

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

IZIDORO DE HIROKI FLUMIGNAN

DIABETES MELLITUS
E OS FATORES DE RISCO AMBIENTAIS

Rio de Janeiro
2006

SUMÁRIO

Introdução	01
Capítulo I - O Diabetes Mellitus no quadro de saúde atual	03
1.1 O contexto de mudanças e o perfil epidemiológico contemporâneo..	03
1.2 O diabetes mellitus como problema de saúde pública	08
1.3 Abordagens para o diabetes mellitus	13
Capítulo II – Diabetes Mellitus	17
2.1 Classificação e fisiopatologia da intolerância à glicose	17
2.2 Diabetes tipo 1	18
2.3 Diabetes Mellitus Gestacional.....	20
2.4 Diabetes Tipo 2	22
2.5 Critérios de diagnóstico e de triagem dos pacientes de diabetes mellitus	25
2.5.1 Glicose e Diagnóstico	25
2.5.2 Diagnóstico Precoce e Rastreamento	27
2.5.3 Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2	28
2.5.3.1 Educação alimentar	29
2.5.3.2 Medicamentos Orais para redução de Glicose.....	31
2.5.3.3 Insulina	40
Conclusão	47
Referências Bibliográficas	48

INTRODUÇÃO

O perfil epidemiológico brasileiro vem se modificando de forma considerável nas últimas décadas. No cenário complexo que vem, processualmente, se conformando as doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) assumem papel de destaque entre as causas de morbimortalidade. A essas se somam alguns velhos problemas de saúde pública, associados à precariedade das condições de vida; e os novos desafios relacionados à violência, principalmente nas cidades de grande e médio porte, e à degradação ambiental, além do surgimento de doenças infecciosas de grande magnitude, como a AIDS e a dengue.

Para enfrentamento desses problemas o setor saúde precisa se estruturar de forma a atender as diversas realidades de um país que acima de tudo apresenta grandes desigualdades sociais. A Constituição Federal brasileira de 1988 (BRASIL, 2001) criou as bases para a formação de um sistema universal com forte cunho democrático e humanista, o Sistema Único de Saúde (SUS). Nesse sistema, a atenção básica, inserida num contexto de descentralização e hierarquização das ações, ganha papel de destaque e a Estratégia de Saúde da Família se configura como eixo estruturante de reorganização do modelo de atenção à saúde no país. A estratégia tem como objetivo assegurar, qualidade, integralidade e efetividade ao primeiro nível de atenção, tendo como base a atuação sob o território e a oferta organizada dos serviços, em ações de promoção, proteção e recuperação da saúde devendo incorporar as mais diversas facetas do complexo quadro epidemiológico brasileiro (BRASIL, 1998).

O tema das doenças crônicas não-transmissíveis tem sido bastante estudado, embora a perspectiva da atenção às DCNT dentro do escopo de ação da atenção básica ainda seja uma questão pouco explorada. A complexidade dessas patologias, que demandam uma multiplicidade de intervenções dos diversos níveis de atenção, seja de básica, média ou alta complexidade, assim como, uma forte articulação interssetorial contribuem para a diversidade de abordagens possíveis do problema. Os estudos avaliativos constituem algumas dessas ferramentas, assumindo grande importância, principalmente, quando tomados como instrumentos de suporte do processo decisório.

CAPITULO I - O DIABETES MELLITUS NO QUADRO DE SAÚDE ATUAL

O diabetes mellitus se constitui como um importante problema de saúde pública. Os fatores relacionados ao seu incremento no quadro epidemiológico mundial são de várias dimensões e tornam sua abordagem bastante complexa. As transformações no modo de vida da sociedade, trazidas pela urbanização (ZIMMET et al., 2001), e o envelhecimento populacional, que vêm se processando com relativa rapidez também nos países em desenvolvimento (PALLONI, PELÁEZ, 2003) são os principais aspectos relacionados ao aumento, não só do diabetes, como de um conjunto de doenças crônicas não transmissíveis.

1.1 O contexto de mudanças e o perfil epidemiológico contemporâneo

Alguns autores tentaram explicar esse processo de grandes mudanças descrevendo o que foi denominado de teorias da transição demográfica e epidemiológica.

A transição demográfica se refere à mudança na estrutura etária da população devido ao decréscimo nas taxas de fecundidade. Esse decréscimo deflagra um processo contínuo de estreitamento da base da pirâmide etária, reduzindo gradativamente a proporção de crianças e adolescentes em relação à população adulta e idosa (VERAS, 1991; CARMO et al., 2003).

Também conhecido como envelhecimento populacional, esse processo, que não ocorre igualmente nas sociedades, tem se dado com relativa rapidez mesmo nas menos desenvolvidas (CARVALHO, GARCIA, 2003). No Brasil, a expectativa de vida ao nascer passou de 45,9 anos em 1950 para 68,5 anos

em 2000, refletindo o processo de envelhecimento (CARMO, et al., 2003). Entretanto o país ainda apresenta relativo crescimento populacional, o que não mais ocorre em alguns países da Europa, onde as taxas de fecundidade estão abaixo da taxa de reposição populacional (CARVALHO, GARCIA, 2003), trazendo a tona discussões a cerca da sustentabilidade desse grande contingente de idosos em um futuro onde a população adulta jovem estará bastante reduzida.

O conceito de transição epidemiológica foi descrito em 1971, por Omram, com base na teoria da transição demográfica. Esse se fundamentava na proposição de que a mortalidade é um importante fator na dinâmica populacional e as pandemias seriam gradualmente substituídas por doenças degenerativas e outras doenças conseqüentes da ação do homem.

De fato, em diversas regiões do mundo, como na Europa, as Revoluções Agrícola e Industrial, a urbanização e a melhoria das condições de vida durante os últimos séculos foram responsáveis por um importante declínio da mortalidade e pela modificação do perfil epidemiológico da população, numa época de pouco conhecimento médico e de implementação limitada de medidas terapêuticas eficazes (PRATA, 1992).

No século XX, além da continuada melhoria dos níveis nutricionais da população, três quartos da redução da taxa de mortalidade estiveram relacionados ao controle das doenças infecciosas ainda persistentes pela introdução de medidas médicas (imunização e tratamento) e pela melhoria dos serviços de saneamento (água, esgoto e destino de resíduos) e de vigilância

sanitária (manipulação adequada de alimentos) (MCKEOWN et al., 1975 apud PRATA, 1992).

Com a queda da mortalidade concentrada seletivamente entre as doenças infecciosas, os “sobreviventes” passaram a conviver com fatores de risco para as doenças crônico-degenerativas (CHAIMOWICZ, 1997). Segundo Barreto et al (1993), nos países europeus verificou-se uma substituição das doenças infecciosas e parasitárias pelas doenças crônicas-degenerativas e por causas externas como principais componentes da mortalidade, em termos proporcionais.

Oshansky e Ault (1986) observando a queda da mortalidade por algumas doenças crônicas, definiram um novo estágio da transição, qual seja, a idade da ação tardia das doenças crônicas e degenerativas. Esse fenômeno, segundo os autores, foi produzido por um declínio das taxas de mortalidade por algumas doenças crônicas entre a população adulta de ambos os sexos, retardando o efeito da mortalidade por essas doenças sem alterar a composição das causas básicas de morte. Como consequência haveria uma elevação da expectativa de vida nesses países, o que tenderia a provocar o aumento da invalidez e da dependência crescente de serviços sociais e de saúde.

No entanto, atualmente, o papel das doenças infecto-contagiosas na transição epidemiológica passa a ser revisto, devido ao aparecimento de novas doenças e agravos à saúde e a alteração no comportamento epidemiológico de antigas doenças. Sucessivamente, vão sendo descritos novos episódios de infecções, como a pandemia global do HIV/AIDS, a contínua disseminação dos

vírus da dengue e o freqüente aparecimento de doenças previamente não reconhecidas como as febres hemorrágicas, além do ressurgimento da tuberculose e da cólera, em novas formas (MARQUES, 1995). Para Possas (2001), diversos processos sociais e ecológicos, como a extrema pobreza, movimentos populacionais, urbanização e desflorestamento, favorecem a emergência e ressurgimento de doenças infecciosas e aumentam a complexidade epidemiológica.

Dessa forma o quadro de saúde das populações vai se tornando mais complexo, minando a idéia de uma transição epidemiológica pensada como simples sucessão de fases decorrentes, fundamentalmente, do processo de envelhecimento populacional (BARATA, 1997).

Há, ainda, outro ponto a ser criticado nos modelos explicativos da transição epidemiológica que tendem a adotar uma visão simples e evolucionista. Segundo Frenk (1991) estes, postulam a existência de processos estruturais semelhantes, sob a idéia de padrão de desenvolvimento linear, desvalorizando as diferenças culturais, histórias e sociais.

Recentemente Freese de Carvalho e Fontbonne (2006) propuseram um modelo que considera três padrões epidemiológicos: “arcaico”, “moderno” e de “desigualdades”. Assim, observaram que em alguns países houve um complexificação do perfil epidemiológico, “espelho da contradição e das desigualdades entre as classes sociais [...] com elevada concentração da renda e diferenças importantes inter e intra-regionais” (FREESE DE CARVALHO, FONTBONNE, 2006, p.22). Esse perfil - de “desigualdades” - é encontrado em países da América do Sul, Central e Caribe, alguns da África e Ásia, e origina-

se de um novo padrão de transição epidemiológica no qual doenças endêmicas, passíveis de erradicação, em áreas rurais e urbanas, convivem com o incremento das doenças crônicas não transmissíveis que já se constituem na primeira causa de mortalidade nesses países.

No caso do Brasil, o contexto no século XX foi marcado por profundas desigualdades sociais. Apesar do crescimento econômico observado no país entre as décadas de 1940 e 1980, quando o PIB brasileiro atingiu índices superiores a 7% ao ano, permaneceram as grandes desigualdades inter e intraregionais, tendo o país se colocado no rol das nações com os piores índices de concentração de renda e desigualdade. A migração maciça da população para os grandes centros urbanos, aliada à falta de investimentos em infra-estrutura provocou um processo de povoamento desordenado nessas cidades (MARICATO, 2000).

Grande parte da população permaneceu excluída da ação de políticas sociais como educação e saúde. Além disso, à vida moderna se associaram novos hábitos, provocando mudanças no estilo de vida da população (SILVA JUNIOR et al., 2003).

