



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES DA DIABETES

**TRABALHO SUBMETIDO POR
Melvin Renato Camelo Gracias**
para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Doutor António Cunha Monteiro

Outubro de 2013

Agradecimentos

A Deus.

Aos meus Pais e irmã. Se hoje sou quem sou e cheguei onde cheguei, a eles o devo. Também aos restantes membros da minha família, nomeadamente os meus primos, um obrigado!

Aos meus amigos que me acompanham desde infância, amigos para a vida, o meu agradecimento pela amizade e momentos inesquecíveis.

Aos grandes amigos que ganhei no percurso académico, aos meus grupos de trabalho ao longo destes anos que me ajudaram a finalizar esta etapa, à TinTuna, o meu obrigado.

Entre outros, um agradecimento especial, à Ana Castelão, Carolina Alves, ao Hugo Félix e, em particular, à Raquel Canhões pela companhia ao longo deste percurso.

Agradeço, também a Montes Claros - residência universitária e centro cultural - por me ter proporcionado um local de estudo e amigos como o Bruno Oliveira, o Padre João de Freitas e Padre Pimentel, pelas conversas e ensinamentos que me guiam todos os dias.

Agradeço ao meu orientar, Professor Doutor António Cunha Monteiro, pela sua disponibilidade incondicional.

Por fim, ao Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, por estes cinco anos que vão deixar saudades.

Resumo

A diabetes mellitus consiste numa doença crónica associada a complicações micro e macrovasculares, sendo uma das maiores causas de morbilidade e mortalidade.

A formação de produtos finais de glicosilação avançada (AGEs) em diabéticos, altera a estrutura e função proteica tecidual, com consequente desenvolvimento de complicações vasculares.

A diabetes mellitus resulta numa diminuição da esperança média de vida pelo dano progressivo do sistema micro e macro vascular. A diminuição da sua incidência requer a implementação de estratégias preventivas e terapêuticas eficazes – monitorização regular da glicémia e dos fatores de risco associados.

As complicações microvasculares, alterações nos vasos de pequeno calibre, levam a retinopatias, nefropatias e neuropatias diabéticas.

A inibição dos produtos Amadori-albumina, a inibição da formação de AGEs, a inibição do eixo AGE-RAGE e a quebra de *cross-links* constituem alvos terapêuticos promissores na terapêutica de complicações microvasculares.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Complicações Microvasculares; AGEs; Terapêutica;

Abstract

Diabetes mellitus is a chronic disorder associated with micro and macrovascular complications, which makes it one of the major causes of morbidity and mortality. Microvascular complications cause changes in small vessels and lead to diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy.

The formation of advanced glycation endproducts (AGEs) in diabetic patients leads to changes in the structure and function of tissue proteins, which results in the development of vascular complications.

Diabetes mellitus leads to a decrease of life expectancy by progressively damaging the micro and macrovascular system. Incidence reduction requires the implementation of preventive and effective therapeutic strategies - regular monitoring of blood glucose and associated risk factors.

Promising therapeutic targets in the treatment of microvascular complications include the inhibition of Amadori-Albumin products, inhibition of AGEs formation and inhibition of the AGE-RAGE axis and cross-link breakers.

Keywords: Diabetes Mellitus; Microvascular Complications; AGEs; Therapeutics;

Índice Geral

Agradecimentos	3
Resumo	5
Abstract.....	6
Índice de Figuras	9
Índice de tabelas	10
Lista de abreviaturas	11
1. Introdução.....	13
2. A História da Diabetes Mellitus	15
3. A Diabetes Mellitus	17
3.1. O que é a insulina?.....	17
3.2. Tipos de Diabetes	18
3.2.1. Diabetes tipo 1	19
3.2.2. Diabetes tipo 2.....	20
3.2.3. Diabetes Gestacional	21
3.2.4. Outros tipos específicos de diabetes mellitus	21
3.3. Fatores de risco associados à diabetes	22
3.4. Diagnóstico da diabetes	23
4. Epidemiologia da Diabetes Mellitus	25
5. Complicações vasculares associadas à Diabetes Mellitus.....	27
5.1. O papel dos AGEs	30
5.2. Complicações macrovasculares da diabetes mellitus	33
5.3. Complicações Microvasculares	36
5.3.1. Nefropatia diabética.....	38
5.3.2. Retinopatia diabética	40
5.3.3. Neuropatia diabética	43

6. Terapêutica da Diabetes Mellitus	47
6.1. Insulina	48
6.2. Antidiabéticos orais	50
6.3. Terapêutica das complicações microvasculares da diabetes	53
7. Aconselhamento não farmacológico	57
8. O papel do Farmacêutico	59
9. Conclusão	61
Bibliografia	63

Índice de Figuras

Figura 1: Mapa da prevalência mundial da Diabetes (%).	26
Figura 2: Complicações vasculares da diabetes..	27
Figura 3: Mecanismos de atuação dos AGEs..	33
Figura 4: A relação entre complicações microvasculares e aterosclerose,.	35
Figura 5: Os processos inflamatórios na origem das complicações da diabetes.....	37
Figura 6: Lesões provocadas por Retinopatia Diabética.	41
Figura 7: Comparação Retina normal com Retinopatia.	42
Figura 8: Internamentos hospitalares por pé diabético 2002-2011.	45
Figura 9: Teste do Monofilamento para detetar insensibilidade do pé.	46
Figura 10: Número de vendas de insulinas e ADOs em Portugal, 2002-2011.	47
Figura 11: Fármacos e Mecanismos de ação que interferem com AGEs.....	56

Índice de tabelas

Tabela 1: Comparação entre diabetes tipo 1 e 2.....	20
Tabela 2: Fatores de Risco associados à Diabetes.....	22
Tabela 3: Valores de diagnóstico de diabetes e do seu risco.....	23
Tabela 4: Risco de morbidade nas complicações da diabetes.....	28
Tabela 5: Morbidade e mortalidade associadas às complicações da diabetes.....	30
Tabela 6: Métodos de avaliação da excreção de albumina na urina.....	39
Tabela 7: Estádios da doença renal crónica.....	40
Tabela 8: Classificação e características da retinopatia diabética.	42
Tabela 9: Características do pé neuropático comparativamente às do pé neuroisquémico.....	46
Tabela 10: Farmacocinética das insulinas.	49
Tabela 11: Avaliação anual das complicações da diabetes.	58

Lista de abreviaturas

ADO: Antidiabéticos orais

AGEs: *Advanced glycation endproducts*

AINEs: Anti-inflamatórios não esteroides

AVC: Acidente vascular cerebral

DAG: Diacilglicerol

DCV: Doença cardiovascular

DGS: Direção Geral de Saúde

DM: Diabetes Mellitus

EAM: Enfarte agudo do miocárdio

FDA: *Food and Drug Administration*

GJA: Anomalias da glicémia em jejum

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

IECAs: Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

IG: Índice glicémico

IM: Intramuscular

iMAO: Inibidores da monoamina oxidase

IV: Intravenosa

NADPH: Nicotinamida dinucleótido fosfato

NO: Óxido Nítrico

OMS: Organização Mundial de Saúde

OND: Observatório Nacional da Diabetes

PTGO: Prova de tolerância à glicose oral

RAGE: *Receptor for advanced glycation endproducts*

SNS: Sistema Nacional de Saúde

TGD: Tolerância diminuída da glicose

TGF- β : Fator de transformação de crescimento β

VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular

1. Introdução

A diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicémia (aumento dos níveis de glicose plasmática) que ocorre quando o pâncreas tem uma deficiente produção de insulina ou quando o organismo é incapaz de a usar eficazmente. Consoante a sua origem, a diabetes pode ser classificada em tipo 1 ou tipo 2. Nos indivíduos com diabetes tipo 1 ou insulino-dependentes, existe uma deficiente secreção de insulina com tendência ao desenvolvimento de cetose, enquanto que nos indivíduos com diabetes tipo 2 existe uma utilização ineficaz da insulina, pelo que são designados de não insulino-dependente (ADA, 2011; Fauci et al., 2011; WHO, 2013).

O nível de glicose num indivíduo saudável deve ser inferior a 100 mg/dL em jejum, sendo considerado diabético quando apresenta valores iguais ou superiores a 126 mg/dL (Souza, Gross, Gerchman & Leitao, 2012).

Existem inúmeros fatores de risco que predispõem ao desenvolvimento de diabetes tipo 2, como por exemplo a obesidade, a faixa etária avançada, hipertensão e dislipidémia. No caso da diabetes tipo 1, inclui-se como fator de risco a faixa etária jovem (ADA, 2013; DGS, 2012).

No ano de 2012, estimou-se que, mundialmente, 371 milhões de indivíduos viviam com diabetes, tendo sido notificadas 4,8 milhões de mortes associadas a esta patologia. Em Portugal, no ano de 2011, 12,7% da população com idade compreendida entre os 20 e 79 anos era diabética, verificando-se um aumento de 79,6% de novos casos diagnosticados relativamente ao ano de 2000. Com o crescente número de novos casos de diabetes foram emitidas estratégias de combate à incidência da patologia, das suas complicações micro e macrovasculares e da taxa de morbilidade e mortalidade a elas associadas (OND, 2013).

A DM está associada a complicações macrovasculares (microangiopatia e hipertensão arterial) e microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia), que contribuem para a morbilidade e mortalidade. Deste modo, é necessária uma contínua educação e cuidados clínicos, de forma a prevenir complicações agudas e reduzir o risco de complicações crónicas (Fowler, 2008; Souza et al., 2012).

No desenvolvimento e progressão de doenças cardiovasculares em diabéticos, como falência cardíaca, os *Advanced Glycation Endproducts* (AGEs) assumem um papel influente. Ao nível do olho, os AGEs têm como destino o cristalino, onde as

proteínas glicosiladas contribuem para a opacificação e formação de cataratas, contribuindo para o desenvolvimento de retinopatia diabética. A sua acumulação nos nervos periféricos contribui para a gênese da neuropatia diabética. Os AGEs podem, também, acumular-se no rim provocando o espessamento da membrana glomerular, glomeruloesclerose, a expansão mesangial e a fibrose do túbulo intersticial, o que desencadeia a nefropatia diabética (Hegab, Gibbons, Neyses & Mamas, 2012; Jakus & Rietbrock, 2004; Meerwaldt et al., 2008; Olmos et al., 2009; Stitt & Curtis, 2011).

Na presente dissertação serão abordadas as complicações vasculares da diabetes, em particular as microvasculares e potenciais terapêuticas em estudo.

2. A História da Diabetes Mellitus

A história da DM remete-nos a um passado muito distante, tendo o termo “diabetes” sido utilizado pela primeira vez por Aretaeus de Cappadocia no século II, mas só mais tarde, no século V/VI, foi identificado na urina de doentes poliúricos um sabor doce, semelhante a mel, que atraía insetos e formigas. Nessa mesma época, foi também reconhecida a existência de diferentes tipos de diabetes que iriam afetar indivíduos com características diferentes – obesos, magros, mais velhos, idosos, etc (Hold & Hanley, 2007).

Séculos mais tarde, Thomas Willis, médico do Rei Charles II, redescobriu o açúcar na urina, estabelencendo um paralelo entre o estilo de vida, a alimentação e o álcool e a doença. Em 1776, Matthew Dobson concluiu que o aumento do açúcar no sangue era a causa da presença de açúcar na urina. Foi John Rollo quem usou pela primeira o termo “diabetes mellitus”, derivado de mel, o que permitiu fazer distinção da “diabetes insipidus”, sem gosto. Anos mais tarde, o médico francês Claude Bernard descobriu que o açúcar era armazenado sob a forma de glicogénio no fígado. Em 1869, Paul Langerhans descobre os ilhéus do pâncreas e pouco tempo mais tarde, em 1893, Edouard Laguesse demonstrou que os ilhéus são tecidos endócrinos do pâncreas (Hold & Hanley, 2007).

Já no século XX, em 1921, Frederick Banting, Charles Best, James Collip e J.J.R. Macleod, descobriu a insulina como tratamento da diabetes (Hold & Hanley, 2007).

Em 1955, a estrutura primária da insulina foi explicada por Frederick Sanger. Em 1969, Dorothy Hodgkin descreve a estrutura tridimensional da insulina usando cristalografia de raio-X (Hold & Hanley, 2007).

No início da década de 80, um comité especializado da Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs duas grandes classes de diabetes, diabetes mellitus insulino dependentes ou tipo 1, e diabetes mellitus não-insulino dependentes ou tipo 2. Esta terminologia foi, no entanto, abandonada devido às confusões que gerava, passando a denominar-se apenas de diabetes tipo 1 e tipo 2 (WHO, 1999).

No ano 2000, James Shapiro juntamente com a sua equipa, estabeleceu o “*Protocolo de Edmonton*” revitalizando esforços para curar a diabetes tipo 1 mediante transplante (Hold & Hanley, 2007).

3. A Diabetes Mellitus

A DM é uma doença crónica que ocorre quando o pâncreas tem uma produção deficiente de insulina ou quando o organismo é incapaz de usar eficazmente a insulina produzida (Fauci et al., 2011; WHO, 2013).

O termo diabetes mellitus descreve uma desordem metabólica com origem etiológica múltipla e tem como principal característica a hiperglicémia crónica, com distúrbios do metabolismo de hidratos de carbono, gorduras e proteínas, resultante de alterações na secreção de insulina, da sua ação ou ambos (WHO, 1999).

A sua origem difere de acordo com o tipo de diabetes. Na diabetes tipo 1 existe uma deficiência na secreção de insulina com tendência ao desenvolvimento de cetose, enquanto que a diabetes tipo 2 apresenta diferentes graus de resistência à insulina, um comprometimento da secreção desta e ainda produção excessiva de glicose por parte do fígado (Fauci et al., 2011; WHO, 2013).

Para além dos dois tipos de diabetes mais comuns, existem outros tipos específicos que podem ter na sua origem causas genéticas, doenças do pâncreas exócrino, endocrinopatias, fármacos e gravidez (Fauci et al., 2011).

A hiperglicémia, sendo a grande consequência da diabetes, leva a lesões graves em diversos sistemas do organismo, especialmente nos nervos e vasos sanguíneos. Esta patologia está associada a mortalidade prematura, como consequência de doença cardiovascular e complicações microvasculares, que afectam olhos, rins e nervos (Hold & Hanley, 2007).

3.1. O que é a insulina?

A insulina é uma hormona sintetizada nas células beta dos ilhéus de Langerhans situados no pâncreas, sendo a glucose o principal estímulo para a sua secreção. No entanto, outros macronutrientes e fatores hormonais ou neuronais podem alterar esta condição. Esta hormona é considerada responsável por assinalar o estado de fome e regular a quantidade de energia celular e o balanço de macronutrientes (Hold & Hanley, 2007).

Quando, através da insulina, a glicose chega às células beta sofre fosforilação e metabolização através de um processo de glicólise de forma a produzir ATP, a energia essencial ao dia-a-dia do indivíduo (ADA, 2013; Hold & Hanley, 2007).

A glicose é o estímulo mais importante na síntese e libertação de insulina. Em condições fisiológicas normais, a insulina e o glucagon (que se contrapõe aos efeitos da insulina) são os principais reguladores do metabolismo da glicose. A insulina aumenta o transporte da glicose para as células e aumenta a síntese de glicogénio. Por sua vez, a glicólise a gliconeogénese e converte o piruvato em acetilCoA (Collins, Robbins, Cotran & Kumar, 2001; Hold & Hanley, 2007; Kumar, Abbas, Fausto & Aster, 2010).

