



capítulo • 36

Diabetes Mellitus Tipo II – Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento

INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus (DM) é uma síndrome de etiologia múltipla, caracterizada por: hiperglicemia crônica, distúrbios do metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas. A gênese da hiperglicemia envolve uma tríade de anormalidades que inclui aumento da produção hepática de glicose e alterações na secreção e ação da insulina. A gravidade e o grau de contribuição destas anomalias são variáveis e estão relacionados à heterogeneidade da expressão metabólica do diabetes. Enquanto no paciente magro a deficiência da secreção insulínica é o fator prevalente, no obeso predomina a resistência à ação do hormônio e a hiperinsulinemia.^{1,2}

Dietas hipercalóricas, obesidade, particularmente central (abdominal ou visceral), e sedentarismo agravam a resistência à insulina, geneticamente determinada. O risco familiar chega a 40% quando os dois pais são diabéticos.¹

A prevalência mundial do DM aumentou de forma acentuada nos últimos vinte anos. A projeção mundial de DM em 2025 é de 333 milhões (aumento superior a 70% em relação a 2003).¹ A expansão do DM2 tem forte dependência da mudança de estilo de vida na sociedade moderna, sendo maior nos países em desenvolvimento, acometendo crianças e adolescentes.³

A incidência de *diabetes mellitus* tipo II aumenta com a idade, sendo de 1,5% em adultos entre 20 e 39 anos e de 20% após os 75 anos. No Brasil, a prevalência do DM tipo II no adulto é 7,6% e no idoso, 12% a 20%.^{1,2}

O *diabetes mellitus* tipo II (DM2), que compreende 90% dos casos de diabetes, é uma doença crônica, de alta morbidade e mortalidade, resultante, principalmente, do comprometimento vascular (responsável por 80% das causas de morte) e neurológico.

A alta taxa de doença macrovascular se deve, além da hiperglicemia, às doenças metabólicas que antecedem as manifestações do diabetes e que compõem a síndrome plurimetabólica, com graus variáveis de: intolerância à glicose, obesidade de distribuição central, hipertensão, dislipidemia (aumento de VLDL-Triglicérides e diminuição de HDL-colesterol), resistência à insulina, hiperinsulinemia, aumento de fatores de

Karla Fabiana Brasil Gomes

Giordana Maluf da Silva

Bernardo Leo Wajchenberg

Rosa Ferreira dos Santos

Maria Elizabeth Rossi da Silva

coagulação (fibrinogênio, fatores da adesão e agregação plaquetárias), redução da fibrinólise (aumento do inibidor do ativador do plasminogênio PAI-1) e hiperuricemia. A todos estes agravantes, soma-se a inatividade física.^{1,2}

REGULAÇÃO DA GLICEMIA

Biossíntese e secreção de insulina

A glicemia (concentração de glicose no sangue) é mantida numa faixa relativamente estreita de variação e depende, fundamentalmente, da ação da insulina. As células β das ilhotas de Langerhans no pâncreas sintetizam a molécula de pré- pró- insulina que sofre proteólise e origina a pró-insulina. Esta, após clivagem, gera o peptídeo C e as cadeias de insulina A e B, com 21 e 30 aminoácidos respectivamente, que são armazenados em grânulos nas células β do pâncreas e posteriormente liberados em quantidades equimolares.^{1,4}

A diminuição da conversão de pró-insulina em insulina, refletindo no aumento da relação pró-insulina/insulina, é um marcador da alteração funcional das células β .

A glicose, principal estímulo da secreção de insulina, entra nas células β através do transportador de glicose GLUT2, onde é metabolizada, gerando ATP. O aumento da relação ATP /ADP fecha os canais de K sensíveis ao ATP e despolariza a membrana celular, abrindo os canais de cálcio. O resultante influxo de cálcio estimula a extrusão do grânulo de insulina. Alguns nutrientes e drogas como as sulfonilureias também agem em etapas dessa via. A secreção de insulina ocorre em duas fases: a rápida (aguda), seguida da segunda fase – secreção residual ou tardia. A fase rápida da secreção de insulina está prejudicada em 50% nos indivíduos que apresentam glicemia de jejum alterada, entre 100 mg/dL a 115 mg/dL, sendo praticamente ausente por ocasião do diagnóstico do diabetes.^{1,4}

Ações da insulina

A insulina se liga ao seu receptor, presente na membrana das células dos tecidos alvos de sua ação: fígado, músculos e tecido adiposo, ativando-o. Em consequência, ocorre a ativação de várias proteínas intracelulares – os Substratos do Receptor de Insulina (IRS) – responsáveis pelas ações da insulina: captação de glicose, aminoácidos, íons e ácidos graxos livres; síntese e armazenagem de glicogênio, de proteínas e de lipídios; utilização da glicose via glicólise e regulação de vários genes, favorecendo a proliferação, a diferenciação celular e o crescimento, inibição da lipólise, da proteólise e da produção hepática de glicose, antagonizando as ações do glucagon no fígado.^{1,4}

Efeitos do glucagon

O glucagon é produzido pelas células α , também presentes nas ilhotas de Langerhans do pâncreas. Há equilíbrio perfeito entre o aumento da secreção de insulina após a refeição e a supressão do glucagon, garantindo a homeostase da glicose. O glucagon, além de estimular a produção de glicose pelo fígado, via glicogenólise (quebra do glicogênio) e neoglicogênese (síntese de novo de glicose), estimula a cetogênese (produção de corpos cetônicos). A secreção de glucagon é inibida pela insulina e pela hiperglicemia e esta regulação é perdida nos portadores de diabetes, favorecendo a hiperglucagonemia, que predispõe à hiperglicemia.^{1,4-6}