A queda da mortalidade a partir da década de 1940 produziu um fenômeno de crescimento populacional entre esta última e meados de 1960, quando, então, as taxas de fecundidade começaram a decrescer reduzindo o crescimento populacional (MONTEIRO, 1997; CARVALHO, GARCIA, 2003). Entretanto, a melhoria nas condições de vida experimentada pelo país foi limitada pela forte concentração de renda. Os serviços de saúde e a utilização de medidas preventivas como as vacinas, ou a introdução de tecnologias de

baixa complexidade e grande difusão, como a terapia de reidratação oral, tiveram papel crucial na queda da mortalidade. No caso da mortalidade infantil, houve uma redução de 162 óbitos por mil nascidos vivos em 1930 (BRASIL, 1999) para 27 óbitos por mil em 2000 (BRASIL, 2003).

A complexidade do processo saúde-doença e sua associação com as condições de vida contribuíram para a formação de um quadro epidemiológico heterogêneo. Este se caracteriza pela permanência de antigos males associados à pobreza e à precariedade de condições de vida e pelo crescimento de agravos relacionados à violência urbana e as doenças crônicas não-transmissíveis como as doenças do aparelho circulatório, as neoplasias ou o diabetes (CARMO et al., 2003).

Essas doenças representam, atualmente, 66% da carga de doença no país, medida por um indicador que associa o impacto da mortalidade e dos problemas de saúde que afetam a qualidade de vida dos indivíduos (SCHRAMM et al. 2004). Os custos econômicos e sociais, devido à morte prematura e ocorrência de incapacidades relacionadas a essas patologias, são crescentes além da demanda por assistência continuada de serviços (ACHUITI, AZAMBUJA, 2004).

1.2 O diabetes mellitus como problema de saúde pública

O diabetes mellitus é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da capacidade da insulina de exercer adequadamente seus efeitos. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica, freqüentemente

acompanhada de dislipidemia, hipertensão arterial e disfunção endotelial. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2003).

A classificação atual da doença baseia-se na etiologia do diabetes e distingue: diabetes tipo 1, que resulta primariamente da destruição das células beta pancreáticas, acometendo principalmente crianças e jovens e; diabetes tipo 2, que resulta em geral de graus variados de resistência à insulina e deficiência relativa de secreção da insulina. O DM tipo 2 abrange cerca de 85 a 90% dos casos de diabetes e atinge principalmente a população adulta acima de 40 anos, embora recentemente tenha crescido a prevalência em faixas-etárias mais precoces associado ao aumento da prevalência da obesidade em proporções mundiais. A classificação contempla ainda a categoria “outros tipos de diabetes”, que contém várias formas de DM decorrentes de alterações genéticas ou o uso de fármacos, e o diabetes gestacional, diagnosticada pela primeira vez durante a gestação, podendo ou não persistir após o parto (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2003).

A evolução para o diabetes mellitus ocorre ao longo de um período de tempo variável, passando por estágios intermediários: glicemia em jejum alterada, que representa um estágio precoce de disfunção das células beta; e a tolerância à glicose diminuída, que configura um quadro de resistência à insulina na presença de glicemia em jejum normal. Esses são estágios anteriores ao diabetes propriamente dito, mas que, muitas vezes, já estão acompanhados por distúrbios metabólicos e associados a um risco aumentado de doenças cardiovasculares (FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE DIABETES, 2003; WHO, 2006).

Essa condição anterior ao diabetes - a resistência à insulina pode estar associada a um conjunto de alterações no perfil lipídico como anomalias nas taxas de triglicerídios e colesterol; presença de sobrepeso ou obesidade com localização preferencial no abdômen (obesidade central); e elevação da pressão arterial, constituindo uma síndrome denominada “síndrome metabólica” (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2004). Por suas características a síndrome é considerada como um risco adicional para doenças cardiovasculares na população, embora ainda não haja um consenso sobre os componentes que deveriam integrar sua definição (KAHN et al., 2005).

Alguns autores apontam a existência dessa síndrome como uma hipótese para o grande risco que o diabetes representa no desenvolvimento de doenças cardiovasculares (FONTBONNE, FREESE DE CARVALHO, 2006). Isso porque a ocorrência dos distúrbios metabólicos - capazes de causar alterações nas artérias – é anterior a ocorrência da hiperglicemia crônica que caracteriza o diabetes propriamente dito (FONTBONNE, 1997; KAHN et al., 2005).

Essas questões trazem à tona uma discussão em relação à precocidade do diagnóstico dessas alterações, assim como a capacidade dos exames diagnósticos utilizados. A Associação Americana de Diabetes propõe a fundamentação dos critérios diagnósticos na medida de glicose plasmática em jejum (8 horas), adotando o ponto de corte - valor de glicose plasmática em jejum maior ou igual a 126 mg/dl (GROSS et al. 2002).

No entanto, surgem controvérsias com respeito à recomendação da ADA, justamente devido à precocidade das alterações macrovasculares mesmo no estágio de intolerância à glicose. Assim, a OMS recomenda a realização do teste oral de tolerância à glicose (TOTG), capaz de identificar a tolerância à glicose diminuída, duas horas após a administração de uma quantidade de glicose via oral. A ADA, apesar de reconhecer o TOTG como mais sensível, argumenta que este apresenta dificuldades na realização, sendo apenas recomendados em situações especiais, como no caso de gestantes (GROSS et al. 2002).

O desenvolvimento do DM tipo 2, que engloba a maioria dos casos, está associado a fatores como sedentarismo e obesidade, assim como, a um componente genético (TUOMILEHTO, et al, 2001, SARTORELLI, FRANCO, 2003; WHO, 2006). Mudanças nos padrões nutricionais denominadas por alguns autores de transição nutricional (POPKIN, 1998; SHETTY, 2002) estão relacionadas ao incremento da obesidade em proporções mundiais. O crescimento no consumo de carboidratos refinados é citado por autores (HU et al, 2001a; GROSS et al., 2004) como fortemente associado ao aumento da obesidade e conseqüentemente do diabetes na população, inclusive em faixas etárias mais precoces.

No Brasil e em outros países em desenvolvimento essa tendência tem-se demonstrado ainda mais perversa, com a distribuição da obesidade entre as classes menos favorecidas, pelo acesso relativamente fácil a alimentos com grande quantidade de gorduras e açúcares refinados de baixo custo (FONTBONNE, FREESE DE CARVALHO, 2006).

O Relatório da Federación Internacional de Diabetes (2003) cita uma prevalência de 5,1% na população mundial entre 20 e 79 anos. Contudo, estudos em populações específicas demonstram uma variação importante na prevalência da doença, principalmente quando considerados grupos étnicos específicos migrantes para diferentes partes do mundo, chegando a uma prevalência de 50% entre os índios Pima da Arizona (KING, REWERS, 1993 apud FONTBONNE, FREESE DE CARVALHO, 2006).

No Brasil, um estudo multicêntrico realizado em nove capitais brasileiras (1986-1988), revelou uma prevalência de diabetes de 7,6% na população de 30 a 69 anos (MALERBI, FRANCO, 1992). Mais recentemente, em uma Campanha Nacional para detecção dos casos suspeitos da doença (2001), foram identificados 2,9 milhões de suspeitos de diabetes (prevalência de 14,7%), dentre os quais, aproximadamente, um milhão eram hipertensos e portadores de diabetes (BRASIL, 2001).

Estudos em diferentes localidades do país demonstram uma elevada prevalência, 12% na população de 30 a 69 anos em Ribeirão Preto (TORQUATO, 2003) e 12,4 % em residentes de áreas urbanas com 20 anos ou mais no Rio Grande de Sul (SCHAAN, 2004). A essa prevalência se associa um alto grau de desconhecimento da doença por parte da população acometida, o que prejudica o início precoce do tratamento. As taxas de hospitalização e mortalidade por diabetes e suas complicações, que têm crescido de forma expressiva (FRANCO et al., 1998; SARTORELLI et al., 2003), são um indicativo da magnitude do problema.

O grande impacto do diabetes no incremento da morbi-mortalidade está relacionado às complicações advindas do processo crônico de acúmulo de glicose no sangue. Essas complicações podem ser classificadas como macro e microvasculares. As macrovasculares são, principalmente, a cardiopatia isquêmica, o acidente vascular cerebral e a doença vascular periférica. As microvasculares podem se manifestar sob a forma de lesões na retina (retinopatia diabética, com possibilidade de evolução para cegueira definitiva); nos rins (nefropatia diabética); ou pela neuropatia sensitiva distal, que favorece a ocorrência de amputações de membros, principalmente inferiores. (DONAHUE, ORCHARD, 1992; GROOS, NENHME, 1999).

A associação com a hipertensão é encontrada em cerca de 40% dos pacientes diabéticos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2003). O efeito isolado ou associado dessas patologias vem sendo estudado pela sua importância na etiologia do infarto e outras doenças cardiovasculares. Estudos indicam que o diabetes tipo II e a hipertensão são independentemente associados ao aumento do risco de infarto, mas o somatório dessas condições aumenta dramaticamente esse risco (DAVIS et al., 1999; HU et al., 2005).

1.3 Abordagens para o diabetes mellitus

A atenção ao diabetes exige uma abordagem interssetorial, pois, são complexos os fatores relacionados ao desenvolvimento da doença. Esses incluem aspectos comportamentais e sociais, além de exigir uma abordagem integrada.

O termo “atenção ao diabetes” foi utilizada em toda a dissertação para representar as ações de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento voltadas, tanto para a população em geral, no caso específico da prevenção, quanto para os portadores de diabetes. Esse termo foi escolhido em detrimento de “atenção ao portador de diabetes”, levando em conta que este não contempla as ações realizadas com a população não portadora da doença. dentro do setor saúde. O acesso a diferentes níveis de complexidade, com acompanhamento sistemático, tem papel primordial no sucesso do controle dos níveis glicêmicos e na redução de intercorrências ou complicações (BRASIL, 2001).

Segundo Lessa (1998) para as doenças crônicas não transmissíveis, em geral patologias de longa duração, o objetivo do tratamento é o controle, de modo a prevenir co-morbidades e, sobretudo a mortalidade precoce. O acompanhamento e controle da hipertensão e do diabetes, no âmbito da atenção básica, evitam o agravamento dessas patologias e o surgimento de complicações, reduzindo o número de internações hospitalares, bem como, a mortalidade por doenças cardiovasculares e diabetes (BRASIL, 2001).