A nível do metabolismo dos ácidos gordos promover o aumento da sua síntese, a supressão da oxidação de ácidos gordos, o aumento da síntese de triglicéridos e do colesterol (Hold & Hanley, 2007).

Por outro lado, o glucagon desempenha um papel fundamental na prevenção de hipoglicémia durante o jejum, ao antagonizar as ações da insulina através da estimulação da clivagem do glicogénio armazenado a nível hepático e por ativação da neoglicogénese hepática (Hold & Hanley, 2007; Pinto, 2009).

De um modo geral, a insulina facilita a entrada de glicose no músculo, no tecido adiposo e em vários outros tecidos, estimula o seu armazenamento hepático sob a forma de glicogénio e inibe a libertação de gordura no tecido adiposo. (Pinto, 2009)

3.2. Tipos de Diabetes

A DM pode classificar-se em diferentes tipos consoante a origem da hiperglicémia – característica comum. Antigamente, a classificação da diabetes era feita com base na idade de aparecimento dos sintomas ou na forma como o tratamento era efetuado. Atualmente, devido ao grande conhecimento etiológico de cada variante, os tipos de diabetes podem ser classificados de forma mais precisa (Kumar et al., 2010).

Etiologicamente existem 4 tipos de diabetes: tipo 1, tipo 2, diabetes gestacional, e ainda outros tipos específicos que ocorrem por defeitos genéticos da célula beta (DGS, 2011a; Pinto, 2009).

3.2.1. Diabetes tipo 1

Este tipo de diabetes, anteriormente denominado diabetes juvenil, é característico de uma faixa etária mais jovem, o que não invalida a sua ocorrência em adultos, sendo definido pela deficiente produção de insulina tornando imperativa a sua administração diária (ADA, 2013; OND, 2013; WHO, 2013).

A destruição, pelo sistema imunitário, das células produtoras de insulina do pâncreas é a causa do aparecimento da diabetes tipo 1. Este fenómeno traduz-se numa redução de produção de insulina pelas células beta do pâncreas, podendo esta ser mesmo inexistente. Assim sendo, a diabetes tipo 1 pode ser considerada uma doença autoimune específica do órgão (Fauci et al., 2011; OND, 2013; Pinto, 2009).

Geralmente, o aparecimento deste tipo de DM é repentino e pode ser identificado por sintomas de polidipsia (sede anormal) e xerostomia (secura de boca), poliúria (micção frequente), cansaço/falta de energia, fome constante, perda de peso súbita, feridas de cicatrização lenta, infeções recorrentes e visão turva (OND, 2013; WHO, 2013).

A sintomatologia acaba por ocorrer em cascata devido à hiperglicémia. Face às elevadas quantidades de glicose, excretada na urina e arrastando consigo grandes quantidades de água, provoca poliúria e polidipsia compensatória. Quando o organismo se encontra privado de insulina desenvolvem-se processos de neoglicogénese e glicogenólise, aumentando assim os níveis de glicose circulante, o que aumenta a diurese e leva à desidratação. Perante a falta de glicose nas células, estas recorrem a fontes de energia proteica exteriores, o que resulta numa fraqueza muscular visível nos diabéticos (Pinto, 2009).

A terapêutica com insulina acompanha este tipo de diabéticos para toda a vida, sendo fundamental a sua toma como terapêutica de substituição (Pinto, 2009).

3.2.2. Diabetes tipo 2

A diabetes não insulino dependente, ou diabetes tipo 2, é prevalente em indivíduos em idade adulta e caracteriza-se pela utilização ineficaz de insulina, pela sua reduzida secreção e pela resistência à sua ação. Recentemente, este tipo de diabetes começou a ter incidência também em crianças (Hold & Hanley, 2007; OND, 2013).

Os mecanismos celulares da insulinoresistência na diabetes tipo 2 devem-se a uma deficiente síntese de glicogénio, nomeadamente a nível do transporte de glicose pela GLUT-4 (Pinto, 2009; Rang, Dale, Ritter, Flower & Henderson, 2012).

O aumento dos níveis de glucose é resultante da combinação de fatores de predisposição genéticos, de dieta pouco saudável que leva a excesso de peso e do sedentarismo (Hold & Hanley, 2007; OND, 2013; Pinto, 2009; Ryden et al., 2007).

A sintomatologia deste tipo de DM é semelhante à da diabetes tipo 1, embora se manifeste de forma menos intensa. Devido a este fato, a maioria dos diabéticos apenas é diagnosticado quando surgem as primeiras complicações, ou seja, anos após os níveis de glicémia terem sofrido alterações (Hold & Hanley, 2007; OND, 2013).

A terapêutica recomendada para diabéticos tipo 2 consiste na administração de antidiabéticos orais (ADO), recorrendo-se apenas a injeções de insulina em casos de hiperglicémia mal controlada pela dieta e falha terapêutica dos primeiros (OND, 2013).

Na tabela 1 encontram-se resumidas as características dos dois tipos de diabetes comparando as suas manifestações clínicas, patogenia, níveis da insulina e estado das células dos ilhéus de Langerhans (Collins et al., 2001).

Tabela 1: Comparação entre diabetes tipo 1 e 2. Adaptado de Collins, 2001.

Características	Diabetes tipo 1	Diabetes tipo 2
Clínica	Início < 20 anos, Peso Normal, Diminuição da Insulina no sangue, Anticorpos contra células dos ilhéus, cetoacidose comum	Início < 30 anos, Obeso, Insulina normal ou aumentada no sangue, ausência de anticorpos contra células dos ilhéus, cetoacidose rara
Patogenia	Suscetibilidade genética, autoimunidade, estímulo ambiental	Comprometimento da secreção de insulina com alguma deficiência desta, resistência à insulina
Níveis da Insulina	Grave deficiência de insulina	Deficiência relativa de insulina
Células dos Ilhéus de Langerhans	Grave depleção das células β	Depleção leve das células β

A diabetes tipo 1 tem uma prevalência inferior à da diabetes tipo 2 (menos de 10% dos casos de diabetes) estando, no entanto, a aumentar a sua incidência. Este aumento, apesar de ainda não ter causa conhecida, poderá estar relacionado com alterações nos fatores de risco, como por exemplo, o aumento da altura, do peso, da idade materna no parto e, possivelmente, alguns aspetos relacionados com a alimentação e com a exposição a certas infeções virais que podem desencadear fenómenos autoimunes ou acelerar a destruição das células beta já em progressão (OND, 2013).

3.2.3. Diabetes Gestacional

A diabetes gestacional é característica do período de gravidez, sendo frequentemente diagnosticada durante as ecografias e deve-se a alterações metabólicas da glucose apresentando sintomas muito semelhantes à diabetes tipo 2 (OND, 2013; WHO, 2013).

Na grávida, apesar de haver passagem de glucose para o feto através da placenta, a insulina não a atravessa, o que provoca hiperglicémia no bebé. Deste modo, o pâncreas do feto produz quantidades de insulina superiores ao normal para contrabalancear a glucose sanguínea (ADA, 2013).

Os níveis séricos de glucose no sangue materno devem ser controlados regularmente de forma a evitar consequências no recém-nascido, nomeadamente casos de macrossomia (tamanho excessivo do bebé), traumatismo de parto, hipoglicémia e icterícia, obesidade e perturbações no metabolismo da glucose durante a infância e vida adulta. A própria mãe fica sujeita ao desenvolvimento de diabetes tipo 2 nos anos seguintes à gravidez (ADA, 2013; OND, 2013).

3.2.4. Outros tipos específicos de diabetes mellitus

Quando a causa da diabetes é consequência de processos etiopatogénicos, encontramos-nos na presença de outros tipos específicos ainda não descritos. Estes processos podem ser defeitos genéticos das células beta, defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino, endocrinopatias diversas e diabetes induzida por fármacos (DGS, 2011a; WHO, 1999).

3.3. Fatores de risco associados à diabetes

O nível de glicose num indivíduo saudável deve ser inferior a 100 mg/dL em jejum, sendo considerado diabético quando apresenta valores iguais ou superiores a 126 mg/dL, em jejum, ou valores de glicemia casual iguais ou superiores a 200 mg/dL (Souza et al., 2012).

Um indivíduo pré-diabético ou com hiperglicemia intermédia define-se pelo aumento ligeiro dos níveis de glicose no sangue, podendo dever-se a anomalias da glicemia em jejum (GJA), com valores entre 100 e 125 mg/dL, ou à tolerância diminuída da glicose (TGD) que assume valores plasmáticos entre 140 e 199 mg/dL nas duas horas seguintes à administração de 75 g de glicose (Fauci et al., 2011; OND, 2013).

Segundo o Programa Nacional para a Diabetes, pela Direção Geral de Saúde (DGS), a predisposição ao desenvolvimento de diabetes prende-se com inúmeros fatores de risco (Tabela 2) (DGS, 2012):

Tabela 2: Fatores de Risco associados à Diabetes. Adaptado de DGS (2012).

Fator de risco	Parâmetros de referência
Excesso de peso	IMC \geq 25
Obesidade	IMC \geq 30
Obesidade central ou visceral	H \geq 94 cm e M \geq 80 cm de perímetro abdominal
Idade	\geq 45 anos
Estilo de vida sedentário	prática de atividade física < 30 minutos/dia
Diabetes gestacional prévia	-
Condições associadas à diabetes tipo 2	hipertensão arterial ou a dislipidemia
História familiar de diabetes	-
História de doença cardiovascular prévia	doença cardíaca isquémica, doença cerebrovascular e doença arterial periférica
Anomalia da glicemia em jejum e tolerância diminuída à glicose	-

Existem ainda outros fatores de risco que potenciam o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e de diabetes tipo 2, como distúrbios metabólicos e síndrome de resistência à insulina. Esta síndrome consiste num conjunto de alterações metabólicas de resistência à insulina, hipertensão, dislipidémia, obesidade e disfunção endotelial. A obesidade, estilo de vida sedentário e idade crescente, à semelhança da diabetes, são fatores de risco para o desenvolvimento desta síndrome (Fauci et al., 2011; Kumar et al., 2010).

3.4. Diagnóstico da diabetes

De acordo com as normas da DGS, a avaliação do risco e o diagnóstico da diabetes pode ser efetuado recorrendo-se a uma análise sanguínea para a presença de glucose, tendo por base os valores padronizados (Tabela 3) (DGS, 2011a):

Tabela 3: Valores de diagnóstico de diabetes e do seu risco. Adaptado de DGS (2011).

Análise	Valores
Glicémia em Jejum	≥ 126 mg/dL
Sintomas clássico + glicémia ocasional	≥ 200 mg/dL
Glicémia 2h após prova de tolerância à glucose (PTGO)	≥ 200 mg/dL
Hemoglobina glicosilada (HbA1c)	$\geq 6,5\%$
Anomalia da Glicémia em Jejum (AGJ)	≥ 110 e < 126 mg/dL
Tolerância Diminuída à Glucose (TDG)	≥ 140 e < 200 mg/dL

Num doente assintomático, uma única análise não é suficiente para diagnosticar diabetes, sendo necessária a sua repetição uma a duas semanas mais tarde (DGS, 2011a).

Por sua vez, a diabetes gestacional é diagnosticada se os valores da glicémia em jejum realizados na primeira consulta de gravidez tiverem valores entre 92 mg/dL e 126 mg/dL. Se nesta primeira análise se obtiver uma glicémia em jejum < 92 mg/dL, efetua-se a prova de tolerância à glucose oral (PTGO), em que os critérios de diagnóstico são dependentes da hora de recolha de sangue (DGS, 2011a).

4. Epidemiologia da Diabetes Mellitus

O Observatório Nacional da Diabetes (OND), estrutura integrante da Sociedade Portuguesa de Diabetologia, tem por objetivo recolher, validar e dar a conhecer informação relativa à diabetes em Portugal. O OND estima que 371 milhões de indivíduos (8,3% da população mundial), vive com diabetes e, só no ano de 2012, foram notificados 4,8 milhões de mortes a ela associadas. No ano de 2011, 12,7% da população portuguesa, com idade entre os 20 e os 79 anos, vivia com esta patologia, dos quais apenas 56% já tinham sido diagnosticados (OND, 2013).

Entre 2000 e 2011 estimou-se um aumento de 79,6% de novos casos diagnosticados no país, ou seja, no ano 2000 foram diagnosticados cerca de 378 novos casos por 100 000 habitantes enquanto que, em 2011 foram cerca de 652. No mesmo período, registou-se um aumento de 7,3 novos casos/100 000 habitantes para 13,6/100 000 habitantes nos jovens até aos 19 anos (OND, 2013).

Os internamentos nos hospitais do Serviço Nacional de Saúde (SNS) por complicações da diabetes têm vindo a diminuir nos últimos anos. Os internamentos por complicações microvasculares (manifestações renais, oftálmicas e neurológicas) atingem os 24% do total de doentes com complicações devido a diabetes. (OND, 2013)

Perante o enorme crescimento de novos casos de diabetes, a DGS criou um Programa Nacional para a Diabetes de forma a combater a incidência, as complicações micro e macrovasculares, a taxa de morbilidade e mortalidade associadas a esta patologia. Este programa contém estratégias de prevenção primária com o objetivo de reduzir os fatores de risco; estratégias de prevenção secundária para um diagnóstico precoce, o que permite a escolha do tratamento mais adequado e estratégias de prevenção terciária através de reinserção social, proporcionando cuidados de saúde adequados ao doente diabético (OND, 2013).

A epidemia por DM no ano de 2011, representado no mapa mundial da figura 1, demonstra uma prevalência superior nos países em desenvolvimento com tendência a aumentar (Deshpande, Harris-Hayes & Schootman, 2008; IDF, 2011).

Prevalência (%) da diabetes em indivíduos entre os 20 e os 79 anos, 2011

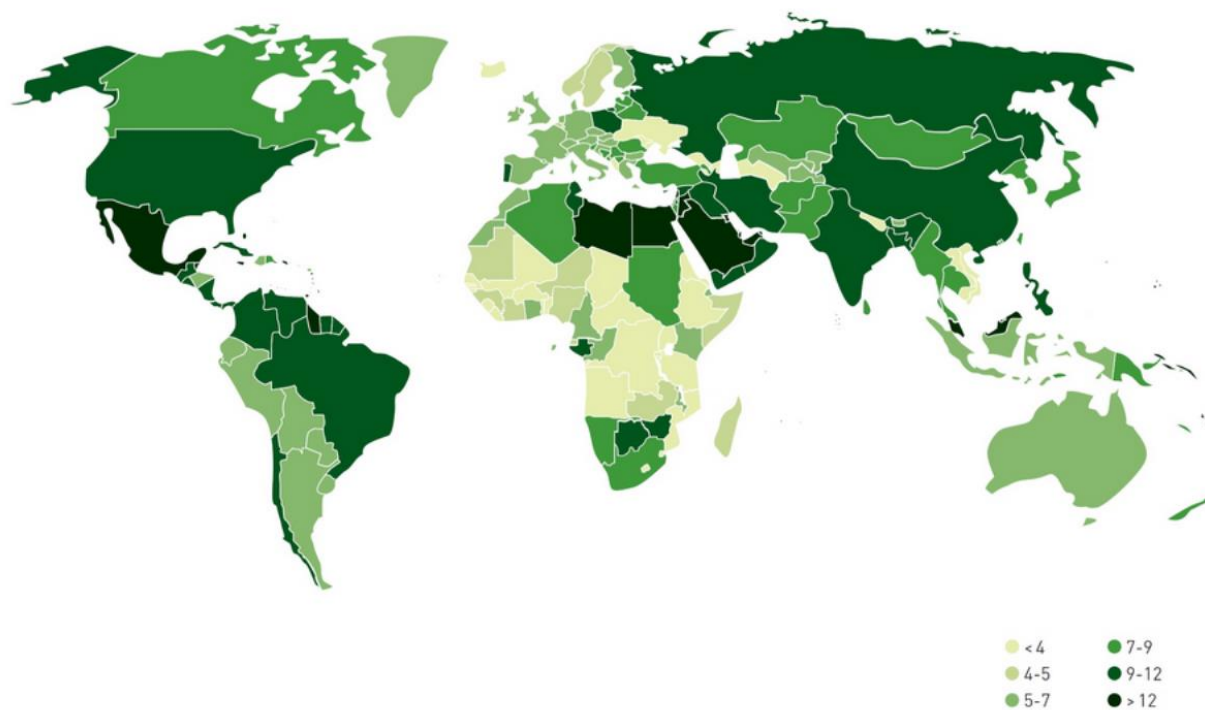


Figura 1: Mapa da prevalência mundial da Diabetes (%). Adaptado de IDF (2011).