Efeitos das incretinas

As incretinas são hormônios estimuladores da secreção de insulina, produzidos por células intestinais em resposta a alimentos. Em indivíduos normais, a resposta da insulina à glicose oral é maior que a da glicose endovenosa, sendo esta potencialização da resposta insulínica conhecida como efeito incretina. Os dois principais hormônios responsáveis por este efeito são o GLP-1 (peptídeo 1 glucagon similar) e o GIP (Peptídeo Inibidor Gástrico), produzidos pelas células L e K respectivamente, que estão também envolvidos na replicação, diferenciação e função das células β .^{5,6}

Em condições normais, o GLP-1 aumenta a secreção de insulina mediada pela glicose oral, suprime a do glucagon e a produção hepática de glicose e retarda o esvaziamento gástrico, contribuindo para a redução da glicemia, principalmente a pós-prandial. Age, ainda, no sistema nervoso central, estimulando a saciedade e tem efeitos cronotrópicos e inotrópicos no músculo cardíaco.^{7,8}

O efeito incretina está alterado no diabetes devido à diminuição da produção de GLP-1 e da sensibilidade das células β ao GIP.⁴⁻⁶

FISIOPATOLOGIA DO DIABETES MELLITUS TIPO II

Fatores ambientais e genéticos predispõem ao DM2, que decorre de dois mecanismos principais: a resistência à ação da insulina e a diminuição da sua secreção pelas células β do pâncreas, resultando na menor captação e armazenagem da glicose nos tecidos alvos da ação da insulina (fígado, músculos e tecido adiposo) e no aumento da produção hepática de glicose, elevando as glicemias pós-prandiais e de jejum, respectivamente. A supressão inadequada da secreção de glucagon e a diminuição do efeito incretina participam do processo.^{1,4}

As causas da resistência insulínica são pouco definidas. Defeitos genéticos nos receptores de insulina cau-

sam formas graves e raras de DM e resistência à insulina como o leprechaunismo, a síndrome de resistência à insulina tipo A, a síndrome de Rabson Mendenhall, etc. A expressão dos receptores de insulina em células de fígado, tecido adiposo, músculo esquelético e eritrócitos está diminuída, resultante, provavelmente, da hiperinsulinemia, e não de defeito primário do receptor.⁹ Os defeitos pós-receptor nas proteínas que medeiam a ação insulínica são os mais implicados, originando um estado de resistência à insulina de origem poligênica. Esta é agravada pela obesidade e sedentarismo.

A resistência à insulina é, inicialmente, caracterizada pela hiperinsulinemia compensatória, frequente nos portadores da síndrome metabólica ou síndrome de resistência à insulina, que inclui a obesidade, a hiperinsulinemia, a hipertensão arterial, a dislipidemia e a disglucemia.

Em indivíduos geneticamente predispostos, frente à grande demanda de insulina, gradativamente, as células β entram em falência, manifestando-se a intolerância à glicose e finalmente o DM2. Neste processo estão implicados: defeitos na capacidade de replicação ou hipertrofia celular e neogênese das células β devido à carga genética ou adquiridos, ou influência do meio ambiente em fases iniciais da vida, como retardo no desenvolvimento intrauterino e baixo peso ao nascer.^{1,3,4}

O adipócito é elemento fundamental do mecanismo da resistência à insulina associada à obesidade. Devido à resistência, a lipólise do tecido adiposo está aumentada, liberando os ácidos graxos livres para a circulação. Estes atuam reduzindo a captação e utilização da glicose nos tecidos periféricos, aumentando a produção hepática de glicose e favorecendo o acúmulo de gordura ectópica, intramiocelular ou hepática, agravando o quadro.^{1,10} Santomauro et al.¹¹ demonstraram que a administração noturna do antilipolítico Acipimox em obesos com diabetes tipo II reduziu a resistência à insulina, evidenciando o papel dos ácidos graxos neste processo.

Além da quantidade, a distribuição de gordura corporal também é importante, sendo a abdominal (visceral) a mais relacionada à resistência à insulina. A proximidade do sistema porta hepático à gordura omental expõe o fígado a altas concentrações de ácidos graxos livres, facilitando seu depósito em hepatócitos, agravando a resistência hepática ao hormônio.^{1,10}

Além de armazenarem de gordura, os adipócitos produzem adipoquinas como: leptina, Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α), Interleucina-6 (IL-6), resistina, *Retinol-Binding Protein 4* (RBP4) e proteína-1 Monócito Químico-Atrativa (MCP-1), que também interferem negativamente na cadeia de transmissão do sinal insulínico. A produção de adiponectina e visfatina, que

melhoram a sensibilidade à insulina, está diminuída na obesidade e no diabetes.

Assim, as adipoquinas e os ácidos graxos livres desempenham papel importante na inflamação crônica e resistência à insulina, presentes na obesidade.^{1,4,10} Os prováveis mecanismos envolvidos no processo degenerativo das células β incluem: disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e glicolipototoxicidade (efeitos tóxicos do excesso de glicose e lipídios). A inflamação da ilhota, a glicosilação de proteínas, o depósito de amiloide, entre outros, aceleram o processo de deterioração e apoptose.^{1,4,10}

DM2 é uma doença poligênica. Os principais genes determinantes de susceptibilidade ao diabetes são PPAR γ , CAPN10, KCNJ11, TCF7L2, HHEX/IDE, KCNQ1, FTO e MC4R. Eles agem com vários fatores ambientais, promovendo adiposidade, alteração da função das células β e resistência à insulina.^{3,12}

Baixo peso ao nascimento e diabetes gestacional também aumentam o risco de DM nos filhos. Dietas hipercalóricas, com alto teor de açúcares e gordura e pobre em fibras, deficiência de vitaminas D e B12, aumento dos estoques de ferro no organismo e exposição a poluentes orgânicos sintéticos (pesticidas e plásticos) também influem. Mudanças na microbiota intestinal, influenciada por condições de parto, alimentação, uso de antibióticos ainda contribuem para o risco. O papel dos pro-bióticos na alteração da flora intestinal está sendo investigado.³