No entanto, o controle metabólico de indivíduos com a doença em evolução consiste num dos maiores desafios dos serviços de saúde (DONAHUE, ORCHARD, 1992; ASSUNÇÃO et al., 2001). O desenvolvimento de rotinas para a prevenção primária do diabetes em população de risco é necessário tanto para a prevenção do surgimento de novos casos quanto para a prevenção de complicações.

Evidências epidemiológicas resultado de estudos prospectivos sugerem que adoção de atividades físicas diárias, manutenção de peso e padrão

alimentar rico em fibras e pobres em gorduras reduzem drasticamente o risco de desenvolver diabetes em indivíduos com intolerância à glicose (HU et al. 2001b; TUOMILEHTO et al., 2001; DIABETES ..., 2002). Além disso, o controle intensivo da glicemia nos pacientes retarda o aparecimento ou progressão de complicações crônicas (UKPDS, 1998).

A efetividade dessas intervenções (alcance de resultados fora do ambiente controlado de um ensaio clínico) também vem sendo avaliada. No Brasil, um estudo conduzido em uma unidade básica mostrou resultados positivos na composição da dieta de um grupo de adultos com sobrepeso, utilizando um programa de baixo custo, e tendo produzido benefícios significativos no perfil metabólico (SARTORELLI et al., 2005).

As mudanças nos hábitos de vida, com aumento do sedentarismo, pelo incremento de tecnologias no cotidiano, e modificações nos padrões alimentares, assim como, a própria evolução da estrutura etária da população são apontados como as principais causas do aumento do diabetes na população. A exceção do último, os demais fatores podem ser modificados, mais para isso são necessárias intervenções também de dimensões populacionais por meio de políticas específicas na busca pela incorporação de hábitos mais saudáveis. O setor saúde tem um papel importante, principalmente na detecção precoce de anomalias nos níveis glicêmicos, objetivando a prevenção do diabetes e suas complicações. Para isso, pode utilizar uma combinação de intervenções, que passam pela orientação da população em geral, prevenção específica em populações de maior risco,

tratamento dos usuários visando o controle da patologia e a redução ou retardo das complicações.

CAPITULO II – DIABETES MELITUS

2.1 Classificação e fisiopatologia da intolerância à glicose

A classificação atualmente recomendada, apresentada no Quadro 1, incorpora o conceito de estágios clínicos do DM, desde a normalidade, passando para a tolerância à glicose diminuída e/ou glicemia de jejum alterada, até o DM propriamente dito. A nova classificação (Quadro 1) baseia-se na etiologia do DM, eliminando os termos diabetes mellitus insulino dependente (IDDM) e não-insulino dependente (NIDDM) e esclarece que: o DM do tipo 1 resulta primariamente da destruição das células beta pancreáticas e tem tendência à cetoacidose. Inclui casos decorrentes de doença auto-imune e aqueles nos qual a causa da destruição das células beta não é conhecida. Corresponde a 5% a 10%do total de casos. A forma rapidamente progressiva é comumente observada em crianças e adolescentes, porém pode ocorrer também em adultos. A forma lentamente progressiva ocorre geralmente em adultos e é referida como diabete latente auto-imune do adulto; o DM do tipo 2 resulta, em geral, de graus variáveis de resistência à insulina e deficiência relativa de secreção de insulina. A maioria dos pacientes tem excesso de peso, e a cetoacidose ocorre apenas em situações especiais, como durante infecções graves. O diagnóstico, na maioria dos casos, é feito a partir dos 40 anos de idade, embora possa ocorrer mais cedo, mais raramente em adolescentes.

Abrange 85% a 90%do total de casos. É importante ressaltar que, nos últimos anos, a incidência de diabetes do Tipo 2 vem crescendo entre crianças e jovens nos Estados Unidos, em associação ao aumento da obesidade. A

categoria outros tipos de DM contém várias formas de DM decorrentes de defeitos genéticos associados com outras doenças ou com uso de fármacos diabetogênicos. O DM gestacional é a diminuição da tolerância à glicose, de magnitude variável, diagnosticada pela primeira vez na gestação, podendo ou não persistir após o parto. Abrange os casos de DM e de tolerância à glicose diminuída detectados na gravidez. Os estágios do DM ocorrem em todos os tipos, sendo que no tipo 1 o período de tempo entre os estágios é mais curto (CONSENSO 2003).

Quadro 1 – Estágios de tolerância à glicose

<p>Tipo 1: Destruição da célula beta, geralmente ocasionando deficiência absoluta de insulina, de natureza auto-imune ou idiopática.</p> <p>Tipo 2: Varia de uma predominância de resistência insulínica com relativa deficiência de insulina a um defeito predominantemente secretório, com ou sem resistência insulínica.</p> <p>Outros tipos específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Defeitos genéticos funcionais da célula beta – Defeitos genéticos na ação da insulina – Doenças do pâncreas exócrino – Endocrinopatias – Induzidos por fármacos e agentes químicos – Infecções – Formas incomuns de diabetes imunomediado – Outras síndromes genéticas geralmente associadas ao diabetes <p>Diabetes gestacional</p>
--

Fonte: CONSENSO, 2003

2.2 Diabetes tipo 1

É caracterizada por destruição das células beta, levando geralmente à deficiência absoluta de insulina, e pode responder por 5 a 10% de todos os casos diagnosticados de diabetes. Pessoas com diabetes Tipo 1 são dependentes de insulina exógena para prevenir cetoacidose e óbito. Embora isso possa ocorrer em qualquer idade, até a oitava e nona década de vida, a

maioria dos casos é diagnosticada em pessoas com menos de 30 anos de idade com um pico de incidência em torno da idade de 10 a 12 anos em meninas e 12 a 14 anos em meninos.

Segundo Mahan (2002), o diabetes Tipo 1 tem duas formas: diabetes melitus imunomediado e diabetes melitus idiopático. O diabetes melitus imunomediado resulta de destruição auto-imune mediada pelas células beta pancreáticas. O diabetes melitus idiopático Tipo 1 refere-se a formas de doença que não têm etiologia conhecida. Embora apenas uma minoria de pessoas diabetes tipo 1 se enquadre nesta categoria, dentre estas, a maioria é de origem africana ou asiática.

Ao diagnóstico, pessoas com diabetes tipo 1 são normalmente magras e experimentam sede excessiva, micção freqüente e significativa perda de peso. O defeito primário do diabetes tipo 1 é a destruição de células beta do pâncreas em geral levando à absoluta deficiência de insulina e resultando em hiperglicemia, poliúria, polidipsia, perda de peso, desidratação, distúrbios eletrolíticos e cetoacidose. A taxa de destruição de células beta é variável, ocorrendo rapidamente em alguns indivíduos (principalmente bebês e crianças) e lentamente em outros (principalmente adultos). A capacidade de secreção de insulina do pâncreas saudável excede muito àquela normalmente necessária, portanto, o início clínico do diabetes pode ser precedido por um extenso período assintomático de meses a anos, durante o qual as células beta estão submetendo-se à destruição gradual.

2.3 Diabetes Mellitus Gestacional

Na gravidez, a normalização dos níveis de glicose durante a gravidez é extremamente importante para mulheres com diabetes preexistentes ou que desenvolvem diabetes gestacional. O TN, tratamento nutricional é importante não apenas para preencher as necessidades aumentadas de nutrientes da mãe e do feto em desenvolvimento, mas também para ajudar na otimização dos níveis de glicose sanguínea.

O diabetes mellitus gestacional (DGM) é definido como qualquer grau de tolerância à glicose com início ou primeira identificação durante a gravidez. Ocorre cerca de 4% de todas as gravidezes, resultando em aproximadamente 135.000 casos anualmente, mas desaparece quando termina a gravidez. Mulheres sabidamente com diabetes mellitus, antes da gravidez, não são classificadas como tendo DMG. A DMG é geralmente diagnosticada durante o segundo ou terceiro trimestre da gravidez (MAHAN, 2002).

Quando ocorrer diabetes preexistente e gravidez, como resultado de alterações hormonais durante o primeiro trimestre, os níveis de glicose são geralmente irregulares. Embora as necessidades calóricas sejam diferentes daquelas que precedem à gravidez, o plano de refeições, pode precisar de ajuste para acomodar as mudanças metabólicas. As mulheres devem ser educadas sobre o aumento no risco de hipoglicemia durante a gravidez e alertadas contra o supertratamento. Deve ser enfatizada a importância dos lanches entre as refeições.

Existe maior necessidade de insulina durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez. Esta é a razão para a triagem para DMG, Diabetes

Mallitus Gestacional, entre a 24^a e 28^a semana de gravidez. O pico de necessidades e níveis de insulina em 38 a 40 semanas pós-concepção são duas a três vezes os níveis da pré-gravidez. Os hormônios associados à gravidez, que são antagonistas à ação da insulina, induzem elevação dos níveis de glicose sangüínea. Para mulheres com diabetes preexistentes, esta necessidade maior de insulina deve ser preenchida aumentando a insulina exógena (MAHAN, 2002).

O rastreamento do DM na gravidez é realizado na primeira consulta, aplicando-se os mesmos procedimentos e critérios diagnósticos empregados fora da gravidez. O rastreamento do DM gestacional é realizado entre a 24 a e 28 a semanas da gravidez, podendo ser realizado em uma ou duas etapas:

- Em duas etapas – inicialmente é aplicado um teste de rastreamento incluindo glicemia de jejum ou glicemia de uma hora após ingestão de 50 gramas de glicose (jejum dispensado). Testes positivos: glicemia de jejum maior ou igual a 85mg/dl ou glicemia uma hora após 50g maior ou igual a 140mg/dl. Somente nos casos considerados positivos é aplicado o TTG com 75g de glicose;
- Em uma etapa – é aplicado diretamente o TTG com 75g. Os critérios diagnósticos para o DM gestacional baseados no TTG com 75g compreendem:
 - glicemia de jejum maior ou igual a 126mg/dl;

- o e/ou glicemia duas horas após 75g maior ou igual a 140mg/dl; no rastreamento com o teste de 50g de glicose, valores de glicose plasmática de uma hora muito elevados, como 185mg/dl ou maiores, podem ser considerados diagnósticos de DM gestacional (CONSENSO, 2003).

