

# DIABETES MELLITUS

## FISIOPATOLOGIA: PÓS-PRANDIAL

Período pós-prandial, coma o carboidrato, quebra em polissacarídeos e quebra mais em monossacarídeos, circulando em você, como a Glicose, que agora está aumentada na circulação sanguínea. Então, as ilhotas pancreáticas, pelas células beta pancreáticas liberam insulina que coloca o ATP dentro da célula para dar continuidade ao processo de geração de energia.

- A insulina armazena a glicose em forma de glicogênio;
- A insulina pega os ácidos graxos e forma a gordura;
- A insulina pega os aminoácidos e organiza em macromoléculas formando proteína.

**AUMENTA** proteína, gordura e glicogênio.

Quando saímos de micromoléculas para macromoléculas é chamado de **ANABOLISMO!**

## FISIOPATOLOGIA: JEJUM

Se está em jejum, não precisa de insulina, é hora de quebrar aquelas reservas que foram feitas, essa quebra é realizada por hormônios contra insulínicos, que fazem o CATABOLISMO, são eles:

- GLUCAGON;
- CORTISOL, GH;
- ADRENALINA.

Essa quebra de macromoléculas acarreta um **aumento** de **GLICOSE e CORPOS CETÔNICOS.**

Paciente hipoglicêmico se apresenta palidez, taquicardia, sudorese...por quê? Pela liberação da adrenalina.

**E NA DIABETES? É UM PACIENTE QUE VIVE EM CATABOLISMO...**

## **Glicogenólise e gliconeogênese**

HÁ um **AUMENTO** da **GLICOSE** na circulação sanguínea e um **AUMENTO** dos corpos cetônicos.

**CONCEITO:** **Hiperglicemia crônica->**  
**DIMINUIÇÃO** da insulina e/ou resistência à insulina.

## TIPOS DE DIABETES

### TIPO 1:

- Jovem, magro, quadro “rápido”;
- Doença autoimune, produz **anti-ilhota, anti-GAD , anti-IA-2**
- Destruição de células **BETA pancreáticas: REDUÇÃO TOTAL DA INSULINA.**
- “Polis” - poliúria, polifagia, polidipsia; perda ponderal e/ou **CAD**

**PEPTÍDEO C < 0,1 ou indetectável.**

**ACABOU INSULINA:** Não consigo guardar glicose, organismo entende que estamos em JEJUM, organismo sente fome-> **polifagia**, vai ingerir a glicose, mas vai absorver? **NÃO!** Aumenta a glicose na corrente sanguínea, os contra insulínicos vão aumentar, levando a um catabolismo tremendo, aumentando ainda mais a **GLICEMIA SÉRICA**, acabando com todo o glicogênio, gordura e proteína.

Então...o paciente **EMAGRECE**, tá em “jejum constante”

Se a glicose aumenta, há um aumento da osmolaridade, hiperglicêmico a osmolaridade aumenta. Quando a osmolaridade plasmática aumenta, há uma maior passagem de água, paciente ingere mais água. Essa água vai extrapolar o vaso e deixar o paciente edemaciado? **NÃO!** Porque o vaso está hipertônico (tem muita glicose) o que ocorre de fato, seu volume arterial efetivo aumenta, passa mais volume para o rim, ele vai filtrar mais, produzindo mais urina, logo o paciente tem uma poliúria, osmolaridade volta ao normal, ingere mais água...e fica nesse ciclo vicioso.

São dois ciclos:

O do **JEJUM**= Emagrecimento;

O da **POLIÚRIA**= polidipsia.

Então...o que mata? Qual o problema de fato?

Paciente em estado de hiper catabolismo, produz muitos corpos cetônicos, produzindo uma acidose metabólica, com uma **CETOACIDOSE** que causa PCR.

## TIPO 2:

- Mais velho, obeso, quadro “lento”
- Se atentar à medida de circunferência abdominal (**Homens: 102; Mulheres: 88**)

## GENÉTICA MAIS IMPORTANTE NO DM2

Uma hiperglicemia crônica que se desenvolve de forma bem lenta, são anos e anos de hábitos ruins.

- **Resistência à insulina**-> déficit de células **BETA** pancreáticas.
- **Assintomático por anos**
- **Sintomas**= complicações crônicas, lesões de órgão alvo.

**Acantose Nigricans:** Escurecimento e espessamento da pele em aspecto aveludado, marca clínica de resistência à insulina-> característico de DM2



Após muitos anos de abundância de glicose, desenvolve-se resistência à insulina, que ao longo do tempo evolui para um déficit de células Beta pancreáticas (feedback negativo).