Disfunções na complexa rede neuro-hormonal que controlam o peso corpóreo incluem alterações de sinais emitidos pelo sistema nervoso central (hipotálamo e áreas que controlam o apetite) e sinais periféricos, provenientes das concentrações de nutrientes e estoques de gordura (leptina do tecido adiposo), relacionados à fome (grelina no estômago) e à saciedade (colecistoquinina, GLP-1, insulina). Obesidade é associada à resistência às ações centrais da leptina e insulina.³

DIAGNÓSTICO DO DIABETES

Diagnóstico clínico

Em decorrência dos elevados níveis glicêmicos presentes no diabetes, parte da glicose é eliminada na urina, carregando consigo íons e muita água (diurese osmótica), com consequente poliúria. A perda de líquidos é compensada pelo aumento da sede e da ingestão de água (polidipsia). A dificuldade na armazenagem dos nutrientes nos tecidos e a perda dos mesmos pela urina causam emagrecimento, fraqueza e fome (polifagia).^{1,4}

Diagnóstico laboratorial

A confirmação do diagnóstico é feita pelas seguintes determinações:^{1,2,4,13}

1. Glicemia

- Glicemia de jejum acima de 126 mg/dL ou acima de 200 mg/dL no tempo 2 horas no teste de tolerância à glicose oral (GTT oral).
- Sintomas clássicos de diabetes e glicemia ao acaso igual ou superior a 200 mg/dL.

No GTT, a glicemia é medida em jejum e 2 horas após a ingestão de 75 g de glicose por boca (ou 1,75 g/kg de peso até 75 g para crianças). Valores de glicemia no jejum e após 2 horas menores que 100 mg/dL e 140 mg/dL, respectivamente, definem a tolerância normal à glicose (ausência de diabetes) – Tabela 36.1. No indivíduo assintomático, o diagnóstico deve ser sempre confirmado com nova coleta de sangue, considerando que situações de estresse extremo podem elevar a glicemia temporariamente, sem configurar diabetes.

Há situações intermediárias entre o normal e o diabetes (pré-diabetes), que cursam com alterações das glicemias de jejum (IFT – Glicemia de Jejum Alterada) ou das glicemias pós-sobrecarga de glicose oral (IGT – Tolerância Alterada à Glicose). As duas situações, que condicionam risco elevado de doença cardiovascular, podem reverter ao normal ou progredir para diabetes na dependência de fatores externos como mudança de peso, atividade física, processos infecciosos ou drogas ou da própria evolução da doença.

2. Hemoglobina glicada

Resulta da ligação da Hemoglobina A (HbA) com açúcares, sendo a fração A1c a mais importante. Valor normal da HbA1c: 3% a 6%. Mede o controle integrado de glicemia nas últimas 8 a 12 semanas. Valores $\geq 6,5\%$ confirmam o diagnóstico e, entre 5,7% e 6,4%, sugerem alto risco para o desenvolvimento do diabetes.

3. Outras determinações

- Frutosamina:** proteína glicada, principalmente albumina, que reflete o controle glicêmico dos

últimos 7 a 14 dias. Útil em portadores de algumas hemoglobinopatias (que alteram a determinação de HbA1c) e na avaliação precoce dos efeitos das terapias.

- Glicosúria:** A presença de açúcar na urina (glicosúria) é sugestiva de diabetes e requer confirmação com dosagem sanguínea. Está geralmente presente nas glicemias acima de 180 mg/dL, mas depende ainda do estado de hidratação do paciente e de patologias renais.

A hemoglobina glicada, e a fruttosamina auxiliam no controle da eficácia do tratamento do diabetes.

Diagnóstico precoce de *diabetes mellitus*

Diabetes mellitus é pouco sintomático na fase pré-clínica. Os exames de glicemia ou GTT oral permitem o diagnóstico e tratamento precoce e a prevenção de complicações. São indicados em pessoas acima de 45 anos, a cada três anos. Nos mais jovens, se tiverem história familiar de diabetes ou algum fator de risco predisponente para a síndrome plurimetabólica como obesidade, hipertensão, dislipidemia (baixos valores de HDL-colesterol ou triglicérides elevados), microalbuminúria, doença cardiovascular, uso de drogas hiperglicemiantes (corticosteroides, diuréticos tiazídicos, β -bloqueadores). Também nos portadores de pré-diabetes (IGT ou IFG) ou diabetes gestacional prévio, ou mulheres que tenham tido filhos com peso acima de 4 kg ao nascimento, ovários policísticos, grupo étnico de alto risco ou naqueles com HbA1c $\geq 5,7\%$ e $< 6,5\%$.^{1,2,4,13}

PREVENÇÃO DO *DIABETES MELLITUS* TIPO II

Cuidados com a saúde materna, no período neonatal e infância, manutenção do peso ideal e a atividade física regular são fundamentais na prevenção do DM2.

Várias abordagens terapêuticas foram testadas em pacientes com pré-diabetes (IGT ou IFG): as mudanças

Tabela 36.1 Diagnóstico do *diabetes mellitus* segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes e Associação Americana de Diabetes. Valores de glicemias.

| Categorias: | Glicemia de Jejum (mg/dL) | Glicemia 2h após 75g de glicose oral (mg/dL) | Glicemia Casual (mg/dL) |
|--------------------------------------|---------------------------|--|--|
| Normal | < 100 | < 140 | |
| Glicemia de jejum alterada (IFG) | ≥ 100 e < 126 | < 140 | |
| Tolerância à Glicose Diminuída (IGT) | | ≥ 140 e < 200 | |
| <i>Diabetes mellitus</i> | ≥ 126 ou | ≥ 200 | ≥ 200 (com sintomas clássicos) |

no estilo de vida (dieta e exercícios) foram capazes de reduzir a incidência de diabetes em 28% a 59%. Drogas sensibilizadoras da ação da insulina (biguanidas e glitazonas), inibidores das α -glicosidasas e da absorção de gorduras (orlistate) foram efetivas, mas em menor grau. Também as incretinas parecem ter efeito benéfico, mas são necessários mais estudos.^{1,3}

COMPLICAÇÕES DO DIABETES MELLITUS

Compreendem as complicações agudas e crônicas.^{2,4,13,14}

Complicações agudas do diabetes

As principais complicações agudas do diabetes são a cetoacidose diabética, o estado hiperosmolar hiperglicêmico, a acidose láctica e a hipoglicemia.