5. Complicações vasculares associadas à Diabetes Mellitus

Ambos os tipos de diabetes estão associados ao desenvolvimento de complicações comprovado por estudos realizados pela *Diabetes Control and Complications Trial* e *UK Prospective Diabetes Study* em diabéticos tipo 1 e 2, respetivamente, que estabeleceram uma relação causal entre hiperglicémia crónica e complicações da diabetes a longo prazo (Jack & Wright, 2012; Meerwaldt et al., 2008).

A diabetes mellitus consiste numa doença crónica associada a complicações vasculares, micro e macrovasculares, sendo uma das maiores causas de morbilidade e mortalidade, pelo que requer contínua educação e cuidados clínicos, de forma a prevenir complicações agudas e reduzir o risco de complicações crónicas (Fowler, 2008; Souza et al., 2012).

Sendo uma patologia caracterizada por um período de tempo clinicamente assintomático, o seu diagnóstico inicial é complicado, o que resulta em lesões, como cegueira, insuficiência renal e amputação de membros inferiores – principais consequências da diabetes na maioria dos países desenvolvidos (Figura 2). Neste contexto, esta patologia é, atualmente, uma das principais causas de morte devido à sua influência no aumento da doença coronária e AVC (OND, 2013).

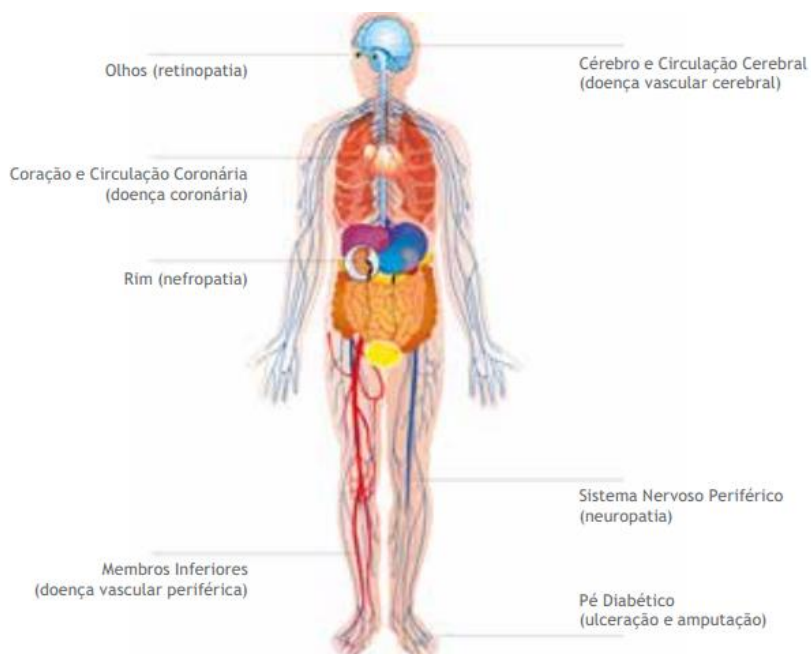


Figura 2: Complicações vasculares da diabetes. Adaptado de OND (2013).

Também a disfunção erétil é uma complicação comum da diabetes, ocorrendo devido a mecanismos patogénicos multifatoriais como neuropatia autonómica, insuficiência vascular e fatores psicológicos (Donnelly, Emslie-Smith, Gardner & Morris, 2000).

Na tabela 4 encontra-se o risco relativo de morbilidade associado às complicações da diabetes por comparação com indivíduos saudáveis (Donnelly et al., 2000).

Tabela 4: Risco de morbilidade nas complicações da diabetes. Adaptado de Donnelly (2000).

Complicação	Risco Relativo (%)
Cegueira	20
Doença Renal Terminal	25
Amputação	40
Enfarte do Miocárdio	2-5
AVC	2-3

As complicações precoces, ou metabólicas, decorrentes da diabetes são a cetoacidose diabética e coma hiperosmolar não-cetónico. A cetoacidose diabética ocorre na diabetes tipo 1 em consequência de deficiência de insulina e do aumento do glucagon. Isto vai provocar libertação excessiva de ácidos gordos livres do tecido adiposo e oxidação hepática, levando à produção de corpos cetónicos, que associados à desidratação, podem ser potencialmente letais. O coma hiperosmolar não-cetónico desenvolve-se na diabetes tipo 2 devido à desidratação grave, consequência da diurese hiperglicémica contínua (Collins et al., 2001).

As complicações tardias na diabetes têm causa vascular, podendo ser classificadas em macrovasculares, quando envolvem artérias e músculos de médio e de grande calibre, e microvasculares, quando atingem órgãos-alvo (Collins et al., 2001; Kumar et al., 2010).

As complicações macrovasculares consistem em aterosclerose acelerada e nas suas complicações trombóticas, aumentando o risco de enfarte agudo do miocárdio (EAM). Por outro lado, a doença microvascular pode ter complicações ao nível da retina, rins e nervos periféricos, dando origem a retinopatia, nefropatia e neuropatia

diabéticas, respetivamente (Fowler, 2008; Kumar et al., 2010; Rang et al., 2012; Schalkwijk & Miyata, 2012).

As complicações vasculares devem-se a consequências metabólicas, tais como a glicosilação não-enzimática, ativação da proteína cinase C e distúrbios na via do poliol (Collins et al., 2001; Kumar et al., 2010; Orasanu & Plutzky, 2009; Picchi et al., 2010).

A glicosilação não-enzimática envolve a acumulação de produtos finais de glicosilação avançada irreversíveis – AGEs - nas paredes vasculares promovendo a fixação de lipoproteínas nas mesmas, o que conduz ao seu espessamento (Collins et al., 2001).

A proteína cinase C é ativada a nível intracelular por iões Ca^{2+} e pelo diacilglicerol (DAG), sendo uma via de transdução de sinal importante em diversos sistemas celulares. A hiperglicémia intracelular vai estimular a síntese de DAG, promovendo a ativação da proteína cinase C, com consequente produção do fator de crescimento endotelial vascular pró-angiogénico (VEGF), fator que promove a neovascularização na retinopatia diabética, aumento dos níveis do vasoconstritor endotelina-1 e diminuição dos níveis de óxido nítrico (NO), um vasodilatador, devido à expressão diminuída de NO sintase endotelial. Ocorre ainda produção de fatores pró-fibrogénicos, como o fator de transformação do crescimento beta (TGF- β), que leva a deposição aumentada de matriz extracelular e material da membrana basal e, por fim, ocorre produção de citocinas pró-inflamatórias pelo endotélio vascular (Kumar et al., 2010; Vinik, Strotmeyer, Nakave & Patel, 2008).

A hiperglicémia intracelular também conduz a distúrbios na via do poliol. A glicose intracelular sofre metabolização pela enzima aldose redutase, dando origem a sorbitol e, em seguida, a frutose, numa reação que envolve o NADPH (forma reduzida da nicotinamida dinucleótido fosfato). Existe uma sobrecarga osmótica, conduzindo à entrada de água e lesão celular osmótica (Collins et al., 2001; Kumar et al., 2010).

As complicações que advêm deste mecanismo devem-se ao *stress* oxidativo causado pela depleção progressiva do NADPH intracelular pela aldose redutase. De uma forma geral, onde existe excesso de glucose, esta pode ser metabolizada a sorbitol na via do poliol por ação da aldose redutase. A depleção de NADPH leva a redução dos níveis de glutathione, hormona importante na desativação de espécies reativas de oxigénio, daí que a sua baixa concentração leve a um aumento destas espécies que, por sua vez, danificam as células (Hold & Hanley, 2007; Kumar et al., 2010).

Segundo a Associação Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*), existe um elevado número de casos associados a complicações vasculares da diabetes, que levam a morbilidade e mortalidade dos doentes, como mostrado na tabela 5 (ADA, 2013).

Tabela 5: Morbilidade e mortalidade associadas às complicações da diabetes. Adaptado de ADA (2013).

Complicação	Facto
Doença cardíaca e AVC	2004: 68% da mortes em diabéticos, ≥ 65 anos, devido a doença cardíaca; AVC responsável por 16% da mortes;
Hipertensão arterial	2005-2008: adultos diabéticos ≥ 20 anos, 67% com PA $\geq 140/90$ mmHg ou a fazer medicação hipertensiva;
Cegueira	2005-2008: 28%, 40 anos, com retinopatia diabética. Destes, 4,4% com probabilidade de cegueira;
Doença Renal	2008: EUA, 202 290 pessoas com doença renal terminal;
Neuropatia	60 a 70% de pessoas com diabetes têm danos severos no sistema nervoso;
Amputações	2006: 65 700 amputações em doentes diabéticos;

5.1. O papel dos AGEs

Os AGEs têm origem na glicosilação e oxidação não-enzimática de proteínas, lípidos e ácidos nucleicos – reação de Maillard (Barlovic, Soro-Paavonen & Jandeleit-Dahm, 2011; Hegab et al., 2012; Olmos et al., 2009).

A teoria inicial proposta por Maillard sobre a formação de AGEs assentava na modificação química de proteínas por açúcares redutores - glicosilação de proteínas, onde ocorre ligação química entre os grupos carbonilo e amina. Esta primeira reação não-enzimática reversível, origina bases de Schiff (conjugado de glucose e proteínas) que se submetem a um rearranjo para formar produtos Amadori mais estáveis. Os produtos Amadori mais conhecidos são a hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) e a frutossamina, sendo estes bons marcadores de controlo glicémico. Ocorre então desidratação, condensação e *cross-linking* irreversíveis, resultando em AGEs. Este mecanismo, em diabéticos, altera a estrutura e função das proteínas dos tecidos, dando origem ao desenvolvimento das complicações da diabetes (Barlovic et al., 2011; Meerwaldt et al., 2008; Olmos et al., 2009; Win et al., 2012).

Os produtos Amadori estão sujeitos a reações de desidratação, oxidação, rearranjos e ainda fragmentação, que levam à formação de AGEs, com uma duração de meses e até de anos. No entanto, a presença de *stress* oxidativo, íons metálicos e outros catalisadores podem aumentar a sua formação a partir dos produtos Amadori. Portanto, a taxa de formação de AGEs depende dos níveis de glucose, extensão e tempo de exposição do *stress* oxidativo (Barlovic et al., 2011; Coughlan, Forbes & Cooper, 2007).

Os mecanismos pelos quais os AGEs podem provocar dano celular e tecidual, contribuindo para o desenvolvimento das complicações vasculares são: acumulação de AGEs nas proteínas como a hemoglobina, o colagénio e a albumina, afetando a integridade estrutural dos componentes da matriz extracelular, o que provoca *cross-linking* originando um decréscimo da elasticidade dos vasos; a ligação dos AGEs circulantes aos recetores celulares e ativação da expressão de genes e ainda, glicosilação intracelular de proteínas que pode comprometer a função celular (Coughlan et al., 2007; Schalkwijk & Miyata, 2012).

Na diabetes, o rim é um importante órgão de acumulação de AGEs, onde é efetuada a sua *clearance*. Modelos experimentais em animais para o estudo da diabetes, exibiram níveis de deposição de AGEs superiores neste órgão, estando relacionados com alterações estruturais do rim reportados na nefropatia diabética, como é exemplo o espessamento da membrana glomerular, glomerulosclerose, expansão mesangial e fibrose túbulo-intersticial. A acumulação destes produtos não só avalia os níveis de hiperglicémia como também a hiperlipidémia, o *stress* oxidativo e inflamação (Barlovic et al., 2011; Hegab et al., 2012; Meerwaldt et al., 2008).

Em indivíduos com DM, os AGEs podem também acumular-se no cristalino do olho, onde as proteínas glicosiladas contribuem para a sua opacificação e formação de cataratas. Estudos experimentais onde se inseriu AGEs-albumina em animais não-diabéticos, demonstraram um espessamento da membrana da retina que levou à destruição da barreira sanguínea da mesma (Hegab et al., 2012; Olmos et al., 2009; Schalkwijk & Miyata, 2012; Stitt & Curtis, 2011).

Níveis elevados de AGEs nestes doentes aceleram, direta e indiretamente, o desenvolvimento e progressão de falência cardíaca. Diretamente nas ações sobre o miocárdio e indiretamente através dos efeitos vasculares (disfunção coronária, aterosclerose e trombose) (Hegab et al., 2012; Olmos et al., 2009; Schalkwijk & Miyata, 2012; Stitt & Curtis, 2011).

As complicações resultantes de *cross-linking* incluem diminuição da elasticidade, aumento da espessura e rigidez dos vasos, bem como estreitamento do lúmen. O *cross-linking* do colagénio diminui a elasticidade tecidual provocando um aumento da rigidez vascular do miocárdio e dos vasos sanguíneos (Coughlan et al., 2007; Schalkwijk & Miyata, 2012).

Os efeitos vasculares devem-se à ligação dos AGEs aos seus recetores, *Receptor for Advanced Glycation Endproducts* (RAGE), membros da família das imunoglobulinas moleculares de células de superfície. Estes recetores ligam-se às células endoteliais, músculo liso e monócitos, desencadeando inflamação e vasoconstrição, provocando disfunção coronária e trombose e desencadeiam um aumento de LDL que, quando se ligam às lipoproteínas, promovem aterosclerose. A ativação AGE-RAGE induz a expressão de genes alvo que contribuem para o desenvolvimento de doença vascular, e consequentemente, a complicações da diabetes. Os genes alvo são a endotelina-1, molécula de adesão vascular celular-1, molécula de adesão intracelular-1, E-selectina, VEGF, citocinas inflamatórias e fatores de crescimento. Estes fatores provocam um desequilíbrio no balanço entre substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras, promovendo a disfunção endotelial, fator importante a ter em conta na patogénese de complicações da diabetes (Hegab et al., 2012; Jakus & Rietbrock, 2004; Kalani, 2008; Meerwaldt et al., 2008; Schalkwijk & Miyata, 2012).

Tanto a neuropatia periférica como a autonómica encontram-se relacionadas com os níveis de AGEs, mesmo antes desta patologia ser clinicamente diagnosticada. Técnicas de fluorescência mostraram que existe uma acumulação nos nervos periféricos em pacientes diabéticos (Hegab et al., 2012).

