

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



DIABETES MELLITUS
TERAPÊUTICA E ESTRATÉGIAS DE
PREVENÇÃO

SOLANGE ALEXANDRA LOPES ALVES

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2017

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



DIABETES MELLITUS
TERAPÊUTICA E ESTRATÉGIAS DE
PREVENÇÃO

SOLANGE ALEXANDRA LOPES ALVES

Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de
Farmácia

Orientador: Professora Doutora Noélia Maria da Silva Dias
Duarte

2017

Resumo

A diabetes é uma patologia caracterizada por valores de glicemia elevados que resultam da combinação de fatores genéticos, relacionados com o metabolismo da insulina, e de fatores ambientais amplamente estudados. Podemos enumerar o sedentarismo, os hábitos tabágicos e os hábitos dietético como fatores modificáveis que têm demonstrado um papel relevante no desenvolvimento da doença, sendo que a obesidade tem sido apontada como o principal fator de risco modificável.

Atualmente, a intervenção nutricional desempenha um papel essencial a nível da prevenção primária, secundária e terciária, pois poderá atrasar/impedir a progressão da diabetes e prevenir o aparecimento de complicações, ou então controlar complicações já existentes. Também a prática de exercício físico durante pelo menos 150 minutos por semana tem revelado ser um fator protetor no desenvolvimento da diabetes.

Assim, a primeira estratégia a implementar no controlo da hiperglicemia relaciona-se com o estilo de vida. Recomenda-se uma alimentação saudável, o controlo do peso corporal e a prática regular de atividade física.

No que diz respeito à terapêutica farmacológica, a metformina constitui o primeiro antidiabético oral a ser instituído em monoterapia e posteriormente, se não se verificar controlo metabólico são adicionados mais fármacos. Contudo, caso não se consiga obter o controlo metabólico com terapêutica oral ou caso a hiperglicemia seja muito demarcada deverá então ser instituída insulino-terapia.

O farmacêutico é um profissional essencial no acompanhamento do doente crónico, disponível no cuidado individualizado, nomeadamente ao nível do seguimento farmacoterapêutico e na educação do doente.

Palavras-chave: Diabetes; Prevenção; Terapêutica; Dieta; Antidiabético oral

Abstract

Diabetes is a disease characterized by high glycemic values, which results from genetic and environmental factors. While genetic factors are non-modifiable, environmental factors, such as physical inactivity, smoking and dietary habits are modifiable. The latter have shown an important role in the development of the disease, in particular obesity. It is thought that the increasing prevalence of diabetes is correlated with the growth of overweight people.

Nutritional intervention plays a key role at the primary, secondary and tertiary prevention levels. The right dietary habits may delay the progression of diabetes, prevent complications or control existing complications, respectively. Moreover, exercising for at least 150 minutes per week is a protective factor in the development of diabetes. Thus, the first strategy to be implemented in the control of hyperglycemia is changing lifestyle. It is recommended a healthy diet, control of body weight and physical activity.

Concerning pharmacological therapy, metformin is the first oral antidiabetic drug that should be chosen as monotherapy, except when it is contraindicated. However, if metformin do not achieve the metabolic target, it will be necessary to add some other drugs. Insulin therapy may be considered when metabolic control could not be achieved or hyperglycemia is very marked.

The pharmacist is an essential professional in the follow-up of the chronic disease, since this expert can provide individualized care, pharmacotherapeutic follow-up and patient education.

Keywords: Diabetes; Prevention; Treatment; Diet; Oral antidiabetic.

Agradecimentos

Esta monografia é a prova final do meu percurso académico. Ao longo destes 5 anos, foram muitas as pessoas que me ajudaram a concretizar este objetivo, ajudando-me nos momentos menos bons e felicitando-me nos momentos mais felizes e por isso, não posso deixar de lhes agradecer.

Em primeiro lugar, à professora Doutora Noélia Duarte, pela ajuda, empenho e disponibilidade na orientação desta monografia. Expresso também a minha gratidão pelas sugestões, correções e críticas que foram cruciais para a concretização deste documento.

Aos meus pais, Isidoro e Maria da Graça, e avó Irene, pelo apoio incondicional e pela compreensão de ausência nas férias, fins-de-semana e até mesmo refeições, nos momentos de trabalho mais intenso. Por sempre me valorizarem e sempre acreditarem em mim.

Aos meus irmãos, Catarina e Tiago, pelos diversos debates acerca das temáticas científicas mais controversas e por me ajudarem sempre a ultrapassar os períodos de maior *stress*.

Ao meu namorado, Rodrigo, pelo companheirismo, pela amizade e por todo o entusiasmo com que me ouvia. Por sempre acreditar em mim e pela confiança que me transmitiu nos momentos de insegurança.

Por fim, às minhas colegas e amigas de faculdade, Beatriz, Joana, Tatiana e Vanessa, pela entre-ajuda, companheirismo, amizade, partilha de documentos e discussão de ideias. A sua ajuda permitiu tornar este percurso mais fácil e agradável.

A todos a minha sincera gratidão!

Abreviaturas

AAD – Associação Americana da Diabetes

ADO – Antidiabético Oral

AINE – Anti-inflamatório não-esteróide

ALA - Ácido alfa-linoléico

CI – Contraindicado

CV - Cardiovascular

CYP – *Cytochrome P450*

DASH – *Dietary Approaches to Stop Hypertension*

DGS – Direcção Geral de Saúde

DHA – Ácido docosahexenoico

DMT2 – Diabetes melitus tipo 2

DPP-4 – *Dipeptidyl peptidase-4*

EPA - Ácido eicosapentenóico

GLP-1 – *Glucagon-like peptide 1*

GIP - *Glucose-dependent insulintropic peptide*

HbA1c – Hemoglobina Glicada

IG – Índice glicémico

IMC – Índice de massa corporal

IR – Insuficiência renal

OMS – Organização Mundial de Saúde

PA – Pequeno almoço

P.O. – *Per os*

PPAR γ - *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma*

SC – Sub-cutânea

SGLT - *Sodium-glucose cotransporter*

SPPAR γ M - *Selective PPAR γ modulator*

PTOG – Prova de tolerância oral à glicose

PUFA – Ácidos gordos poliinsaturados

TNF- α - *Tumour necrosis factor- α*

UNESCO – Organização das Nações Unidas Para a Educação, Ciência e Cultura

Índice:

Agradecimentos	4
1 Introdução	9
2 Objetivo	10
3 Materiais e Métodos	11
4 Classificação da diabetes	12
4.1 Diabetes tipo 1	12
4.2 Diabetes tipo 2	12
4.3 Diabetes gestacional	12
4.4 Outros tipos de diabetes	13
5 Sinais e sintomas	14
6 Diagnóstico	15
7 Fatores de risco	16
8 Epidemiologia	17
8.1 A Diabetes no Mundo	17
8.2 A Diabetes em Portugal	17
9 Etiologia	18
10 Fisiopatologia	19
11 Complicações da diabetes	21
11.1 Complicações agudas	21
11.1.1 Cetoacidose e estado hiperosmolar hiperglicémico	21
11.1.2 Hipoglicémia	22
11.2 Complicações crónicas	22
11.2.1 Complicações microvasculares	22
11.2.1.1 Neuropatia	22
11.2.1.2 Nefropatia	23
11.2.1.3 Retinopatia	24
11.2.2 Complicações macrovasculares	24
12 Prevenção da diabetes e das suas complicações	26
12.1 Intervenção na dieta	27
12.1.1 Diferentes nutrientes e alimentos	27
12.1.1.1 Hidratos de Carbono	27
12.1.1.2 Gorduras	28
12.1.1.3 Proteínas	29
12.1.1.4 Sódio	29
12.1.1.5 Álcool	30
12.1.2 Padrões dietéticos	30
12.1.2.1 A Dieta Mediterrânica	30
12.2 Atividade física	31
12.3 Recomendações gerais de alterações ao estilo de vida	33
13 Terapêutica Farmacológica	34
13.1 Classes farmacológicas utilizadas no tratamento da hiperglicemia	34
13.1.1 Antidiabéticos orais (ADO)	34
13.1.1.1 Biguanidas	34
13.1.1.2 Sulfonilureias	35
13.1.1.3 Glinidas	36
13.1.1.4 Tiazolidinedionas ou Glitazonas	37
13.1.1.5 Inibidores da <i>dipeptidyl peptidase-4</i> (DPP-4)	38
13.1.1.6 Inibidores da alfa-glucosidase	40

13.1.2	Insulina	40
13.2	Recomendações para o tratamento da hiperglicemia	42
13.3	Novas opções de terapêutica farmacológica	47
13.3.1	Agonistas do recetor GLP-1	47
13.3.2	Inibidores da <i>sodium-glucose cotransporter 2</i> (SGLT2)	48
13.4	Futuro da terapêutica da Diabetes	48
14	O papel do farmacêutico na terapêutica da Diabetes	51
15	Conclusão	53
16	Referências Bibliográficas	54

Índice de Figuras:

Figura 1:	Desenvolvimento da diabetes	20
Figura 2:	Estrutura molecular da metformina	35
Figura 3:	Mecanismo de ação das tiazolidinedionas	38
Figura 4:	Mecanismo de ação da metformina e acarbose	40
Figura 4:	Algoritmo de decisão de monoterapia	44
Figura 5:	Algoritmo de decisão de terapêutica dupla	45
Figura 6:	Algoritmo de decisão de terapêutica tripla	45
Figura 7:	Decisão terapêutica de insulino terapia	46
Figura 9:	Possíveis terapêuticas futuras	49

Índice de Tabelas:

Tabela 1:	Estádios de nefropatia diabética	24
Tabela 2:	Média do índice glicémico de alguns alimentos	28
Tabela 3:	Características dos diferentes treinos recomendadas pela AAD e Faculdade Americana de Medicina na diabetes	32
Tabela 4:	Diferenças das sulfonilureias	36
Tabela 5:	Comparação entre inibidores da DPP-4	39
Tabela 6:	Diferenças entre as insulinas	41

1 Introdução

A diabetes é uma doença crónica metabólica, de origem hereditária ou não, que resulta de defeitos na produção de insulina, da inefetividade da insulina produzida ou de ambos os fatores (1). Esta patologia é caracterizada pelo aumento do nível de glucose no sangue, isto é, hiperglicémia e está associada a diversas complicações, nomeadamente retinopatia, nefropatia, neuropatia e aumento do risco de doença cardiovascular (2). Apresenta atualmente uma e grande relevância a nível de mortalidade, morbidade e nos custos dos sistemas de saúde (3).

A diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) é a forma mais comum de diabetes, representando cerca de 87% a 91%. Na maioria dos países a DMT2 tem vindo a aumentar juntamente com as rápidas alterações culturais e sociais, como o envelhecimento, a urbanização, o sedentarismo, o aumento do consumo de açúcares e a diminuição do consumo de frutas e vegetais. Se a tendência de aumento se mantiver, estima-se que em 2040 cerca de 642 milhões de pessoas serão doentes diabéticos, ou seja, um em cada dez adultos terá diabetes (4).

A diabetes não é apenas um problema de saúde pública pelos seus efeitos na mortalidade, morbidade e qualidade de vida, mas também pelo seu grande impacto económico (5). Estima-se que em 2014 se tenham gasto pelo menos 612 mil milhões de dólares no tratamento desta doença, o que representa cerca de 11% das despesas globais em saúde (6). Em Portugal, nesse ano, estimou-se uma despesa variável entre 1300 a 1550 milhões de euros, o que corresponde a cerca de 0,7 a 0,9% do produto interno bruto português (7).

Para se limitar este impacto económico a nível mundial é necessário implementar estratégias com uma boa relação efetividade/custo de forma a gerir eficientemente a doença e as suas complicações, bem como diminuir a sua incidência (5). Intervenções que previnam a diabetes, que permitam a sua deteção precoce e que previnam ou adiem a progressão das suas complicações como intervenções a nível farmacológico ou do estilo de vida são essenciais para que se atinja o objetivo definido (3).

2 Objetivo

O número de doentes diabéticos tem aumentado substancialmente ao longo das últimas décadas em todo o mundo, sendo por isso atualmente uma preocupação global. O objetivo desta monografia é rever as formas de prevenção da diabetes, bem como a sua terapêutica farmacológica de forma a intervir de forma efetiva na prevenção da doença, das suas complicações e da sua progressão.

3 Materiais e Métodos

Esta monografia constitui uma revisão bibliográfica realizada entre março e outubro de 2017. Recorreu-se essencialmente a dois motores de busca: PubMed e Google Scholar. Incluíram-se apenas fontes de idioma inglês e/ou português, na sua maioria artigos de revisão, meta-análises e ensaios clínicos, tendo-se também recorrido a normas e orientações de organizações reconhecidas nacional e internacionalmente. A pesquisa incidiu essencialmente em referências bibliográficas dos últimos 5 anos, isto é, entre 2012 e 2017, excluindo-se todas as anteriores ao ano 2000. A pesquisa foi realizada maioritariamente em inglês e os termos mais utilizados foram “*diabetes*”, “*prevention*”, “*management*”, “*treatment*”, “*diet*”, “*physical activity*” e “*drugs*”.

4 Classificação da diabetes

A classificação da diabetes é importante na compreensão da etiologia, da história natural da doença, da fisiopatologia e das consequências da doença e é crucial para a determinação da estratégia terapêutica mais adequada (8,9). No entanto, nem sempre é fácil designar individualmente o tipo da diabetes, já que as características dos doentes diabéticos podem pertencer a diferentes classes ou a própria circunstância à data do diagnóstico poderá alterar-se ao longo do tempo (2). Contudo, é essencial um diagnóstico correto, pois caso contrário, os fármacos utilizados no controlo da hiperglicemia poderão ser inadequados (10).

Atualmente a classificação proposta quer pela Associação de Diabetes Americana (AAD), quer pela Organização Mundial de Saúde (OMS), quer pela Direcção-Geral de Saúde (DGS) distingue-se entre tipo 1, tipo 2, outros tipos e gestacional (11).

4.1 Diabetes tipo 1

Primeiramente conhecida como insulino dependente, a diabetes tipo 1 caracteriza-se pela deficiência na produção de insulina, resultante da destruição das células beta do pâncreas. Estes danos celulares poderão resultar de um processo auto-imune ou de outra etiologia desconhecida (12,13). A sintomatologia associada a este tipo de diabetes é repentina e severa (12).

4.2 Diabetes tipo 2

Enquanto a diabetes tipo 1 se caracteriza pela deficiente produção de insulina, a DMT2 caracteriza-se por uma resistência do organismo à insulina (12). Neste grupo classificativo a atividade secretória de insulina pode ou não estar diminuída (13). Os sintomas, apesar de semelhantes aos da diabetes tipo 1, geralmente são mais ligeiros (12).

4.3 Diabetes gestacional

A Diabetes Gestacional refere-se à deteção do valor da glicémia acima dos valores normais durante a gravidez. Geralmente é detetada na avaliação pré-natal, já que a sintomatologia nem sempre é denotada. Mulheres com diabetes gestacionais, bem como o filho resultante dessa gravidez, têm um risco mais elevado de desenvolvimento de diabetes tipo 2 no futuro (12).