Cetoacidose e estado hiperosmolar hiperglicêmico

A cetoacidose e o coma hiperosmolar, complicações relacionadas à intensa descompensação do diabetes e falência na ação da insulina, afetam portadores de DM tipo I e tipo II respectivamente, e estão associadas a alta morbimortalidade, principalmente nos extremos de idade cronológica. Decorrem do uso inadequado da insulina ou de situações de estresse (infecções, cirurgias, doenças cardiovasculares) com liberação excessiva de hormônios contrarreguladores (catecolaminas, cortisol, hormônio do crescimento e glucagon) ou do uso de drogas (β -bloqueadores e corticosteroides, etc), que antagonizam a ação da insulina, diminuindo a utilização periférica e aumentando a produção de glicose pelo fígado. A degradação dos estoques periféricos pela proteólise e lipólise fornece os elementos necessários para a neoglicogênese e cetogênese no fígado, estimuladas pelo glucagon.

A hiperglicemia (acima de 250 mg/dL) é responsável pela glicosúria e diurese osmótica com perda de peso, água e eletrólitos e pela desidratação, que podem progredir para taquicardia, hipotensão e choque. No coma hiperosmolar, onde a glicemia atinge valores acima de 600 mg/dL e a osmolaridade sérica acima de 380 mOsm/kg, pequenas concentrações de insulina, inadequadas para permitir a utilização de glicose pelos tecidos insulinosensíveis, parecem ser suficientes para impedir a lipólise acentuada e subsequente cetogênese. Já na cetoacidose, a glicemia é também maior que 250 mg/dL, e a acidose é caracterizada pelo pH sanguíneo menor que 7,30 e bicarbonato sérico menor que 18 mEq/L. A respiração rápida e profunda (respiração de Kussmaul) e o hálito com odor de acetona, náuseas e vômitos são sinais característicos da cetoacidose diabética, enquanto as alterações de consciência ou coma

e desidratação profundas são do coma hiperosmolar. O tratamento requer internação hospitalar, hidratação intensiva, insulino-terapia, reposição de eletrólitos e tratamento do fator causal.

Acidose láctica

Trata-se de acidose metabólica grave com elevação do lactato sérico (> 5 mmol/L), decorrente de hipóxia tecidual (choque cardiogênico, septicemia), drogas (biguanidas, álcool, etanol, salicilatos) ou insuficiência hepática. O tratamento consiste em corrigir a acidose e tratar a causa precipitante.

Hipoglicemia

A hipoglicemia é a diminuição da glicemia para valores < 65 mg/dL. Os sintomas iniciais decorrem principalmente da falta de glicose para o funcionamento cerebral e ativação do sistema nervoso autônomo (palpitação, palidez, tremor e ansiedade, sudorese, fome, parestesias). Para glicemias < 50 mg/dL podem ocorrer alterações progressivas da função cerebral como dificuldade de compreensão e aprendizado, de realizar tarefas manuais, diminuição dos reflexos, da memória, distúrbios da fala, confusão, fadiga, fraqueza, irritabilidade, dor de cabeça, fome, visão turva, tontura, náuseas. Se o paciente não for tratado, pode evoluir para síncope, sonolência, convulsão e coma e ainda acarretar acidente vascular cerebral, infarto, arritmias e quedas com fraturas.

No *diabetes mellitus*, os mecanismos de contrarregulação da ação insulina são deficientes. Na vigência de hipoglicemia, a insulinemia não se reduz (pelo uso exógeno do hormônio), e a secreção do glucagon e da adrenalina (contrarreguladores da ação da insulina) é atenuada no diabetes de longa duração, tornando o paciente sem defesa frente à hipoglicemia, particularmente os idosos.⁹⁻¹¹ Tratamento intensivo com insulina, causando hipoglicemias frequentes pode também alterar a contrarregulação, acarretando hipoglicemias assintomáticas.

As principais causas de hipoglicemia são: diminuição de quantidade de alimentos, aumento na atividade física e doses excessivas dos hipoglicemiantes orais ou da insulina; drogas que potencializam a ação da insulina (pentamidina, etanol, quinidina, salicilatos), deficiência dos hormônios de contrarregulação (hormônio de crescimento, cortisol, glucagon e catecolaminas), insuficiências renal, hepática e cardíaca.

Tratamento: a hipoglicemia leve é tratada com administração de 15 g a 20 g de carboidratos de rápida absorção: um copo de suco de laranja, uma colher de sopa rasa de açúcar, 150 mL refrigerante comum, duas

colheres de sopa de leite condensado, três balas de caramelo. Aguardar 15 minutos e verificar glicemia; se < 60 mg/dL, repetir o esquema. Na hipoglicemia grave, com incapacidade de ingestão de glicose por via oral, administra-se glucagon intramuscular ou subcutâneo (0,5 mg a 1 mg) ou glicose endovenosa.

Todo paciente deve levar consigo um cartão de identificação como portador de diabetes.