Na figura 3 pode observar-se, de forma resumida, os mecanismos patogénicos pelos quais os AGEs atuam, onde, através da ligação e *cross-linking* na matriz extracelular, há indução de rigidez vascular (Meerwaldt et al., 2008).

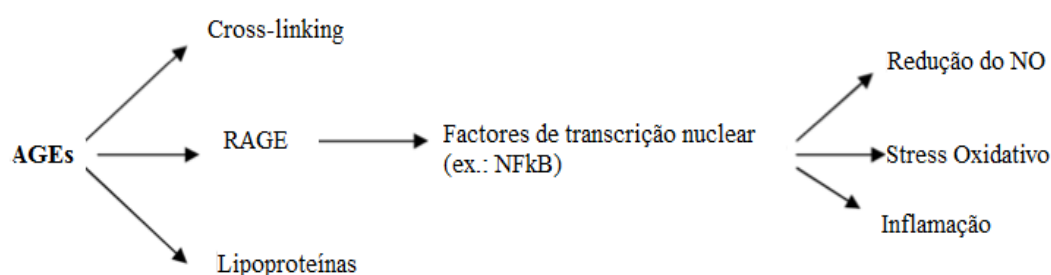


Figura 3: Mecanismos de atuação dos AGEs. Adaptado de Meerwaldt (2008).

5.2. Complicações macrovasculares da diabetes mellitus

As complicações macrovasculares, ao nível dos médios e grandes vasos, apresentam repercussões no cérebro, coração e pés. Assim, constituem complicações macrovasculares situações de microangiopatia (doença coronária, cerebral e dos membros inferiores) e hipertensão arterial (APDP, 2013a).

A diabetes aumenta, em duas a quatro vezes, o risco de doença cardiovascular (DCV), doença vascular periférica e AVC, sendo a taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares superior a 50% nos portadores desta patologia (Hold & Hanley, 2007; Meerwaldt et al., 2008; Souza et al., 2012; WHO, 2013).

Relativamente à doença macrovascular em Portugal, no ano de 2011, registou-se que 28% e 31% dos internamentos por AVC e EAM, respetivamente, ocorreram em diabéticos (OND, 2013).

Os indicadores de mortalidade associados à diabetes tipo 1 são a presença de nefropatia, presença de microalbuminúria, hipertensão, ser fumador, e a idade. Em contrapartida, para a diabetes tipo 2 são a presença de doença cardíaca coronária, proteinúria evidente, hemoglobina glicosilada e hipertensão. Na Europa, a doença arterial coronária constitui a causa mais comum associada à mortalidade na população diabética (Donnelly et al., 2000; Ryden et al., 2007).

A obesidade, problema de saúde pública, é o fator de risco mais importante associado a hipertensão arterial e diabetes, bem como a sensibilidade debilitada à insulina que está associada a modificação da resistência arterial e aumento da resistência microvascular periférica, o que contribui para o aumento da prevalência e do risco de hipertensão em diabéticos tipo 2 (Cheung & Li, 2012; Kalani, 2008).

O envelhecimento populacional e de estilo de vida sedentário são outros fatores que contribuem para o aumento da prevalência da diabetes (Picchi et al., 2010).

A prevalência do fator de risco cardiovascular avaliada em estudos realizados em Hong Kong, demonstrou que apenas 42% de pessoas com diabetes tinham pressão arterial normal, e apenas 56% de pessoas com hipertensão tinham tolerância normal à glucose. Nos Estados Unidos, a hipertensão ocorre em aproximadamente 30% dos diabéticos tipo 1 e entre 50% a 80% dos diabéticos tipo 2 (Cheung & Li, 2012).

Um estudo, realizado em idades entre os 45 e os 74 anos, o risco de desenvolver falência cardíaca foi maior em diabéticos, tanto homens como mulheres, independentemente da idade, peso, tensão arterial, valores de lipidemia e doença coronária (Hegab et al., 2012).

Sendo que, o endotélio arterial proporciona uma barreira entre os elementos sanguíneos e a parede da artéria, a sua disfunção, como acontece na diabetes, pode levar ao início de aterosclerose (redução do calibre dos grandes e médios vasos sanguíneos) (APDP, 2013a; Gilbert, 2013).

A aterosclerose é uma das consequências da doenças macrovascular, podendo também ter origem em processos microvasculares, como demonstrado na figura 4, tendo como causa a hipoxia e isquemia tecidual ao nível dos vasos. Dois dos fatores de risco para aterosclerose e complicações derivadas, como EAM e AVC, são a hipertensão e diabetes. Existe uma sobreposição entre estes dois fatores tanto na etiologia como mecanismos da doença (Cheung & Li, 2012; Orasanu & Plutzky, 2009).

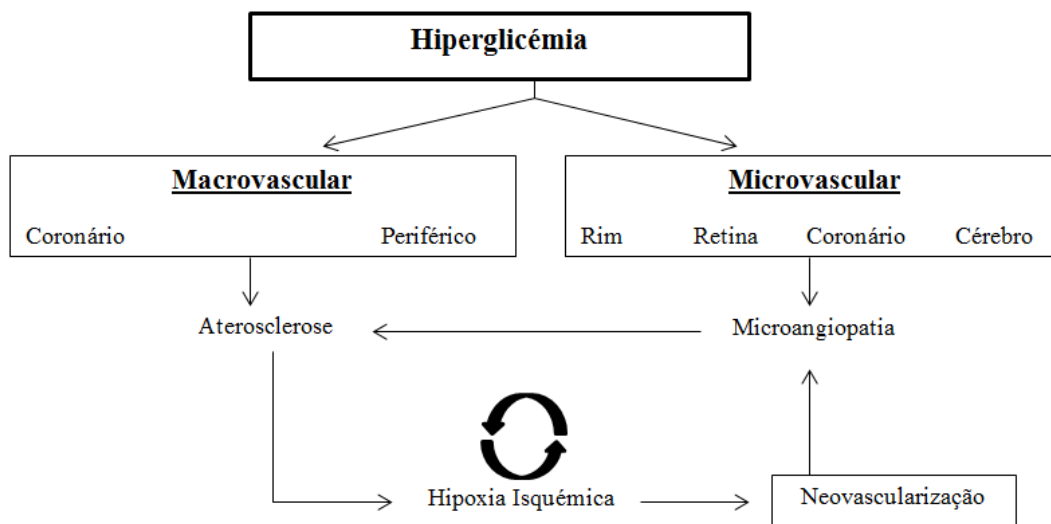


Figura 4: A relação entre complicações microvasculares e aterosclerose, Adaptado de Orasanu (2009).

As consequências cardiovasculares da diabetes devem-se a vários fatores como aterosclerose e complicações microvasculares, como a nefropatia. Estes fatores levam a que pacientes com diabetes desenvolvam isquémias que predis põem arritmias cardíacas. Também a neuropatia autonômica pode levar a reflexos e inervação fora do normal no coração do diabético contribuindo para instabilidade elétrica (Ryden et al., 2007).

Dados clínicos, histopatológicos e experimentais suportam a ideia de que a cardiomiopatia diabética, doença no músculo cardíaco, é causa de disfunção sistólica e diastólica, na ausência de doença arterial coronária significativa (Marwick, 2006).

Existem estudos que demonstram a redução da densidade capilar cardíaca na diabetes em associação com reduzida perfusão. Num estudo realizado por Frustaci et al. (2000), foi examinado tecido ventricular esquerdo de pacientes diabéticos com insuficiência cardíaca. Após comparação com músculo cardíaco obtido de pacientes sem doença cardíaca, os tecidos dos pacientes com diabetes apresentavam uma elevada taxa de apoptose do endotélio celular do miocárdio (Frustaci et al., 2000).

Quanto aos mecanismos que dão origem a doença macrovascular, os AGEs podem promover *cross-linking* de proteínas nas paredes dos vasos aumentando o espessamento destes. Podem dar origem a espécies reativas de oxigênio que captam o óxido nítrico que tem um efeito vasodilatador, promovendo desta forma a vasoconstrição. Os AGEs podem ainda interagir com recetores específicos no endotélio, células do músculo liso, monócitos e macrófagos, levando a regulação de proteínas de adesão (Hold & Hanley, 2007).

5.3. Complicações Microvasculares

Os microvasos são a unidade funcional mais pequena do sistema cardiovascular, e consistem de arteríolas, capilares e vénulas, com menos de 100 µm de diâmetro. Estes diferem de macrovasos no que respeita à arquitetura e componentes celulares. Ao contrário dos grandes vasos que fornecem sangue aos órgãos, os microvasos têm papéis específicos na regulação da pressão sanguínea e distribuição de nutrientes. A microcirculação tem, também, sistemas de regulação de vasos e permeabilidade de forma a adaptar o fluxo às necessidades metabólicas locais (Kalani, 2008; Orasanu & Plutzky, 2009).

A modificação estrutural mais consistente nas complicações microvasculares é um espessamento da membrana capilar, incluindo as arteríolas do glomérulo, retina, miocárdio, pele e músculo, resultando num caso clássico de microangiopatia diabética. Este espessamento altera a função dos vasos, provocando problemas como hipertensão, deficiente cicatrização e hipoxia tecidual (Orasanu & Plutzky, 2009).

Na diabetes tipo 2, existe uma interação complexa entre sensibilidade debilitada à insulina, disfunção endotelial vascular e hipertensão, levando ao desenvolvimento de distúrbios funcionais da microcirculação (Kalani, 2008).

Alterações ao nível dos pequenos vasos (doença microvascular) apresentam consequências na retina dos olhos, nos rins e nervos periféricos, pelo que complicações microvasculares incluem retinopatia, nefropatia e neuropatia (APDP, 2013a).

De uma forma geral, as complicações microvasculares são causadas por exposição prolongada a níveis elevados de glucose. A extensão do dano tecidual é também definida por determinantes genéticos de cada pessoa e, tal como na aterosclerose, pela presença de fatores de risco como hipertensão e dislipidémia. Este papel da hiperglicémia foi estabelecido com estudos prospetivos de larga escala para diabetes tipo 1 e 2 (Giacco & Brownlee, 2010).

Devido à hiperglicémia, ocorrem mudanças patológicas na microvasculatura de um diabético que alteram a perfusão de órgãos muito dependentes do fornecimento microvascular - a retina, rins, e sistema nervoso periférico. Os problemas clínicos associados a estas mudanças levam a morbilidade da Diabetes tipo 2. A doença microvascular também contribui para doença vascular periférica, redução da vascularização do miocárdio, e cicatrização de feridas deficiente (Orasanu & Plutzky, 2009).

Para além da hiperglicemia, também dislipidemia, obesidade e inflamação são fatores associados à doença microvascular. (Nguyen, Shaw & Grant, 2012; Orasanu & Plutzky, 2009)

A inflamação tem um papel fundamental na progressão das complicações microvasculares da diabetes. As citocinas pró-inflamatórias C-reativas, fator de necrose tumoral α (TNF- α), e interleucina (IL)-6, demonstraram uma expressão aumentada na diabetes. Em hiperglicemia crónica, as citocinas inibem funções de restauro do tecido vascular. A figura 5 demonstra, de uma forma geral, a influência dos processos de inflamação nas complicações microvasculares (Nguyen et al., 2012).

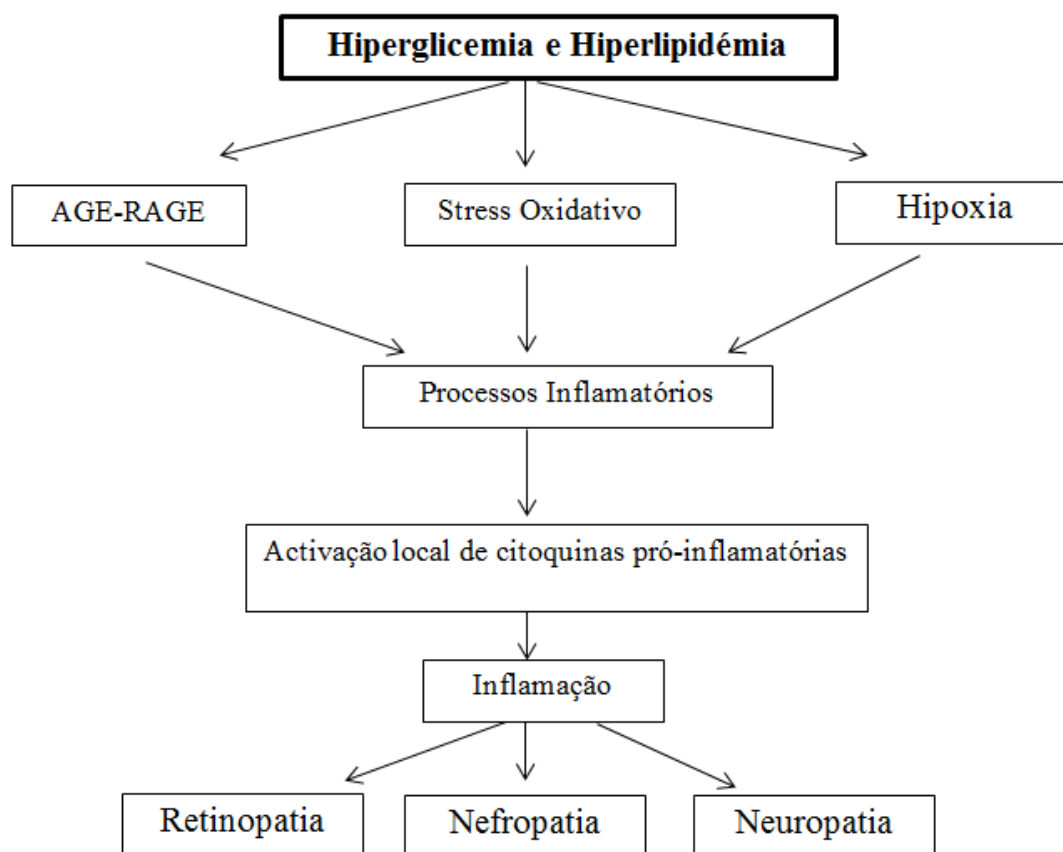


Figura 5: Os processos inflamatórios na origem das complicações da diabetes. Adaptado de Nguyen et al. (2012).

A hiperglicemia leva ao desenvolvimento de AGEs, promove ativação da via do sorbitol, da proteína cinase C, e ainda de citocinas como o TGF β e VEGF. O desenvolvimento dos AGEs leva a um espessamento difuso das membranas basais das pequenas artérias e maior permeabilidade capilar às proteínas plasmáticas. Este espessamento é mais evidente na retina, nos glomérulos renais e medula renal, e nos nervos periféricos (Collins et al., 2001; Hold & Hanley, 2007).

5.3.1. Nefropatia diabética

No ano de 2011, a prevalência de nefropatia diabética em Portugal foi de 27,2% (OND, 2013).

Os rins, que funcionam como um filtro, são constituídos por inúmeros vasos de pequeno calibre que medeiam o transporte do sangue com impurezas, que são filtradas e eliminadas na urina (APDP, 2013b).

A insuficiência renal, causa mais comum de síndrome nefrótica, é uma importante causa de mortalidade, sendo o rim o órgão mais afetado no diabético (Collins et al., 2001; Fauci et al., 2011; WHO, 2013).

A nefropatia diabética, caracterizada por lesões nos pequenos vasos e por uma progressão lenta e silenciosa, pode ser identificada precocemente através da observação da excreção de proteínas na urina – microalbuminúria, que progressivamente pode evoluir para macroalbuminúria (APDP, 2013b).