4.4 Outros tipos de diabetes

Neste grupo encontram-se as causas menos comuns de diabetes mellitus. Integram-se assim neste grupo defeitos genéticos das células beta pancreáticas e/ou da ação da insulina; patologias do pâncreas exócrino como a pancreatite, trauma ou infecção; endocrinopatias; diabetes induzida por fármacos, entre outras (14,15).

5 Sinais e sintomas

Os sintomas clássicos da diabetes traduzem-se por poliúria, polifagia e polidipsia. No entanto, estes só se verificam na presença de uma hiperglicemia severa, muito comum na diabetes tipo 1 e rara na diabetes tipo 2. Assim, é essencial estar atento aos sintomas discretos da DMT2. Os principais sinais/sintomas da diabetes são uma perda de peso inexplicável, cansaço, irritabilidade, infeções repetidas na área genital, trato urinário, pele e cavidade oral, dificuldade na cicatrização, dor/insensibilidade nos pés, boca seca, perda de visão, disfunção erétil ou impotência sexual. A deteção precoce da doença permitirá intervir no controlo da hiperglicemia com medidas preventivas no caso de pré-diabetes ou farmacologicamente e com alterações no estilo de vida no caso de diagnóstico da doença. Ambas as estratégias irão prevenir o desenvolvimento de complicações associadas aos altos níveis de glicose no sangue (16).

6 Diagnóstico

A atual norma de Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus da DGS, em conformidade com as recomendações da AAD e da OMS, assume que um diagnóstico de diabetes se confirma após a determinação de parâmetros do plasma venoso acima de determinados valores (2,15,17,18):

- Glicémia em jejum superior ou igual a 126mg/dL (ou 7,0mmol/L); ou
- Glicémia superior ou igual a 200mg/dL (ou 11,1mmol/L) às 2h na Prova de Tolerância Oral à Glicose (PTOG) com 75g de glicose; ou
- Hemoglobina glicada (HbA1c) superior a 6,5%; ou
- Glicémia ocasional superior ou igual a 200mg/dL (ou 11,1mmol/L), na presença de sintomas clássicos da diabetes.

De acordo com a OMS, o doseamento da HbA1c é influenciado por problemas relacionado com a eritropoiese, como anemias ou défice de vitamina B12; alterações na hemoglobina como hemoglobinopatias; alterações na glicação devido a fármacos ou álcool que alteram o pH do eritrócito e por patologias que causem destruição maciça de eritrócitos. Assim, deverá evitar-se o doseamento deste parâmetro nas situações acima descritas, por possibilidade de diagnóstico incorreto (18).

Numa pessoa assintomática o diagnóstico não deverá ser baseado num único valor anormal, sendo necessário repetir-se a medição numa nova análise após uma a duas semanas. No caso de determinação em simultâneo de dois valores anormais de HbA1c e glicémia em jejum concordantes com um diagnóstico de diabetes, então este fica confirmado. Caso um deles seja discordante, deverá repetir-se a análise do parâmetro que indicia a presença da doença uma a duas semanas depois (15).

No que diz respeito à identificação de categorias de risco para diabetes, determina-se como diagnóstico de hiperglicemia intermédia, valores de (15):

- Glicemia em jejum superiores ou iguais a 110mg/dL (6,1mmol/L) e inferiores a 126mg/dL (11,1mmol/L); e
- Glicémia superior ou igual a 140mg/dL (ou 7,8mmol/L) e inferiores a 200mg/dL (11,1mmol/L) às 2h na Prova de Tolerância Oral à Glicose (PTOG) com 75g de glicose.

7 Fatores de risco

O risco de diabetes tipo 2 deve-se à interação entre fatores genéticos e metabólicos (12). Múltiplos fatores como a hereditariedade, o estilo de vida ou a dieta têm sido amplamente estudados e correlacionados com o risco de desenvolver diabetes (19).

Podemos classificar esses fatores de risco como modificáveis ou não modificáveis (20). Dentro da categoria dos não modificáveis integra-se a etnia, o sexo, o avançar da idade, patologias como a dislipidemia ou hipertensão arterial e história familiar de diabetes (20). A hereditariedade é um importante fator de risco. Estima-se que cerca de 40% dos indivíduos em que um dos progenitores seja diabético tipo 2, venham a desenvolver a mesma patologia durante a vida. Por outro lado, se forem os dois pais que apresentem a patologia, o risco sobe para 70%. Descendentes em 1º grau de diabéticos têm 3 vezes mais probabilidade de desenvolver a patologia do que indivíduos sem historial familiar de diabetes (21).

Os principais fatores de risco modificáveis incluem os hábitos sedentários, a inatividade física, consumo deficiente de fibra na dieta, elevado consumo de gordura saturada, o consumo de tabaco, o consumo de álcool e a obesidade. Embora todos se tenham revelado importantes fatores de risco no desenvolvimento da DMT2, o principal fator apontado pelo desenvolvimento de resistência à insulina tem sido a obesidade. O excesso de peso é responsável por cerca de 90% dos casos de DMT2 (22). Estudos verificaram que mulheres com $IMC \geq 35\text{kg/m}^2$ têm 40 vezes maior risco de desenvolver DMT2 do que mulheres com $IMC < 23\text{kg/m}^2$ (20).

8 Epidemiologia

8.1 A Diabetes no Mundo

Em 2014, de acordo com a OMS, 422 milhões de pessoas tinham diabetes, o que corresponde a cerca de 8,5% da população adulta. A prevalência tem vindo a aumentar significativamente nas últimas três décadas e continua a crescer de forma rápida (12).

Entre 1980 e 2014 a prevalência da doença duplicou, passando de 4,7% em 1980, para 8,5% em 2014. Foi na região este do Mediterrâneo que se deu o maior aumento, tendo a prevalência da diabetes crescido de 5,9% para 13,7% (12).

A DMT2 tem vindo também a aumentar entre crianças e jovens, no entanto é difícil apurar a sua verdadeira dimensão, já que existem muitas pessoas que não estão diagnosticadas. Um estudo realizado em 7 países indicou que entre 24 a 62% dos indivíduos com diabetes não estariam diagnosticadas (12).

O aumento da prevalência de fatores de risco com a obesidade e o excesso de peso, têm contribuído para os números tão elevados de doentes. Em 2014, cerca de 1 em cada 3 adultos tinha excesso de peso e mais do que 1 em cada 10 era obeso (12).

8.2 A Diabetes em Portugal

A nível nacional, em 2015, havia mais de um milhão de indivíduos com idades compreendidas entre os 20 e 79 anos com diabetes. Entre 2009 e 2015 a sua prevalência na população portuguesa cresceu de 11,7% para 13,3%, sendo que 7,5% corresponde à prevalência diagnosticada e 5,8% à prevalência não diagnosticada. Em Portugal o sexo masculino é o que apresenta maior prevalência bem como indivíduos de idade mais avançada. A obesidade e o excesso de peso demonstram novamente grande importância enquanto fator de risco, já que 90% da população portuguesa com diabetes tem associado um desses fatores de risco (7).

9 Etiologia

A DM2 é causada por uma combinação de fatores genéticos envolvidos na secreção insulínica e/ou na resistência à insulina e de fatores ambientais como a obesidade, inatividade física, stress e envelhecimento (23).

As anormalidades genéticas relacionadas com o metabolismo da glicose são assumidas como um fator importante no desenvolvimento da diabetes tipo 2 (23). Atualmente, já foram identificados mais de 50 genes relacionados com a sua patogénese incluindo os genes da glucocinase, mitocondriais e do recetor de insulina (23,24). No entanto, alterações a nível genético não justificam por si só o seu aparecimento (24). A obesidade, a dieta e outros fatores como o avançar da idade são fatores de risco para o desenvolvimento da diabetes (25). O rápido aumento da prevalência da doença nas últimas décadas reflete as alterações no estilo de vida (24).

10 Fisiopatologia

A homeostasia da glicémia baseia-se num mecanismo de *feedback* entre as células-beta pancreáticas e os tecidos insulino-dependentes. A presença de altos níveis de glicose no sangue estimula as células-beta a produzirem insulina, que suprime a produção de glicose no fígado e facilita o armazenamento de aminoácidos, ácidos gordos e glucose no tecido adiposo e nos músculos (25). Contudo, eventos fisiopatológicos como a resistência à insulina ou a secreção deficiente de insulina comprometem o mecanismo de equilíbrio da glucose acima explicitado (23).

A resistência à insulina é o sinal metabólico anormal mais precoce antes do desenvolvimento da DM2, (26) que poderá estar presente cerca de uma década antes do aparecimento da hiperglicemia pós-prandial e/ou em jejum. A manutenção dos níveis normais de glucose durante esse tempo explica-se pelo aumento da produção de insulina resultante de uma maior atividade das células-beta pancreáticas que compensa a resistência dos tecidos à insulina (27). Esta atividade compensatória por parte das células-beta do pâncreas leva à sua perda progressiva e, portanto, como resultado dá-se um aumento progressivo da concentração de glucose no sangue, inicialmente manifestada como hiperglicemia intermédia. À medida que a doença evolui mais células se perdem, maior a glicémia e eventualmente ocorre a diabetes (24). A exposição crónica a altas concentrações de glucose origina espécies reativas de oxigénio causando stress oxidativo, o que aumenta a produção de ácidos gordos livres. Essas substâncias contribuem para a deterioração da função das células-beta e para a sua apoptose (24).

Estudos demonstram que quando se diagnostica a diabetes já se perderam cerca de 50% das células-beta pancreáticas, o que significa que o processo fisiopatológico já iniciou há bastante tempo (27). Para além disso, à data do diagnóstico cerca de 50% dos casos já apresentam uma ou mais complicações associadas à diabetes (27). Na Figura 1 encontra-se esquematizado as alterações fisiológicas que ocorrem durante o desenvolvimento da patologia(28).

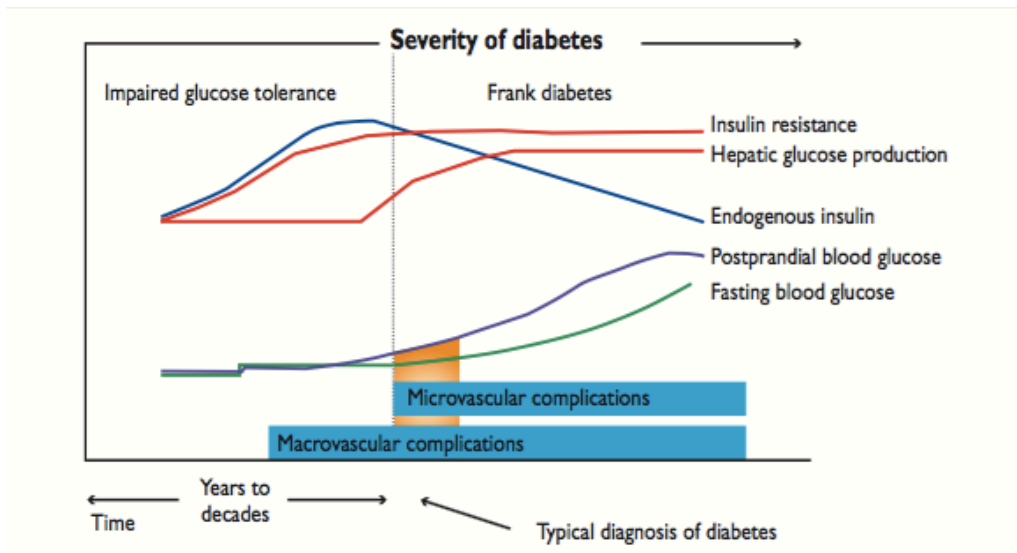


Figura 1: Desenvolvimento da diabetes (28)

11 Complicações da diabetes

A diabetes está associada a diversas complicações que culminam muitas vezes na morte (29). Alterações agudas no metabolismo da glicose, como uma acentuada elevação dos níveis de glicose no sangue poderá resultar em cetoacidose diabética, enquanto uma descida predispõe ao coma (29). A exposição crónica a elevadas concentrações de glicose está associada ao aumento do risco de complicações micro e macrovasculares (30).

11.1 Complicações agudas

A cetoacidose, o estado hiperosmolar hiperglicémico e a hipoglicémia são ocorrências que estão relacionadas com elevada mortalidade e morbilidade, bem como elevados custos de saúde, sendo por isso essencial prevenir (31).

11.1.1 Cetoacidose e estado hiperosmolar hiperglicémico

A mortalidade associada a crises hiperglicémicas diminuiu significativamente entre os anos de 1980 e 2009. No entanto, continuam a acontecer e a causar mortes por vezes evitáveis, sendo que a taxa de mortalidade associada ao estado hiperosmolar hiperglicémico é cerca de 10 vezes superior à da cetoacidose (32,33).

A cetoacidose resulta do défice de insulina antes de um diagnóstico de diabetes, má adesão à terapêutica insulínica, infeções e/ou utilização concomitante com outros fármacos que afetam o metabolismo da glicose (31). O défice insulínico estimula a produção de hormonas com ação contrária, como o glucagon, as catecolaminas, o cortisol e a hormona do crescimento. Na presença dessas hormonas a glicose deixa de poder ser utilizada na produção de energia e, por isso, o organismo aumenta a atividade da lipase que origina ácidos gordos livres a partir do tecido adiposo. Alguns ácidos gordos são convertidos a Coenzima-A e entram no ciclo de Krebs para produzir energia, enquanto outros são convertidos em cetonas. A acumulação de cetonas pode levar a acidose metabólica (34).

O estado hiperosmolar hiperglicémico caracteriza-se pela presença de hiperglicémia, de hiperosmolaridade e desidratação tal como a cetoacidose, no entanto não estão presentes quantidades de cetonas significativas. De modo semelhante ao que acontece na cetoacidose, dá-se o aumento de hormonas contra-reguladoras da insulina. Assim, o processo de gliconeogénese aumenta e acelera a conversão de glicogénio em glicose, causando hiperglicemia. A osmolaridade do fluído extracelular aumenta, tal como a filtração glomerular, para compensar a hiperglicémia, aumenta

a excreção de glicose na urina e promove-se a diurese osmótica. Com a continuação do processo poderá ocorrer hipovolémia, diminuindo assim a filtração glomerular e piorando a hiperglicémia (33).

11.1.2 Hipoglicémia

A maioria dos episódios relacionados com hipoglicémia na DMT2 deve-se à terapêutica inadequada da insulina, por exemplo uma dose demasiado elevada ou um intervalo entre administrações demasiado curto ou à terapêutica oral com secretagogos em doses demasiado elevadas (35).

A hipoglicémia pode ser definida como moderada quando a glicémia se encontra entre 0,4 e 0,7 mg/dL, sendo que neste estadio, a hipoglicémia é reversível tomando as medidas adequadas em casa. O estadio severo, em que a maioria dos doentes não se encontra consciente, corresponde a uma glicémia inferior a 0,4mg/dL e são necessários cuidados hospitalares (31).

Taquicardia, suores, fome, dificuldade em concentrar, irritabilidade e ansiedade são sintomas agudos deste tipo de desregulação da glicose (36).

