FRANCA, N. M. Síndrome metabólica em crianças obesas e fatores de risco para doenças cardiovasculares de acordo com a resistência à insulina. **J. Pediatr.** v. 83, n. 1, p. 21-26. Rio de Janeiro jan./fev. 2007.

FREITAS, A. M. ; CORREA, Z. M. S. ; MARCON, I. M. Proteinúria é um fator de risco para retinopatia diabética. **Arq. Bras. Oftalmol.** v. 65, n.1, p. 83-87. São Paulo jan./fev. 2002.

GABBAY, M. C. ; CESARINI, P. R. ; DIB, S. A. Diabetes melito do tipo 2 na infância e adolescência: revisão da literatura. **J. Pediatr.** v. 79, n. 3, p. 201-208. Rio de Janeiro mai./jun. 2003.

GELONEZE, B. ; LAMOUNIER, R. N. ; COELHO, O. R. , Hiperglicemia pós-prandial: tratamento do seu potencial aterogênico. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 87 n. 5 São Paulo nov. 2006.

GOMES, M. B. ; et al. Prevalência de sobrepeso e obesidade em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 no Brasil. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v. 50 n. 1 São Paulo fev. 2006.

GUYTON, A. C. ; HALL, J. E. Insulina, glucagon e diabetes mellitus. In: _____. **Tratado de fisiologia médica.** 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2002. p. 827-840.

GUYTON, A. C. ; HALL, J. E. Insulina, glucagon e diabetes mellitus. In: _____. **Tratado de fisiologia médica.** 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1997. Cap. 78.

GROSSI, S. A. A. ; CIANCIARULHO, T. I; MANNA, T. D. Caracterização dos perfis glicêmicos domiciliares como estratégia para os ajustes insulinoterápicos em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. **Rev. Esc. Enferm. USP.** São Paulo 2003 p. 62-71.

GROSS, J. L. ; et al. Diagnostico, classificação e avaliação do controle glicêmico. **Arq. Bras. Endocrinol. metab.** v. 46 n. 1 São Paulo fev. 2002.

LEHNINGER, A. L. ; NELSON, D. L. COX, M. M. Integração e regulação hormonal do metabolismo dos mamíferos. In: _____. **Princípios de bioquímica.** 5.ed. São Paulo: Sarvier, 1995. p. Cap. 22.

LOPES, H. F. Síndrome metabólica : Aspectos históricos, morbidade e mortalidade . **Rev. Cardiol.** São Paulo, 2004, 4. p. 539-543.

MAGANHA, C. A. ; ABRAO, K. C. ; ZUGAIB, M. Tratamento do diabetes melito gestacional baseado em achados ultra-sonográficos. **Rev Assoc. Méd. Bras.** v. 50 n. 3 São Paulo jul. /set. 2004.

MAGANHA, C. A. ; et al. Tratamento do diabetes melitus gestacional. **Rev. Assoc. Méd. Bras.** v. 49 n. 3 São Paulo jul./set. 2003.

MANUAL DE EXAMES DO LABORATORIO FLEURY, SÃO PAULO, 1999.

MARTINEZ, M. C. ; LATORRE, M. R. D. O. Fatores de risco para hipertensão arterial e diabetes melito em trabalhadores de empresa metalúrgica e siderúrgica. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 87 n. 4 São Paulo Outubro 2006.

MERCK SHARP & DOHME (MSD) Monografia do Januvia: **Uma nova abordagem para o controle glicêmico no diabetes melitus tipo 2.** Lisboa junho 2006.
Disponível em: <http://www.msd.brasil.com/assests/hcp/pdf/januvia_resumo.pdf>

NEGRI, G. Diabetes mellitus: Plantas hipoglicemiantes com princípio natural ativo. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** vol. 41, n. 2 , p. 121-142. São Paulo abr. / jun. 2005,

NOMURA, R. M. Y; MAGANHA, C. A. ; ZUGAIB, M. As repercussões do diabetes melito no feto alteram o seu prognostico a longo prazo. **Rev. Assoc. Méd. Bras.** v. 49 n. 2. São Paulo, abr./jun. 2003.

NORA, J. J. ; FRASER, F. C. Teratologia. In: _____. **Genética médica** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1985. Cap. 18.

OLIVEIRA, C. L. ; et al. Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. **Rev. Nutr.** v. 17, n. 2, p. 237-245. Campinas, abr./jun. 2004.

OLIVEIRA, D. ; et al. Avaliação do risco cardiovascular segundo os critérios de Framingham em pacientes com diabetes tipo 2. **Arq. Bras. Endocrinol Metab** v. 51 n. 2 . São Paulo, mar. 2007.

PASSOS, V. M. A. ; BARRETO, S. M. ; DINIZ, L. M. Diabetes tipo 2: prevalência e fatores associados em uma comunidade brasileira. Projeto Bambuí de estudo de saúde e envelhecimento. **J. Méd.** v. 123, n. 2, p. 66-71. São Paulo, março 2005.

PICON, P. X. ; et al. Análises dos critérios de definição da síndrome metabólica em pacientes com diabetes melito tipo 2. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v. 50 n. 2 São Paulo, Abril 2006.

POLACOW, V. O. ; LANCHÁ-JUNIOR, A. H. Dietas hiperglicídicas: efeitos da substituição isoenergetica de gordura por carboidratos sobre o metabolismo de lipídios, adiposidade corporal e sua associação com atividade física e com o risco de doença cardiovascular. **Arq. Bras. de Endocrinol. Metab.** vol. 51 n. 3 São Paulo, Abril 2007.

SANTOS, V. P. ; SIVEIRA, D. R. ; CAFFARO, R. A. Fatores de risco para amputações maiores primárias em pacientes diabéticos. **J. Méd.** v. 124, n. 2 , p. 66-70. São Paulo, 2006.

SARTORELLI, D. S. ; FRANCO, J. L. . Tendência do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional. **Cad. Saúde Pública**. Rio de Janeiro, 2003 p. 29-36.

SARTORI, M. S. et al. Contribuição da glicemia pós-desjejum para o controle glicêmico do paciente com diabetes tipo2. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v. 50 n. 1 São Paulo, fevereiro 2006.

SCHEFFEL, R. S. et al. Prevalência de complicações micro e macrovasculares e de seus fatores de risco em pacientes com diabetes melito do tipo 2 em atendimento ambulatorial. **Rev. Assoc. Med. Bras.** v. 50 n. 3 São Paulo, jul./set. 2004.

SELIGMAN, L. C. ; DUNCAN, B. B. ; BRANCHTEIN, L. Obesidade e ganho de peso gestacional: cesariana e complicações de parto. **Rev. Saúde Pública.**, v. 40, n. 3, p. 457-465 São Paulo, junho 2006.

SMELTZER, S. C. ; BARE, B. G. Histórico e tratamento de pacientes com diabetes mellitus. In: _____. **Tratado de enfermagem médico-cirúrgica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. Cap. 37.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES . **Aspecto imunológico do diabetes mellitus**. Campinas. 2007.

Disponível em:< <http://www.diabetes.org.br/artigos/censonacionaldiabetes.php>>

TORQUARTO, M. T. C. G. ; MONTENEGRO-JUNIOR, R. M. ; VIANA, L. A. Prevalência de diabetes mellitus e intolerância a glicose na população urbana de 30 a 69 anos em São Paulo. **J. Méd.** v. 121, n. 6, p. 224-230. São Paulo 2003.