Complicações crônicas do diabetes

O *diabetes mellitus* está relacionado ao desenvolvimento de aterosclerose acelerada, responsável pelas complicações macrovasculares como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência vascular periférica, e às complicações microvasculares – retinopatia, nefropatia e neuropatia. Respondem por 80% da mortalidade no DM. O *diabetes mellitus* é uma das principais causas de amaurose, insuficiência renal crônica e neuropatia debilitante, mais frequentes após 15 a 20 anos de doença.

As complicações macrovasculares e microvasculares estão associadas ao controle glicêmico inadequado, mas também às demais comorbidades presentes no diabetes: obesidade visceral, hipertensão, dislipidemia, hipercoagulabilidade, resistência à insulina e inflamação. O controle rigoroso destas alterações reduz estas complicações, como verificado nos estudos UKPDS, DCCT, Steno II.

Os danos celulares causados pela hiperglicemia (glicotoxicidade) dependem do aumento da formação dos produtos finais de Glicação Avançada (AGES) e da ativação de vias alternativas do metabolismo da glicose, como as vias dos polióis, da proteína cinase C e da hexosamina. O processo de glicação (decorrente da ligação de glicose às moléculas) altera a estrutura, função e processamento de proteínas, lipídios e DNA, contribuindo para as complicações. Ainda, o excesso de glicose intracelular e seus metabólitos, nos tecidos nos quais a sua entrada independe da insulina, tem efeitos deletérios no metabolismo celular, na função endotelial, favorecendo a inflamação. O elemento comum a estas vias metabólicas parece ser o estresse oxidativo, e a formação de espécies reativas de oxigênio, que são lesivas para os órgãos e tecidos.

As complicações microvasculares compreendem a retinopatia e nefropatia e neuropatia.

A retinopatia inicial (microaneurismas, hemorragias intraretinianas, exudatos) pode evoluir para proliferativa, com formação de neovasos na retina, fibrose, hemorragia vítrea, descolamento tracional da retina, edema de mácula e glaucoma e amaurose.

Na nefropatia, o aumento da filtração glomerular, a hipertensão glomerular, a lesão do endotélio e

o processo inflamatório local culminam com a glomerulosclerose, caracterizada por espessamento da membrana basal glomerular, hipertrofia glomerular e alterações no mesângio, resultando em microalbuminúria (excreção urinária de albumina entre 30 mg/24h e 300 mg/24h) que pode evoluir para macroalbuminúria e síndrome nefrótica ou insuficiência renal crônica, que necessita diálise.

A neuropatia diabética cursa com alterações nos nervos periféricos, desmielinização nervosa e degeneração axonal. A neuropatia periférica sensitivo-motora é a mais frequente, com queixas de dor, parestesias e alterações de sensibilidade em bota e luva (avaliadas pelo teste do monofilamento). Quando associada ao comprometimento arterial, favorece as ulcerações que podem evoluir para infecções, trombozes e gangrena e perda do membro afetado. Alterações articulares (artropatia de Charcot) são frequentes. Há ainda a mononeuropatia (acometendo uma raiz nervosa) e a neuropatia autonômica, que causa hipotensão postural, alterações da motilidade do trato digestivo, bexiga neurogênica e impotência.

As complicações macrovasculares são duas a oito vezes mais prevalentes, mais graves e ocorrem em idades mais precoces que em indivíduos não diabéticos. A doença cardiovascular compreende infarto do miocárdio, que nesses pacientes pode ser silencioso, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica.

TRATAMENTO DO DIABETES TIPO II

Vários estudos clínicos, como o DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*), o *United Kingdom Prospective Diabetes Study – UKPDS* e o *Steno-2 Study*, atestaram os benefícios do controle intensivo da glicemia nas complicações micro e macrovasculares do diabetes e na redução da mortalidade. O controle dos outros fatores de risco cardiovasculares, além da hiperglicemia, como a hipertensão arterial, a dislipidemia e a hipercoagulabilidade se mostraram, também, extremamente eficazes na diminuição do risco de eventos micro e macrovasculares e da neuropatia autonômica em até 50%. No entanto, o estudo recente *Accord* trouxe dúvidas sobre a real eficácia do controle rigoroso da glicemia (HbA1c < 7%) sobre a progressão da DCV, sugerindo efeito deletério, decorrente principalmente das frequentes hipoglicemias. Contudo, outros estudos como o *VADT*, o *ADVANCE* e o *ProActive* não confirmaram aumento de eventos macrovasculares com o tratamento. Assim, para pacientes com DCV grave e idosos, talvez o objetivo seja HbA1c acima de 7%. Já pacientes com DM2 recente e sem complicações cardiovasculares, o

controle mais rigoroso da glicemia é benéfico. Por esse motivo, a individualização de metas terapêuticas é indicada, evitando o risco de hipoglicemias em idosos e portadores de DCV. Por outro lado, tratamento intensivo da dislipidemia e da hipertensão trazem benefícios inequívocos a todos os pacientes.^{1,2,13,15}

O tratamento do DM2 é complexo e requer, além do controle glicêmico, várias intervenções para melhorar a qualidade de vida e a sobrevida.

A avaliação médica cuidadosa abrange o interrogatório sobre o estilo de vida – hábitos alimentares, grau de atividade física, tabagismo, etilismo e alterações de peso. Antecedentes pessoais e familiares do paciente também devem ser questionados. Conhecimento do tipo de diabetes, presença de complicações, medicamentos prévios e atuais, grau de controle glicêmico, frequência de episódios de hipoglicemia e de descompensação do diabetes. Exame físico completo e de fundo de olho. Os exames laboratoriais iniciais abrangem: glicemia e hemoglobina glicada, perfil lipídico, testes de função hepática, renal e tireoidiana. Exames cardiológicos: R-X de tórax, eletrocardiograma, ecocardiograma e, se indicados, teste ergométrico ou cintilografia do miocárdio