11.2 Complicações crónicas

Os doentes diabéticos apresentam um risco elevado de desenvolvimento de diferentes complicações associadas à exposição crónica de elevadas concentrações de glicose (37). O excesso de glicose conduz à libertação de espécies reativas de oxigénio, ativando diversas vias de sinalização, como a do polioliol, a da hexosamina, a formação de produtos finais glicosados e a ativação da proteína cinase C que resultam na inflamação. Para além disso, a ativação dessas vias de sinalização induz a transcrição de genes, modificações epigenéticas, a metilação do DNA entre outros processos. A transcrição de genes na presença de espécies reativas de oxigénio favorece a hipertrofia, remodelação e proliferação celular e a sinalização apoptótica que conduzem às complicações micro e macrovasculares da doença da diabetes (30,38).

11.2.1 Complicações microvasculares

11.2.1.1 Neuropatia

A neuropatia diabética é a causa mais comum de neuropatia no mundo. É a complicação diabética com maior prevalência de hospitalizações, sendo responsável por cerca de 50% a 75% das amputações não traumáticas (39).

A presença de altos níveis de glicose no sangue afeta o sistema nervoso periférico, provocando neuropatias (40). As diferentes formas de neuropatias podem ser classificadas de acordo com a sua distribuição anatómica (proximal, distal, assimétrica, simétrica), o seu curso clínico (aguda, crónica), sintomatologia específica (dor, sensibilidade) ou a sua fisiopatologia (39,41).

A polineuropatia distal simétrica é a forma mais comum de neuropatia diabética, sendo que o único tratamento provado que retarda a progressão da mesma é o controlo glicémico intensivo. A sintomatologia associada a lesões nas grandes fibras passa por parestesias, sensação de dormência distal e reflexos anormais na zona do tornozelo. Alterações ao nível das pequenas fibras resulta em sensação de queimadura e picadas (40). A consequência mais severa da polineuropatia distal simétrica é a ulceração do pé e possível amputação (40).

A neuropatia autonómica diabética acompanha muitas vezes a polineuropatia distal simétrica e raramente se apresenta sozinha. A neuropatia autonómica diabética envolve distúrbios nos órgãos de inervação autonómica como o sistema cardiovascular, gastrointestinal, genitourinário e outros. Contudo os sintomas só aparecem numa situação de avanço moderado da patologia (41).

11.2.1.2 Nefropatia

A nefropatia afeta essencialmente 25% dos doentes diabéticos e é considerada a principal causa de morte por doença renal em último estadio (42). É um síndrome caracterizado por albuminúria insistente que deverá ser confirmada em duas ocasiões distintas, separadas por um período entre 3 e 6 meses, por um declínio na taxa de filtração glomerular e por um aumento da pressão arterial (43). Os principais fatores que previnem o desenvolvimento e progressão da nefropatia diabética são o controlo glicémico, controlo da pressão arterial para um alvo inferior a 130/80mmHg e o controlo lipídico, já que baixos níveis de colesterol LDL e triglicéridos foram associados à regressão de albuminúria moderada para valores de albuminúria normais na DMT2 (42,44). Os vários estadios da doença crónica renal são maioritariamente estimados pela taxa de filtração glomerular, de acordo com a Tabela 1 (43).

Tabela 1: Estádios de nefropatia diabética(43)

Estadio	Taxa de filtração glomerular (mL/min/1,73m)	Descrição
1	>90	TFG normal ou aumentada com outra evidência de dano renal
2	60-89	TFG ligeiramente diminuída com outra evidência de dano renal
3a	45-59	TFG moderadamente diminuída sem evidência de dano renal
3b	34-40	Dano renal irreversível
4	15-29	TFG severamente diminuída sem evidência de dano renal
5	<15	Falência renal estabelecida

11.2.1.3 Retinopatia

A retinopatia é uma das principais causas de cegueira na população ativa (45). De acordo com a OMS, a retinopatia está presente em cerca de 35% dos doentes diabéticos e foi responsável por 2,6% dos casos de cegueira em 2010 (12). A redução da prevalência desta patologia passa pela intervenção nos fatores de risco modificáveis como o controlo da glicémia, da hipertensão e da dislipidémia (45).

11.2.2 Complicações macrovasculares

Estudos epidemiológicos estabeleceram uma clara relação entre a doença da diabetes e complicações macrovasculares, isto é, o risco de enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica está aumentado. Os doentes diabéticos têm 2 a 4 vezes maior risco cardiovascular que não-diabéticos, sendo a principal causa de morte de doentes com essa condição (46).

A nível fisiopatológico os elevados valores de glicémia inibem a produção de óxido nítrico, reduzindo a ação vasodilatadora do tecido vascular liso e endotelial e são responsáveis pela *upregulation* de genes responsáveis pela produção de citocinas pró-inflamatórias e pela disfunção plaquetária, aumentando a produção de substâncias pro-trombóticas. Para minimizar eventos cardiovasculares, o controlo glicémico parece importante se for realizado agressivamente em estádios iniciais da diabetes, contudo não se verificaram resultados positivos em doentes com diabetes

de longa duração. A terapêutica para redução de lípidos é uma intervenção essencial para a prevenção de complicações cardiovasculares. O valor do colesterol LDL deverá ser inferior a 70mg/dL. Também a manutenção de valores de pressão arterial inferiores a 130/80mmHg parece ser um fator importante na diminuição da mortalidade cardiovascular nestes doentes (47).

12 Prevenção da diabetes e das suas complicações

O número de doentes diabéticos tem aumentado substancialmente durante as últimas décadas (48). Embora a perda de peso seja o principal fator responsável pela redução do risco da diabetes, diversos ensaios clínicos evidenciaram que alterações na dieta e o aumento da atividade física poderá prevenir ou atrasar o aparecimento da diabetes em indivíduos com hiperglicemia intermédia (49,50).

O primeiro ensaio clínico realizado que demonstrou que alterações no estilo de vida, diminuía a incidência da diabetes em indivíduos em risco foi o ensaio Da Qing na China. Os voluntários incluídos no estudo foram divididos aleatoriamente em quatro grupos, um grupo de controlo, um grupo em que se interveio na dieta apenas, outro em que se instituiu a prática de exercício físico e um quarto grupo em que se combinou a alteração da dieta com a prática de atividade física. A intervenção durou 6 anos e ao fim desse tempo constatou-se que a incidência de diabetes era bastante mais reduzida nos grupos em que houve intervenção comparativamente com o grupo controlo. Deste modo, o grupo da dieta teria uma incidência de 43.8%, o do exercício de 41.1%, o da dieta e do exercício de 46.0% e o grupo controlo de 67.7% (51).

Outros estudos acerca de alterações no estilo de vida como o Estudo de Prevenção da Diabetes Finlandês e o Programa de Prevenção da Diabetes foram concordantes com o ensaio Da Qing e demonstraram também que intervenções ao nível do estilo de vida são efetivos na redução do risco da diabetes (52). No Estudo de Prevenção da Diabetes Finlandês, com a duração de 4 anos, o risco de diabetes foi reduzido em 58% no grupo que recebeu acompanhamento por nutricionistas com dietas personalizadas e planos de atividade física comparativamente com o grupo controlo. A incidência cumulativa da diabetes foi de 23% no grupo controlo e de apenas 11% no grupo que sofreu intervenção (53,54).

Relativamente ao Programa de Prevenção da Diabetes realizado nos Estados Unidos, intervenções ao nível do estilo de vida durante 3 anos, obtiveram um resultado semelhante ao estudo finlandês ao reduzir o risco de desenvolvimento da doença em 58%. Alterações ao nível da dieta, atividade física e comportamento em indivíduos com idade superior a 60 anos demonstraram ser essenciais à prevenção da diabetes já que nesta faixa etária o risco foi reduzido em 71%. . Para além disso,

este programa revelou que a metformina reduziu o risco de diabetes em 31%, sendo que este fármaco é mais efetivo em indivíduos entre os 25 e 44 anos e com IMC superior a 35 (55,56). Um novo acompanhamento a 10 anos dos voluntários deste estudo demonstraram que quer intervenções ao nível do estilo de vida, quer a terapêutica com metformina reduzem o risco de diabetes a maior prazo (57).

Apesar destas evidências, os últimos dois estudos referidos apontam para perda de peso associada às alterações do estilo de vida e, conseqüentemente, à diminuição do risco de desenvolvimento de diabetes, sendo pouco claro se a dieta e/ou o exercício físico por si só serão suficientes para esta diminuição. Contudo, o primeiro estudo realizado de Da Qing estratificou a diminuição do risco em indivíduos obesos e não obesos, obtendo taxas semelhantes entre os grupos.

12.1 Intervenção na dieta

A importância da intervenção dietética já é compreendida desde a antiguidade. Contudo, a primeira dieta proposta para doentes em risco de diabetes é bastante diferente da recomendada atualmente, dado que ao longo dos tempos surgiram novas observações e novas evidências clínicas. Atualmente, a intervenção nutricional desempenha um papel essencial a nível primário, secundário e terciário, pois poderá atrasar/impedir a progressão da diabetes, poderá prevenir o aparecimento de complicações ou então controlar complicações já existentes, respetivamente (58). Para evitar o aparecimento da diabetes e das suas complicações, a dieta recomendada tem como objetivo a manutenção dos níveis normais de glicose e de lípidos no sangue, do peso saudável e dos níveis normais de pressão arterial. Para que estes objetivos sejam atingidos deve-se controlar a ingestão de gordura total e saturada, de colesterol, de sódio, de fibra e de álcool, considerando os níveis recomendados por *guidelines* (59). De acordo com a AAD, existem vários padrões alimentares que poderão ser seguidos nomeadamente a dieta mediterrânica, a *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) e a baseada em plantas (60).

12.1.1 Diferentes nutrientes e alimentos

12.1.1.1 Hidratos de Carbono

A AAD recomenda a ingestão de hidratos de carbono presentes nos cereais, vegetais, frutas, legumes e produtos lácteos, especialmente ricos em fibra e com baixo índice glicémico. Para além disso, deve-se evitar o consumo de bebidas e comida com adição de açúcares (60).

Diversos estudos demonstram que a ingestão de fibra, especialmente de origem cereal, está associada à diminuição do risco de obesidade e diabetes (61,62).

A qualidade dos hidratos de carbono é importante para que se opte pelo alimento mais adequado. A qualidade avalia-se pela determinação da resposta glicémica após a ingestão do produto. A resposta glicémica depende do índice glicémico e da carga glicémica. O índice glicémico de um alimento rico em hidratos de carbono reflete o aumento da glicémia em comparação com um padrão (normalmente é o pão branco), enquanto a carga glicémica é o resultado do produto do índice glicémico e da quantidade de hidratos de carbono numa determinada porção (63,64). Na Tabela 2 encontra-se o índice glicémico de alguns alimentos, sendo que este é considerado baixo quando é inferior ou igual a 55 e alto quando é superior ou igual a 70 (65).

Bebidas comerciais açucaradas ou sumos naturais de fruta em que são adicionados açúcares são exemplos de alimentos com alto índice glicémico consumidos em larga escala (66,67). A resistência insulínica promovida após a ingestão de alimentos de alto índice glicémico deve-se à indução do aumento de peso e da elevação do nível de glicose pós-prandial (49).

Tabela 2: Média do índice glicémico de alguns alimentos(65)

Alimento	IG	Alimento	IG	Alimento	IG	Alimento	IG
Pão de trigo branco	75	Cereais de milho	81	Batata cozida	78	Melancia	76
Pão de trigo sem fermento	70	Maçã	36	Batata frita	63	Sopa de Legumes	48
Arroz branco cozido	73	Laranja	43	Cenoura cozida	39	Esparguete	49
Milho doce	52	Banana	51	Batata doce	63	Manga	51

12.1.1.2 Gorduras

Relativamente à ingestão de gorduras, a AAD aconselha o consumo de alimentos ricos em gorduras monoinsaturadas como o azeite e os ácidos gordos de cadeia longa ómega 3, como o ácido eicosapentenoico (EPA) e docosahexenoico (DHA) presentes no peixe ou o ácido alfa linolénico (ALA) presente nas nozes e sementes. (60)

Nas últimas décadas assumia-se que uma dieta rica em gorduras seria a principal causa de diabetes e obesidade, no entanto atualmente considera-se que a qualidade da gordura é mais importante do que a quantidade ingerida (68). O tipo de gordura influencia o metabolismo da insulina, quando a gordura saturada é substituída por gordura monoinsaturada a ação da insulina aumenta consideravelmente (69). Estudos demonstram que a ingestão de alimentos ricos em ácidos gordos polinsaturados (PUFA), aumenta a sensibilidade e a produção de insulina, através de diferentes vias metabólicas (70–72). Contudo a suplementação com este tipo de gorduras não demonstra benefícios, pelo que não é recomendada (60).

12.1.1.3 Proteínas

Alguns estudos parecem revelar que o consumo elevado de proteínas aumenta a resposta da insulina, sem que haja aumento da concentração de glucose no plasma (73). A AAD recomenda que o nível proteico diário seja estipulado para cada indivíduo de acordo com o seu modelo dietético. No entanto em indivíduos com doença renal não se deverá ultrapassar o valor diário recomendado de 0,8g/kg (60).

A fonte proteica parece ser importante quanto à relação entre o seu consumo e o seu efeito benéfico no controlo da glicémia. Um estudo realizado nos Estados Unidos da América, pela Escola de Saúde Pública de Harvard, demonstrou que um consumo aumentado de proteína de origem animal estava associado a um maior risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2, enquanto o consumo de proteínas de origem vegetal diminuiria modestamente esse risco. Desta forma, a aposta numa dieta rica em fontes proteicas de origem vegetal deveria ser considerada para prevenção da doença (74).

Para além das proteínas de origem vegetal, uma dieta rica em produtos lácteos, particularmente em iogurte, tem sido associada à prevenção de doenças relacionadas com o metabolismo, na qual se inclui a diabetes (75–77). Os péptidos presentes nos lacticínios parecem ter características semelhantes a inibidores da alfa-glucosidase e da *dipeptidyl peptidase* (DPP-4), controlando a hiperglicemia pós-prandial (75).

12.1.1.4 Sódio

Embora não esteja provada a existência de uma relação direta entre o consumo de sódio e a diabetes, diversos estudos clínicos apontam para um aumento do risco da diabetes quando o consumo de sódio é excessivo. Sendo a obesidade um dos principais fatores de risco para a diabetes, justifica-se o facto de dietas ricas em sódio estarem associadas à diabetes (78). A Associação do Coração Americana

recomenda que o consumo de sódio seja <2300mg/dia para a maioria dos indivíduos e <1500mg/dia em indivíduos com hipertensão arterial e em adultos de meia-idade e idosos (79).

12.1.1.5 Álcool

O consumo moderado de álcool parece ter um efeito protetor quanto à diabetes. De acordo com diversos estudos o consumo de álcool tem um efeito em forma de “U”, pelo que não se deverá ultrapassar os 2 copos por dia (80,81).

No caso dos doentes diabéticos deverá ter-se em conta os riscos associados ao consumo de álcool, nomeadamente o risco de hipoglicémia (particularmente em doentes sujeitos à terapêutica com insulina ou secretagogos), o aumento de peso e a hiperglicemia (60,81).

12.1.2 Padrões dietéticos

Diversos estudos realizados em diferentes zonas geográficas demonstram que hábitos dietéticos saudáveis são importantes na diminuição do risco da diabetes. Ao contrário do que acontece com intervenções ao nível de um determinado grupo de nutrientes ou alimentos, uma análise aos padrões alimentares avalia os efeitos cumulativos num todo (82).