## DIABETES TIPO **MODY**:

- **Monogênico** (alteração em um único gene), paciente tem dificuldade em secretar insulina;
- Hiperglicemia **mais** discreta;

- Não é um paciente mais idoso, obeso...

## DIABETES TIPO **LADA**:

- **DM1** *tardio e lento*;
- Destruição autoimune de células beta pancreáticas.

## DIAGNÓSTICO

Avaliar o funcionamento da insulina do paciente.

1. **Glicemia de Jejum**  $\geq$  a **126mg/dl** (glicemia sérica, jejum de 8 horas;
2. **Teste Oral de Glicose (TOTG-75G):** Após 2 horas e glicemia  $\geq$  a **200mg/dl**;
3. **HBA1C**  $\geq$  a **6,5%**, essa é a glicemia associada a hemoglobina (90 dias)
4. **Glicemia Aleatória**  $\geq$  a **200mg/dl + SINTOMAS**

▶ GLICEMIA DE JEJUM $\geq$ 126 MG/DL	→ 2 ALTERADOS
▶ GLICEMIA 2H PÓS-TOTG (75G) $\geq$ 200 MG/DL	
▶ HBA1C $\geq$ 6,5%	
▶ GLICEMIA ALEATÓRIA $\geq$ 200 MG/DL + SINTOMAS	→ 1 ALTERADO

## PRÉ-DIABETES

- Glicemia de jejum **100-125mg/dl**;
- Glicemia 2h pós TOTG (75g) **140-199mg/dl**;
- HbA1c **5,7-6,4%**.

Se a glicemia de jejum estiver nessa faixa, para confirmar você faz um **TOTG para CONFIRMAR!!!**

## QUANDO RASTREAR A DIABETES?

- **Idade**  $\geq$  35 anos (ADA) ou  $\geq$  45 anos (SBD)
- **IMC**  $\geq$  25 +1 **fator de risco**
- HFAM (1º grau), doença CV, HAS, sedentarismo, dislipidemia, Síndrome dos Ovários Policísticos, acantose nicrigans, DMG (gestacional), HIV, pré- DM.

## TRATAMENTO

Precisamos estabilizar o paciente para não ter evolução de lesão em órgãos alvo, precisamos definir os **alvos glicêmicos**.

### ALVOS GLICÊMICOS

- **HbA1c < 7%**
- **Glicemia Pré-prandial: 80-130 mg/dl**
- **Glicemia Pós-prandial <180mg/dl**

Precisamos monitorar a glicemia algumas vezes ao dia, antes e 2 horas depois de comer, pelo menos.

Idosos/ comprometidos? **INDIVIDUALIZAR!**

	IDOSO SAUDÁVEL	IDOSO COMPROMETIDO (FRÁGIL)	IDOSO MUITO COMPROMETIDO
HbA1c	< 7,5%	< 8,0%	Evitar sintomas
Jejum e pré-prandial	80-130	90-150	100-180
Pós-prandial	< 180	< 180	110-200

**TODOS (Tipos 1 e 2): MUDANÇA NO ESTILO DE VIDA!**

Precisamos entender a liberação de insulina para realizar o tratamento correto:



Note que logo no período pós-prandial precisamos de uma insulina de ação **RÁPIDA** e uma insulina para estabilizar, de ação **LENTA**



## TIPO 1: INSULINOTERAPIA

**Rápida:** 5-30 min antes das refeições

- Tem um início em 30 min, com duração de 4-6h
- **Aspart, lispro e glulisina** -> início em 5 min, duração de 2-4 horas (**ULTRARRÁPIDAS**)
- **FIASP = FAST ASPART**
- **Insulina Inalatória**

**Lenta:** 1-2x/dia

- **NPH (intermediária):** início de 1-4 horas, duração de + ou - 12 horas dependendo do paciente- **SUS LIBERA**;
- **Determir (lenta):** início de 2 horas, duração de 18-24 horas;
- **Glargina (lenta):** início de 2 horas, duração de 20-24 horas;
- **Degludeca("ultralenta"):** início **MENOR** que 2 horas, duração > 40 horas.

NPH tem uma substância que lentifica a insulina, sempre começa pela regular e depois pela NPH.

Como prescrever? Dose total 0,5-1,0 UI/kg/dia

1. **Bomba de infusão contínua de insulina:** um aparelho que fica acoplado a um catéter que tem uma agulha em contato com o paciente, é possível programar no aparelho a quantidade de insulina a ser liberada na corrente sanguínea do paciente de acordo com a ingestão de carboidrato do paciente de forma inteligente.