Os objetivos do controle do diabetes, segundo a *American Diabetes Association – ADA*¹³ estão na Tabela 36.2. As metas são individualizadas, segundo idade, complicações associadas e limitações do paciente. Controle glicêmico mais intensivo é indicado nas gravidezes, cirurgias, infecções e pacientes jovens e, menos intensivo, em idosos, pacientes com expectativa de vida limitada ou graves comorbidades. Buscar trazer a HbA1c para valores normais, pois HbA1c de 7% já implica em glicemias médias elevadas, de 154 mg/dL. Redução da HbA1c em 1% diminui a doença microvascular, o infarto do miocárdio e a mortalidade em 37%, 14% e 21%, respectivamente.¹³

Para cumprir estes objetivos, o tratamento do DM tipo II deve ser abrangente e inclui:^{1,2,4,13}

Mudanças no estilo de vida

Educação e cuidados gerais

Instruir detalhadamente o paciente sobre a doença e suas consequências e estabelecer metas a serem cumpridas quanto às mudanças no estilo de vida e controle metabólico. Evitar o fumo, cuidar da higiene, tratar precocemente lesões de pele. Orientar sapatos especiais (na presença de calosidades ou deformidades) e cremes hidratantes. Atuar nos problemas psicossociais.

Dieta

É fundamental no controle do diabetes. O acesso a uma lista de equivalentes alimentares quanto à composição e valor calórico dos alimentos confere flexibilidade à dieta e maior adesão ao tratamento. A dieta deve ser fracionada em três refeições principais e, se necessário, três intermediárias, e o plano alimentar deve ser individualizado. Como cerca de 80% da população diabética é obesa, a dieta é geralmente hipocalórica (20 kcal/Kg de peso ideal/dia). Redução da ingestão calórica diminui substancialmente a glicemia de jejum e melhora a resistência à insulina, antes mesmo da redução do peso. Nas obesidades refratárias (IMC > 27 kg/m²) podem ser utilizados os agentes supressores do apetite, indutores da saciedade ou redutores da absorção de gorduras.

As orientações para a composição da dieta estão na Tabela 36.3.

Exercícios

A atividade física é tópico importante no tratamento de diabéticos tipo II.^{1,2,13}

Após uma única sessão de exercício, há diminuição dos níveis glicêmicos e melhora da sensibilidade à insulina por até 48 horas.

Efeitos agudos do exercício: A queda da glicemia durante e imediatamente após o exercício decorre do aumento da captação muscular de glicose frente à aber-

Tabela 36.2 Objetivos do tratamento do *diabetes mellitus* tipo II.

| | |
|--|---|
| Glicemia – Jejum | 70 mg/dL a 130 mg/dL |
| Pós-prandial (de 1 a 2 horas após refeições) | < 180 mg/dL |
| Hemoglobina glicada | < 7% |
| Colesterol Total | < 200 mg/dL |
| HDL | > 45 mg/dL |
| LDL | < 100 mg/dL (< 70 mg/dL para alto risco) |
| Triglicérides | < 150 mg/dL |
| Índice de Massa Corpórea | 20 kg/m ² a 25 kg/m ² |
| Pressão Arterial | < 130/80 mmHg |

Tabela 36.3 Composição da dieta no tratamento do *diabetes mellitus* tipo II.

| Macronutrientes (% valor calórico/dia) | Composição |
|---|--|
| Carboidratos: 50% a 60% | Carboidratos complexos e ricos em fibras como frutas inteiras, legumes, verduras, grãos e cereais integrais. |
| Proteínas: 12% a 20% Nas nefropatias: 0,8g /kg /dia | 2 porções de carne, 2 a 3 porções de leite desnatado ou queijo magro ou de proteína vegetal (leguminosas) por dia. Peixes: 2 a 3 vezes por semana. Ovos, até 2 vezes por semana. |
| Gorduras: 20% a 30% | Gorduras saturadas < 10%. Colesterol < 200 mg/dia. Gorduras poliinsaturadas -10% (óleo de soja, milho, girassol, óleo de peixe) e monoinsaturadas – 10% (óleo de oliva, canola, frutas secas, abacate). Evitar carnes gordas, laticínios integrais, frituras, refogados, salgadinhos e alimentos industriais (gordura trans). |
| Adoçantes | Ciclamato, sacarina, aspartame, acesulfame K, esteviosídeo e sucralose. |
| Fibras ≥ 20 g/dia | Hortaliças, leguminosas, grãos integrais e frutas. |
| Produtos diet e light | Considerar seu valor calórico. |
| Sódio: 2 g a 3 g/dia | Nos hipertensos ou cardiopatas: 2 g/dia ou menos. |
| Álcool: Até uma (mulheres) ou duas (homens) doses/dia | 1 dose = 360 ml cerveja, 150 ml vinho ou 45 ml destilados. Ingeridos sempre às refeições para prevenir hipoglicemia. Contraindicado na gravidez, pancreatite, dislipidemia, hipertensão, neuropatia e obesidade. |
| Vitaminas e Minerais | Suplementação só nas deficiências. |

tura dos capilares nos tecidos, ao aumento do débito cardíaco e maior aporte de glicose, e à translocação dos transportadores de glicose GLUT 4 para a membrana celular, via ativação da enzima AMPK (AMP – Proteína Quinase Ativada), independente da elevação da insulinemia.

Efeitos crônicos do exercício

O treinamento físico potencializa os efeitos agudos do exercício.

Há aumento do fluxo sanguíneo, da densidade capilar e da massa muscular (área de armazenamento da glicose), diminuição do peso, alteração da composição corpórea (aumento da massa magra e diminuição da adiposidade abdominal) e melhora do condicionamento cardíaco e da resistência à insulina.

Adicionalmente, exercícios modificam vários fatores de risco para a doença cardiovascular: reduzem a pressão arterial e a glicemia, melhoram o perfil lipídico (aumentam os níveis de HDL-c e reduzem LDL-c e triglicérides), a fibrinólise e a qualidade de vida.