12.1.2.1 A Dieta Mediterrânica

Em 2010, a dieta mediterrânica foi considerada património da humanidade pela UNESCO (83). A dieta mediterrânica não é considerada apenas uma dieta específica, mas sim um conjunto de hábitos alimentares (84). Para além da parte nutricional, o ambiente social, cultural e económico contribui também para os efeitos benéficos deste padrão alimentar, como o consumo de produtos locais e frescos adaptados à época sazonal (85). A dieta mediterrânica, se adaptada individualmente à disponibilidade dos produtos locais, constitui uma escolha nutricional benéfica na prevenção primária e secundária da diabetes (84,85).

Uma meta-análise envolvendo 8 estudos prospetivos, um ensaio aleatorizado e mais de 100 000 indivíduos revelaram uma associação significativa entre o decréscimo do risco da diabetes e a adesão à dieta mediterrânica (cerca de 19%) (86). Um outro ensaio clínico, realizado em doentes diabéticos recentemente diagnosticados, demonstraram que uma dieta com características do padrão mediterrâneo com baixo aporte de hidratos de carbono simples permitiu adiar a introdução da terapêutica farmacológica e a regressão parcial ou total da diabetes para valores de glicémia correspondentes a hiperglicemia intermédia ou normais, respetivamente (87). Para

além dos seus efeitos benéficos a nível da prevenção primária da diabetes, muitos outros estudos evidenciaram que este padrão dietético é favorável na diminuição da ocorrência de eventos cardiovasculares, sendo importante na diminuição de complicações *major* em doentes diabéticos (88).

A dieta mediterrânica é caracterizada pelo alto consumo de vegetais, legumes, frutas, sementes, cereais, nozes, azeite como a principal fonte de gordura e consumo moderado de vinho. Também envolve o consumo moderado de peixe e laticínios e o baixo consumo de carne, produtos processados e açúcares (83–85).

As características da dieta mediterrânica parecem ter mais efeitos benéficos do que intervenções baseadas em determinadas substâncias, nomeadamente no que diz respeito ao rácio entre ácidos gordos essenciais n-6 e n-3, o alto rácio de ácidos gordos monoinsaturados e saturados, elevada composição em ácido oleico, fibra, antioxidantes e polifenóis, resultando numa ação anti-inflamatória, anti-oxidante e anti-trombótica, que aumentam a sensibilidade à insulina, a atividade secretória das células beta-pancreáticas e reduzem o risco de diabetes (84,85).

Os mecanismos envolvidos nestes efeitos benéficos ainda não estão bem esclarecidos. Pensa-se que, por exemplo, o consumo de alimentos ricos em magnésio como vegetais, nozes e legumes, previnam o défice de magnésio e assim a diminuição da atividade enzimática que pode favorecer a resistência à insulina. No que diz respeito aos produtos ricos em fibra, estes atrasam o esvaziamento gástrico, o que abranda a digestão e a absorção de glicose, reduzindo os seus níveis plasmáticos e contribuindo para o controlo do peso (83).

12.2 Atividade física

A atividade física é considerada um fator importante no tratamento e controlo da diabetes. Atualmente recomenda-se cerca de 30 minutos de atividade física de intensidade moderada durante pelo menos 5 dias por semana para prevenir o aparecimento da diabetes (89).

Contudo, a prescrição do exercício deve ser personalizada, tendo em conta os hábitos individuais, preferências, motivação, tolerância e a avaliação médica da doença crónica, sendo por isso importante a intervenção de um especialista do exercício (89,90). Muitas vezes as prescrições de exercícios são genéricas e mais orientadas para a atividade física do que para exercícios específicos, não se indicando o tipo de exercício, intensidade, frequência, progressão e precauções como é recomendado (90). As recomendações da AAD e Faculdade Americana de

Medicina Desportiva quanto ao tipo, intensidade e volume de treino estão descritas na Tabela 3 (90). Intervenções com exercícios estruturados durante pelo menos 8 semanas demonstraram reduzir a HbA1c numa média de 0,66% em diabéticos tipo 2, sendo que exercícios de intensidade mais elevada revelaram melhores resultados na redução desse valor, mesmo sem uma alteração significativa no IMC (60).

Tabela 3: Características dos diferentes treinos recomendadas pela AAD e pela Faculdade Americana de Medicina na diabetes (90)

	Treino aeróbico	Treino de resistência	de	Combinação de treino aeróbico e de resistência	Treino de flexibilidade	de
Frequência	Pelo menos 3 dias/semana e não mais de 2 dias consecutivos	Pelo menos 2 dias consecutivos	2	3 vezes por semana	Deve ser incluído como parte do programa de atividade física. Não substitui nenhum outro.	
Intensidade	Moderada (40-60% do aporte máximo de oxigénio)	Moderada ou elevada	ou			
Duração	Pelo menos 150min/semana	5 a 10 exercícios com repetições	10-15			
Modo	Todo o tipo de exercício aeróbico que utiliza vastos grupos musculares (ex. caminhadas em passo rápido)	Pesos livres e máquinas de resistência	e			
Taxa de progressão	Gradual p/ evitar lesões	Após conseguir exceder o número de repetições e séries com esse peso, aumentar o peso.		Gradual		

12.3 Recomendações gerais de alterações ao estilo de vida

A Associação Europeia de Cardiologia recomenda a cessação tabágica devidamente acompanhada em indivíduos com DMT2 ou hiperglicemia intermédia, já que este é um fator de risco para a DMT2 e doença cardiovascular (CV) (28).

Para além disso a nível dietético sugere que o consumo energético total de lípidos deverá ser inferior a 35%, que a ingestão de gordura saturada deverá representar um aporte energético inferior a 10%, ao contrário da gordura monoinsaturada que deverá ser superior a 10%. Ainda acerca de intervenção na dieta, é recomendado o consumo de pelo menos 40g/dia de fibra, redução do aporte calórico para diminuir o peso corporal excessivo e suplementação com vitaminas e micronutrientes (28).

Por fim, recomenda-se a prática de exercício físico moderado ou intenso pelo menos 150 minutos por semana, bem como treinos aeróbicos e de resistência (28).

13 Terapêutica Farmacológica

Durante os últimos anos, foram realizados diversos ensaios clínicos em que se demonstrou que o controlo glicémico meticuloso reduz o risco de complicações da diabetes (91). Contudo, o controlo da hiperglicemia em estadios tardios parece não estar relacionados com a melhoria dos resultados cardiovasculares. O modelo da terapêutica atual baseia-se num controlo glicémico menos agressivo no início da doença e mais agressivo nos estadios mais tardios da doença. Porém, diversos estudos têm sugerido que quanto mais agressivamente se tratar a diabetes nos estadios iniciais, melhores serão os resultados na redução da mortalidade e morbidade (92). Para além da redução desses parâmetros, outros estudos com doentes pré-diabéticos mostraram que intervenções farmacológicas precoces abrandam a progressão para diabetes, pelo que nos próximos anos deverão ser realizados mais estudos no âmbito da terapêutica farmacológica agressiva em estadios iniciais da doença (91).

13.1 Classes farmacológicas utilizadas no tratamento da hiperglicemia

13.1.1 Antidiabéticos orais (ADO)

13.1.1.1 Biguanidas

Foram desenvolvidas 3 biguanidas para o tratamento da diabetes, a metformina, a fenoformina e a buformina. Contudo, devido ao elevado risco de acidose láctica e morte cardíaca, os últimos dois foram descontinuados na maioria dos países (93).

A metformina (Figura 2) é atualmente recomendada como fármaco de primeira linha na terapêutica da DMT2, tendo um bom perfil de segurança e tolerabilidade quer em monoterapia, quer em combinação com outros antidiabéticos (93,94). Os mecanismos de ação deste fármaco baseiam-se no decréscimo da produção da glucose hepática devido à supressão da gluconeogénese, no aumento da sensibilidade periférica à insulina e no decréscimo da absorção intestinal de glucose. Estes efeitos devem-se à ativação da proteína cinase AMP (94).

A metformina está associada a uma perda de peso pelo que é o fármaco de escolha em obesos (93). A metformina não está associada a hipoglicémia quando utilizada em monoterapia, mas pode potenciar os efeitos hipoglicemiantes da insulina e das sulfonilureias. O raro efeito secundário de acidose láctica deve-se à deficiente

utilização do lactato, um dos substratos da gluconeogénese. Quando a função renal não está comprometida ($Cl > 30 \text{ ml/min}$), o lactato em excesso é facilmente removido, caso contrário altos níveis de ácido láctico poderão acumular-se (94,95). Na presença de hiperlactatémia de outra etiologia como insuficiência renal, hipoxia tecidual ou falência cardíaca congestiva, este fármaco está contraindicado. Para além disso, a metformina deve ser suspensa 48 horas antes da administração de contraste intravenoso ou de anestesia geral e não deverão ser retomadas antes de 48 horas após a administração (94). Outros efeitos adversos relacionam-se com o trato GI, enumerando-se a anorexia, o sabor metálico, diarreia, flatulência, desconforto abdominal e a diminuição da absorção da vitamina B12 e folatos a nível intestinal (94).

A toma deste fármaco concomitante com alimentos atrasa a sua absorção e diminui os efeitos adversos GI, pelo que este fármaco deve ser iniciado com uma dose de 500mg uma vez por dia com a refeição e poderá aumentar-se a dose em 500mg a cada duas semanas até um máximo de 2g/dia (94).

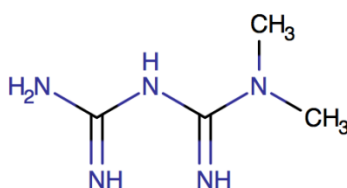


Figura 2: Estrutura molecular da metformina

13.1.1.2 Sulfonilureias

As sulfonilureias são categorizadas como agentes de primeira ou segunda geração consoante a sua potência, sendo que os de segunda geração são cerca de 100 vezes mais potentes que os de primeira e menos propensos a efeitos adversos. Entre as sulfonilureias de primeira geração podemos enumerar a lorpropamida e a tolbutamida. Contudo esta categoria já não é utilizada. Atualmente, devido à menor prevalência de efeitos adversos, as sulfonilureias de segunda geração, como a glimepirida, a gliclazida, a glipizida e a glibenclamida são as escolhas terapêuticas mais usuais (96).

O principal efeito destes fármacos é o aumento das concentrações plasmáticas de insulina, pois as sulfonilureias estimulam a secreção de insulina pelas células beta-pancreáticas e diminuem a *clearance* hepática de insulina. Para além disso, as sulfonilureias parecem aumentar a utilização da glucose periférica, pela estimulação

da gluconeogénese e pelo aumento do número e da sensibilidade dos recetores de insulina. A administração crónica destes secretagogos origina *down-regulation* dos recetores das sulfonilureias na superfície das células-beta, reduzindo a secreção de insulina (97).

As sulfonilureias devem ser administradas 15 a 30 minutos antes das refeições, à exceção das de libertação prolongada. A terapêutica deverá ser instituída com a dose mais baixa e a cada 3-4 semanas aumentar até ao objetivo. Todas as sulfonilureias de segunda geração são metabolizadas pelo fígado e eliminadas pelo rim (98).

Relativamente aos efeitos adversos podemos determinar que o risco de hipoglicémia é o mais grave, estando associado às sulfonilureias de longa duração, pelo que se deve evitar estes fármacos em doentes em risco de hipoglicémia, como é o caso dos doentes idosos. À exceção da glipizida, todas as sulfonilureias podem originar metabolitos ativos, pelo que a glipizida é o fármaco de escolha nos doentes com insuficiência renal (IR). Todas as sulfonilureias estão contra-indicadas em caso de cetoacidose (99). As diferentes características das várias sulfonilureias encontram-se descritas na Tabela 4.

Tabela 4: Diferenças das sulfonilureias (99)

Fármaco	CI	Posologia
Glibenclamida	Gravidez, aleitamento. Doentes idoso, com IR ou IH.	P.O. ao PA: - início 5mg/dia - máx. 15mg/dia
Glicazida	Risco de hipoglicémia em doentes idosos	P.O.: Início 40-80mg/dia até máx de 160mg em dose única. Doses até 320mg/dia divididas em 2 tomas antes das refeições.
Glimepirida	Apesar de bem tolerada, podem ocorrer episódios de hipoglicémia no início do tratamento	Toma única diária de 1 a 6 mg.
Glipizida		P.O.: Inicial 2,5-5mg/dia em dose única antes do PA. A dose máxima diária é 50mg (dividir em 2-3 frações antes das refeições).

13.1.1.3 Glinidas

A nateglinida é o único fármaco disponível em Portugal pertencente à classe terapêutica das glinidas. Tal como as sulfonilureias, é um secretagogo de insulina, diferenciando-se por ter uma eficácia ligeiramente menor e por se ligar a outros recetores na célula beta pancreática (100).

A nível de efeitos adversos destaca-se o ganho de peso e a ocorrência de hipoglicémia, apesar deste último evento ser menos frequente com este fármaco do que com as sulfonilureias. É por isso, uma boa opção terapêutica em indivíduos com estilo de vida irregular e/ou com omissões de refeições (100).

A nateglinida tem metabolização essencialmente hepática e excreção renal dos metabolitos. Está contra-indicada (CI) na insuficiência hepática (IH) grave e não necessita de ajuste de dose na IR (100).

13.1.1.4 Tiazolidinedionas ou Glitazonas

As tiazolidinedionas ligam-se ao PPAR γ (*Peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) e influenciam a expressão de genes relacionados com o metabolismo dos lípidos e da glucose, aumentando a sensibilidade à insulina e promovendo a utilização da glucose pelos tecidos periféricos (101). O seu mecanismo está explicitado esquematicamente na Figura 3.

Os seus principais efeitos adversos são o aumento de peso e o dano hepático. O aumento de peso está essencialmente relacionado com a retenção de líquidos e com a deposição de gordura nos tecidos subcutâneos. Para além disso, estes fármacos têm sido associados a obesidade e a eventos cardiovasculares. Devido à frequência elevada destes efeitos indesejados, tem-se pensado no desenvolvimento de fármacos seletivos, os *selective PPAR γ modulator* (SPPAR γ M), para que haja um impacto menor ao nível do peso, uma maior potencia do fármaco e menor toxicidade (101).

Atualmente, neste grupo farmacológico apenas a pioglitazona tem interesse terapêutico. Tanto a rosiglitazona como a troglitazona foram retiradas do mercado devido aos efeitos adversos verificados. No caso da primeira por eventos cardiovasculares e da segunda por toxicidade hepática (99).

A pioglitazona é utilizada terapêuticamente associada à metformina (doentes obesos) ou a uma sulfonilureia nos doentes que apresentem intolerância à metformina. A sua utilização é contraindicada em doentes com alterações hepática, insuficiência cardíaca e não é recomendada na gravidez, nem no aleitamento. O álcool aumenta o efeito hipoglicemiante (99).