A origem da nefropatia é multifatorial. A DM promove a formação de AGEs, *stress* oxidativo e ativação do sistema renina-angiotensina no rim, com conseqüente inflamação e fibrose progressivas que, por sua vez, desencadeiam nefropatia e podem, posteriormente, provocar falência renal. Os AGEs acumulam-se na membrana basal glomerular, células mesangiais e endoteliais de pacientes com nefropatia diabética e/ou falência renal terminal. Os recetores RAGE são expressos nestas células. A interação AGE-RAGE é considerada o fator causal de nefropatia, pela ativação de diversas vias intracelulares em cascata, que por sua vez podem originar fatores de sinalização como o VEGF, TGF β , e NF κ β . Estes fatores podem provocar expansão mesangial, glomerulosclerose, hiperpermeabilidade glomerular e inflamação tubular (Furukawa, Gohda, Tanimoto & Tomino, 2013; Zhou, Wang, Zhu & Hao, 2012).

O primeiro efeito da diabetes nos rins é o aumento da taxa de filtração glomerular. Com a progressão da nefropatia ocorre um aumento progressivo da excreção de albumina na urina e diminuição da função renal, devido a espessamento da membrana, atrofia e fibrose intersticial (Hold & Hanley, 2007).

Assim, na nefropatia diabética ocorre comprometimento glomerular, resultando em proteinúria progressiva e insuficiência renal crónica, complicações vasculares e ainda infeções das vias urinárias (Collins et al., 2001).

Esta patologia pode ser diagnosticada através de uma avaliação física e laboratorial, ou seja, perante sinais de fadiga, perda de apetite e acumulação de ureia e creatinina sérica. Avaliam-se as quantidades de albumina excretada na urina e da taxa de filtração glomerular (APDP, 2013b; DGS, 2011e).

Tabela 6: Métodos de avaliação da excreção de albumina na urina. Adaptado de DGS (2011).

Albuminúria	Urina ocasional ($\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina)	Urina por minuto ($\mu\text{g}/\text{min}$)	Urina de 24h ($\text{mg}/24\text{h}$)
Normal	< 30	< 20	< 30
Microalbuminúria	30 – 299	20 – 199	30 – 299
Macroalbuminúria	\geq 300	\geq 200	\geq 300

A microalbuminúria corresponde à fase mais precoce da nefropatia diabética, na qual existe risco aumentado de cerca de 30% de nefropatia, doença cardiovascular, retinopatia e neuropatia, em diabéticos tipo 1. Enquanto que, em diabéticos tipo 2, a microalbuminúria está associada a risco cardiovascular global, nefropatia e retinopatia diabéticas (APDP, 2013b; DGS, 2011e).

Perante situações de macroalbuminúria, existe risco acrescido de doença cardiovascular com probabilidade de evoluir para insuficiência renal crónica terminal (DGS, 2011e).

Tabela 7: Estádios da doença renal crónica. Adaptado de DGS (2011).

Estádio	Características	TFG (ml/min/1,73 m ²)
1	Lesão renal com TFG normal ou aumentada	≥ 90
2	Lesão renal com TFG ligeiramente diminuída	60 – 89
3	Lesão renal com TFG moderadamente diminuída	30 – 59
4	Lesão renal com TFG gravemente diminuída	15 – 29
5	Insuficiência Renal Crónica Terminal	< 15, diálise, transplante renal

A nefropatia estabelecida ocorre quando os níveis de albuminúria são superiores ou iguais a 300 µg/mg (macroalbuminúria) e quando os valores de TFG são inferiores a 60 mL/min – estágio 3 da doença renal crónica (DRC) (DGS, 2011e).

Numa fase avançada, perante falência renal, torna-se necessário recorrer a hemodiálise (APDP, 2013b).

5.3.2. Retinopatia diabética

A retina, camada fina no fundo do olho, rica em pequenos vasos sanguíneos e nervos, pode sofrer lesões devido à DM – Retinopatia. Estas lesões podem ocorrer devido a alterações dos pequenos vasos, dificultando a passagem do sangue e o transporte de oxigénio e nutrientes (APDP, 2013d).

A retinopatia diabética é uma das principais causas de cegueira em adultos a nível mundial. Em Portugal existe uma percentagem relativamente elevada de casos de retinopatia diabética, tendo atingido os 34,6% de doentes internados no ano de 2011 (Nguyen et al., 2012; OND, 2013).

Esta complicação microvascular tem um início assintomático culminando numa hemorragia intraocular que atinge a mácula, local onde se forma a imagem, comprometendo a visão (APDP, 2013d; Hold & Hanley, 2007).

A fase vasodegenerativa da retinopatia diabética é caracterizada pelo colapso da barreira sanguínea da retina, espessamento da membrana basal capilar e microaneurismas. Estes mecanismos levam a um comprometimento dos capilares (Stitt & Curtis, 2011).

Na fase proliferativa da doença, dá-se o início da isquémia da retina, que origina a secreção de fatores de crescimento, incluindo o VEGF, que, por sua vez, estimula a

neovascularização. Nesta fase, ocorrem mudanças vasculares que alteram a adesão dos leucócitos nas paredes dos vasos e bloqueiam os capilares da retina, provocando hipóxia. Os novos vasos, formados durante esta fase, estão associados a um aumento do risco de perda visual severa devido a hemorragias do vítreo e descolamento da retina (Aldebasi, Rahmani, Khan & Aly, 2013; Stitt & Curtis, 2011).

A retinopatia leva à formação de cataratas ou glaucoma, afetando praticamente todos os diabéticos. A retinopatia diabética básica, ou não-proliferativa, apresenta hemorragias intrarretinianas ou pré-retinianas, exsudatos, edemas, espessamento dos seus capilares e microaneurismas. O edema macular e a retinopatia proliferativa são as principais razões para a perda de visão em pacientes diabéticos (Collins et al., 2001; DGS, 2011c; Fauci et al., 2011).

Na figura 5, observam-se as lesões provocadas pela retinopatia diabética.

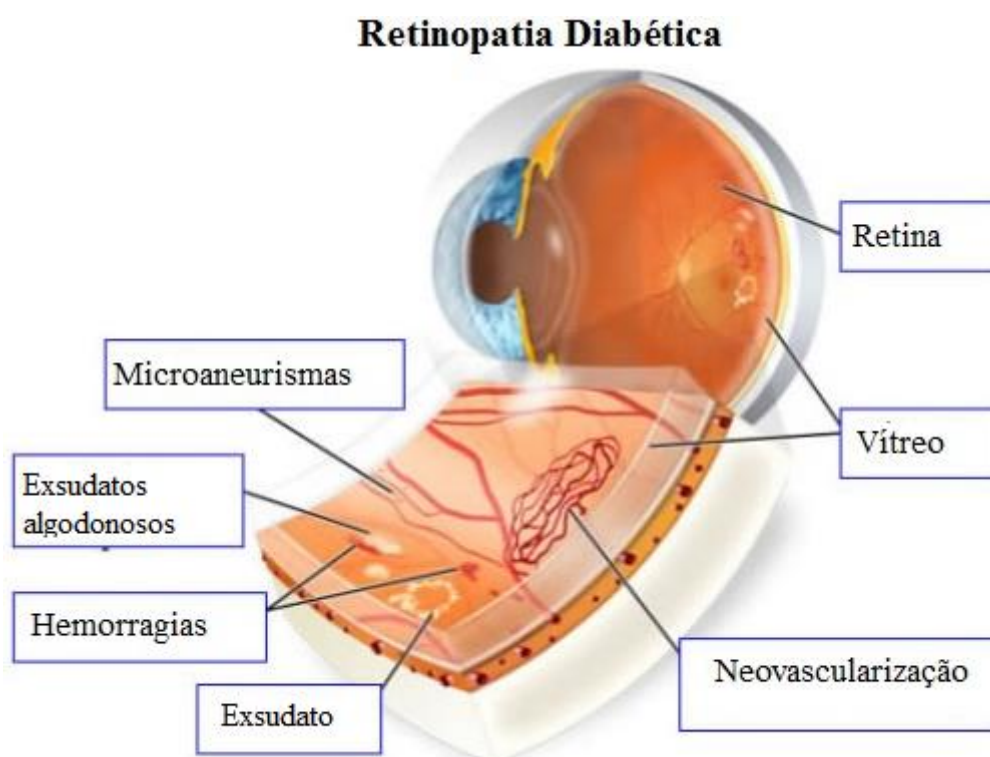


Figura 6: Lesões provocadas por Retinopatia Diabética. Adaptado de Portugal Sênior (2013).

A tabela 8 apresenta as características dos diferentes estádios da retinopatia (Donnelly et al., 2000).

Tabela 8: Classificação e características da retinopatia diabética. Adaptado de Donnelly (2000).

Classificação	Características	Sintomas
Retinopatia de Fundo	Microaneurismas; hemorragias; exsudatos;	Nenhum
Maculopatia	Oclusão capilar; exsudatos; derrame na região macular;	Perda de visão central (dificuldade em ler)
Retinopatia pré-proliferativa	Exsudatos algodonosos; anormalidade microvascular intrarretiniana; hemorragias;	Nenhum
Retinopatia proliferativa	Neovascularização	Nenhum; Complicações provocam perda de visão;
Doença ocular diabética avançada	Proliferação fibrovascular extensa; descolamento da retina; hemorragia do vítreo; glaucoma;	Perda de visão severa

A detecção da retinopatia diabética efetua-se por retinografia utilizando uma câmara não midriática. Este exame deve ser realizado anualmente. Os casos que necessitem de tratamento devem realizar fotocoagulação (DGS, 2011c).

Na figura 7, compara-se uma retina normal, com uma retina diabética, onde se pode observar hemorragias e aneurismas onde, num indivíduo normal, estas não existem (IdadeCerta, 2013).

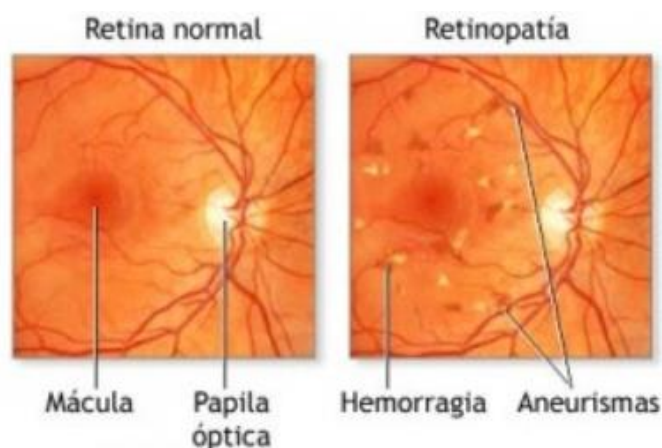


Figura 7: Comparação Retina normal com Retinopatia. Adaptado de IdadeCerta (2013).

5.3.3. Neuropatia diabética

O sistema nervoso, composto por nervos e neurónios, é responsável pela transmissão de informação, monitorização e coordenação da atividade muscular. Quando os nervos sofrem danificação ocorrem alterações da sensibilidade, sensação de dor e dificuldades motoras, resultando em neuropatias (APDP, 2013c).

A neuropatia diabética pode dividir-se em periférica simétrica, quando afeta os nervos motores e sensoriais das extremidades inferiores, devido a lesão nas células de Schwann, degeneração da mielina e lesão axonal, e neuropatia autónoma, levando a impotência sexual e disfunção intestinal e vesical (Collins et al., 2001).

A neuropatia diabética descreve um conjunto de síndromes, de natureza focal e difusa, podendo classificar-se em três tipos e seis subtipos, isto é (Dias & Carneiro, 2000; Hold & Hanley, 2007; Jack & Wright, 2012; Vinik et al., 2008):

- Mononeuropatias, que afetam um único nervo periférico ou craniano. Esta pode subclassificar-se em mononeuropatias cranianas e síndromes de aprisionamento. Estas síndromes ocorrem quando os nervos estão comprimidos, sendo os pulsos os mais frequentemente afetados – síndromes do túnel do carpo, podendo os sintomas alastrar-se por todo o membro superior;
- Mononeuropatias múltiplas, que afetam nervos isolados em diferentes áreas. Esta, por sua vez, pode dividir-se em neuropatia proximal dos membros inferiores e polirradiculopatia (quando ocorrem alterações das raízes espinais);
- Polineuropatia periférica, quando ocorrem alterações dos nervos periféricos de forma simétrica, distal e bilateral. A polineuropatia sensitivo-motora distal caracteriza-se pela perda simétrica de inervação distal devido à degeneração de pequenas fibras cutâneas. O dano induzido pela diabetes provoca morte dos axónios distais com início nos pés e que progride simetricamente com uma distribuição denominada *stocking-and-glove*. É a mais comum entre diabéticos. A polineuropatia subclassifica-se em neuropatia simétrica distal, autónoma, dolorosa aguda e desmielinizante inflamatória crónica – síndrome de Guillain-Barré (inflamação com perda de mielina, membrana que envolve os nervos e favorece o estímulo nervoso).

De entre os mecanismos que originam a neuropatia diabética, a inflamação tem um papel relevante, uma vez que a P- e E- selectinas são ativadas durante o processo inflamatório, provocando um declínio da função nervosa periférica em diabéticos. Outros mecanismos incluem o comprometimento do fluxo sanguíneo devido ao espessamento dos vasos, com possibilidade de oclusão. Distúrbios metabólicos na presença de predisposição genética, provocam perfusão reduzida dos nervos. Os mecanismos relacionados com o *stress* oxidativo revelam importância na disfunção vascular, com tendência a aumentar a vasoconstrição. A acumulação de AGEs ocorre nos nervos da pele e periféricos em pacientes diabéticos, particularmente no plasma do axónio de nerónios e células de Schwann, sugerindo que os AGEs têm um papel no desenvolvimento e progressão de neuropatias (Jack & Wright, 2012; Vinik et al., 2008).

A neuropatia, de natureza crónica, tem um início progressivo, daí que esta complicação resulte por vezes em sintomas severos e irreversíveis. Nos diabéticos, a neuropatia está associada a uma diminuição da circulação sanguínea, alterações na velocidade de condução dos nervos, perda de inervação na epiderme, e desenvolvimento de sinais, com ou sem dor, e sintomas nas mãos e pés. Segundo o Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (*Center for Disease Control and Prevention*) pacientes com neuropatia diabética estão em risco de desenvolver úlceras e infeções recorrentes nos pés, sendo responsável por 50 a 75% das amputações não-traumáticas (Hold & Hanley, 2007; Jack & Wright, 2012; Vinik et al., 2008; WHO, 2013).

A sintomatologia da neuropatia diabética caracteriza-se por diminuição da sensibilidade, dormência, sensação de queimadura ou dor, predominantemente nos dedos ou no pé em si mesmo, pernas e diminuição dos reflexos do tornozelo. Podem também ser observadas alterações do ritmo cardíaco, do tónus da bexiga e do trato gastrointestinal, incluindo desregulação do trânsito intestinal – obstipação ou diarreia (APDP, 2013c; Tesfaye et al., 2010).

O diagnóstico da neuropatia diabética deve ser feito de modo a excluir outras causas associadas à neuropatia (Vinik et al., 2008).

5.3.4. Pé Diabético

Aproximadamente 25% dos diabéticos têm condições favoráveis ao desenvolvimento de lesões nos pés, devido principalmente a neuropatia sensitivo-motora e doença vascular aterosclerótica (DGS, 2011b).