2.4 Diabetes Tipo 2

Segundo Mahan (2002): o diabetes tipo 2 é caracterizado por resistência à insulina e deficiência relativa (e não absoluta) de insulina. As pessoas com diabetes tipo 2 podem variar entre ser predominantemente resistente à insulina (com relativa deficiência de insulina) e predominantemente deficiente na secreção de insulina com resistência a esta. Os níveis de insulina endógena podem ser normais, deprimidos ou elevados, mas não inadequados para superar a resistência à insulina concomitante (diminuição de sensibilidade tecidual ou de responsividade à insulina); como resultado segue-se a hiperglicemia. As pessoas podem ou não experimentar os sintomas clássicos de diabetes não controlados (polidipsia, poliúria, polifagia e perda de peso) e não são propensas a desenvolver cetoacidose a não ser durante os períodos de graves estresses. Embora as pessoas com diabetes tipo 2 necessitem de insulina exógena para sobreviver, aproximadamente 40% eventualmente precisarão de insulina exógena para o controle adequado de glicose sangüínea. A insulina também pode ser necessária para o controle durante os períodos de hiperglicemia induzida por estresse.

A etiologia do diabetes tipo 2 permanece desconhecida, mas tanto os fatores genéticos como os ambientais são importantes. Embora não associada com tipos teciduais HLA, estudos idênticos conjugados indicam que há uma concordância de 58 a 75% para diabetes. Ao contrário do diabetes tipo 1, os anticorpos às células da ilhota raramente estão presentes.

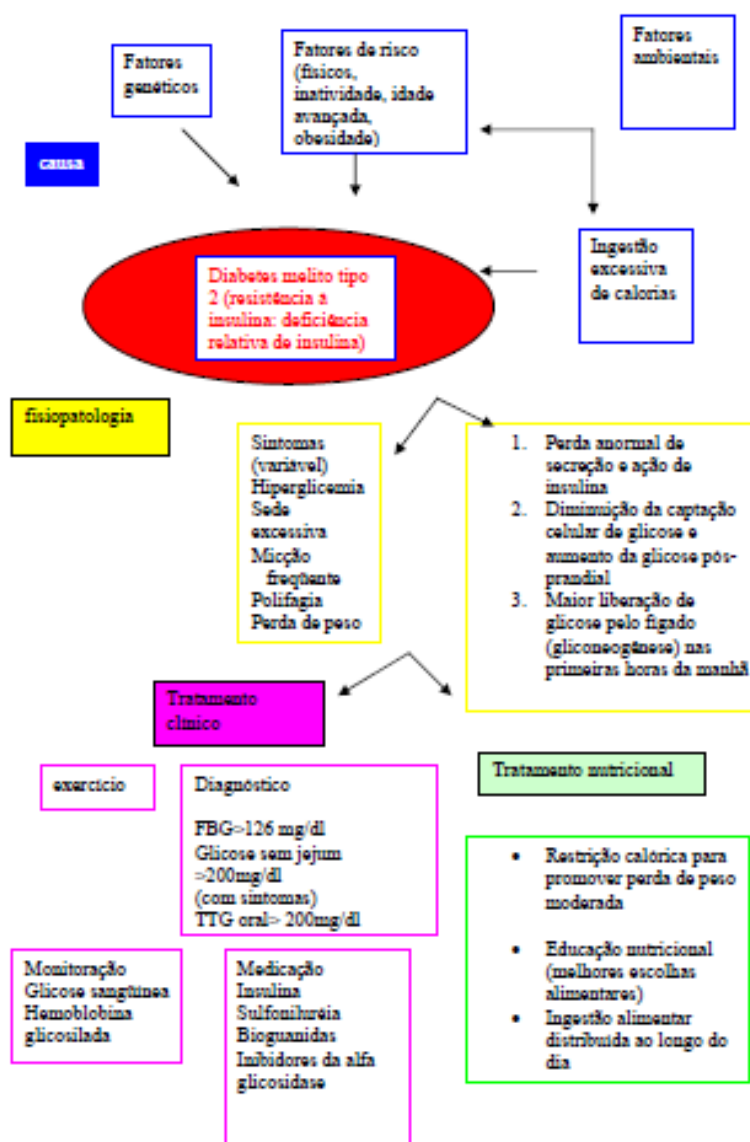
Três defeitos possíveis influenciam o desenvolvimento do diabetes tipo 2. O primeiro é padrão anormal de secreção de insulina que tanto pode ser excessivo como inadequado. A insulina é liberada pelo pâncreas em duas fases, e as pessoas com diabetes tipo 2 perdem a liberação inicial muito aguda de insulina. Segundo, ao nível celular, a capacitação de glicose pode diminuir, conforme refletido pelo aumento nos níveis de glicose sangüínea pós-prandial. Esta resistência à insulina pode resultar de um defeito no receptor ou pós-receptor celular. Finalmente, a liberação de glicose pelo fígado, nas primeiras horas da manhã, pode aumentar, conforme se refere na elevação dos níveis de glicose sangüínea no jejum (pré-prandial).

A hiperglicemia desempenha um papel central em seu respectivo início e continuidade. A síndrome que se desenvolve – intoxicação por glicose – compõe os problemas iniciais de secreção defeituosa de insulina e resistência à insulina, levando à contínua hiperglicemia, portanto a importância de atingir a normoglicemia em pessoas com diabetes tipo 2.

A ingestão excessiva de calorias é provavelmente um fator importante. Idade avançada, inatividade física e obesidade, particularmente a obesidade intra-abdominal, são provavelmente os riscos mais poderosos e até pequenas perdas de peso estão associadas à alteração dos níveis de glicose para o

normal, em muitas pessoas com este tipo de diabetes. É muito freqüente eu esta forma de diabetes permaneça não diagnosticada por muitos anos, uma vez que a hiperglicemia desenvolve-se gradualmente, quase sempre não é grave o bastante nos estágios iniciais, para que o paciente note qualquer dos sintomas clássicos dos diabetes. Não obstante, esses pacientes estão em maior risco de desenvolver complicações macro e microvasculares. (figura 1)

Figura 1 - Diabetes melitus tipo 2: algoritmo de fisiopatologia



Fonte: Mahan, 2002

2.5 Critérios de diagnóstico e de triagem dos pacientes de diabetes mellitus

2.5.1 Glicose e Diagnóstico

A evolução para o diabetes mellitus ocorre ao longo de um período de tempo variável, passando por estágios intermediários que recebem as denominações de glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída. Os primeiros representariam evidências precoces de disfunção de célula beta; os segundos, na presença de glicemia de jejum normal, representariam quadro de resistência insulínica. Na presença de ambos os estágios, haveria um quadro misto, com maior risco para progressão para diabetes e doença cardiovascular. Os critérios diagnósticos desses estágios estão na Tabela 5. Qualquer dos estágios, pré-clínicos ou clínicos, pode caminhar em ambas as direções, progredindo para o estado diabético ou revertendo para a normalidade da tolerância à glicose. Os procedimentos diagnósticos empregados são a medidas da glicose no soro ou plasma após jejum de oito a 12 horas e o teste padronizado de tolerância à glicose (TTG) após administração de 75 gramas de glicose anidra (ou dose equivalente, como, por exemplo, 82,5g de dextrosol) por via oral, com medidas de glicose no soro ou no plasma nos tempos 0 e 120 minutos após a ingestão.

A determinação da glicose é feita preferencialmente no plasma, sendo o sangue coletado em tubo com fluoreto de sódio. Isto não sendo possível, a glicose deverá ser determinada logo após a coleta ou o tubo deverá ser mantido a 4 °C por, no máximo, duas horas.

A hemoglobina glicada e o uso de tiras reagentes de glicemia não são adequados para o diagnóstico do DM. Pela sua praticidade, a medida da glicose plasmática em jejum é o procedimento básico empregado para fazer o diagnóstico de DM. No entanto, estudos recentes têm demonstrado a importância de se realizar ainda o teste de tolerância à glicose. Valores de glicose plasmática 2h após 75g de glicose oral acima dos limites normais de 140mg/dl e particularmente acima de 200mg/dl constituem um fator de risco importante para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares mesmo em indivíduos com glicose plasmática em jejum dentro dos limites normais (<110mg/dl). Esta situação é relativamente freqüente em indivíduos com mais de 60 anos. A realização do teste de sobrecarga de 75 gramas está indicada quando:

- Glicose plasmática de jejum maior ou igual a 110mg/dl e menor 126mg/dl;
- Glicose plasmática menor 110mg/dl e na presença de dois ou mais fatores de risco para DM nos indivíduos com idade maior ou igual há 45 anos (CONSENSO 2003).

Tabela 1 – Valores de Glicose Plasmática (em mg/dl) para diagnóstico de diabetes melitus e seus estágios pré-clínicos

categoria	jejum	2 h após 75 g de glicose	Casual **
Glicemia normal	Menor 110	Menor 140	
Tolerância à glicose diminuída	Maior 110 a menor 126	Maior ou igual a 140 menor 200	
Diabetes melito	Maior ou igual a 126	Maior ou igual a 200	Maior ou igual a 200 (com sintomas clássicos)

Fonte: CONSENSO, 2003

2.5.2 Diagnóstico Precoce e Rastreamento

Não é recomendado rastreamento em massa, ou seja, população em geral, rastreamento seletivo é recomendado para:

- Indivíduos com 45 anos de idade ou mais, a cada três a cinco anos, utilizando a glicose plasmática de jejum;
- Sugere-se rastreamento mais freqüente (um a três anos) ou mais precoce (antes dos 45 anos), ou então realizar o rastreamento com TTG com 75g de glicose quando:
 - a) houver evidência de dois ou mais componentes da síndrome plurimetabólica (excesso de peso, HDL-c baixo, triglicérides elevados, HA e doença cardiovascular);
 - b) além da idade maior ou igual há 45 anos, há presença adicional de dois ou mais fatores de risco (Quadro 2);
 - c) DM gestacional prévio;
- sugere-se rastreamento anual ou mais freqüente nas seguintes condições:
 - a) glicemia de jejum alterada ou tolerância à glicose diminuída (anual na suspeita de DM do tipo 2 e mais freqüentemente na suspeita de DM do tipo 1);
 - b) presença de complicações compatíveis com DM;
 - c) hipertensão arterial;

d) doença coronariana (CONSENSO 2003).

2.5.3 Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2

O tratamento do DM inclui as seguintes estratégias: educação; modificações do estilo de vida, que incluem suspensão do fumo, aumento da atividade física e reorganização dos hábitos alimentares; e, se necessário, uso de medicamentos. O tratamento concomitante de outros fatores de risco cardiovascular é essencial para a redução da mortalidade cardiovascular.