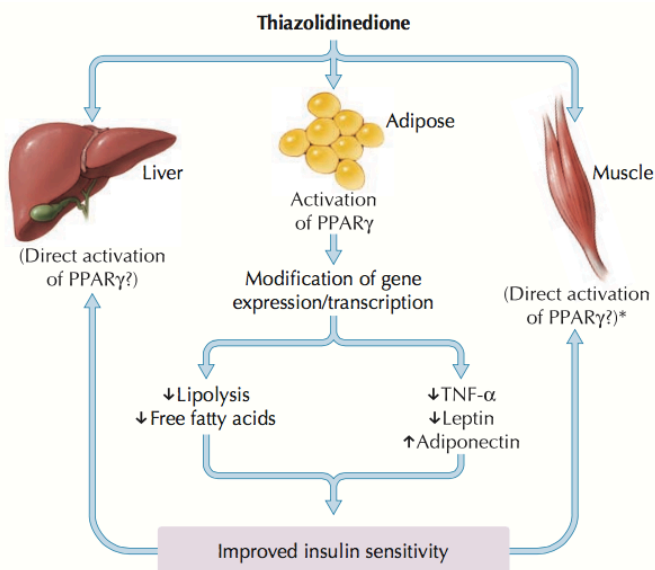


Figura 3: Mecanismo de ação das tiazolidinedionas. (102)

13.1.1.5 Inibidores da *dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4)

As incretinas *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) e *glucose-dependent insulintropic peptide* (GIP) são hormonas secretadas a nível intestinal em resposta proporcional à quantidade calórica ingerida, sendo as gorduras e os hidratos de carbono os maiores estimulantes. Estes dois péptidos são responsáveis por cerca de 50% da insulina pós-prandial ao estimularem as células-beta pancreáticas (25,103). A GLP-1 demonstrou ainda inibir a secreção de glucagon de forma direta nos recetores GLP-1 das células-alfa pancreáticas ou indiretamente pela estimulação da secreção de insulina e da somatostatina (24,25). De acordo com um estudo realizado em 2011, as duas hormonas aumentam a sua concentração na ingestão de maiores doses de glicose, quer em indivíduos saudáveis, quer em diabéticos. No entanto, na administração oral de doses mais altas de glicose os diabéticos apresentam um pico de glicose superior aos indivíduos saudáveis, o que sugere um defeito na função *up-regulation* das incretinas e não um defeito na secreção dessas hormonas (104).

Contudo, a GLP-1 é um fraco alvo terapêutico oral, isto porque a hormona é rapidamente inativada pela enzima DPP-4. Assim, a estratégia terapêutica oral para aumentar os níveis de GLP-1 baseia-se na inibição da DPP-4 (105).

Todas as gliptinas são rapidamente absorvidas após a administração oral, atingindo um pico de concentração até 4 horas após a toma. Relativamente à metabolização, a maioria dos metabolitos são inativos, com exceção do principal metabolito da saxagliptina que atua de forma reversível e seletiva como inibidor da DPP-4. No que

diz respeito à eliminação, estes fármacos são essencialmente excretados a nível renal, à exceção da linagliptina que é por via biliar (106).

As interações fármaco-fármaco são raras aquando da utilização da maioria dos inibidores da DPP-4, pois estes não afetam o sistema CYP. Apenas a saxagliptina é convertida ao seu metabolito ativo pelo CYP3A4/5, por isso fármacos que inibam essa enzima originarão aumento dos níveis plasmático de saxagliptina. Assim recomenda-se a redução para metade da dose na administração concomitante com inibidores da CYP3A4/5, como o cetoconazol (107).

Nos ensaios clínicos verificou-se que as três reações adversas mais comuns seriam a nasofaringite, infeção do trato respiratório superior e dores de cabeça. Contudo, após a sua colocação no mercado foram identificados diversos casos de pancreatite aguda na toma de metformina com sitagliptina, não se tendo ainda estabelecido bem uma relação causal entre essa formulação composta e a pancreatite. Esta classe farmacológica demonstrou não aumentar o risco de eventos cardiovasculares (108).

Na Tabela 5 encontram-se as principais diferenças entre os diferentes fármacos inibidores da DPP-4.

Tabela 5: Comparação entre inibidores da DPP-4 (106)

Característica	Sitagliptina	Vildagliptina	Saxagliptina	Alogliptina	Linagliptina
Seletividade	Alta	Moderada	Moderada	Alta	Moderada
Administração	1x/dia	2xs/dia	1x/dia	1x/dia	1x/dia
Tempo ½ vida	Longa	Curta	Curta (mas metabolito ativo)	Longa	Muito longa
Ajuste em IR	Sim (IR moderada ou severa)	Não	Sim (IR severa ou moderada)	Provavelmente sim (IR moderada ou severa)	Não
Ajuste em IH	Não	Não	Não	Provavelmente não	Não
Segurança/ Tolerabilidade	Boa	Boa	Boa	Boa	Boa
Eficácia	Semelhante	Semelhante	Semelhante	Semelhante	Semelhante

13.1.1.6 Inibidores da alfa-glucosidase

Os inibidores da alfa-glucosidase foram inicialmente isolados a partir de bactérias (109). Atuam no intestino através de um mecanismo de competição com as enzimas alfa-glucosidase, presente no epitélio intestinal, que facilitam a conversão dos polissacáridos em monossacáridos. A sua inibição por competição impede assim a degradação dos polissacáridos e, portanto, a sua absorção (110).

Esta classe de compostos atrasa a absorção intestinal de hidratos de carbono, reduzindo a hiperglicemia pós-prandial. Por isso, devem ser administrados no início da refeição (109).

A acarbose tem a capacidade de reduzir o peso corporal, melhorar a tensão arterial, baixar os níveis de glicose, diminuir a incidência de eventos cardiovasculares e atenuar a hipertrigliceridemia em jejum e pós-prandial, tornando-o num ótimo fármaco para utilizar na pré-diabetes em caso de contraindicação ou intolerabilidade da metformina. O mecanismo de atuação destes dois fármacos está esquematizado na Figura 4. Para além disso, pode ainda ser utilizado em conjunto com outros fármacos em terapêutica dupla ou tripla (109).

Os principais efeitos adversos deste fármaco são a flatulência, a diarreia e a dor abdominal. Raramente ocorre hipoglicémia quando em monoterapia, sendo que se acontecer pode ser tratado com a ingestão de monossacáridos como a glucose e a frutose (109).

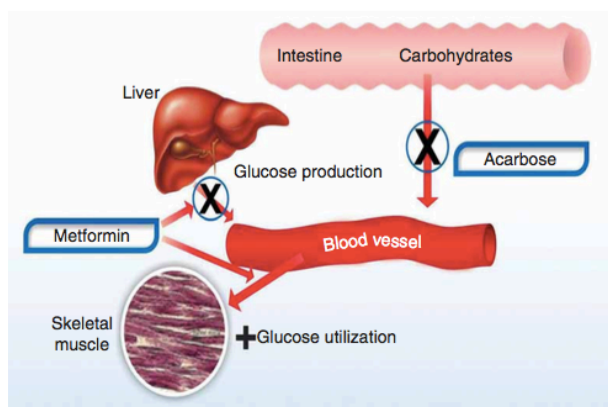


Figura 4: Mecanismo de ação da metformina e acarbose (111)

13.1.2 Insulina

A insulina é uma hormona polipeptídica de estrutura complexa, sendo principalmente obtida a partir do pâncreas do porco com posterior purificação. Pode ainda ser obtida de forma biossintética, por tecnologia do DNA recombinante a partir da *E. coli*

ou de forma semissintética por modificação enzimática (99).

A insulina é inativada pelas enzimas gastrointestinais pelo que a sua administração é por injeção, idealmente sub-cutânea (SC). A insulina deve ser administrada na parte superior dos braços, coxas, ancas ou abdómen, de forma rotativa para evitar a lipodistrofia. Outros efeitos adversos são metabólicos, imunológicos e locais (99).

As insulinas existentes diferem quanto ao seu início de ação, duração de ação e tempo necessário para atingir a sua concentração máxima. Consoante essas características podem então enumerar-se as insulinas de ação ultra-rápida ou ultra-curta, de rápida ou curta duração, de ação intermédia, de longa duração de ação ou de ação lenta e ultralenta (99). Na Tabela 6 encontram-se as diferenças entre os diferentes tipos de insulinas (99,112).

Tabela 6: Diferenças entre as insulinas (99,112)

Insulina	Início de ação	Atividade máx	Duração ação	Observações
Ação curta (humana) Insulina regular	25-35 min.	3-5h	6-8h	Poucas reações alérgicas.
Ação rápida (análogos)				
Insulina aspártica	5-10 min	40-60 min	3-5h	Análogo humano. Via SC. Imediatamente antes da refeições ou depois se necessário.
Insulina lispro	5-10 min	40-60 min	2-5h	Análogo humano. Via SC. Imediatamente antes da refeições ou depois se necessário.
Insulina glulisina	5-10 min	40-60 min	2-5h	Análogo humano. Via SC, imediatamente antes da refeições ou até 15 min depois. Via IV em situações especiais.
Ação intermédia (humana)				
Insulina isofânica	1-4h	4-12h	Até 24h	Suspensão de insulina com protamina.
Ação prolongada (análogos lentos)				
Insulina detemir	1-3h	Constante	Até 18h	Via SC. Muitas IM.
Insulina glargina	1-3h	Constante	Até 18h	Indicado >6 anos. Muitas IM.
Pré-misturas				
25% insulina regular + 75% insulina protamina	30-60min	2-8h	Até 18h	
30% insulina regular + 70% insulina isofânica	30-60min	2-8h	Até 18h	
30% insulina aspártico + 70% insulina aspártico com protamina	15-30min	1-4h	Até 18h	
25% insulina lispro + 75% insulina lispro protamina	15-30min	30min-4h	Até 18h	
50% insulina lispro + 50% insulina lispro protamina	15-30min	30min-4h	Até 18h	

13.2 Recomendações para o tratamento da hiperglicemia

A primeira estratégia a implementar no controlo da hiperglicemia é a alteração do estilo de vida, recomendando-se então uma alimentação saudável, o controlo do peso corporal e a instituição da prática de atividade física (113).

A metformina é o primeiro fármaco a ser instituído em monoterapia na altura do diagnóstico de diabetes, exceto quando existem contra-indicações. Esta terapêutica é mantida durante pelo menos 3 meses (113).

Caso haja intolerância à metformina ou contra-indicações à sua utilização deve-se prescrever uma sulfonilureia como primeira opção, excetuando-se situações em que haja história documentada de episódio de hipoglicémia com a utilização dessa classe farmacológica, CI à sulfonilureia ou características individuais que sugiram a sua não utilização, como por exemplo indivíduos com mais de 75 anos em determinadas circunstâncias sociais e co-morbilidades. Nestes casos recomenda-se a acarbose ou um inibidor da DPP-4 (100).

No caso de no momento do diagnóstico existir uma hiperglicemia marcadamente sintomática e/ou glicémias elevadas (300-350mg/dL) ou HbA1c elevada (>10%) deve iniciar-se terapêutica com insulina podendo posteriormente reduzir a insulino-terapia parcialmente ou totalmente e iniciar ADO caso se verifique melhoria do estado metabólico (100).

Passados 3 meses de monoterapia, faz-se uma reavaliação e se a HbA1c não tiver atingido o alvo desejado com a metformina numa dose de pelo menos 2000mg/dia ou dose máxima tolerada, deve-se associar-se um segundo fármaco pertencente a uma destas classes farmacológicas: uma sulfonilureia, uma glitazona, um inibidor da DPP-4, um agonista da GLP-1 ou insulina basal. (113) A DGS recomenda a adição de insulina caso a HbA1c seja superior a 9% e preferencialmente uma sulfonilureia caso seja inferior a 9%. Nos casos descritos em que a sulfonilureia foi opção em monoterapia, recomenda-se a adição de nateglinida, acarbose, um inibidor da DPP-4 ou de pioglitazona (100).

Se mesmo após 3 a 6 meses de medicação com dois ADO, com adesão verificada, o controlo permanecer inadequado deve-se adicionar um terceiro ADO, caso o objetivo seja uma redução inferior a 1% na HbA1c ou insulina, caso o objetivo seja uma redução de HbA1c superior a 1% (100).

De acordo com a norma 025/2011 da DGS, a insulina é uma opção no tratamento da DMT2 em pessoas não grávidas recém diagnosticadas com sintomas demarcados

e/ou elevada glicémia (300-350mg/dL) ou HbA1c (10-12%). Também quando a terapêutica com ADO não é suficiente para um controlo adequado, torna-se uma opção. Após a instituição de terapêutica tripla ineficaz com ADO, a insulina deve ser obrigatoriamente considerada, enquanto em terapêutica dupla ou em monoterapia dever-se-á ter em conta a situação clínica (112).

Quando se inicia a insulino terapia deve-se manter o ADO, geralmente a metformina, caso não haja CI. Na impossibilidade de utilizar a metformina, esta poderá ser substituída por pioglitazona, se não houver risco de insuficiência cardíaca. Caso se utilize este último fármaco a ocorrência de edemas ou ganho de peso terá de ser controlada, pelo aumento da retenção hídrica (112).

Em primeira linha deve-se usar insulina isofânica à noite. Se ocorrer hipoglicémia sintomática frequente ou se pessoas dependentes de terceiros necessitem de 2 administrações ou mais de insulina isofânica por dia, deverá tentar-se a administração de análogo lentos 1x/dia. Caso não se verifique controlo metabólico aceitável com os análogos lentos, passar à insulina isofânica 2xs/dia ou pré-mistura de insulina isofânica com insulina regular 2-3xs/dia, antes das refeições principais. Se mesmo assim não se atingir o objetivo devido à necessidade de administração de insulina imediatamente antes das refeições, se a frequência de hipoglicémia for elevada ou se houver hiperglicemia pós-prandial marcada deverá administrar-se pré-misturas com análogos rápidos antes das refeições (112).

A decisão terapêutica deve ser baseada nos critérios acima descritos estando esquematizada nas Figuras 4, 5 e 6 (100,112).