Ao longo dos últimos quatro anos, o número de internamentos por pé diabético manteve-se constante. Conseqüentemente, os casos de amputação dos membros inferiores também têm diminuído, registrando-se, em 2011, o menor número de casos dos últimos dez anos. Neste ano, o pé diabético foi responsável por cerca de 70% das amputações por causas não traumáticas (DGS, 2011b; OND, 2013)

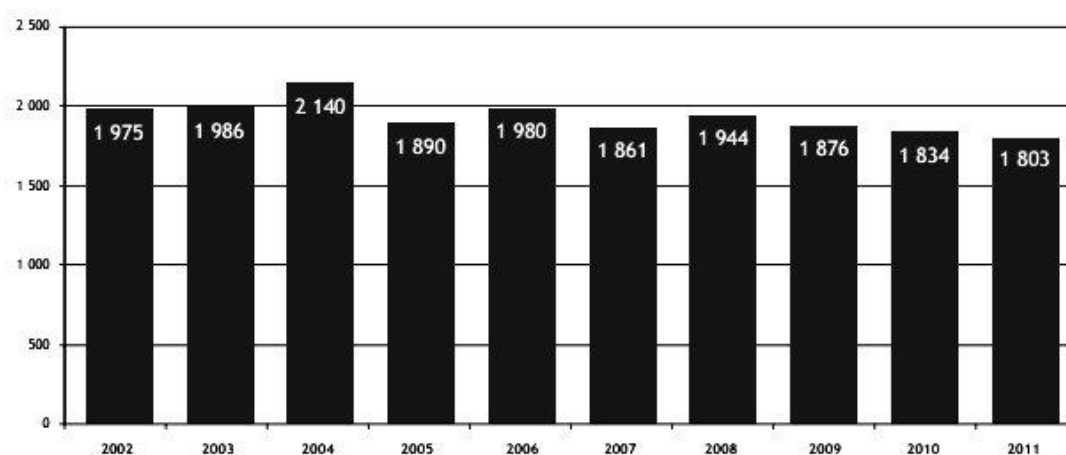


Figura 8: Internamentos hospitalares por pé diabético 2002-2011. Adaptado de OND (2013).

As complicações associadas ao pé diabético resultam da combinação de fatores neuropáticos e isquêmicos, respectivamente, podendo levar ao desenvolvimento de infecções. A insensibilidade provocada pela neuropatia sensitivo-motora e a isquemia devido a lesões de aterosclerose no membro inferior são as causas da lesão do pé diabético. Dependendo do local alvo da neuropatia, nervos ou vasos, surge o aparecimento de um pé neuropático ou pé neuroisquêmico, podendo ser distinguidos pela presença ou ausência de pulsos (DGS, 2011b, 2011d; Hold & Hanley, 2007).

As manifestações clínicas do pé diabético consistem na perda parcial ou total de sensibilidade (teste do monofilamento – figura 8), úlceras correntes ou passadas, maceração, infecção fúngica das unhas, calosidades e fissuras (Donnelly et al., 2000).



Figura 9: Teste do Monofilamento para detetar insensibilidade do pé. Retirado de Donnelly (2000).

A tabela 9 apresenta as características que permitem distinguir o pé neuropático do neuroisquémico (Donnelly et al., 2000).

Tabela 9: Características do pé neuropático comparativamente às do pé neuroisquémico. Adaptado de Donnelly (2000).

Pé Neuropático	Pé neuroisquémico
Indolor; Localização em pontos de alta pressão; Pulsos periféricos; Pé quente;	Doloroso; Localização nas extremidades; Pé isquémico frio; Sem pulsos periféricos;

6. Terapêutica da Diabetes Mellitus

O aumento da incidência da diabetes tem vindo a aumentar a exigência colocada sobre os sistemas de saúde. A diabetes diminui a esperança média de vida em 10 a 15 anos e afeta a qualidade de vida, devido ao dano progressivo sobre o sistema cardiovascular, renal e nervoso (Calcutt, 2010).

Não só em Portugal, como em toda a Europa, o consumo de insulinas e antidiabéticos orais (ADO), tem vindo a crescer em larga escala. Em Portugal, o aumento foi de 24%, justificado pela prevalência crescente desta doença, do número de diagnósticos e consequente tratamento e das doses médias utilizadas (OND, 2013).

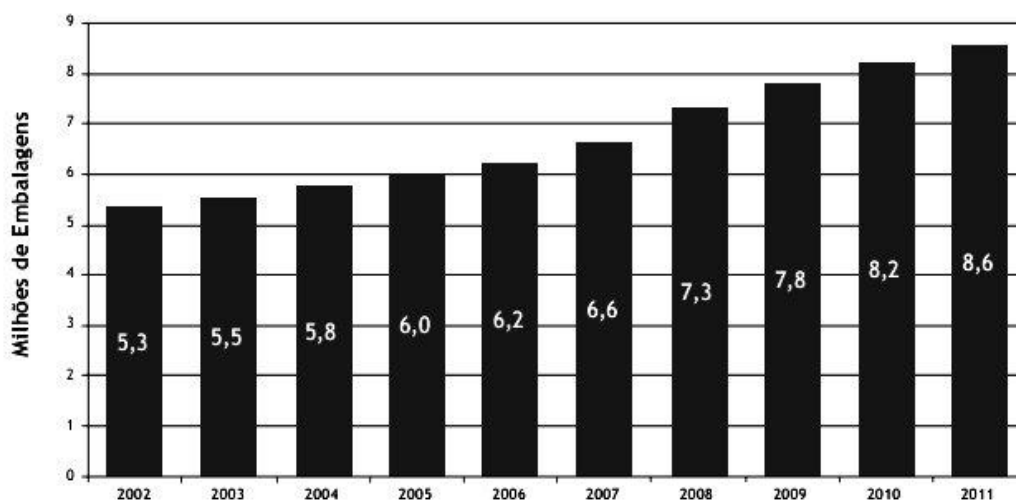


Figura 10: Número de vendas de insulinas e ADOs em Portugal, 2002-2011. Adaptado de OND (2013).

Como referido anteriormente, os diabéticos tipo 1 necessitam de insulina para sobreviver enquanto os diabéticos tipo 2 são não insulino-dependentes. Estes últimos, apenas recorrem a terapêutica medicamentosa caso as medidas não farmacológicas - mudanças de estilo de vida, dieta apropriada e atividade física satisfatória - sejam ineficazes. Neste caso, a terapêutica de primeira linha consiste na administração de ADO (Caramona et al., 2012).

Assim sendo, a escolha da terapêutica deve ter em conta o tipo de diabetes e a situação clínica do doente, sem nunca dispensar os cuidados alimentares, físicos e de higiene individual (Caramona et al., 2012).

Existem outras medidas não farmacológicas, como a cirurgia, nomeadamente o transplante de pâncreas que, quando realizado com sucesso, conduz a um aumento imediato de insulina, uma vez que o novo pâncreas se encontra capacitado para produzir e secretar insulina imediatamente após revascularização, normalizando a percentagem de HbA1c. (Bassi et al., 2012)

O tratamento de ambos os tipos de diabetes pode ter como efeito secundário hipoglicémia, que conduz ao aumento do risco de doenças cardiovasculares, podendo causar dano cerebral em casos graves. A ingestão de açúcar ou glucagon, caso o indivíduo esteja inconsciente, são as medidas a tomar em caso de hipoglicémia (Opie, Yellon & Gersh, 2011; Rang et al., 2012; Snell-Bergeon & Wadwa, 2012)

6.1. Insulina

A insulina tem como função regular hidratos de carbono, lípidos e metabolismo de proteínas, sendo indicada como terapêutica da diabetes mellitus. A hormona sintética para administração humana é obtida do pâncreas do porco e purificada por cristalização. Pode também ser obtida de forma semi ou biossintética por tecnologia de DNA recombinante a partir da *Escherichia coli*, ou por modificação enzimática, respetivamente (Caramona et al., 2012; RCM, 2013).

De acordo com a sua farmacocinética, as insulinas variam consoante a durabilidade da sua ação. Podem classificar-se de: ação ultrarrápida ou ultracurta, ação curta, ação rápida, passando pelas de ação intermédia, longa duração e de ação lenta ou ultralenta. Também o local de injeção e características do indivíduo têm influência na duração de ação (Caramona et al., 2012; Micromedex, 2013).

As insulinas de ação curta, são análogos da insulina humana - aspártico, glulisina e lispro, e têm um início de ação mais rápido comparativamente às insulinas solúveis, também de ação curta. Estas insulinas têm ação mais rápida, num curto período de tempo, sendo administradas imediatamente antes das refeições, o que permite maior flexibilidade e liberdade nas atividades diárias (Caramona et al., 2012; Micromedex, 2013; Rang et al., 2012).

A insulina aspártico e lispro são consideradas alternativas à insulina solúvel em situações de cirurgia ou emergência diabética (Caramona et al., 2012).

A fixação de insulinas a proteínas (protamina) permite atrasar a absorção e prolongar o efeito hipoglicemiante da insulina (Cunha & Santos, 2008).

É desta forma que surgem as insulinas de ação intermédia, formuladas para permitir uma dissolução mais gradual. Quando a insulina é administrada, a protamina associada sofre degradação pelas enzimas proteolíticas, permitindo a absorção da insulina (Caramona et al., 2012).

Enquadram-se nesta categoria a insulina com protamina neutra de Hagedorn, NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*), ou insulina isofânica, e insulina lenta, constituída por uma suspensão de insulina com zinco (Caramona et al., 2012).

As insulinas de ação prolongada, detemir e glargina, permitem um aporte basal constante de insulina, sendo administradas duas vezes por dia, intercaladas com insulinas de curta duração, ou outras (Caramona et al., 2012; Cunha & Santos, 2008; Rang et al., 2012).

Na tabela 10 encontram-se resumidas as características farmacocinéticas das insulinas (Caramona et al., 2012; Cunha & Santos, 2008).

Tabela 10: Farmacocinética das insulinas.
Adaptado de *Prontuário terapêutico* (2012) e *Boletim do CIM* (2008).

Insulina	Ação	Início de Ação	Concentração	Duração de
			Máxima	efeito
Lispro	Ultrarrápido	15 min	40-60 min	2-4h
Aspártico	Curta	25-35 min	40-60 min	6-8h
Glulisina				
Lispro c/ Protamina	Intermédia	1-2h	4-12h	18-26h
Isofânica (NPH)				

A via de administração preferencial de insulina é subcutânea, uma vez que esta é degradada no trato gastrointestinal. Uma vez absorvida por esta via, a insulina tem um tempo de semivida de eliminação de 10 minutos, sofre metabolização hepática e renal, sendo que 10% é excretada na urina (Caramona et al., 2012; Micromedex, 2013; Rang et al., 2012).

As insulinas também podem ser administradas por via intramuscular (IM), intravenosa (IV), ou intraperitoneal, de acordo com a situação clínica do doente. A via intraperitoneal é utilizada em diabéticos portadores de insuficiência renal em fase

terminal. Quando administradas por via IM, o seu tempo de semivida é de 176 minutos, enquanto que, por via IV é de cinco a 15 minutos (Caramona et al., 2012; Micromedex, 2013; Rang et al., 2012).

À exceção de alguns doentes obesos em que possam ocorrer situações de lipodistrofia no local de administração, habitualmente, as injeções de insulina não causam problemas. A fim de evitar esta situação, deve efetuar-se rotação dos locais de injeção (Caramona et al., 2012; Micromedex, 2013; Rang et al., 2012).

Os efeitos adversos desta terapêutica podem ser de carácter metabólico, imunológico e local, pelo que o doente deve ser aconselhado sobre a rotação do local de injeção de forma a evitar problemas locais (Caramona et al., 2012).

As insulinas estão contraindicadas em doentes com episódios regulares de hipoglicémia, na administração conjunta com bloqueadores beta adrenérgicos, doença coronária e cerebrovascular, alcoólicos e hipersensibilidade à insulina humana (Caramona et al., 2012).

A insulina apresenta interações medicamentosas com os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), bloqueadores beta adrenérgicos, álcool, inibidores da monoamina oxidase (iMAO), testosterona, esteróides anabolizantes e salicilatos, devido a potenciação do efeito hipoglicemiante (Caramona et al., 2012; RCM, 2013).

6.2. Antidiabéticos orais

Os antidiabéticos orais são indicados na regulação da glicémia em diabéticos tipo 2 e podem dividir-se em diferentes classes, consoante o seu mecanismos de ação, a saber, sulfonilureias, meglitinidas, glitazonas, biguanidas, inibidores da glucosidase intestinal α , e moduladores da incretina (Caramona et al., 2012; Cunha & Santos, 2008).

As sulfonilureias provocam um aumento da secreção endógena de insulina pelas células beta do pâncreas, necessitando que estas estejam funcionais. Assim, aumentam a capacidade dos tecidos para utilizar a insulina em doentes cuja função pancreática está diminuída (Caramona et al., 2012; Cunha & Santos, 2008; Rang et al., 2012).

Estes ADOs podem provocar aumento do peso, logo, são recomendadas em indivíduos não obesos, cujo controlo com dieta e exercício físico foi insuficiente ou mesmo ineficaz. Pertencem a esta classe farmacológica a glimepirida, glibenclamida, gliclazida e glipizida. A terapêutica deve iniciar-se em doses reduzidas e ir aumentando

de forma gradual e ajustado às necessidades individuais (Caramona et al., 2012; Cunha & Santos, 2008; Rang et al., 2012).

A administração destes ADOs pode desencadear hipoglicémia, que é potenciada pelo esforço físico, *stress* e álcool, que ocorre frequentemente em idosos, pelo que se recomenda a gliclazida, sulfonilureia de curta duração. A presença cetoacidose é a contraindicação comum a todas as sulfonilureias. Uma vez que a metabolização destas ocorre no fígado, dando origem a metabolitos ativos, e dado que a eliminação ocorre por via renal, a Glipizida é a sulfonilureia de eleição em insuficientes renais (Caramona et al., 2012).

A nateglinida, pertencente à classe das meglitinidas, atua nas células beta do pâncreas, estimulando a secreção de insulina. Este ADO é de ação rápida, 30 minutos, e de curta duração, atingindo o seu máximo duas horas após a sua administração, normalizando às quatro horas. Desta forma, é recomendada a sua administração 30 minutos antes das refeições (sendo ativada no período pós-prandial). A sua ação é semelhante à das sulfonilureias, mas apresenta sensibilidade à glucose, ou seja, o seu efeito diminui quando o organismo apresenta uma glicémia normal e um risco de hipoglicémia menor. A nateglinida tem como efeitos adversos as reações de hipersensibilidade, como *rash* cutâneo e está contraindicada na gravidez e aleitamento. Para além disso, este ADO não é aconselhado em monoterapia, recomendando-se a associação com metformina (Caramona et al., 2012; Cunha & Santos, 2008).

As glitazonas diminuem a produção de glicose no fígado e aumentam a sua captação pelo músculo através de um aumento da efetividade da insulina endógena. A pioglitazona é um exemplo deste grupo, sendo administrada, normalmente, em associação com metformina ou com uma sulfonilureia. A associação com metformina está indicada para diabéticos obesos sendo substituída por uma sulfonilureia quando existe uma intolerância à metformina. A associação com uma sulfonilureia apresenta uma ação complementar, uma vez que as sulfonilureias estimulam a secreção de insulina pelo pâncreas, enquanto a pioglitazona torna as células mais sensíveis (Caramona et al., 2012; Cunha & Santos, 2008; Rang et al., 2012).