O paciente deve ser continuamente estimulado a adotar hábitos de vida saudáveis (manutenção de peso adequado, prática regular de exercício, suspensão do fumo e baixo consumo de bebidas alcoólicas). Mudança no estilo de vida é difícil de ser obtida, mas pode ocorrer se houver uma estimulação constante ao longo do acompanhamento, e não apenas na primeira consulta. Isto é particularmente importante, porque o UKPDS demonstrou que após o aparecimento do DM há uma piora progressiva e inexorável do controle glicêmico, independente do emprego de agentes antidiabéticos. É possível que esta piora possa ser atenuada ou evitada com modificações no estilo de vida (perda de peso e incremento na atividade física) e/ou com o uso de medicamentos anti-hiperglicemiantes conforme os resultados dos estudos STOP NIDDM (acarbose) e THE DIABETES PREVENTION PROGRAM (metformina) (CONSENSO 2003).

A diabete é uma doença crônica que requer alterações vitalícias. O tratamento do diabético inclui terapia nutricional (TN), medicações, exercícios, monitoração da glicose, sanguínea educação de autotratamento. Um

importante objetivo do tratamento é proporcionar ao indivíduo as ferramentas necessárias para consecução do melhor controle glicêmico possível, retardar ou interromper as complicações micro e macrovasculares dos diabetes, ao mesmo tempo em que se minimiza a hipoglicemia e ganho excessivo de peso (MAHAN, 2002).

2.5.3.1 Educação alimentar

A educação alimentar é um dos pontos fundamentais no tratamento do DM. Não é possível um bom controle metabólico sem uma alimentação adequada. Nos últimos anos houve consideráveis modificações nas recomendações nutricionais para indivíduos com DM.

Planos alimentares baseados na avaliação nutricional do indivíduo e no estabelecimento de objetivos terapêuticos específicos, levando em consideração aspectos: nutricionais, médicos e psicossociais, substituíram as dietas com distribuição calórica padronizada dos macronutrientes. O objetivo geral da orientação nutricional é auxiliar o indivíduo a fazer mudanças em seus hábitos alimentares, favorecendo o melhor controle metabólico. Os objetivos específicos da terapia nutricional são: contribuir para a normalização da glicemia, diminuir os fatores de risco cardiovascular, fornecer calorias suficientes para a obtenção e/ou manutenção do peso corpóreo saudável, prevenir complicações agudas e crônicas do DM e promover a saúde através da nutrição adequada.

O plano alimentar deverá:

- Visar ao controle metabólico (glicose e lípides plasmáticos) e pressórico e à prevenção de complicações;
- Ser nutricionalmente adequado. Recomenda-se ao indivíduo com DM a mesma alimentação saudável e equilibrada que todo indivíduo deveria seguir. Dietas restritivas, além de nutricionalmente inadequadas, são de difícil adesão; (CONSENSO 2003).
- Ser individualizado (atender às necessidades de acordo com idade, sexo, estado fisiológico, estado metabólico, atividade física, doenças intercorrentes, hábitos socioculturais, situação econômica, disponibilidade de alimentos etc.);
- Fornecer valor calórico total (VCT) compatível com a obtenção e/ou manutenção do peso corpóreo desejável. Para obesos, a dieta deverá ser hipocalórica, com uma redução de 500kcal a 1.000kcal do gasto calórico diário previsto, com o objetivo de promover perdas ponderais de 0,5kg a 1 kg por semana. Devem ser evitadas dietas com menos de 1.200kcal/dia (mulheres) e 1.800kcal (homens), a não ser em situações especiais e por tempo limitado, quando até dietas com muito baixo valor calórico (menos de 800kcal/dia) podem ser utilizadas (CONSENSO 2003).

As pessoas com diabetes, suas famílias e equipes de cuidados de saúde devem estabelecer juntos os objetivos de tratamento. Sendo necessário comunicação e educação apropriadas do paciente sobre o autotratamento. Os objetivos deste tratamento devem ser individualizados, atingindo metas programadas.

Segundo Mahan (2002), o controle glicêmico é avaliado pelos resultados de testes de hemoglobina glicosilada, em longo prazo, quando a hemoglobina e outras proteínas são expostas à glicose, a glicose se torna ligada à proteína de maneira lenta, não enzimática e dependente de concentração. As mensurações de proteínas glicosiladas – primariamente hemoglobina e proteínas séricas - refletem melhor a concentração média de glicose plasmática durante as semanas e meses precedentes, complementando assim o teste no dia-a-dia.

O ensaio de hemoglobina glicosilada pode ser feito por vários métodos que medem os diferentes componentes do grupo glicosilado. Em pessoas não diabéticas, os valores de hemoglobina glicosilada (HbG) eram de 5 a 8 %, enquanto os valores de HbA 1c eram de 4 a 6%. Estes valores correspondem a níveis médios de glicose sanguíneas de aproximadamente 90 mg/dl (ou aproximadamente 5mmol/L). Dependendo do método utilizado, os resultados reais dos testes, incluindo as variações normais, serão diversificados, e os resultados dos diferentes laboratórios não podem ser diretamente comparados.

2.5.3.2 Medicamentos Orais para redução de Glicose

O uso de novas medicações orais para redução de glicose isoladamente ou em combinação, proporciona numerosas opções para atingir a glicemia normal em pessoas com diabetes tipo 2. As pessoas com hiperglicemia leve a moderada, não adequadamente controlada por Tratamento Nutricional (dieta) apenas, podem ser tratadas com metformina, inibidores de alfa-glicosidase ou tiazolidinedionas (MAHAN, 2002).

Os medicamentos antidiabéticos devem ser empregados quando não se tiver atingido os níveis glicêmicos desejáveis após o uso das medidas

dietéticas e do exercício. A natureza progressiva do DM, caracterizada pela piora gradual da glicemia de jejum ao longo do tempo, faz com que haja necessidade de aumentar a dose dos medicamentos e acrescentar outros no curso da doença. A combinação de agentes com diferentes mecanismos de ação é comprovadamente útil (CONSENSO 2003).

Segundo Mahan (2002), com as modestas deficiências de insulina, agentes sulfoniluréias, isoladamente ou em combinação com outras, medicações orais, podem ser administradas para restaurar o controle glicêmico. Como a eficácia da insulina endógena deteriora-se, a insulina, pode ser usada com medicações orais: eventualmente podem ser utilizadas injeções múltiplas de insulina apenas.

Embora estejam sendo comercializadas, novas medicações para diabetes recentemente, estão sendo desenvolvidas medicações adicionais relacionadas o diabetes e antecipadas em decorrência de pesquisa e teste clínico para aprovação da FDA.

As sulfoniluréias atuam pela estimulação das células beta no pâncreas liberando mais insulina. Elas estiveram no mercado por um período de tempo mais longo, sendo geralmente de uso mais econômico. Durante extensos períodos, entretanto estas drogas podem exaurir a atividade da célula beta. As desvantagens de seu uso incluem ganho de peso, e podem causar hipoglicemia. As drogas sulfoniluréias de primeira e segunda geração diferem umas das outras pela potência, farmacocinética e metabolismo. As novas drogas sulfoniluréias podem ser tomadas isoladamente ou com outras para

diabetes. Sua frequência de dosagem reduzida pode promover a adesão ao esquema de drogas (MAHAN, 2002).

Estimulam a secreção de insulina ligando se a um receptor específico na célula beta que determina fechamento dos canais de potássio dependentes de ATP, resultando em despolarização da célula. Diminuem a glicose plasmática na ordem de 60mg/dl a 70mg/dl e da glico-hemoglobina de 1,5 a 2 pontos percentuais em pacientes com níveis de glicose plasmática acima de 200mg/dl. Em cerca de 25 % destes casos, especialmente aqueles com DM de início recente e valores de glicose entre 220 e 240mg/dl, as sulfoniluréias poderão reduzir os níveis de glicose plasmática aos desejáveis.

Mesmo atingindo o bom controle, anualmente cerca de 5% a 7% destes pacientes passarão a apresentar um controle glicêmico insatisfatório. Cerca de 60 % a 75% dos pacientes apresentarão uma boa resposta às sulfoniluréias, mas não atingirão os níveis glicêmicos desejáveis, necessitando logo da adição de outro agente antidiabético. Embora a falta de aderência ao esquema terapêutico e o ganho contínuo de peso possam ter um papel na falha secundária às sulfoniluréias, esta pode simplesmente ser decorrente da progressão da doença. Esta categoria compreende diversos compostos: clorpropamida, glibenclamida, glipizida, gliclazida e glimepirida. O efeito clínico das sulfoniluréias é semelhante. O UKPDS mostrou que a clorpropamida está associada a níveis pressóricos mais elevados e não determinou diminuição da incidência de retinopatia. Além disso, não demonstrou haver redução significativa de mortalidade cardiovascular do tratamento intensivo com sulfoniluréias (glibenclamida e clorpropamida) e insulina quando em

comparação com o tratamento convencional. Por outro lado, houve uma redução significativa da mortalidade cardiovascular nos pacientes obesos intensivamente tratados com metformina. Este assunto tem chamado a atenção de especialistas que sugerem que as sulfoniluréias utilizadas no UKPDS possam apresentar algum efeito adverso cardiovascular, que diminuiria a vantagem da redução da glicose plasmática. Existem evidências de que as sulfoniluréias mais modernas apresentariam potenciais vantagens decorrentes de um efeito antioxidante – gliclazida – e menor interação cardiovascular – glimepirida –, que poderiam resultar em efeito cardiovascular benéfico. No entanto não há estudos clínicos randomizados que demonstrem redução de mortalidade cardiovascular (CONSENSO, 2003).

Segundo Mahan (2002), Metglitinida é uma nova classe de agentes hipoglicêmicos não sulfoniluréias para o diabetes tipo 2, Repaglinida (Prandin) é início rápido e curta ação e, portanto, é tomada antes de cada refeição. A administração deste agente de curta ação, logo antes das refeições, propicia imediata atividade hipoglicêmica e diminui o risco de hipoglicemia entre as refeições e à noite. Age melhorando a secreção de insulina em resposta aos níveis de glicose pela ligação a um sítio diferente daquele das sulfoniluréias.