**Pontos negativos:** MUITO caro, e de difícil adesão do paciente, então nunca começamos de cara com a Bomba

## 2. Esquema de Múltiplas Aplicações (Basal-Bolus)

- **50% rápida**-> antes das refeições;
- **50% basal**-> NPH 2-3x/dia ou glargina 1x/dia.

### CUIDADO COM AS ARMADILHAS!

**Hiperglicemia Matinal:** maior liberação de hormônios contra insulínicos.

Existem 2 fenômenos:

	DEFINIÇÃO	CONDUTA
ALVORECER	Manhã desprotegida	NPH mais tarde ou ☹
SOMOGYI	Hipoglicemia madrugada	NPH mais tarde ou ☹

**Dúvida?** Medir glicemia do paciente na madrugada.

### TIPO 2: DROGAS ANTIDIABÉTICAS

#### VÃO DIMINUIR A RESISTÊNCIA À INSULINA

**BIGUANIDA: METFORMINA** (reduz a gliconeogênese hepática, reduzindo a produção de glicose) é eficaz, barata e amplamente disponível.

Não reduz peso, apresenta um **grande benefício Cardiovascular**.

- **Efeitos Adversos:** Problemas gastrointestinais, o efeito mais grave é acidose láctica e pode levar a uma **redução na absorção de vitamina B12**.
- **Contraindicações:** TFG<30 (30-44ml/min é para reduzir a dose), insuficiência hepática, IC descompensada.

#### GLITAZONA: Pioglitazona

- **Efeitos adversos:** Aumento do peso, risco de fraturas atípicas

Ocorre uma **retenção hídrica**, faz uma **hipertrofia dos adipócitos**.

- **Contraindicações:** IC grave, osteoporose.
- **Ponto positivo:** Pode ser utilizado em paciente com **doença renal crônica**.

#### VÃO AUMENTAR A SECREÇÃO DE INSULINA

O pâncreas aos trancos e barrancos ainda funciona, então precisamos auxiliar o trabalho dele.

#### SULFONILUREIAS:

Glibenclamida,

gliclazida, glimepirida.

- **Efeitos adversos:** Aumento de peso, risco de hipoglicemia
- **Contraindicações:** TFG <30 ml/min, insuficiência hepática.

É uma droga metabolizada a nível hepático e excretada a nível renal.

#### AÇÃO INCRETINOMIMÉTICA

**Imitar a incretina**= proteína que estimula a liberação de insulina de acordo com os níveis glicêmicos. **GIP/GLP-1** são proteínas incretinas e são metabolizadas pela enzima DPP4.

Posso fazer medicamento análogo à GIP/GLIP-1 ou para inibir a enzima DPP4.

#### INIBIDORES DE DPP4:

Linagliptina,

sitagliptina;

- Inibe DPP4-> Evita a degradação da incretina.
- Pode usar na **DRC**, neutro quando se trata de RCV.

#### AGONISTAS DE GLP-1:

Liraglutida,

semaglutida.

- Atua diretamente no receptor incretínico;
- Benefício cardiovascular e renal, diminuição de peso.

**Contraindicação:** TFG< 15ml/min

#### AGONISTAS DUAIS (GIP/GLP-1): Tirzepatida

Atua nas duas proteínas

- Mais potente na **DIMINUIÇÃO** da glicemia e do peso.



## AÇÃO NOS TÚBULOS RENAIIS

Evita a reabsorção de glicose nos túbulos

**INIBIDORES DE SGLT2:** Empagliflozina, dapagliflozina

Libera glicose, e pelo princípio de osmolaridade leva água embora também, diminuindo a pressão arterial, pré-carga e pós carga, atuando como “diurético”. Podendo ser utilizado em pacientes com ICFER.