As glitazonas podem provocar anemia, cefaleias, perturbações gastrointestinais, e graves episódios de hepatotoxicidade, estando a sua administração contra-indicada na gravidez e aleitamento, bem como na insuficiência cardíaca, devido à retenção de líquidos com edemas que podem exacerbar problemas cardíacos (Caramona et al., 2012; Cunha & Santos, 2008; Rang et al., 2012).

As biguanidas, sendo a metformina a mais importante, inibem a produção hepática de glucose, aumentam a captação e utilização de glucose no músculo esquelético, aumentam a oxidação de ácidos gordos e reduzem os níveis lipoproteicos.. Devido à sua necessidade de insulina endógena apresenta eficácia em diabéticos com pâncreas funcional – tipo 2. Este grupo terapêutico é adequado para indivíduos obesos em caso de falência terapêutica com sulfonilureias. Para além disso, a metformina é bem tolerada embora possa causar distúrbios gastrointestinais e diminuir a agregação plaquetária. A sua utilização é contraindicada em mulheres grávidas e em indivíduos com insuficiência respiratória pois pode desencadear acidose láctica (Caramona et al., 2012; Cunha & Santos, 2008; Rang et al., 2012).

Os inibidores das glucosidades- α intestinais têm ação local no intestino, inibindo de forma competitiva e reversível estas enzimas. Desta forma, esta classe de fármaco deve ser administrada oralmente antes das refeições. Estes fármacos vão tornar o processo de digestão e absorção de glucose mais lento, o que leva à diminuição da glicémia pós-prandial, sem causar hipoglicémia (Caramona et al., 2012; Cunha & Santos, 2008).

A acarbose é um exemplo deste grupo farmacológico, e está indicada para controlo glicémico de diabéticos tipo 2, sem sucesso com medidas não farmacológicas, podendo ser usada em conjugação com a metformina, sulfonilureias e insulina. Este ADO apresenta reações adversas ao nível gastrointestinal, como episódios de flatulência e diarreia, sonolência e tonturas. (Caramona et al., 2012; Cunha & Santos, 2008).

Os fármacos moduladores da incretina inibem a dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) que, por sua vez, inativa as incretinas, provocando o seu aumento. Estas incretinas atuam nas células beta do pâncreas, estimulando a secreção de insulina e diminuição do glucagon. Este é um grupo inovador, onde se inserem a sitagliptina, a vildagliptina e a Saxagliptina (Caramona et al., 2012; Cunha & Santos, 2008; Rang et al., 2012).

As gliptinas devem ser usadas em associação com outros ADOs, estando contraindicada a sua associação com insulina e utilização em casos de cetoacidose, gravidez, aleitamento, insuficientes renais e hepáticos. Contrariamente aos restantes ADOs, estes podem desencadear aumento de susceptibilidade a infecções respiratórias, sinusite e faringite (Caramona et al., 2012).

6.3. Terapêutica das complicações microvasculares da diabetes

A inibição da ligação produtos Amadori-albumina, da formação de AGEs, do eixo AGE-RAGE e a quebra do *cross-linking* constituem potenciais alvos terapêuticos (Jakus & Rietbrock, 2004; Nawaz et al., 2013; Schalkwijk & Miyata, 2012; Zhou et al., 2012).

Estudos realizados em modelos animais diabéticos confirmaram a influência do produto glicosilado Amadori-albumina no desenvolvimento de nefropatia e retinopatia diabética. A administração de um composto de baixo peso molecular, EXO-226, normalizou as concentrações plasmáticas dos produtos Amadori e reduziu a excreção de albumina na urina (Schalkwijk & Miyata, 2012)

Por outro lado, a realização de estudos verificou que uma molécula denominada de GLY-230 (ácido amino-(2,3-dicloro-fenil)-acético) inibe a excreção de albumina e restabelece a função renal (Kennedy, Solano, Meneghini, Lo & Cohen, 2010).

Deste modo, a inibição de produtos Amadori-albumina constitui uma estratégia terapêutica em indivíduos diabéticos com complicações vasculares, no entanto, são necessários mais estudos (Schalkwijk & Miyata, 2012)

A aminoguanidina impede a formação de AGEs, uma vez que contém hidrazina que previne a modificação de resíduos nucleófilos em proteínas. Este foi o primeiro inibidor de AGEs estudado em diabéticos tipo 1 e 2. Nos primeiros, a sua administração demonstrou uma redução da proteinúria e da progressão da retinopatia sem resultados significativos sobre a nefropatia. Nos diabéticos tipo 2, o estudo foi descontinuado por falta de adesão à terapêutica. Este composto intervém na inibição dos rearranjos das bases de Schiff, porém, alguns estudos foram suspensos devido à manifestação de reações adversas graves, como neurotoxicidade e deficiência de vitamina B6 (Hegab et al., 2012; Jakus & Rietbrock, 2004; Nawaz et al., 2013; Schalkwijk & Miyata, 2012).

A piridoxamina, um derivado da vitamina B6, animais em estudos revelou inibir diretamente a formação de AGEs por bloqueio da degradação oxidativa dos produtos Amadori, a progressão da doença renal e diminuição da hiperlipidemia, pela diminuição do nível plasmático de triglicéridos, melhorando a função renal, em diabéticos tipo 1. Em participantes com nefropatia diabética a sua administração provocou uma diminuição relevante na quantidade de albumina excretada pela urina. Um estudo realizado demonstrou uma redução de 32% da excreção desta proteína na urina e que três em cada 12 participantes, inicialmente com macroalbuminúria, revelaram conversão

para microalbuminúria. De uma forma geral, este fármaco revelou ser bem tolerado (Henriksen, Diamond-Stanic & Marchionne, 2011; Jakus & Rietbrock, 2004; Schalkwijk & Miyata, 2012).

A benfotiamina, um pró-fármaco da tiamina monofosfato, reduziu a nefropatia e retinopatia quando testada em modelos animais. Verificou-se uma redução de AGEs, pela inibição da formação de dicarbonilos, diminuição de produtos de lipoxidação, o que contribuiu para prevenção de disfunção micro e macro endotelial em diabéticos tipo 2 (Miranda-Massari, Gonzalez, Jimenez, Allende-Vigo & Duconge, 2011; Schalkwijk & Miyata, 2012; Stitt & Curtis, 2011).

Têm vindo a ser desenvolvidos inibidores de AGEs com características estruturais da aminoguanidina – ALT-946 e OPB-9195 (Schalkwijk & Miyata, 2012).

A ALT-946 reduz a acumulação renal de AGEs e a degeneração do túbulo-coletor cortical, resultando numa redução de albumina excretada, embora, não tenha sido, ainda, testada em humanos. O OPB-9195, derivado tiazólico, ao inibir a glicoxidação e lipoxidação em animais, diminuiu a formação de AGEs e de compostos dicarbonilo, no entanto, quando testada em humanos, apresentou sinais de toxicidade (Schalkwijk & Miyata, 2012).

A formação de AGEs também pode ser inibida utilizando antagonistas dos recetores de angiotensina, uma vez que diminuem a pressão sanguínea, inibem o sistema renina-angiotensina e proporcionam benefícios ao nível da função renal pela inibição da proteinúria (Schalkwijk & Miyata, 2012).

A acumulação de AGEs aumenta o *cross-linking* no tecido cardiovascular, resultando num aumento de rigidez tecidular – risco cardiovascular. O ALT-711, potente inibidor de *cross-linking*, foi desenvolvido para doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão, sendo eficaz na redução da rigidez vascular, com consequente atenuação da aterosclerose e nefropatia diabética. O seu efeito não incide apenas na redução dos AGEs renais mas também na redução dos mediadores de dano renal – PKC e *stress* oxidativo. Este foi o único inibidor de *cross-linking* de AGEs testado em estudos humanos avançados (Schalkwijk & Miyata, 2012).

O eixo AGE-RAGE é considerado um potencial alvo terapêutico nas complicações vasculares diabéticas. As tiazolidinedionas, como a pioglitazona e a rosiglitazona, são antagonistas RAGE e melhoram a microcirculação renal e a hiperfiltração glomerular em casos de nefropatia diabética (Henriksen et al., 2011; Schalkwijk & Miyata, 2012).

Alguns inibidores da PKC apresentam capacidade de retardar a progressão de retinopatias associadas à diabetes. O PKC-412, um dos primeiros inibidores desta proteína PKC, pela redução de inúmeras das suas isoformas, melhorou a capacidade visual (Nawaz et al., 2013).

Como referido anteriormente, na fase proliferativa da retinopatia, dá-se início à secreção do fator de crescimento VEGF que estimula a neovascularização, pela promoção e proliferação das células endoteliais. Desta forma, utilizando terapêuticas que inibam este fator de crescimento, pensa-se ser eficaz no edema macular diabético, uma das complicações da retinopatia (Gupta et al., 2013).

Citoquinas pró-inflamatórias e outros marcadores inflamatórios contribuem para a não perfusão capilar em casos de retinopatia diabética. Em modelos animais, a administração diária de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) conferiu proteção contra microangiopatias da retina e danos na vasculatura. A aplicação de nepafenac oftálmico, inibidor da COX-1 e 2, demonstrou inibir anomalias microvasculares diabéticas. Fármacos com ácido acetilsalicílico, como por exemplo, o etanercept e o meloxicam, inibem a perda de capilares da retina em modelos de animais diabéticos (Nawaz et al., 2013)

Recentemente, tem vindo a ser estudada a eficácia dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) em indivíduos com nefropatia diabética, nomeadamente com micro ou macroalbuminúria, uma vez que retardam o início da nefropatia e diminuem o risco cardiovascular através da diminuição da pressão sanguínea, permitindo controlar a pressão intraglomerular (Fauci et al., 2011; Nguyen et al., 2012).

Estudos realizados em modelos animais demonstraram melhorias da função renal e redução do *stress* oxidativo quando utilizado um composto fenólico encontrado em produtos que contém antioxidantes – Resveratrol (Nguyen et al., 2012).

Um controlo glicémico rigoroso é a principal medida de prevenção das complicações da diabetes, não descurando exame regular por um oftalmologista, no âmbito da vigilância da retinopatia diabética. O tratamento do edema macular faz-se por aplicação de laser focal ou em grade, enquanto a neovascularização, decorrente da retinopatia proliferativa, é tratada por fotocoagulação a laser, que continua a ser a principal terapêutica para a retinopatia diabética, à custa, no entanto, do funcionamento da retina e da performance visual (APDP, 2013d; Fauci et al., 2011; Stitt & Curtis, 2011).

Segundo a *Food and Drug Administration* (FDA), não existe medicamento aprovado para tratar a neuropatia diabética. O tratamento *standard*, na maioria dos países, prende-se com o controlo da glicémia, de forma a atrasar o desenvolvimento e progressão da neuropatia. (Calcutt, 2010; Vinik et al., 2008).

Estudos retrospectivos e prospetivos demonstram a relação entre hiperglicémia e o desenvolvimento de neuropatia diabética, bem como o efeito significativo de tratamento à base de insulina na prevenção desta complicação. Segundo a FDA, os fármacos aprovados para controlar a dor neuropática são a gabapentina, a pregabalina e a Lamotrigina para a neuralgia pós-herpética, opióides analgésicos e tramadol para dor moderada a severa, antidepressivos tricíclicos para dor crónica, e para a dor neuropática diabética inibidores seletivos da recaptação de serotonina como a duloxetina e a fluoxetina (Vinik et al., 2008).

A prevenção do pé diabético passa essencialmente por educação do doente diabético e dos seus familiares. Os cuidados a ter com os pés incluem higiene e hidratação da pele, conhecimento dos agentes agressores, uso de palmilhas ou suportes plantares, o calçado deve ser adequado e com espaço para os dedos. O calçado é a principal causa de lesões do pé diabético. Desta forma, deve ser promovida a utilização de meias sem costuras e elásticos, o material deve ser absorvente e de fibra natural ou algodão (DGS, 2011d).

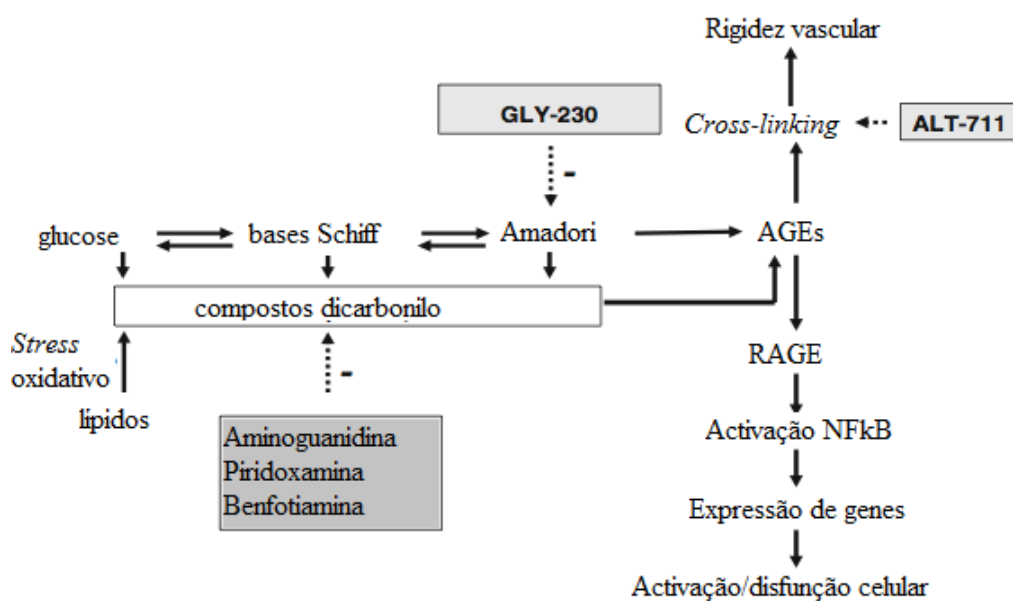


Figura 11: Fármacos e Mecanismos de ação que interferem com AGEs. Adaptado de Schalkwijk & Miyata (2012).

7. Aconselhamento não farmacológico

A mudança do estilo de vida é o primeiro passo para uma prevenção e terapêutica diabética de sucesso. Estas mudanças prendem-se com a adoção de uma dieta saudável, à base de frutas e vegetais, com redução dos açúcares e gorduras, com atividade física regular, cessação tabágica e controlo regular do peso (Fauci et al., 2011; WHO, 2013).

No que respeita à alimentação, o diabético deve fazer uma alimentação variada, saudável e equilibrada. Segundo a Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal, a escolha dos alimentos deve ser feita com base no índice glicémico (IG) que estes apresentam. No entanto, nem todos os alimentos com IG baixo são recomendados, pois alguns destes apresentam elevado teor em gordura podendo contribuir para o excesso de peso (Pereira & Afonso, 2013).

A alimentação deve ser, assim, saudável, substituindo alimentos com elevado IG pelos de baixo, como por exemplo pão de mistura, massa, leguminosas, batata e fruta com casca, devidamente lavados. O vinagre ou sumo de limão são recomendados no tempero das refeições uma vez que a acidez reduz o índice glicémico. Os alimentos com elevado IG, como tais como o arroz branco não devem ser totalmente eliminados da refeição, mas sim misturados com alimentos ricos em fibra e de baixo IG (Pereira & Afonso, 2013).

A alteração do estilo de vida, promovendo a perda de peso e restrição calórica, o aumento do exercício físico, juntamente com terapêutica adequada, metformina e estatinas, também reduz os níveis de proteína C reativa em pacientes com diabetes tipo 2. Dado que esta proteína é um indicador de inflamação, a redução dos seus níveis plasmáticos reduz o risco de complicações da diabetes (Bassi et al., 2012).