Outra classe de drogas – Biguanidas – oferece ainda aos médicos, um outro tratamento alternativo. No fígado, as biguanidas suprimem a produção de glicose e reduzem a resistência à insulina, mas não estimulam sua secreção. Glicófago (metformina) foi aprovado para uso nos EUA, em 1994, mas foi usado em outros países por muitos anos. Não está associado a reações hipoglicêmicas, podendo causar pequenas perdas de peso quando a terapia

começa, e melhora os níveis lipídicos. Um raro efeito colateral é a grave acidose láctica, que pode ser fatal. A acidose geralmente ocorre em pacientes que usam álcool, têm disfunção renal, ou deficiências hepáticas. As biguanidas podem ser usadas isoladamente ou em combinação com outras medicações para diabetes.

A Metformina é um composto do grupo das biguanidas que aumenta a sensibilidade da insulina nos tecidos periféricos, principalmente no fígado. A redução da glicemia provocada pela metformina se deve especialmente à diminuição da produção hepática de glicose. Magnitude de queda da glicose plasmática em jejum e da glico-hemoglobina é semelhante à das sulfoniluréias. A metformina, quando associada à sulfoniluréias, determina um efeito hipoglicemiante aditivo. Não está associada a aumento de peso, podendo, inclusive, determinar uma diminuição de dois a três quilos durante os primeiros seis meses de tratamento. Reduz os níveis de triglicérides de 10% a 15% e do inibidor-1 do ativador do plasminogênio. No UKPDS, a metformina foi a única medicação que determinou uma diminuição significativa da incidência de complicações cardiovasculares em pacientes obesos, inclusive infarto do miocárdio e morte. Por outro lado, no estudo DPP, a metformina mostrou ser capaz de evitar a progressão para DM do tipo 2 em 31% dos pacientes com intolerância à glicose participantes do estudo. Os efeitos adversos mais frequentes são; desconforto abdominal e diarreia, que são usualmente leves e transitórios. Menos de 5% dos pacientes não toleram a metformina. Acidose láctica é rara (cerca de três casos por 100 mil pacientes/ano), particularmente se respeitadas suas contra-indicações. A metformina é contra-indicada a

pacientes com insuficiência renal (creatinina >1,5mg/dl em homens e >1,4mg/dl em mulheres), insuficiência cardíaca congestiva, doença hepática crônica (transaminases > três vezes o limite superior da normalidade) e uso abusivo de álcool. O medicamento deve ser interrompido durante procedimentos cirúrgicos, radiográficos com uso de contraste e intercorrências médicas graves (CONSENSO, 2003).

As tiazolidinedionas constituem outra nova classe de drogas antidiabéticas. A Rezulina (Troglitazona) age pela redução da resistência à insulina em caso de insulinas injetadas ou endógenas e aumenta a ação insulínica no músculo, tecido adiposo e células hepáticas. Está aprovado para uso como monoterapia, ou em combinação com sulfoniluréias ou insulina. Não deve ser administrada troglitazona a pacientes com doença hepática ou grave insuficiência cardíaca. Avandia (rosiglitazona) e Actos (pioglitazona) são duas novas tiazolidinedionas descritas como menor probabilidade de provocar toxicidade hepática. A capacidade de reduzir a resistência à insulina pode tornar essas drogas úteis na prevenção do diabetes mellitus tipo 2.

A Repaglinida é um derivado do ácido benzóico que estimula a secreção de insulina na presença de glicose. Liga-se a receptores na célula beta, diferente dos receptores das sulfoniluréias. Sua ação é mais rápida e mais curta quando em comparação a este grupo de agentes antidiabéticos; não se sabe se o seu efeito hipoglicemiante é aditivo ao da sulfoniluréia. A redução da glicose plasmática, particularmente da excursão pós-prandial, e da glicohemoglobina é semelhante à das sulfoniluréias de ação intermediária (glibenclamida e gliclazida). Tem efeito aditivo à metformina. A repaglinida é

absorvida e eliminada rapidamente por metabolismo hepático. Por esta razão, deve ser administrada antes das refeições e parece determinar menos reações hipoglicêmicas do que as sulfoniluréias (CONSENSO, 2003).

- Nateglinida é um derivado da D-fenilalanina, que atua através do aumento da sensibilidade da célula beta à glicose plasmática. Liga-se a receptores na célula beta, diferentes dos receptores das sulfoniluréias, produzindo despolarização da membrana, entrada de cálcio e exocitose de grânulos de insulina (efeito insulínico). Sua absorção gastrointestinal se faz rapidamente, devendo, portanto, ser administrada minutos antes das refeições. Sua ação é mais rápida e de duração mais curta que a das sulfoniluréias. Reduz a excursão pós-prandial da glicemia sem provocar hipoglicemias ou aumentar a exposição diária dos tecidos à insulina plasmática. A nateglinida sofre metabolização, mas o composto íntegro também é eliminado na urina. Pequenos ensaios clínicos duplo-cegos, placebo-controlados (fase II) têm revelado redução da glicemia e da glico-hemoglobina em pacientes diabéticos do tipo 2 com a nateglinida. Dados preliminares não apontam benefícios da sua associação com a glibenclamida, mas a associação com a metformina tem um efeito sinérgico. A literatura ainda carece de experiência consistente com este novo grupo de agentes antidiabéticos (CONSENSO, 2003).
- Glitazonas, esta classe de agentes engloba atualmente dois compostos: rosiglitazona e pioglitazona. Atuam aumentando a sensibilidade à ação

da insulina nos tecidos muscular, hepático e adiposo. Desta forma, favorecem o consumo de glicose pelos tecidos periféricos (muscular e adiposo) e diminuem a produção hepática de glicose. As tiazolidinedionas ligam-se a um receptor nuclear proliferador ativado dos peroxissomas, levando a um aumento da expressão dos transportadores de membrana de glicose (GLUT4). Ainda favorecem a transformação de pré-adipócitos em adipócitos pequenos, mais sensíveis à insulina, com apoptose dos grandes menos sensíveis, reduzindo os níveis de ácidos graxos livres e triglicérides, mas, contudo, promovendo ganho ponderal. Quando usadas isoladamente, diminuem a glicose plasmática de jejum em cerca de 50mg/dl e a glico hemoglobina de 0,8 a 1,5 ponto percentual. Aumentam os valores de HDL-c em 5% a 10% e de LDL-c em 10% a 15%. Um efeito adverso freqüente é um aumento de peso de dois a três quilos, especialmente se o medicamento for utilizado em associação a insulina ou a sulfoniluréias. Pode haver também leve edema em 5% dos casos. Até o momento não há casos comprovados de hepatotoxicidade fatal com o uso de rosiglitazona e pioglitazona, ao contrário do ocorrido com a troglitazona.

Por fim, no estudo Tripod, a troglitazona mostrou redução relativa de incidência de diabetes do tipo 2 em 56% das mulheres com diabetes gestacional. Estas pacientes continuaram desfrutando do benefício oito meses após a suspensão do medicamento, por retirada do mercado (CONSENSO, 2003).

Os inibidores da alfa glicosidase atuam no intestino delgado, inibindo enzimas que digerem carboidratos, retardando assim a absorção de carboidratos e reduzindo a glicemia pós-prandial. Por exemplo, Precose (Acarbose) e Glyset (miglitol) são inibidores competitivos das alfas-glicosidases da borda intestinal em escova necessários ao desdobramento de amidos, dextrinas, maltose e sacarose em monossacarídeos absorvíveis. Eles não causam hipoglicemia ou ganho de peso quando utilizados isoladamente, mas frequentemente são passíveis de causar flatulência, diarreia, cólica ou dor abdominal. Os sintomas podem ser avaliados iniciando-se a terapia em doses baixa e aumentando-a gradualmente até níveis terapêuticos.

Acarbose é um inibidor de alfa-glicosidases intestinais (maltase, isomaltase, sacarase, glicoamilase), retardando a absorção de carboidratos e, conseqüentemente, a entrada da glicose na circulação. Isto permite que a célula beta com menor capacidade de produzir insulina tenha mais tempo para secretar insulina e metabolizar a glicose absorvida. A acarbose não causa má absorção. Seu principal efeito ocorre sobre a glicemia pós-prandial (40mg/dl a 50mg/dl), sem provocar hiperinsulinemia e, portanto, sem causar hipoglicemia. O efeito de redução da glicemia de jejum é da ordem de 25mg/dl a 30mg/dl. Além disso, diminui de modo consistente a trigliceridemia pós-prandial em cerca de 20%. Este medicamento é particularmente útil em pacientes diabéticos que permanecem com hiperglicemia moderada (125mg/dl a 150mg/dl) apesar da dieta e do exercício, logo após o diagnóstico, como monoterapia, ou naqueles com glicemia de jejum próxima dos valores aceitáveis, porém com glico-hemoglobina aumentada, ou ainda durante o

tratamento com sulfoniluréias e/ou metformina. A acarbose não provoca aumento de peso, podendo diminuí-lo em doses elevadas. No tratamento conjunto com sulfoniluréia e/ou insulina, a acarbose atenua o ganho de peso que comumente ocorre. No estudo STOP, a acarbose demonstrou ser eficaz na redução da incidência de DCV em diabéticos do tipo 2, bem como prevenir o aparecimento clínico desta afecção em 25% dos pacientes de alto risco. Os efeitos adversos mais freqüentes são gastrintestinais-meteorismo, desconforto abdominal, flatulência e diarréia em cerca de 30% dos pacientes, que diminuem com o uso continuado, não existindo efeitos sistêmicos indesejáveis. Iniciar o tratamento com doses baixas de 25mg nas refeições ajuda a tornar tais efeitos menos intensos. Constitui-se em opção terapêutica segura para idosos, já que não são descritas interações medicamentosas com outros fármacos freqüentemente empregados por esta população. (CONSENSO, 2003). Algumas pessoas podem se beneficiar da terapia combinada com medicações orais e novas drogas antidiabéticas e insulina. Os candidatos à terapia combinada e com insulina são aqueles, cujos níveis de glicose sanguínea sejam precariamente controlados pelas medicações orais. Freqüentemente é administrada insulina de ação intermediária para controlar os níveis de glicose do jejum, e a medicação oral é usada para controlar os níveis de glicose durante o dia.

2.5.3.3 Insulina

A insulina é o principal hormônio que controla o metabolismo intermediário. Seu efeito agudo mais óbvio consiste em reduzir o nível de glicemia. A secreção diminuída (ou ausente) de insulina, freqüentemente

acoplada a uma redução da sensibilidade a sua ação "resistência à insulina", provoca diabetes mellitus, cuja prevalência está rapidamente atingindo proporções epidêmicas. As conseqüências do diabetes são calamitosas – particularmente as complicações vasculares, como infarto do miocárdio, a insuficiência renal e a cegueira (RANG, 2004).