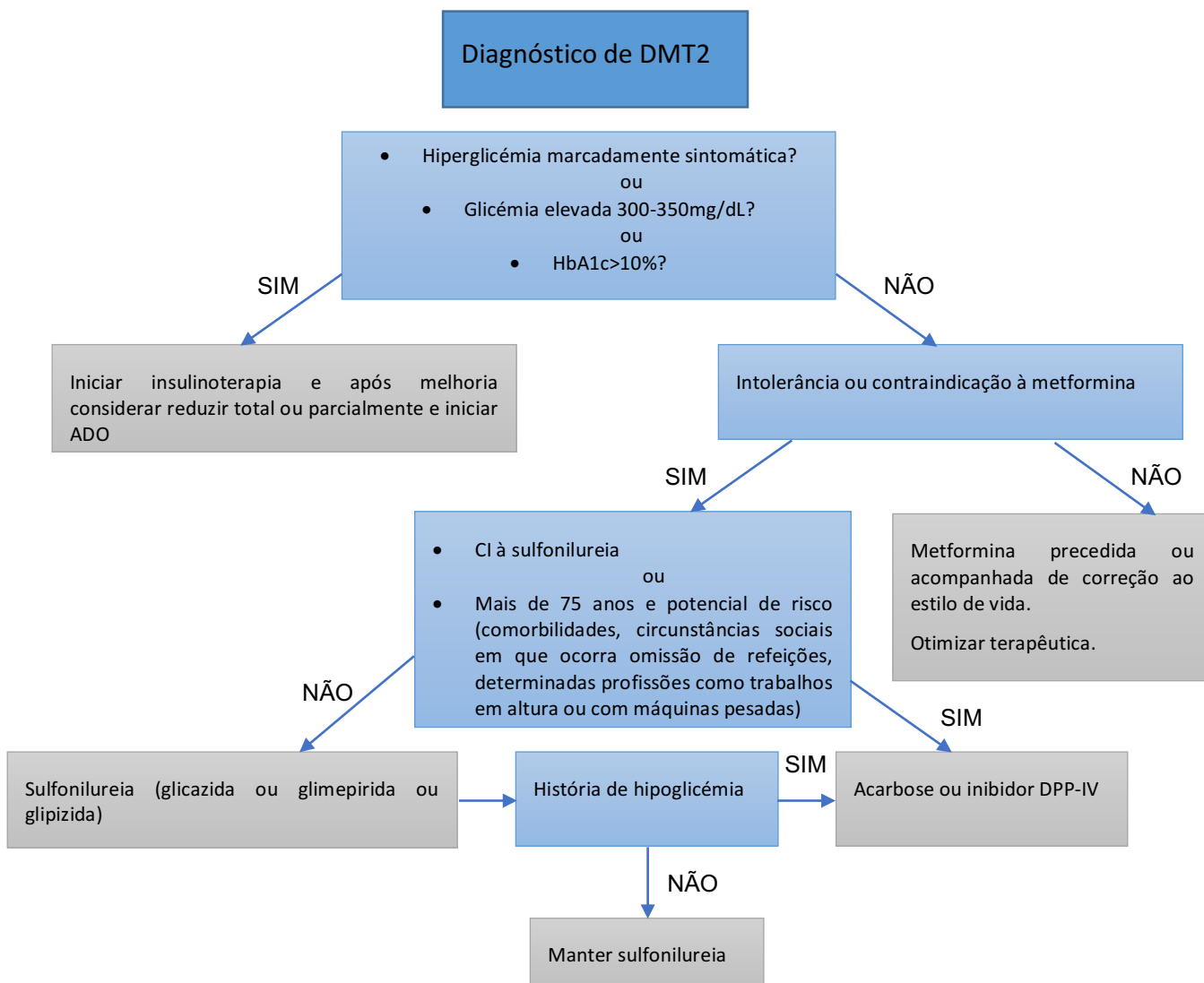


Figura 5: Algoritmo de decisão de monoterapia (100)

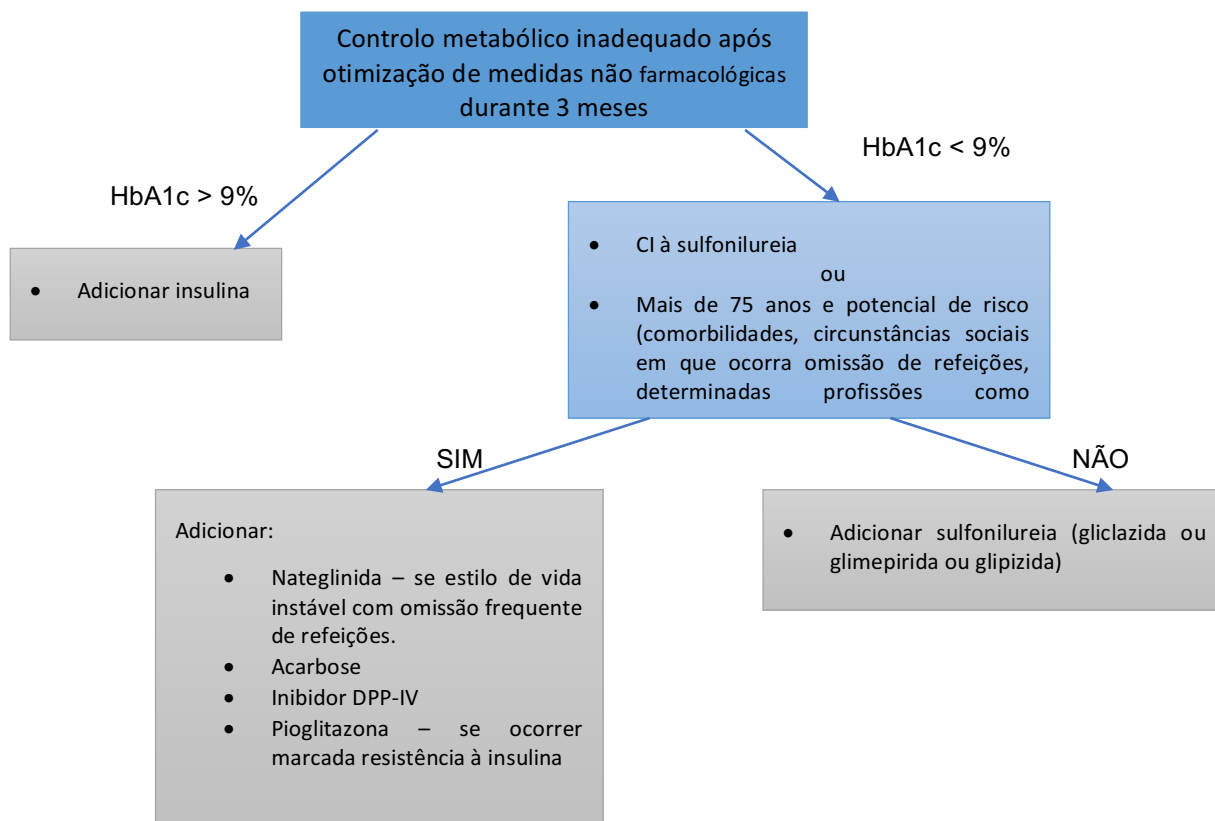


Figura 6: Algoritmo de decisão de terapêutica dupla (100)

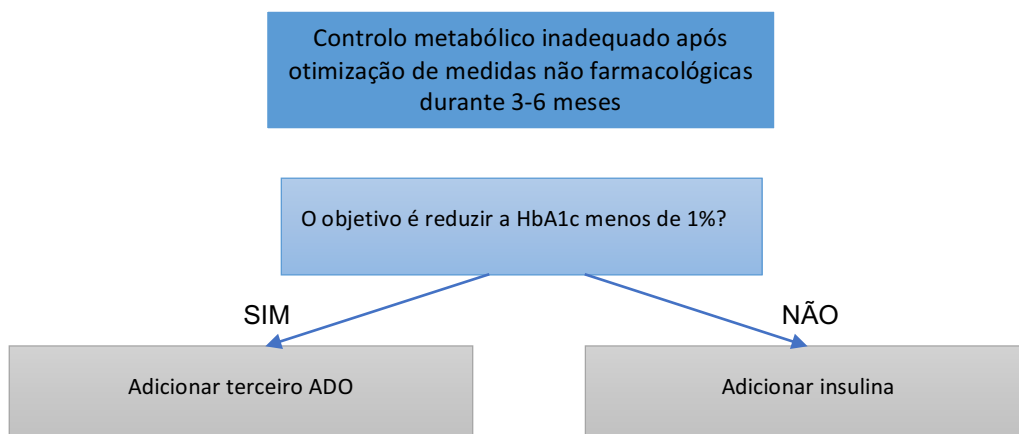


Figura 7: Algoritmo de decisão de terapêutica tripla (100)

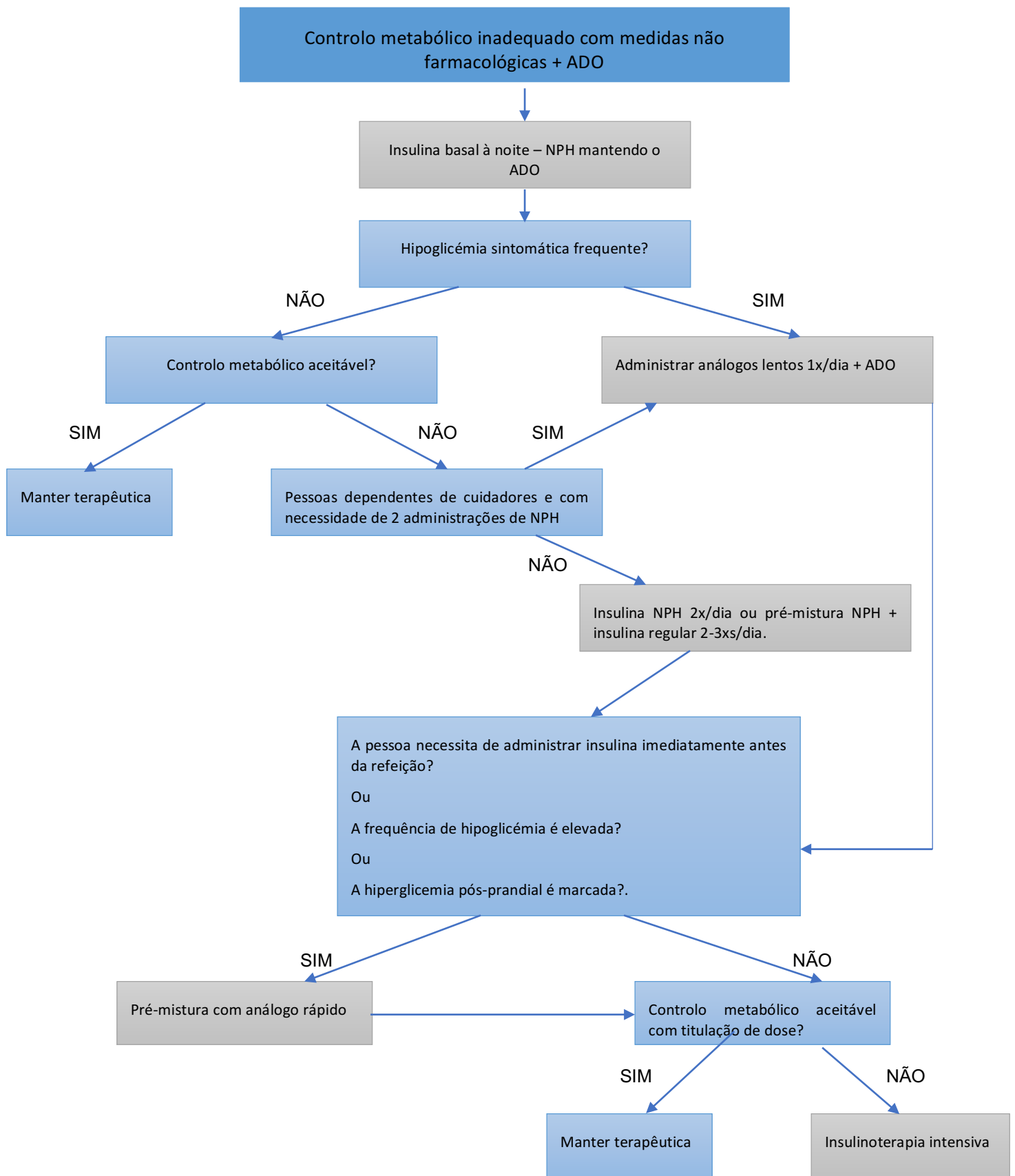


Figura 8: Decisão terapêutica de insulinoterapia (112)

13.3 Novas opções de terapêutica farmacológica

13.3.1 Agonistas do recetor GLP-1

A diabetes tem sido reconhecida como um distúrbio bi-hormonal porque, para além das alterações ao nível da insulina, os doentes diabéticos apresentam hiperglucagonémia. (24) Em indivíduos saudáveis, o aumento do nível de glicose suprime a produção de glucagon nas células-alfa pancreáticas, enquanto em doentes diabéticos o glucagon é produzido continuamente mesmo na presença de hiperglicemia (27). Os resultados são controversos, enquanto alguns estudos justificam os altos níveis de glucagon pelo aumento de volume das células-alfa pancreáticas (114) outros explicam-nos pelo aumento da razão células-alfa:células-beta, em que a massa das células-beta decresce mas a das alfa mantém-se inalterada (115).

A GLP-1 demonstrou inibir a secreção de glucagon, para além de estimular a secreção de insulina. Os agonistas do recetor GLP-1 têm a capacidade de regular o apetite, ao promover a saciedade e diminuição da ingestão de alimentos, associando-se a utilização deste tipo de fármacos a uma perda de peso (24,25). Têm igualmente a capacidade de diminuir a glicémia em jejum e pós-prandial. Para além disso, a sua associação com insulina parece ter a mesma eficácia e maior perfil de segurança que a insulinoterapia intensiva, parecendo vantajoso em doentes obesos (116).

O exenatido é um fármaco injetável de curta acção, com administração antes do pequeno-almoço e do jantar. Estudos verificaram que o tratamento de um ano com exenatido aumentou a sensibilidade das células-beta à glucose e a taxa de secreção de insulina em doentes com DMT2 (117,118).

O liraglutido é um fármaco injetável de acção longa, sendo necessária apenas uma administração diária (119).

Os principais efeitos secundários destes fármacos são as náuseas e vômitos, o aumento da frequência cardíaca e a ocorrência de carcinoma da tiroide em animais em estudo. Contudo, esta nova classe terapêutica tem um bom perfil de segurança, sem risco de hipoglicémia (113).

Existem outros fármacos pertencentes a esta classe terapêutica, nomeadamente lixisenatido, abiglutido e dulaglutido, contudo ainda não têm aprovação em Portugal (113).

13.3.2 Inibidores da *sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2)*

Em indivíduos tolerantes à glicose, esta é quase toda livremente filtrada pelo glomérulo capilar e reabsorvida no túbulo renal (25). Geralmente a glicose não é excretada na urina. Essa excreção ocorre apenas quando o sistema de transporte de glicose fica saturado e as SGLTs atingem a capacidade de transporte máxima (120). Considerando um indivíduo saudável apresentando uma taxa de filtração glomerular 125mL/min e um valor de transporte tubular máximo da glicose 375mg/min, a saturação tubular ocorre teoricamente quando o valor da glicémia é 300mg/dL (120,121). No entanto, na realidade, a glicose começa a ser excretada quando a glicémia é igual ou superior a 180mg/dL. Esta discrepância deve-se ao facto dos nefrónios não terem todos o mesmo valor de capacidade máxima para o transporte da glicose e portanto, uns poderão estar a excretá-la enquanto outros ainda não atingiram esse valor (121).

As SGLTs são responsáveis pela absorção renal da glicose, através da absorção concomitante de sódio que cria um gradiente favorável à saída da glicose do lúmen. A SGLT1 é responsável por apenas 10% da reabsorção da glicose filtrada enquanto a SGLT2 reabsorve cerca de 90% da glicose. Na diabetes, como resultado do aumento da carga de glicose filtrada, os transportadores SGLTs aumentam, mantendo a concentração de glicose no sangue elevada, o que constitui um processo de má adaptação que contribui para a hiperglicemia (122).

Os inibidores da SGLT2 vão aumentar a excreção urinária de glicose, inibindo a reabsorção de glicose a partir do filtrado glomerular e assim baixando a glicémia (116,118).

A grande vantagem desta classe terapêutica é a sua efetividade em qualquer fase da doença, não apresentando risco de hipoglicémia. Como principais efeitos adversos constatou-se a ocorrência de infeções urinárias e poliúria (113,116).