Efeitos do exercício em portadores de *diabetes mellitus* tipo II

Durante o exercício, ocorre queda fisiológica da insulinemia e aumento da produção hepática de glicose para atender às necessidades energéticas. No paciente com diabetes, a elevação da insulinemia, induzida pelos secretagogos de insulina ou administração de insulina, pode impedir a queda fisiológica da insulinemia e o

aumento da produção hepática de glicose, com risco de hipoglicemia. Nos exercícios mais intensos ou prolongados, orienta-se a suplementação de carboidratos antes e durante o exercício ou redução nas doses de insulina e monitorização da glicemia capilar.

A ocorrência de hipoglicemia é rara em pacientes em uso de metformina, inibidores da α glicosidase (acarbose) e glitazonas, medicações que não interferem na secreção de insulina. Não observamos queda da glicemia em diabéticos tipo II com controle glicêmico satisfatório em uso de glibenclamida ou metformina durante e após exercícios de moderada e alta intensidade, realizados no estado pós-prandial.^{16,17} A metformina pode ainda elevar discretamente os níveis de lactato.

Prescrição da atividade física para diabéticos

Os pacientes diabéticos antes de iniciarem um programa de atividade física devem ser submetidos à cuidadosa anamnese e exame físico para identificação de complicações neurológicas, macro e microvasculares. O teste ergométrico está indicado em diabéticos com idade > 35 anos ou naqueles acima de 25 anos com mais de 10 anos de duração da doença, para afastar isquemia silenciosa, resposta hipertensiva durante o exercício, hipotensão ortostática pós-exercício, além de estimar a intensidade de exercício a ser prescrita.²

Recomenda-se a prática de pelo menos 30 minutos, cinco vezes por semana de exercício aeróbio de moderada intensidade ou 30 minutos, três vezes semana de exercício aeróbio de alta intensidade e não mais que dois dias consecutivos sem atividade física.

Os diabéticos devem usar sapatos e equipamentos adequados, evitar esforços em temperaturas extremas, examinar os pés antes e após a atividade, hidratar-se adequadamente durante e após exercícios prolongados e evitar atividade em períodos de controle glicêmico inadequado e cetose. Exercícios vigorosos ou de impacto são contraindicados em portadores de retinopatia proliferativa e neuropatia periférica ou autonômica graves pelo risco de descolamento de retina e hemorragia vítrea, hipotensão ortostática, arritmias e lesões ortopédicas.

Tratamento medicamentoso da hiperglicemia

Diferentes agentes farmacológicos são geralmente necessários nos diferentes estágios da doença.^{1,2,4,12-15} O tratamento abrange os sensibilizadores da ação da insulina (biguanidas – indicadas já no diagnóstico – e as tiazolidinedionas), os secretagogos de insulina (sulfonilureias e glinidas), os inibidores das enzimas α -glicosidases (que retardam a absorção de carboidratos) e os incretino-miméticos (análogos de GLP-1 e inibidores da enzima DPPV), que aumentam a secreção de insulina e diminuem o esvaziamento gástrico e a secreção de glucagon. Nos obesos, os inibidores de lipases intestinais, reduzindo a absorção de gordura, auxiliam no controle do peso e perfil lipídico. A insulino-terapia deve ser iniciada sempre que o controle glicêmico for inadequado. De uma maneira geral, após 10 a 15 anos de doença, cerca de 60% da população diabética vai necessitar de insulina

Segundo os consensos da SBD² e ADA,¹³ a terapêutica do DM tipo II deve ser iniciada com mudanças no estilo de vida e uso da metformina, sensibilizador da ação da insulina. Se não for satisfatória, após dois a três meses, ou na presença de sinais e sintomas de hiperglicemia sem cetose, associar outros medicamentos.

A preferência é para a associação de drogas de mecanismo de ação diferentes. Inicialmente, procede-se à associação das drogas sensibilizadoras (metformina ou glitazona, que também podem ser associadas entre si, pois têm efeito sinérgico) com um secretagogo de insulina (glinida ou sulfonilureia), com uma incretina ou com a própria insulina. Caso persista a hiperglicemia pós-prandial ou quando ela se manifesta isoladamente, indica-se um inibidor das α -glicosidases e, nos obesos, os inibidores das lipases intestinais. Pacientes diabéticos tipo II com quadro clínico e laboratorial sugestivo de baixa reserva pancreática de insulina (glicemia de jejum > 250 mg/dL ou ao acaso > 300 mg/dL ou HbA1c > 10%) ou sintomas de hiperglicemia devem iniciar insulino-terapia.

Todos os medicamentos podem ser utilizados em monoterapia, mas apresentam efeitos sinérgicos, per-

mitindo, muitas vezes, que as medicações associadas sejam utilizadas em doses submáximas, potencializando os seus efeitos, causando redução adicional da HbA1c em 0,8% a 1,3% e minimizando os efeitos colaterais.

Automonitoração

Aferições seriadas da hemoglobina glicada e monitoração domiciliar da glicemia permitem refinar o controle da glicemia. As averiguações da glicemia capilar em casa, pré e 1 a 2 horas após as refeições, ao deitar e às 3h da manhã, auxiliam no acerto das doses dos medicamentos, previnem hipoglicemias e melhoram o sentimento de autocontrole sobre a doença. O paciente deve ser orientado a interpretar e a agir na vigência de glicemias inadequadas, efetuando ajustes nas doses das medicações frente a exercícios, variações na alimentação e na sensibilidade à insulina. Um algoritmo é útil. Após adequação glicêmica, as determinações da HbA1c são feitas a cada três a quatro meses.