Uso de insulina em alguns pacientes diabéticos do tipo 2 irão necessitar de terapia insulínica logo após o diagnóstico e muitos ao longo do tratamento. Quando houver indicação para insulino-terapia no diabetes gestacional e em situações de uso transitório de insulina (como nas intercorrências médicas), a humana deve ser sempre utilizada. Nas demais situações, sempre que possível, deve ser dada preferência à insulina humana. O emprego da insulina pode se associar ao aumento de peso e presença de reações hipoglicêmicas. As principais indicações do uso de insulina estão descritas a seguir:

- No diagnóstico, quando os níveis de glicose plasmática estiverem muito elevados, especialmente se acompanhados de perda de peso, cetonúria e cetonemia. Alguns destes pacientes provavelmente não são do tipo 2, mas do tipo 1 de início tardio e, portanto, são dependentes de insulina. Pacientes obesos, com glicemia elevada na fase inicial do tratamento, podem não requerer insulina;
- Durante a gravidez quando não houver normalização dos níveis glicêmicos com dieta;
- Quando os medicamentos orais não conseguirem manter os níveis glicêmicos dentro dos limites desejáveis;

- Durante o tratamento com outros medicamentos quando surgirem intercorrências tais como cirurgias, infecções e acidente vascular cerebral, nas quais os níveis glicêmicos elevados podem piorar o prognóstico.

Em pacientes com infarto agudo do miocárdio e com níveis de glicose plasmática superiores a 200mg/dl devem-se utilizar insulina por via endovenosa contínua e solução de glicose a 5% com cloreto de potássio. O emprego destas medidas pode reduzir a mortalidade cardiovascular em 30% (CONSENSO, 2003).

As ilhotas de Langherans contêm quatro tipos principais de células: as células B (ou Beta), que secretam insulina, as células A, que secretam glucagon, as células D, que secretam somatostatina, e as células PP, que secretam um polipeptídeo pancreático (cuja função permanece desconhecida). O cerne de cada ilhota é constituído principalmente por células B predominantes, circundadas por um manto de células A intercaladas com célula D ou células PP. Fatores que regulam a secreção de insulina. Além da insulina, as células B secretam um peptídeo conhecido como polipeptídeo amilóide das ilhotas ou amilina, que retarda o esvaziamento gástrico e opõe-se à ação da insulina ao estimular a degradação do glicogênio no músculo estriado. O glucagon também se opõe à insulina, aumentando o nível de glicemia e estimulando a degradação de proteína no músculo. A somatostatina inibe a secreção de insulina e de glucagon. Distribui-se amplamente fora do pâncreas e também é liberada pelo hipotálamo, inibindo a liberação do hormônio de crescimento.

A glicemia constitui o fator mais importante. Os fármacos utilizados para estimular a secreção de insulina são mostrados em quadros amarelos. O glucagon potencializa a liberação de insulina, porém opõe-se a algumas de suas ações periféricas e aumentando o nível de glicemia (RANG, 2004).

Insulina foi à primeira proteína cuja seqüência de aminoácidos foi determinada (pelo grupo Sanger em Cambridge, em 1955). Consiste em duas cadeias peptídicas (A e B, com 21 a 30 resíduos de aminoácidos, respectivamente).

O exemplo de outros hormônios das ilhotas, a insulina é sintetizada como precursor (pré-pró-insulina) no reticulo endoplasmático rugoso. A pré-pró-insulina é transportada até o complexo de Golgi, onde sofre ciclagem proteolítica, inicialmente a pró-insulina e, em seguida a insulina e um fragmento de função incerta, denominada peptídeo C são armazenados nos grânulos da célula B e normalmente são co-secretados por exocitose em quantidades menores e variáveis de pró-insulina. O principal fator que controla a síntese e a secreção de insulina é o nível de glicemia. As células B respondem tanto à concentração absoluta de glicose quanto à taxa de mudança do nível de glicemia. A insulina é liberada em condições basais uniformes e também em resposta a uma alteração da glicemia. A resposta à elevação da glicemia caracteriza-se por duas fases - fase rápida inicial que reflete a liberação do hormônio armazenado, e a fase tardia mais lenta, que reflete a liberação contínua do hormônio armazenado e a nova síntese. A resposta apresenta-se anormal no diabete mellitus, conforme será discutido mais a frente.

Os canais de potássio sensíveis ao ATP (K^+ ATP) determinam o potencial de membrana em repouso nas células B. A glicose penetra nas células B através de um transportador de membrana, denominado GLUT-2, e seu metabolismo subsequente através da glicoquinase (a enzima que limita a velocidade e que atua como "sensor de glicose", ligando a secreção de insulina à glicose extracelular) e da glicólise aumentando a concentração intracelular de ATP. Isso bloqueia o K^+ ATP, causando despolarização das membranas e abrindo os canais de cálcio-voltagem-dependente, conseqüente influxo de Ca^{++} , esse sinal de Ca^{++} induz a secreção de insulina, porém, apenas na presença de mensageiros amplificadores, incluindo o diacilglicerol (DAG), o ácido araquidônico não-esterificado (que facilita a entrada adicional de Ca^{++}) e os produtos ácido araquidônico produzidos pela 12-lipoxigenase (principalmente o ácido 12 S-hidroxieicosatetraenóico (12S HETE)). As fosfolipases são comumente ativadas pelo Ca^{++} , porém o ácido araquidônico livre é liberado nas células B por uma fosfolipase A2 sensível ao ATP e insensível ao Ca^{++} ("ASCI", ATP-sensitive Ca^{++} - insensitive). Por conseguinte, tanto a entrada de Ca^{++} quanto a produção de ácido araquidônico nas células B são impulsionadas pelo ATP, ligando o estado de energia da célula à secreção de insulina (RANG, 2004).

Muitos hormônios gastrintestinais estimulam a secreção de insulina, incluindo (gastrina, secretina, colecistonina, polipeptídio inibitório gástrico (GIP), gastric inhibitory polypeptide), peptídio semelhante ao glucagon (GLP, glucagon-like-peptide) e o GLP1(a amida de um fragmento do GLP). Esses hormônios são liberados com a ingestão de alimentos. Isso explica por que a

glicose oral provoca maior liberação de insulina do que a mesma quantidade de glicose administrada por via intravenosa. Esses hormônios (em particular GIP e o GLP1) fornecem um sinal antecipador do trato gastrintestinal para as ilhotas. Outros estímulos para a liberação de insulina incluem aminoácidos (particularmente arginina e leucina), ácidos graxos, o sistema nervoso parassimpático e agentes que atuam sobre os receptores de sulfoniluréias.

A liberação de insulina é inibida pelo sistema nervoso simpático. A adrenalina aumenta a glicemia ao inibir a liberação de insulina (através dos receptores alfa 2 – adrenérgicos) e ao promover a glicogenólise através dos receptores B2-adrenergicos no músculo estriado e no fígado. Vários peptídeos, incluindo a somatostatina, a galanina (um ativador endógeno dos canais de potássio sensível ao ATP) e a amilina, também inibem a liberação de insulina.

Segundo Rang (2004), cerca de um quinto da insulina armazenada no pâncreas de um adulto humano é secretado diariamente. A insulina circulante é determinada por imunoensaio: todavia, esse método pode fornecer uma superestimativa, visto que muitos anticorpos antiinsulina exibem reação cruzada com a pró-insulina e seus produtos de degradação menos ativos. A concentração plasmática de insulina depois de um a noite de jejum é de 20-50 pmol/l. A concentração plasmática de insulina apresenta-se reduzida em pacientes com diabetes mellitus tipo1 insulina dependente, enquanto está acentuadamente aumentada em pacientes com insulinomas (tumores funcionantes de células B de ocorrência incomum), assim como o peptídeo C,

que é liberado concomitantemente. Além disso, apresenta-se elevada na obesidade e em outros estados normoglicêmicos com resistência à insulina.

A insulina é o principal hormônio que controla o metabolismo intermediário, exercendo ações sobre o fígado, o músculo e a gordura. (Tabela 7) Seu efeito global consiste em conservar os combustíveis energéticos ao facilitar a captação e o armazenamento glicose, dos aminoácidos e dos lipídios após uma refeição. A insulina reduz de forma aguda o nível de glicemia. Em consequência, a ocorrência de uma queda dos níveis plasmáticos de insulina aumenta a glicemia.

A insulina liga-se a um receptor específico presente na superfície das células alvo. O receptor é um grande complexo glicoprotéico transmembrana, que consiste em duas subunidades alfa e duas unidades Beta. As subunidades alfa são totalmente extracelular e cada uma delas exibe um sítio de ligação de insulina, enquanto as subunidades Betas consistem em proteínas transmembrana com atividade de tirosina quinase. Esta é suprida pelas subunidades alfa, todavia, a ligação da insulina provoca uma alteração estrutural, que leva à desrepressão (ativação) da atividade de tirosina quinase das subunidades Beta, que atuam uma a outra (autofosforilação) e sobre outras proteínas-alvo. Em concentrações de insulina que produzem efeitos máximos, menos de 10% dos receptores estão ocupados. Os receptores ocupados reúnem-se em grupos que subseqüente mente são internalizados em vesículas, resultando em *down regulation*. A insulina internalizada é degradada em lisossomas, enquanto os receptores são reciclados para a membrana plasmática (RANG, 2004).

CONCLUSÃO

O século XX se caracterizou por importantes mudanças no quadro sanitário mundial. Alguns dos processos geradores dessas mudanças foram iniciados no pós-guerra com implementação de políticas sociais e melhoria das condições de vida da população nos países, hoje, considerados desenvolvidos.

Na área da saúde, um incremento gradativo de tecnologias para prevenção, tratamento e cura de doenças também contribuiu no aumento da expectativa de vida da população. Observou-se uma queda das taxas de mortalidade geral, com grande contribuição dada pela eliminação ou erradicação de doenças infecciosas devido ao emprego de vacinas e melhorias nas condições de saneamento e moradia, tendo sido expressiva a queda do número de óbitos principalmente no grupo infantil.