13.4 Futuro da terapêutica da Diabetes

Diversos estudos têm sido realizados na tentativa de substituir as células beta-pancreáticas lesadas por células funcionais e/ou substituir o pâncreas na integra (123). Essencialmente em doentes em último estadio de doença renal que precisavam também de transplante renal, foram realizados mais de 30000 transplantes pancreáticos em que a maioria dos doentes deixou de precisar de insulino-terapia. Esta não é uma prática recorrente devido à baixa disponibilidade de

órgãos e à necessidade de terapêutica imunossupressora, que poderá não compensar os riscos da própria diabetes (123).

A substituição das células-beta por outras provenientes de um dador via veia portal, já foi realizada com sucesso numa Universidade do Canada. Contudo, tal como no transplante, também é necessário imunossupressores pelo que o risco de infeção, incidência de malignidade e a toxicidade por vezes não compensa (123). Para além disso, têm-se tentado diferenciar células estaminais humanas pluripotentes em células-beta e os resultados aparentam ser positivos (124).

A nível de terapêutica farmacológica, os novos fármacos sugerem a utilização de pequenas moléculas que mimetizem a secreção de insulina, ativadores da glucocinase, agonistas dos recetores dos ácidos gordos e imeglimina (117,124). Os novos alvos estão localizados em órgãos como o fígado, a gordura, o músculo, o pâncreas, o intestino, o rim, o cérebro, os macrófagos e a glândula adrenal, tal como está esquematizado na Figura 9 (124).

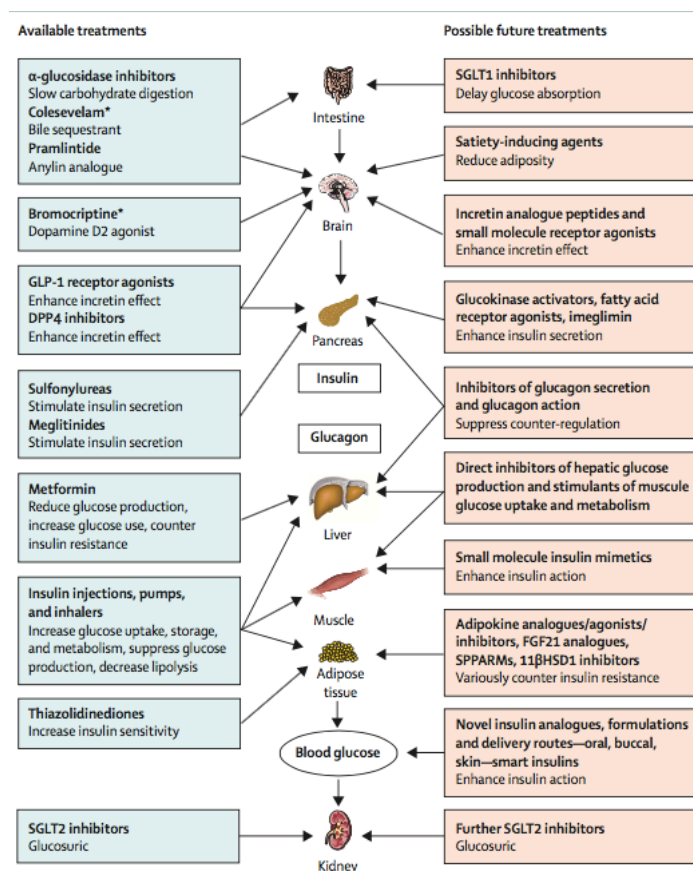


Figura 9: Possíveis terapêuticas futuras (117)

Um outro objetivo no desenvolvimento da terapêutica é a produção de insulina com baixo risco de hipoglicemia através da uniformização da absorção e da ação e tornando a formulação hepatosseletiva, mimetizando a atividade da insulina portal (124).

Para além de tudo isto, a genética pode ser o fator chave do futuro da terapêutica da diabetes. A utilização de testes genéticos que determinarão se o doente está ou não em risco de desenvolver diabetes e quais os genes envolvidos na predisposição será crucial para a sua prevenção e decisão terapêutica. Esta análise permitirá determinar os órgãos em risco de complicações e será um auxílio ao médico na instituição da terapêutica mais adequada ao perfil individual e a instituição de alterações no estilo de vida em indivíduos em risco (123).

Nos próximos 10 anos, haverá mais fármacos com diferentes alvos terapêuticos na DMT2 e melhores combinações de fármacos com regimes mais simples (123,124). Estima-se que no futuro existam mais de 50 fármacos disponíveis no mercado para o tratamento da diabetes, conseguindo-se assim adotar uma terapêutica quase personalizada para cada indivíduo, consoante o seu perfil genético (123).

14 O papel do farmacêutico na terapêutica da Diabetes

Os farmacêuticos têm demonstrado um efeito positivo ao nível da prevenção de erros de medicação, na adesão à terapêutica, na limitação de prescrições inadequadas e assim na redução de custos associados à admissão hospitalar ou tempo de internamento (125).

Os farmacêuticos comunitários têm um papel muito importante no seguimento de doentes crónicos. No caso do acompanhamento do doente diabético, as principais intervenções do farmacêutico são (126):

1. Seguimento farmacoterapêutico (monitorização da terapêutica, revisão terapêutica pela entrevista ao doente e perceção da *compliance*);
2. Intervenções educacionais ao doente (educação e aconselhamento sobre a medicação, estilo de vida, atividade física);
3. *Feedback* a outros profissionais de saúde (identificação de problemas relacionados com medicamentos, sugerir e discutir alterações terapêuticas com outros profissionais de saúde e desenvolvimento de planos terapêuticos);
4. Avaliar os fatores de risco CV (medição da tensão arterial, determinação do colesterol, peso corporal).

O papel do farmacêutico é mais do que apenas a dispensa de medicamentos. Os farmacêuticos têm uma boa qualificação a nível farmacológico e, portanto, são essenciais na deteção de problemas relacionados com o medicamento. Para além disso, os farmacêuticos estão próximos da população, o que facilita o acompanhamento do doente (127).

O principal objetivo dos cuidados no doente diabético é a melhoria da sua qualidade de vida, a prevenção de morte precoce e a redução das complicações associadas à patologia (127). Vários estudos demonstraram que intervenções farmacêuticas têm um efeito positivo na redução dos níveis de HbA1c e da glicémia em doentes com DMT2. Contudo houve uma grande heterogeneidade no valor estimado dessa redução devido essencialmente às diferenças geográficas e suas implicações (126,128,129). Para além disso, verificou-se ainda reduções significativas em fatores de risco CV, nomeadamente ao nível da tensão arterial, colesterol LDL e peso

corporal (126). Estes resultados poderão ser traduzidos como benefícios a nível da morbilidade e mortalidade bem como ao nível dos custos nos cuidados de saúde (126,128,129).

A adesão à terapêutica é um outro importante fator para atingir os objetivos definidos. Uma adesão maior foi associada a um melhor controlo da glicémia, diminuição da recorrência ao serviço de urgência, diminuição das hospitalizações e aos custos médicos. Determinou-se que a adesão à terapêutica é menor quando as medicações não são toleradas e/ou têm posologias que implicam mais de duas tomas por dia, quando acompanhadas de depressão e/ou ceticismo quanto à importância da terapêutica (130). A não adesão à terapêutica é um encargo económico a nível mundial, tendo um custo anual de cerca de 100.000 milhões de dólares nos Estados Unidos da América (125).

Relativamente aos farmacêuticos hospitalares, estes são membros de uma equipa multidisciplinar envolvida diretamente com o cuidado do doente, estando a sua intervenção associada a uma redução dos erros de medicação, de reações adversas relacionadas com fármacos, mortalidade e tempo de internamento (125).

A nível hospitalar a hiperglicemia tem se tornado numa preocupação acrescida. Determinadas morbilidades como acidentes vasculares cerebrais, infeções nosocomiais, amputações de membros e enfartes agudos do miocárdio têm sido relacionadas com hiperglicemia em doentes hospitalizados. Doentes com hiperglicemias recentemente diagnosticadas estão associadas a uma grande mortalidade intra-hospitalar, comparativamente com doente com níveis normais de glicémia e com doentes com diagnóstico prévio de diabetes (131).

Os farmacêuticos, profissionais do medicamento, têm em consideração as *guidelines* terapêuticas mais recentes, eficácia, segurança e custos na decisão terapêutica, devendo por isso participar enquanto membros de uma equipa multidisciplinar no desenvolvimento e implementação do plano de tratamento do doente com hiperglicemia (131). Os farmacêuticos hospitalares precisam de estar envolvidos no controlo glicémico, nomeadamente na avaliação do risco, na monitorização de parâmetros e aconselhamento (131).

15 Conclusão

A diabetes não é só uma preocupação do presente, mas também do futuro. A elevada morbidade e mortalidade associados a esta patologia e a sua crescente prevalência ao longo das últimas décadas, torna a terapêutica da diabetes e a sua prevenção um dos principais desafios do futuro.

Os custos da diabetes para os sistemas de saúde são muito elevados, tendo-se verificado um gasto superior a 500 mil milhões de dólares, durante o ano 2014, em todo o mundo com esta doença. Por isso, é necessário prevenir a doença e as suas complicações.

Até há poucos anos atrás, não se interpretava a diabetes como uma patologia evolutiva, em que se atuava para evitar o seu desenvolvimento. A terapêutica da diabetes passava apenas pelo controlo da hiperglicemia quando esta era detetada. Atualmente a diabetes é vista como um processo evolutivo, determinando-se um estado de pré-diabetes no qual se deverá atuar para evitar a sua progressão.

Alterações ao nível da dieta, cessação tabágica e incentivo ao exercício físico são intervenções essenciais na prevenção da diabetes. Também a instituição de uma estratégia terapêutica adequada a cada indivíduo, associada a um acompanhamento farmacoterapêutico e a intervenções na educação do doente são cruciais para a otimização da terapêutica.

Os desafios do futuro passam pela determinação genética do risco da diabetes e pelo desenvolvimento de fármacos que tenham um efeito protetor das células beta pancreáticas, mantendo assim a função do pâncreas e evitando a progressão da pré-diabetes em diabetes. Atualmente, estão a ser investigados novos fármacos com diferentes alvos terapêuticos, mais seguros e efetivos, capazes de mimetizar a insulina fisiológica, o que parece ser o futuro da terapêutica da DMT2.

Em suma, o sucesso da abordagem terapêutica na DMT2 passa pela cooperação entre diversos profissionais de saúde, médicos, farmacêuticos, enfermeiros, nutricionistas e profissionais do desporto, pois para se alcançar os objetivos pretendidos, é importante instituir a terapêutica adequada ao perfil individual do doente e assegurar cuidados continuados.

16 Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. Diabetes mellitus [Internet]. Geneva. World Health Organization; 2010. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs138/en/>
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2016;39(1):1-112.
3. Zhou B, Lu Y, Hajifathalian K, Bentham J, Di Cesare M, Danaei G, et al. Worldwide trends in diabetes since 1980: A pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. Lancet [Internet]. 2016;387(10027):1513–30.
4. Cho NH, Whiting D, Forouhi N, Guariguta L, Hambleton I, Li R, et al. Diabetes Atlas. 7th ed. Karakas Print, editor. International Diabetes Federation; 2015. 47-66 p.
5. Bommer C, Heesemann E, Sagalova V, Manne-Goehler J, Atun R, Bärnighausen T, et al. The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study. Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2017;5(6):423–30.
6. Fernandes J da R, Ogurtsova K, Linnenkamp U, Guariguata L, Seuring T, Zhang P, et al. IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2016;117:48–54.
7. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: Factos e Números - O ano 2015 - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes [Internet]. Lisboa; 2016.
8. Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lernmark A, Leslie RD. Diabetes at the crossroads : relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. Diabetologia. 2016;59:13–20.
9. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. World J Diabetes [Internet]. 2015 Jun 25;6(6):850–67.
10. Stone MA, Camosso-Stefinovic J, Wilkinson J, De Lusignan S, Hattersley AT, Khunti K. Incorrect and incomplete coding and classification of diabetes: A systematic review. Diabet Med. 2010;27(5):491–7.
11. Anker S, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, et al. Adaptação das recomendações de bolso da ESC: Diabetes - Recomendações relativas a diabetes, pré-diabetes e doenças cardiovasculares. European Heart Journal 2013 p. 2–39.
12. World Health Organization. Global Report on Diabetes [Internet]. Geneva; 2016. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf

13. Goldenberg R, Punthakee Z. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can J Diabetes* [Internet]. 2013 Apr;37:S8–11.
14. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2011 Jan;34(1):S62-9.
15. Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Norma da Direção Geral da Saúde. 2011;1–13.
16. Ramachandran A. Know the signs and symptoms of diabetes. *Indian J Med Res* [Internet]. 2014 Nov;140(5):579–81.
17. World Health Organization. Definition and diagnosis of Diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia [Internet]. Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva; 2006.
18. World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2011;93(3):299–309.
19. Ardisson Korat A V., Willett WC, Hu FB. Diet, Lifestyle, and Genetic Risk Factors for Type 2 Diabetes: A Review from the Nurses' Health Study, Nurses' Health Study 2, and Health Professionals' Follow-Up Study. *Curr Nutr Rep* [Internet]. 2014;3(4):345–54.
20. Goldstein BJ, Wieland DM. Type 2 Diabetes: Principles and Practice [Internet]. 2nd ed. CRC Press, editor. Florida: Taylor & Francis Group; 2007. 6-8 p.
21. Ali O. Genetics of type 2 diabetes. *World J Diabetes* [Internet]. 2013;4(4):114–23.
22. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci*. 2014;11(11):1185–200.
23. KAKU K. Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy. *J Japan Med Assoc*. 2010;53(1):41–6.
24. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: Perspectives on the past, present, and future. *Lancet* [Internet]. 2014;383(9922):1068–83.
25. Levin PA. Practical combination therapy based on pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2016;9:355–69.
26. Kanat M, DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Treatment of prediabetes. *World J Diabetes* [Internet]. 2015;6(12):1207–22.
27. Kuritzky L, Samraj GP. Enhanced glycemic control with combination therapy for type 2 diabetes in primary care. *Diabetes Ther*. 2011;2(3):162–77.
28. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC guidelines

- on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035–87.
29. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev* [Internet]. 2013;93(1):137–88.
 30. Alkayyali S, Lyssenko V. Genetics of diabetes complications. *Mamm Genome*. 2014;25(9):384–400.
 31. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies — ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2016;12(4):222–32.
 32. Maletkovic J. Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42:677–95.
 33. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: A historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care*. 2014;37(11):3124–31.
 34. Westerberg D. Diabetic ketoacidosis: evaluation and treatment. *Am Fam Physician* [Internet]. 2013;87(5):337–46.
 35. Oyer DS. The science of hypoglycemia in patients with diabetes. *Curr Diabetes Rev* [Internet]. 2013;9(3):195–208.
 36. Ahrén B. Avoiding hypoglycemia: a key to success for glucose-lowering therapy in type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:155–63.
 37. Prabhakar PK. Pathophysiology of secondary complications of diabetes mellitus. *Asian J Pharm Clin Res*. 2016;9(1):23–7.
 38. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SFA, Gavin JR, Aguilar RB, et al. A Unified Pathophysiological Construct of Diabetes and its Complications. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;xx:1–11.
 39. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic Neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2013;42(4):747–87.
 40. Izenberg A, Perkins BA, Bril V. Diabetic Neuropathies. *Semin Neurol*. 2015;35(4):424–30.
 41. Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: Mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(8).
 42. Tziomalos K, Athyros V. Diabetic Nephropathy: New risk factors and improvements in Diagnosis. *Rev Diabet Stud*. 2015;12:110–8.
 43. Nazar CMJ. Diabetic nephropathy; principles of diagnosis and treatment of diabetic kidney disease. *J nephroarmacology* [Internet]. 2014;3(1):15–20.