- Diminui reabsorção renal da glicose;
- **Benefício CV** (IC) e **renal** (albuminúria), Diminuição do peso (discreta);

**Efeitos adversos:** infecção geniturinário por repetição

**CUIDADO na DRC:** Não usar se TFG < 20-30ml/min

## TIPO 2: ORGANIZANDO O TRATAMENTO...

### ➤ *Assintomático*

**HbA1c <7,5-> METFORMINA**

**Doença cardíaca ou renal: aGLP-1 ou iSGLT2**

**HbA1c 7,5-9%-> METFORMINA+ 2ª Droga**

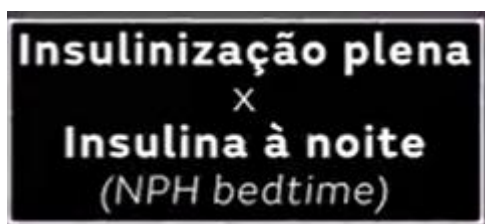
**Sem melhora?** Adicionar 3ª droga ou insulino terapia

**HbA1c > 9-10%-> METFORMINA + 2ª droga** (ou insulina)

### ➤ *Sintomático*

**HbA1c > 9-10% ou glicemia ≥ 250-300**

**Insulina + metformina**



## COMPLICAÇÕES DA DIEBETES

### CETOACIDOSE DIABÉTICA

Pode ocorrer tanto na diabetes tipo 1 quanto a tipo 2, porém é mais comum na diabetes tipo 1

Em um estado de jejum, é o caso da diabetes tipo 1, em que hormônios anti-insulínicos estão aumentados (glucagon, cortisol, GH, adrenalina) e vão quebrar glicogênio (aumentando a glicemia), quebram gordura, forma corpos cetônicos, formando **ÁCIDOS**, esse excesso de ácido gera uma **acidose metabólica, acidose por excesso de ácido forma novos ânions...** então é uma **acidose metabólica com Ânion Gap aumentado**.

- **Hiperglicemia:** >200-250mg/dl
- **Acúmulo de cetoácidos:** Cetonemia/Cetonúria (2+/4+)
- **Acidose metabólica:** pH <7,30 e HCO<sub>3</sub> < 15-18.

No caso do DM1, quem desenvolve esse quadro? A má adesão, paciente que desconhecia a doença (crianças), principais:

- **Infecção** (hormônios catabólicos/ anti-insulínicos estão aumentados);
- **Má adesão**

### CLÍNICA DO PACIENTE:

- **“Polis”, desidratação** (pela osmolaridade);
- **Alteração do nível de consciência, AUMENTO da FR** para “limpar” a acidez do organismo, ritmo respiratório de **Kussmaul**;
- **Dor abdominal, náuseas/vômitos**.

### TRATAMENTO:

Saber lidar com a insulina! Paciente nesse momento está seco (precisa de hidratação)

**1. Hidratação venosa-> NaCl 0,9% 15-20 ml/kg na 1ª hora**

Após-> checar o sódio!

- **Na+ OK: NaCl 0,45%**

- **Na<sup>+</sup> BAIXO:** NaCl 0,9% 250-500ml/h

Ou seja, sódio veio ok bota uma solução hipotônica, se estiver baixo continua com solução isotônica.

## 2. Insulinoterapia venosa e reposição de Potássio

- **K<sup>+</sup> BAIXO:** Repor K<sup>+</sup> e não iniciar insulina;
- **K<sup>+</sup> NORMAL:** Repor K<sup>+</sup> e iniciar insulina;
- **K<sup>+</sup> ALTO:** Iniciar insulina e não repor K<sup>+</sup>

### Insulina Regular Venosa:

0,14U/kg/h ou 0,1 U/kg/h

Complicação muito temida na CAD: Edema cerebral

**Meta da REDUÇÃO da GLICEMIA: 50-70 mg/dl/h**

## TRATAMENTO

### *Critérios de cura:*

- Glicemia < 200mg/dl;
- pH > 7,30 e HCO<sub>3</sub> > 15-18
- Ânion Gap MENOR ou Igual a 12;
- Resolução da cetonemia

E agora? Desligo tudo? NÃO!!!

1. Começar insulina SC;
2. Suspender insulina EV (1h)

**Gli < 200-250mg/dL mas sem critérios de cura?**  
▶ SG 5% ± ↓ velocidade de infusão de insulina

### **E O BICARBONATO BAIXO?**

Só se preocupa se o pH < 6,9 por medo do paciente morrer de acidose, não há esclarecimento para a utilização.

**NÃO UTILIZAR!!!**

## ESTADO HIPERGLICÊMICO HIPEROSMOLAR NÃO CETÓTICO

- Mais comum no DM2

### Fisiopatologia:

1. DM2= Insulina circulante-> NÃO faz cetose!
2. Hiperglicemia-> **Hiperosmolaridade e desidratação.**

### Diagnóstico:

- Glicemia > 600mg/dl
- Osmolaridade > 320
- pH > 7,30 e HCO<sub>3</sub> > 18

### Tratamento:

- IGUAL a CAD

**MELHORA SE OSMOLARIDADE < 310!**