O diabetes tipo 2 pode responder por 90 a 95% de todos os casos de diabetes tipo 2 diagnosticados. Os fatores de risco para este tipo de diabetes incluem idade avançada, obesidade, história familiar de diabetes, história anterior de diabetes gestacional, homeostasia deficiente da glicose, inatividade física e raça ou etnia. Embora aproximadamente 80% dessas pessoas seja obesas ou tenham uma história de obesidade no momento do diagnóstico, o diabetes tipo 2 pode ocorrer também em indivíduos não obesos, especialmente idosos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Treatment of hipertension in adults with diabetes, *Diabetes care*, Alexandria, v.26, suppl.1, p.S80-S82, 2003.

ASSUNÇÃO, M. C. F.; SANTOS I. S.; GIGANTE D. Atenção primária em diabetes no Sul do Brasil: estrutura, processo e resultado. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 35, p. 88-95, 2001.

BARATA, Rita B. O desafio das doenças reemergentes e a revalorização da epidemiologia descritiva. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 31, n. 5, p. 531-537, 1997.

BARRETO, Maurício L. et al. Mudanças nos padrões de Morbi-Mortalidade: uma revisão crítica das abordagens epidemiológicas. *PHYSIS – Revista de Saúde Coletiva*, São Paulo, v. 3, n. 1, p. 127-145, 1993.

BRASIL. Constituição Federal de 1988, Título VIII Da Ordem Social, Seção II Da Saúde. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Gestão Municipal de Saúde. Leis, normas e portarias atuais. Brasil, 2001.p. 13-14.

BRASIL. Ministério da Saúde. Norma Operacional Básica do Sistema Único de Saúde/ NOB-SUS 01/92. Brasília, Ministério da Saúde, 1992.

BRASIL. Ministério da Saúde. Norma Operacional Básica do Sistema Único de Saúde/ NOB-SUS 01/93. Descentralização das ações e serviços de saúde: a ousadia de fazer cumprir a lei. Brasília, Ministério da Saúde, 1993.

BRASIL. Ministério da Saúde. O projeto de expansão e consolidação do Saúde da Família. Informe da atenção básica, Brasília. n. 17, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde da Família: uma estratégia para reorganização do modelo assistencial. Brasília, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas Públicas. Plano de reorganização da atenção à hipertensão arterial e ao diabetes mellitus. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v.35 n.6, p.585-588, 2001.

CARMO, E. H.; BARRETO, M. L.; SILVA JR, J. B. Mudanças nos padrões de morbimortalidade da população brasileira: os desafios para um novo século. *Epidemiologia e serviços de saúde*, Brasília, v. 12, n. 2, p. 63 – 75, 2003.

CARVALHO, J. A. M.; GARCIA, R. A. O envelhecimento da população brasileira: um enfoque demográfico. *Caderno de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 19, n. 3, p. 724 – 733, 2003.

CHAIMOWICZ, F. A saúde dos idosos brasileiros às vésperas do século XXI: problemas, projeções e alternativas. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v.31, n.2, p. 184-200, 1997.

CONSENSO, Diagnóstico e classificação do diabetes mellitus e tratamento do diabetes tipo 2. Rio de Janeiro, Diagraphic Editora, 2003.

DAVIS T.M.; MILLNS, H.; STRATTON, I. M.; HOLMAN R. R.; TURNER, R. C. Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 29. *Archives of Internal Medicine*. Chicago, v.159:1097-1103, 1999.

DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP. The diabetes prevention program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care*, Alexandria, v. 25, p. 2165-2171, 2002.

DONAHUE, R. P.; ORCHARD T. J. Diabetes mellitus and macrovascular complications: an epidemiological perspective. *Diabetes Care*, Alexandria, v.15, p.1141-1155, 1992.

FRANCO, L. J et al. Diabetes como causa básica ou associada de morte no Estado de São Paulo, Brasil, 1992. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 32 n. 3, p. 59-72, 1998.

FREESE DE CARVALHO, E. M.; FONTBONNE, A. Transição epidemiológica comparada: modernidade, precariedade e vulnerabilidade. In: FREESE, E. M. de C. (Organizador). *Epidemiologia, políticas e determinantes das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil*. Recife: Ed. Universitária da UFPE, 2006. p.17-45.

FRENK, J. La transición epidemiológica em América Latina. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, Washington, v.111, n.6, p.485-496, 1991.

FONTBONNE, A. A síndrome de resistência à insulina e complicações vasculares do diabetes mellitus não insulino dependente. *Diabetes e Metabolism (ED. Porto)*, São Paulo, v.1, p.11-19, 1997.

FONTBONNE, A.; FREESE DE CARVALHO, E. M. Epidemiologia do diabetes tipo 2 e a resistência à insulina. In: FREESE, E. M. de C. (Organizador). *Epidemiologia, políticas e determinantes das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil*. Recife: Ed. Universitária da UFPE, 2006. p.159-175.

GROSS J. L. et al. Diabetes mellitus: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. *Arquivo brasileiro de metabologia e endocrinologia*, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 16-26, 2002.

GROSS, L. S.; LI, L.; FORD, E. S.; LIU, S. Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an

ecologic assessment. *American Journal Clinical Nutrition*, Califórnia, v.79, p.774-779, 2004.

LESSA, Ines. Epidemiologia do tratamento e da adesão ao tratamento da hipertensão arterial e do diabetes mellitus. In: LESSA, Ines. *O adulto brasileiro e as doenças da modernidade: epidemiologia das doenças crônicas não transmissíveis*. São Paulo: HUCITEC; Rio de Janeiro: ABRASCO, 1998. p. 223-240.

MAHAN, L.M.; ESCOTT-STUMP, S.; *Terapia clínica nutricional no diabetes mellitus e hipoglicemia de origem não diabética*. In: *Alimentos, nutrição & Dietoterapia*. São Paulo: Roca, 2002, p. 718 – 755.

MARICATO, E. Urbanismo na periferia do mundo globalizado-Metrópolis brasileiras. *Revista São Paulo Perspectiva*, São Paulo, v. 14, n. 1, p. 21-33, 2000.

MARQUES, Marília B. *Doenças Infeciosas Emergentes no Reino da Complexidade: implicações para as políticas científicas e tecnológicas*. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.11, n.3 p. 361-371, 1995.

MALERBI, D. A.; FRANCO, L. J. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 years. *The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence*. *Diabetes Care*, Alexandria, v. 15, n. 11, p. 1509-1516, 1992.

MONTEIRO, Mário F. G. *Transição demográfica e seus efeitos sobre a saúde da população*. In: BARATA, Rita B.; BARRETO, Maurício L.; ALMEIDA FILHO, Naomar; VERAS, Renato P. (Organizadores). *Equidade e Saúde (Contribuições da Epidemiologia)*. Editora FIOCRUZ, 1997. p. 189-204.

ORCHARD, T.; *Diabetes: a time for excitement – and concern*. *BMJ*. v. 317, 1998. p. 691 – 692.

PALLONI, Alberto; PELÁEZ, Martha. *O processo de envelhecimento na América Latina e no Caribe*. In: LEBRÃO, Maria L.; DUARTE, Yeda, A. O. *Saúde, Bem-estar e envelhecimento: o projeto SABE no município de São Paulo*. Brasília. Organização Pan-Americana de Saúde, 2003. p.13-32.

POPKIN, B. M. *The nutrition transition and its health implications in lower income countries*. *Public Health Nutrition*, Londres, v.1, p.5 – 21, 1998.

POSSAS, Cristina. *A Social ecosystem health: confronting the complexity and emergence of infectious diseases*. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.17, n.1, p. 31-41, 2001.

PRATA, Pedro R. *A transição epidemiológica no Brasil*. *Caderno de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 8, n. 2, p.168-175, 1992.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; MOORE, P.K.; O pâncreas endócrino e o controle da glicemia. In: Farmacologia. Rio de Janeiro:Elsevier, 2004. p.434-449.

SARTORELLI, D. S.; FRANCO, L. J. Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional. Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v.19 supl. 1, p. 120-134, 2003.

SARTORELLI, D. S et al. Beneficial effects of short-term nutrition counselling at the primary health-care level among Brazilian adults. Public Helth Nutrition, Londres, v.8, p.820-825, 2005.

SCHAAN, B.; HARZHEIM, E.; GUS, I. Perfil de risco cardíaco no diabetes mellitus e na glicemia de jejum alterada. Revista de Saúde Pública, São Paulo, v. 38 n. 4, p. 529-536, 2004.

SHETTY, P. S. Nutrision transision in India. Public Health Nutricion. Londres, v.5, n.1A, p. 175-182, 2002.

SILVA JUNIOR, J. B et al. Doenças e agravos não-transmissíveis: bases epidemiológicas. In: ROUQUAYROL, M. Z.; ALMEIDA FILHO, N. Epidemiologia e saúde. 6º edição. Rio de Janeiro: MEDSI, 2003. p. 289-312.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Consenso brasileiro sobre diabetes 2002: diagnóstico e classificação do diabetes mellitus e tratamento do diabetes mellitus do tipo 2. – Rio de Janeiro: Diagraphic, 2003. 72p.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. Revista da sociedade brasileira de hipertensão, São Paulo, v. 7, n. 4, p. 126 – 158, 2004.

TORQUATO, M. T. C. G.; MONTENEGRO JUNIOR, R. M.; VIANA, L. A. L. et al. Prevalência de diabetes mellitus e intolerância a glicose na população urbana de 30 a 69 anos em Ribeirão Preto (SP) - Brasil. São Paulo Medical Journal, São Paulo, v. 121, n. 6, p. 224-230, 2003.

TUOMILEHTO, J.; LIDSTROM, J.; ERIKSSON, J. G.; VALLE, T. T.; HAMALAINEN H.; HANNE-PARIKKA, P. Prevention of type 2 diabetes by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. New England Journal Medicine, Massachusetts, v.344, p.1343-1350, 2001.

VERAS, Renato P. Brazil is getting older: demographic changes and epidemiological challenges. Revista de Saúde Pública, São Paulo, v.25, n.6, p. 476-488, 1991.

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study Group). Efective of intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients wiht diabetes type 2. *Lancet*, Londres, v. 352, n. 9131, p. 837-853, 1998.

WHO (World Health Organization). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. 2006.

WHO (World Health Organization). Screening for tipe 2 diabetes, report of a World Health Organization and International Diabetes Federation meeting. 2003.

ZIMMET, P.; ALBERTI, K. G. M. M.; SHOW, J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, London, v.414, p.782-787, 2001.