Cirurgia bariátrica

Cirurgia metabólica produz perda de peso sustentável, melhora comorbidades associadas à obesidade (hipertensão, apneia do sono, artrite, infertilidade e doenças cardiovasculares) e a glicemia. Compreende a gastroplastia, a banda gástrica ajustável, a gastrectomia em banda, by-pass gástrico, derivação biliopancreática. A rápida remissão do diabetes (78,1%) é independente da perda de peso e associada ao aumento de hormônios gastrintestinais GLP-1 e peptídeo YY, que são anoréticos, e redução da grelina, hormônio orexígeno, produzido no estômago.^{12,18}

Tratamento da hipertensão arterial

Hipertensão tem alta prevalência em DM tipo II – presente em 50% ou mais dos casos. Seu tratamento é importante para minimizar a progressão da doença cardiovascular, da nefropatia e retinopatia. Está indicado para todos aqueles com PA > 120x80 mmHg, já orientados para dieta e atividade física.

As drogas mais utilizadas são os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, os antagonistas do receptor da angiotensina II, que melhoram a sensibilidade à insulina e têm efeito protetor renal. Se necessário, associar diurético tiazídico e outros agentes como bloqueadores de canal de cálcio, β -bloqueadores, bloqueadores α -adrenérgicos.^{1,2,4,13}

Tratamento da dislipidemia

Concentrações elevadas de triglicérides e LDL-colesterol e diminuição de HDL-colesterol são fatores de risco de DCV independentes e, frequentemente, associados no DM tipo II. As estatinas – inibidoras da enzima redutase

da hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA redutase) – diminuem os eventos cardiovasculares em 25% a 50% e são as drogas de escolha.^{1,2,4,13} Nas dislipidemias mistas, os derivados de ácido fibríco reduzem os triglicérides e aumentam HDL-colesterol. Nas dislipidemias refratárias, a associação de estatina com fibrato é indicada, monitorando para a rara possibilidade de miosite, elevação de enzimas hepáticas e rabdomiólise. As resinas ligantes de ácidos biliares (colestiramina, colestipol) e os derivados do ácido nicotínico e os ácidos Ômega-3 são geralmente utilizadas como terapia adjuvante.

Fluxo sanguíneo e anomalias plaquetárias

Drogas antiplaquetárias, particularmente a aspirina, o clopidogrel e ticlopidina são úteis na prevenção secundária de doença vascular. Na prevenção primária, em mulheres (> 50 anos) e homens (> 60 anos) com risco de DCV em 10 anos acima de 10%.^{1,2,13}

Imunizações

Estão indicadas a vacina contra influenza, em todos os diabéticos acima de seis meses de idade, e contra pneumococos nos adultos.^{1,2,13}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico precoce do diabetes e o controle rigoroso da glicemia de jejum e pós-prandial, orientando o paciente na monitoração da glicemia capilar domiciliar, são fundamentais na prevenção de complicações crônicas. O tratamento da dislipidemia, da hipertensão arterial e do estado de hipercoagulabilidade também reduz as complicações e a mortalidade e deve ser mais rigoroso que na população não diabética. Mudanças no estilo de vida, combate à obesidade, ao sedentarismo e ao fumo favorecem o controle e reduzem complicações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva MER, Cunha MR, Nery M, Santos RF. Diabetes Mellitus. In: Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG, Wen CL. (org.) Clínica Médica. 1ª ed. São Paulo: Manole, 2009, v. 5, p. 310-329.
2. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2011.
3. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet* 2011;378:169-181.
4. Alvin C. Powers. Diabetes melito. In Harrison Medicina Interna. 17ª edição. Editora McGraw Hill- Artmed, 2009, v. 2, p. 2275-2304.
5. Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostase. *J Clin Invest* 2007;117:24-32.
6. Wajchenberg, BL. b cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocrine Reviews* 2007;28:187-218.
7. Drucker DJ, Sherman SI, Bergenstal RM, Buse JB. The safety of incretin-based therapies--review of the scientific evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):2027-2031.
8. Nogueira KC, Fukui RT, Rocha DM, et al. Sitagliptin More Effectively Improved Left Ventricular Diastolic Function Compared With Bedtime NPH Insulin as Third-Line Agent in T2DM Patients. 72th Scientific Sessions. The American Diabetes Association Meeting, Philadelphia. USA, 2012. p. A248.
9. Santos RF, Palmieri MG, Wajchenberg BL, Azhar S. Insulin receptor tyrosine kinase activity is decreased in erythrocytes from non-obese patients with NIDDM. *Horm Metab Res* 1994;26:283-287.
10. Silva MER, Araujo LMB, Santos RF. Tecido adiposo como órgão endócrino. In Tratado de Síndrome Metabólica. 1 ed. São Paulo: Roca, 2010, v. 1, p. 221-238.
11. Santomauro AT, Boden G, Silva ME, et al. Overnight lowering of free fatty acids with Acipimox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes* 1999; 48: 1836–1841.
12. Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet* 2011 9;378:182-97.
13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012. *Diabetes Care* 2012;35(Suppl 1):S11-S63.

14. Vieira SMS, Szejnsznajd C, Glannella MLCC, Silva MER, Nery M. Complicações do diabetes. In: Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG, Wen CL. (og.) Clínica Médica. 1ª ed. São Paulo: Manole, 2009, v. 5, p. 330-342.
15. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS. Intensive glycemc control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(3):298-304.
16. Cunha MR, Silva MER, Machado HÁ, et al. The effects of metformin and glibenclamide on glucose metabolism, counter-regulatory hormones and cardiovascular responses in women with type 2 diabetes during exercise of moderate intensity. *Diabetic Medicine* – in press.
17. Cunha MR, Silva MER, Machado HA, et al. Cardiovascular, metabolic and hormonal responses to the progressive exercise performed to exhaustion in patients with type 2 diabetes treated with metformin or glyburide. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 10, p. 238-245, 2008.
18. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, Bantle JP, Sledge I. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2009;122:248-256.