44. Dounousi E, Duni A, Leivaditis K, Vaios V, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. Improvements in the Management of Diabetic Nephropathy. *Rev Diabet Stud.* 2015;12:119–33.
45. Gangwani RA, Lian JX, McGhee SM, Wong D, Li KK. Diabetic retinopathy screening: global and local perspective. *Hong Kong Med J.* 2016;22(5):486–95.
46. Lathief S, Inzucchi SE. Approach to diabetes management in patients with CVD. *Trends Cardiovasc Med [Internet].* 2016;26(2):165–79.
47. Szuszkiewicz-Garcia MM, Davidson JA. Cardiovascular disease in diabetes mellitus: Risk factors and medical therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am [Internet].* 2014;43(1):25–40.
48. Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: A 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol [Internet].* 2014;2(1):56–64.
49. Salas-Salvadó J, M. M-G, Bulló M, Ros E. The role of diet in the prevention of type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21(SUPPL. 2).
50. Stevens JW, Khunti K, Harvey R, Johnson M, Preston L, Woods HB, et al. Preventing the progression to Type 2 diabetes mellitus in adults at high risk: A systematic review and network meta-analysis of lifestyle, pharmacological and surgical interventions. *Diabetes Res Clin Pract [Internet].* 2015;107(3):320–31.
51. Pan X-R, Li G-W, Hu Y-H, Wang J-X, Yang W-Y, An Z-X, et al. Effects of Diet and Exercise in Preventing NIDDM in People With Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care.* 1997;20(4):537–44.
52. Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: A 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol [Internet].* 2014;2(6):474–80.
53. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2002;346(24):1845–53.
54. Lindstrom J, Louheranta a., Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetes Care [Internet].* 2003;26(12):3230–6.
55. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Diabetes Prevention Program (DPP) DPP Study Design and Goals [Internet]. NIH. 2008. p. 1–6.
56. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes With Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393–403.

57. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* [Internet]. 2009;374(9702):1677–86.
58. Khazrai YM, Pozzilli P, Defeudis G. Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: a review. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2014;30(1):24–33.
59. Lazarou C, Panagiotakos D, Matalas A-L. The Role of Diet in Prevention and Management of Type 2 Diabetes: Implications for Public Health. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2012;52(5):382–9.
60. American Diabetes Association (ADA). Standard of medical care in diabetes - 2017. Vol. 40 (sup 1), *Diabetes Care*. 2017. 4-128 p.
61. Priebe M, van Binsbergen J, de Vos R, Vonk RJ. Whole grain foods for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2008;(1):1–31.
62. Schulze MB, Schulz M, Heidemann C, Schienkiewitz A, Hoffmann K, Boeing H. Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med* [Internet]. 2007;167(9):956–65.
63. Barclay AW, Petocz P, Mcmillan-price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, et al. Glycemic index , glycemic load , and chronic disease risk — a meta- analysis of observational studies 1 , 2. *Am J Clin Nutr*. 2008;(2):627–37.
64. Bhupathiraju SN, Tobias DK, Malik VS, Pan A, Hruby A, Manson JE, et al. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes : results from 3 large US cohorts and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(1):218–32.
65. Atkinson F, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International Tables of Glycemic Index and Glycemic Load Values: 2008. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2281–3.
66. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Sugar-Sweetened Beverages, Weight Gain, and Incidence of Type 2 Diabetes in Young and Middle-Aged Women. *JAMA*. 2004;292(8):927–34.
67. Montonen J, Järvinen R, Knekt P, Heliövaara M, Reunanen A. Consumption of sweetened beverages and intakes of fructose and glucose predict type 2 diabetes occurrence. *J Nutr*. 2007;137(6):1447–54.
68. Neuman JC, Fenske RJ, Kimple ME. Dietary polyunsaturated fatty acids and their metabolites: Implications for diabetes pathophysiology, prevention, and treatment. *Nutr Heal Aging* [Internet]. 2017;4:127–40.
69. Guadarrama-López AL, Valdés-Ramos R, Martínez-Carrillo BE. Type 2 diabetes, PUFAs, and vitamin D: Their relation to inflammation. *J Immunol Res*. 2014;2014.
70. Mostad IL, Bjerve KS, Lydersen S, Grill V. Effects of marine n-3 fatty acid supplementation on lipoprotein subclasses measured by nuclear magnetic resonance

- in subjects with type II diabetes. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2008;62(3):419–29.
71. Kabir M, Skurnik G, Naour N, Pechtner V, Meugnier E, Rome S, et al. Treatment for 2 mo with n-3 polyunsaturated fatty acids reduces adiposity and some atherogenic factors but does not improve insulin sensitivity in women with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2007;86:1670–9.
 72. Salmerón J, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, et al. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2001;73(6):1019–26.
 73. Gannon MC, Nuttall FQ, Saeed A, Jordan K, Hoover H. An increase in dietary protein improves the blood glucose response in persons with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:734–41.
 74. Malik VS, Li Y, Tobias DK, Pan A, Hu FB. Dietary Protein Intake and Risk of Type 2 Diabetes in US Men and Women. *Am J Epidemiol*. 2016;183(8):715–28.
 75. Patil P, Mandal S, Tomar SK, Anand S. Food protein-derived bioactive peptides in management of type 2 diabetes. *Eur J Nutr*. 2015;54(6):863–80.
 76. Gijssbers L, Ding EL, Malik VS, Goede J De, Geleijnse JM, Soedamah-muthu SS. Consumption of dairy foods and diabetes incidence : a dose-response meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(C):1111–24.
 77. Díaz-López A, Bulló M, Martínez-González MA, Corella D, Estruch R, Fitó M, et al. Dairy product consumption and risk of type 2 diabetes in an elderly Spanish Mediterranean population at high cardiovascular risk. *Eur J Nutr*. 2015;55(1):349–60.
 78. Kim M-K. Dietary Sodium Intake in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 2016;40(4):280–2.
 79. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: The american heart association's strategic impact goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121(4):586–613.
 80. Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009;32(11):2123–32.
 81. Asif M. The prevention and control the type-2 diabetes by changing lifestyle and dietary pattern. *J Educ Health Promot* [Internet]. 2014;3(1):1.
 82. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Panagiotakos D, Giugliano D. Which diet for prevention of type 2 diabetes? A meta-analysis of prospective studies. *Endocrine*. 2014;47(1):107–16.
 83. Koloverou E, Esposito K, Giugliano D, Panagiotakos D. The effect of Mediterranean

- diet on the development of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of 10 prospective studies and 136,846 participants. *Metabolism* [Internet]. 2014;63(7):903–11.
84. Georgoulis M, Kontogianni MD, Yiannakouris N. Mediterranean diet and diabetes: Prevention and treatment. *Nutrients*. 2014;6:1406–23.
 85. Nut I, Investigacio C De, Interuniversitario C, Nutricio I De, Foundation D, La U. Editorial The Mediterranean diet : culture , health and science. *Br J Nutr*. 2015;113:1–3.
 86. Schwingshackl L, Missbach B, König J, Hoffmann G. Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr* [Internet]. 2015;18(7):1292–9.
 87. Esposito K, Maiorino MI, Petruzzo M, Bellastella G, Giugliano D. The effects of a Mediterranean diet on the need for diabetes drugs and remission of newly diagnosed type 2 diabetes: Follow-up of a randomized trial. *Diabetes Care*. 2014;37:1824–30.
 88. Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2015;58(1):50–60.
 89. Barengo NC, Tuomilehto J. Diabetes: Exercise benefits in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2012;8(11):635–6.
 90. Balducci S, Sacchetti M, Haxhi J, Orlando G, D’Errico V, Fallucca S, et al. Physical Exercise as therapy for type II diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2014;30(1):13–23.
 91. Skyler JS. Effects of Glycemic Control on Diabetes Complications and on the Prevention of Diabetes. *Clin Diabetes*. 2004;22(4):162–6.
 92. Stolar M. Glycemic Control and Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Med* [Internet]. 2010;123(3A):S3–11.
 93. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: From mechanisms of action to therapies. *Cell Metab* [Internet]. 2014;20(6):953–66.
 94. Seth SD, Seth V, Tandom N, Reddy DHK. Drug therapy of Diabetes Mellitus. In: Pvt RP, editor. *Textbook Of Pharmacology* [Internet]. 3rd ed. New Delhi: Elsevier; 2009. p. 34.
 95. Batchelder A, Rodrigues C, Alrifai Z. Biguanides. In: Sons JW and, editor. *Rapid Clinical Pharmacology* [Internet]. 1st ed. Noida, India: Thomson Digital; 2011. p. 81.
 96. Thulé PM, Umpierrez G. Sulfonylureas: a new look at old therapy. *Curr Diab Rep*. 2014;14(4):473.
 97. Sola D, Rossi L, Schianca GPC, Maffioli P, Bigliocca M, Mella R, et al. Sulfonylureas

- and their use in clinical practice. *Arch Med Sci.* 2015;11(4):840–8.
98. Codorio RA. Oral Agents for type 2 Diabetes. In: Media SS& B, editor. *Type 2 Diabetes, Pre-Diabetes and the Metabolic Syndrome*. 2nd ed. New Jersey: Humana Press; 2005. p. 79.
 99. Caramona M, Esteves AP, Gonçalves J, Macedo T, Mendonça J, Osswald W, et al. *Prontuário Terapêutico* [Internet]. Vol. 9ª edição, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. 2011. 348-359 p. Available from: <http://www.infarmed.pt/prontuario/index.php>
 100. Direção Geral de Saúde. Norma 052/2011: Abordagem terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto. 2011.
 101. Thangavel N, Bratty M Al, Javed SA, Ahsan W, Alhazmi HA. Targeting Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Using Thiazolidinediones: Strategy for Design of Novel Antidiabetic Drugs. *Int J Med Chem.* 2017;2017:1–20.
 102. Cheng AYY, Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Can Med Assoc J.* 2005;172(2):213–26.
 103. Laferrère B. Bariatric surgery and obesity: influence on the incretins. *Int J Obes Suppl.* 2016;6:S32–6.
 104. Ahrén B. The dynamic incretin adaptation and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):620–2.
 105. Ahren B. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors clinical data and clinical implications. *Diabetes Care.* 2007;30(6):1344–50.
 106. Baetta R, Corsini A. Pharmacology of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Similarities and Differences. *Drugs.* 2011;71(11):1441–67.
 107. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:7–18.
 108. Dicker D. DPP-4 Inhibitors: Impact on glycemic control and cardiovascular risk factors. *Diabetes Care.* 2011;34(2):276–8.
 109. Kalra S. Recent advances in endocrinology: Alpha glucosidase inhibitors. *J Park Med Assoc.* 2014;64(4):474–6.
 110. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, O’Keefe JH. Acarbose: safe and effective for lowering postprandial hyperglycaemia and improving cardiovascular outcomes. *Open Hear* [Internet]. 2015;2(1):1–13.
 111. Joshi SR, Ramachandran A, Chadha M, Chatterjee S, Rathod R, Kalra S. Acarbose plus metformin fixed-dose combination in the management of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2014;15(11):1611–20.

112. Direção Geral de Saúde. Norma n^a 025/2011 de 29/09/2011. Insulinoterapia na Diabetes Mellitus tipo 2. 2011.
113. Duarte R, Melo M, Nunes JS. Recomendações da SPD para o tratamento da hiperglicemia na diabetes tipo 2. Rev Port Diabetes [Internet]. 2015;10(1):40–8.
114. Yagihashi S, Inaba W, Mizukami H. Dynamic pathology of islet endocrine cells in type 2 diabetes: β -Cell growth, death, regeneration and their clinical implications. J Diabetes Investig. 2016;7(2):155–65.
115. Moon JS, Won KC. Pancreatic α -Cell Dysfunction in Type 2 Diabetes: Old Kids on the Block. Diabetes Metab J [Internet]. 2015;39(1):1–9.
116. Sá AB de, Oliveira C, Carvalho D, Raposo J, Polónia J, Silva JA da, et al. A Diabetes Mellitus em Portugal: Relevância da Terapêutica Farmacológica Adequada. Rev Port Farmacoter. 2016;8(1):44–53.
117. Bailey CJ, Tahrani AA, Barnett AH. Future glucose-lowering drugs for type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2016;4(4):350–9.
118. van Raalte DH, Verchere CB. Improving glycemic control in type 2 diabetes: stimulate insulin secretion or provide beta-cell rest? Diabetes Obes Metab [Internet]. 2017;19(9):1205–13.
119. Dharmalingam M, Sriram U, Baruah MP. Liraglutide: A review of its therapeutic use as a once daily GLP-1 analog for the management of type 2 diabetes mellitus. Indian J Endocrinol Metab [Internet]. 2011 Jan;15(1):9–17.
120. Andrianesis V, Glykofridi S, Doupis J. The renal effects of SGLT2 inhibitors and a mini-review of the literature. Ther Adv Endocrinol Metab [Internet]. 2016;7(5–6):212–28.
121. Lauralee S. Fundamentals of Human Physiology. Fourth. Belmont, CA: Cengage Learning; 2012. 396 p.
122. Poudel RR. Renal glucose handling in diabetes and sodium glucose cotransporter 2 inhibition. Indian J Endocrinol Metab [Internet]. 2013;17(4):588–93.
123. Shomali M. Diabetes treatment in 2025: can scientific advances keep pace with prevalence? Ther Adv Endocrinol Metab [Internet]. 2012;3(5):163–73.
124. Kahn SE, Buse JB. Medications for type 2 diabetes: how will we be treating patients in 50 years? Diabetologia. 2015;58(8):1735–9.
125. Dalton K, Byrne S. Role of the pharmacist in reducing healthcare costs: current insights. Integr Pharm Res Pract [Internet]. 2017;6:37–46.
126. Santschi V, Chiolero A, Paradis G, Colosimo AL, Burnand B. Pharmacist Interventions to Improve Cardiovascular Disease Risk Factors in Diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Care [Internet].

- 2012;35(12):2706–17.
127. Ayadurai S, Hattingh HL, Tee LBG, Md Said SN. A narrative review of diabetes intervention studies to explore diabetes care opportunities for pharmacists. *J Diabetes Res.* 2016;2016:1–11.
 128. Aguiar PM, De Carvalho Brito G, De Mendonça Lima T, Santos APAL, Lyra DP, Storpirtis S. Investigating sources of heterogeneity in randomized controlled trials of the effects of pharmacist interventions on glycemic control in type 2 diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One [Internet].* 2016;11(3):1–23.
 129. Wang Y, Yeo QQ, Ko Y. Economic evaluations of pharmacist-managed services in people with diabetes mellitus: A systematic review. *Diabet Med.* 2016;33(4):421–7.
 130. Capoccia K, Odegard PS, Letassy N. Medication Adherence With Diabetes Medication. *Diabetes Educ [Internet].* 2016;42(1):34–71.
 131. Szumita PM. The hospital pharmacist: An integral part of the hyperglycaemic management team. *J Clin Pharm Ther.* 2009;34(6):613–21.