Um diabético controlado apresenta níveis de açúcar constantes, compreendidos nos limites aceitáveis, o mais próximo possível da normalidade. Estes valores são ajustados a fatores como a idade, tipo de vida, atividade e outras doenças (OND, 2013).

O controlo adequado e regular dos níveis de glicémia, especialmente em diabéticos recém-diagnosticados, pode reduzir o desenvolvimento de complicações (Davies et al., 2008; Rawal et al., 2012).

Este controlo é efetuado através de testes de glicemia capilar, nos quais são medidas as concentrações plasmáticas de glucose. Deve ser realizado diariamente, várias vezes ao dia, antes e depois das refeições (OND, 2013).

Um método de controlo da diabetes é a determinação da hemoglobina glicosilada, a HbA1c. Esta análise fornece informação relativa aos três meses anteriores e avalia a eficácia da terapêutica instituída permitindo ajustes no tratamento ou alterações à dieta ou outros comportamentos. O valor da HbA1c num doente bem controlado é, normalmente, inferior a 6,5%, com o intuito de prevenir complicações associadas à diabetes (Chaturvedi, 2007; Olmos et al., 2009; OND, 2013; Rawal et al., 2012; Ryden et al., 2007)

Devido ao risco cardiovascular que a diabetes apresenta, deve haver também um controlo dos fatores de risco associados a estas complicações, nomeadamente da pressão arterial e do colesterol (OND, 2013).

As complicações cardiovasculares fazem do controlo dos fatores de risco associados a esta doença uma parte essencial do tratamento e prevenção. Os doentes devem ser aconselhados para a cessação tabágica, para o controlo regular da pressão arterial e colesterol, perda de peso e controlo da glicémia (Hold & Hanley, 2007).

Anualmente, os diabéticos devem fazer uma avaliação das complicações de forma a manterem a doença controlada. Na seguinte tabela podem observar-se, de forma sucinta, os exames físicos, as análises bioquímicas e o aconselhamento aos doentes diabéticos (Donnelly et al., 2000).

Tabela 11: Avaliação anual das complicações da diabetes. Adaptado de Donnelly. (2000).

Exame físico	Análise Bioquímica	Aconselhamento
Massa corporal; Pressão arterial; Análise dos pés: teste do monofilamento, palpação de úlceras, unhas e calos; Exame de retina;	Proteinúria; Creatinina Sérica; Microalbuminúria; Colesterol; HbA1c;	Dieta; Exercício; Deixar de fumar; Revisão dos conselhos sobre os pés; Modificação dos fatores de risco;

8. O papel do Farmacêutico

Ao longo dos anos, as Ciências Farmacêuticas têm vindo a amadurecer como profissão clínica, tendo passado de uma posição de dispensa de medicamentos para uma profissão orientada para o doente, ao nível de prestação de cuidados e aconselhamento (George, Molina, Cheah, Chan & Lim, 2010).

O fácil acesso e abrangente disponibilidade fazem do farmacêutico o primeiro contacto nos sistemas de saúde de muitos países desenvolvidos. Apesar da sua especialização, o potencial do farmacêutico continua a ser pouco explorado (George et al., 2010; Smith, 2009).

Estudos realizados nos serviços de farmácia de oficina em Portugal indicam que o farmacêutico comunitário contribui ativamente para a adoção de hábitos saudáveis e prevenção de doenças. A farmácia é assim um espaço de saúde com um papel relevante no uso racional de medicamentos e na promoção do bem-estar da população (Costa, Santos & Silveira, 2006; Machado, Bajcar, Guzzo & Einarson, 2007).

Assim sendo, o papel do farmacêutico centra-se na promoção de uso racional de medicamentos, farmacovigilância, educação para a saúde, rastreio de doenças e providencia informação sobre a medicação, tanto aos médicos como aos doentes. Num doente diabético, o farmacêutico contribui ativamente no controlo da sua patologia através dos níveis de glicémia, tensão arterial e colesterol – fatores associados (Costa et al., 2006).

A prevenção e controlo de doenças cardiovasculares pelo farmacêutico prende-se com medidas que reduzem comportamentos e fatores de risco associados a estas doenças. O controlo do colesterol e hipertensão, intervenção para cessação tabágica, e ainda a dispensa de medicação são medidas eficazes que fazem parte do papel deste profissional de saúde (George et al., 2010).

De uma forma geral, o doente contacta com o seu farmacêutico cerca de cinco vezes mais do que com o seu médico. O farmacêutico tem, ao longo do seu percurso académico e profissional, formação farmacoterapêutica que lhe permite avaliar e aconselhar sobre DM e doenças cardiovasculares. O farmacêutico deve promover a adesão à terapêutica, educar e motivar os doente em relação à dieta, exercício físico e cuidados próprios e identificar possíveis reações adversas (Doucette, Witry, Farris & McDonough, 2009).

9. Conclusão

A diabetes mellitus, doença crónica com deficiente produção ou utilização de insulina pelas células beta do pâncreas, está associada a complicações vasculares. No últimos dez anos, estimou-se um aumento de 79,6% de novos casos de diabetes diagnosticados em Portugal. Uma percentagem considerável de diabéticos (40%) desenvolve complicações cardíacas causadas por lesões dos vasos de grande e médio ou pequeno calibre. Nos primeiros, as complicações macrovasculares manifestam-se ao nível do cérebro, coração e pés, enquanto as complicações microvasculares são responsáveis por alterações na retina, rins e nervos.

O desenvolvimento de complicações vasculares em indivíduos diabéticos tem origem na formação de AGEs, que alteram a estrutura e função das proteínas celulares e tecidulares. Os AGEs podem desencadear estas complicações por diferentes mecanismos, ou seja, pela sua acumulação na matriz extracelular que promove *cross-linking* e origina um decréscimo da elasticidade dos vasos, pela sua ligação a recetores celulares, como os RAGE e ainda, pela glicosilação intracelular de proteínas que comprometem a função celular.

As complicações microvasculares provocam um espessamento da membrana capilar, incluindo as arteríolas do glomérulo, retina, pele e músculo, o que resulta em microangiopatia diabética. Estas manifestam-se sob a forma de nefropatia, retinopatia e neuropatia diabética.

Ao nível renal, a diabetes desencadeia um aumento da taxa de filtração glomerular, um aumento progressivo de excreção de albumina na urina e uma diminuição da função renal com causa na interação AGE-RAGE – nefropatia diabética.

A retinopatia, como consequência da diabetes, caracteriza-se pelo colapso da barreira sanguínea da retina, pelo espessamento capilar, o que resulta numa hemorragia intraocular que compromete a visão.

A neuropatia diabética leva à diminuição da circulação sanguínea, a alterações da velocidade nervosa e perda de inervação epidérmica, induzindo uma perda da sensibilidade, sensação de dormência, queimadura ou dor.

A combinação de fatores neuropáticos e isquémicos estão na base de complicações associadas ao pé diabético, que causam perda parcial ou total de sensibilidade, úlceras, infeções fúngicas, calosidades ou fissuras.

Com a realização de vários estudos, têm vindo a ser considerados os seguintes potenciais alvos terapêuticos: inibição da ligação produtos Amadori-albumina, inibição da formação de AGEs, do eixo AGE-RAGE e a quebra dos *cross-links*.

No que respeita à inibição de produtos Amadori-albumina, foram testados dois compostos, o EXO-226 e o GLY-230, que demonstraram normalizar as concentrações plasmáticas dos produtos Amadori e reduzir a secreção de albumina na urina, causando um impacto no desenvolvimento de nefropatia e retinopatia diabética. Quanto aos inibidores da formação de AGEs, testaram-se: a aminoguanidina, que provocou uma redução da proteinúria e da progressão da retinopatia; a piridoxamina, que diminuiu a excreção de albumina e melhorou a função renal através do bloqueio da degradação oxidativa dos produtos Amadori; a benfotiamina, que contribuiu para a prevenção da disfunção micro e macroendotelial.

A influência da inibição de *cross-linking* foi avaliada através de um composto ALT-711 que, ao reduzir a rigidez vascular, atenuou a aterosclerose e nefropatia diabética. As tiazolidinedionas, antagonistas RAGE, têm como alvo o eixo AGE-RAGE, de modo a melhorar a microcirculação renal e a hiperfiltração renal, em casos de nefropatia diabética. Por último, utilizou-se um inibidor da proteína PKC, o PKC-412, a fim de melhorar a capacidade visual e retardar a retinopatia.

O farmacêutico assume um papel fundamental na prevenção da diabetes e das complicações a ela associadas, no uso racional da terapêutica antidiabética e na farmacovigilância, especialmente através do aconselhamento não farmacológico. Este aconselhamento incide no incentivo à adoção de comportamentos saudáveis nomeadamente, a alimentação adequada, variada e completa; o controlo regular do peso corporal; a cessação tabágica; a atividade física diária e a monitorização regular dos níveis de glicémia, colesterol e HbA1c e dos valores de tensão arterial. Em diabéticos não pode ser esquecida a observação regular do pé, de forma a detetar de imediato qualquer alteração indicadora de pé diabético.

Devido à elevada influência do papel dos AGEs nas complicações microvasculares, conclui-se que deve ser considerada a implementação de estratégias preventivas e terapêuticas com ação nos seus mecanismos.

Bibliografia

- ADA. (2011). *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* (Vol. 34, pp. s62-s69).
Diabetes Care: American Diabetes Association.
- ADA. (2013) Disponível em <http://www.diabetes.org/> (Consultado a 30/09/2013)
- Aldebasi, Y. H., Rahmani, A. H., Khan, A. A., e Aly, S. M. (2013). The effect of vascular endothelial growth factor in the progression of bladder cancer and diabetic retinopathy. *Int J Clin Exp Med*, 6(4), 239-251.
- APDP. (2013a). Entender a Diabetes - Complicações Disponível em <http://www.apdp.pt/conteudo.aspx?id=16&idm=7&area=Complica%C3%A7%C3%B5es> (Consultado a 23/10/2013)
- APDP. (2013b). Entender a Diabetes - Nefropatia Disponível em <http://www.apdp.pt/conteudo.aspx?id=16&idm=7&idc=51> (Consultado a 23/10/2013)
- APDP. (2013c). Entender a diabetes - Neuropatia Disponível em <http://www.apdp.pt/conteudo.aspx?id=16&idm=7&idc=75> (Consultado a 23/10/2013)
- APDP. (2013d). Entender a Diabetes - Retinopatia Disponível em <http://www.apdp.pt/conteudo.aspx?id=16&idm=7&idc=50> (Consultado a 23/10/2013)
- Barlovic, D. P., Soro-Paavonen, A., e Jandeleit-Dahm, K. A. (2011). RAGE biology, atherosclerosis and diabetes. *Clin Sci (Lond)*, 121(2), 43-55.
- Bassi, R., Trevisani, A., Tezza, S., Ben Nasr, M., Gatti, F., Vergani, A., . . . Fiorina, P. (2012). Regenerative therapies for diabetic microangiopathy. *Exp Diabetes Res*, 2012, 916560.
- Calcutt, N. A. (2010). Tolerating diabetes: an alternative therapeutic approach for diabetic neuropathy. *ASN Neuro*, 2(4), e00042.
- Caramona, M., Esteves, A. P., Gonçalves, J., Macedo, T., Mendonça, J., Osswald, W., . . . Teixeira, A. A. (2012). Insulinas, antidiabéticos orais e glucagom. Em INFARMED (Ed.), *Prontuário Terapêutico - 11* (pp. 358-369).
- Chaturvedi, N. (2007). The burden of diabetes and its complications: trends and implications for intervention. *Diabetes Res Clin Pract*, 76 Suppl 1, S3-12.

- Cheung, B. M. Y., e Li, C. (2012). Diabetes and Hypertension: Is There a Common Metabolic Pathway? *Springer*(14), 160-166.
- Collins, T., Robbins, S. L., Cotran, R. S., e Kumar, V. (2001). Fundamentos de Robbins: Patologia Estrutural e Funcional (6th ed.): Guanabara Koogan.
- Costa, S., Santos, C., e Silveira, J. (2006). Community pharmacy services in Portugal. *Ann Pharmacother*, 40(12), 2228-2234.
- Coughlan, M. T., Forbes, J. M., e Cooper, M. E. (2007). Role of the AGE crosslink breaker, alagebrium, as a renoprotective agent in diabetes. *Kidney Int Suppl*(106), S54-60.
- Cunha, I. N. d., e Santos, H. J. (2008). Actualização na farmacoterapia da diabetes. In U. Lusófona (Ed.), (pp. 3-4). Boletim do CIM: Ordem dos Farmacêuticos.
- Davies, M. J., Heller, S., Skinner, T. C., Campbell, M. J., Carey, M. E., Craddock, S., . . . Khunti, K. (2008). Effectiveness of the diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cluster randomised controlled trial. *BMJ*, 336(7642), 491-495.
- Deshpande, A. D., Harris-Hayes, M., e Schootman, M. (2008). Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther*, 88(11), 1254-1264.
- DGS. (2011a). *Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus*. Ministério da Saúde Retrieved from <http://www.dgs.pt/ms/7/default.aspx?pl=&id=5519&access=0> (Consultado a 27/09/2013)
- DGS. (2011b). *Diagnóstico Sistemático do Pé Diabético*. Ministério da Saúde Retrieved from <http://www.dgs.pt/ms/7/default.aspx?pl=&id=5519&access=0> (Consultado a 15/10/2013)
- DGS. (2011c). *Diagnóstico Sistemático e Tratamento da Retinopatia Diabética*. Ministério da Saúde Retrieved from <http://www.dgs.pt/ms/7/default.aspx?pl=&id=5519&access=0> (consultado a 08/10/2013).
- DGS. (2011d). *Organização de Cuidados, prevenção e tratamento do pé diabético*. Ministério da Saúde Retrieved from <http://www.dgs.pt/ms/7/default.aspx?pl=&id=5519&access=0> (consultado a 11/10/2013).
- DGS. (2011e). *Prevenção e Avaliação da Nefropatia Diabética*. Ministério da Saúde Retrieved from <http://www.dgs.pt/ms/7/default.aspx?pl=&id=5519&access=0>

(consultado a 08/10/2013).

DGS. (2012). *Programa nacional para a Diabetes. Orientações Programáticas.*

Ministério da Saúde Retrieved from <http://www.dgs.pt/?mid=5005&cr=16717>

(consultado a: 27/09/2013).

Dias, R. J. S., e Carneiro, A. P. (2000). Neuropatia diabética: fisiopatologia, clínica e electroneuromiografia. *Acta Fisiátrica*, 7(1), 35-44.

Donnelly, R., Emslie-Smith, A. M., Gardner, I. D., e Morris, A. D. (2000). ABC of arterial and venous disease: vascular complications of diabetes. *BMJ*, 320(7241), 1062-1066.

Doucette, W. R., Witry, M. J., Farris, K. B., e McDonough, R. P. (2009). Community pharmacist-provided extended diabetes care. *Ann Pharmacother*, 43(5), 882-889.

Fauci, A., Braunwald, E., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J., e Loscalzo, J. (2011). Harrison Manual de Medicina. Em M. Hill (Ed.).

Fowler, M. J. (2008). Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *DIABETES FOUNDATION*, 26(2), 77-82.

Frustaci, A., Kajstura, J., Chimenti, C., Jakoniuk, I., Leri, A., Maseri, A., . . . Anversa, P. (2000). Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res*, 87(12), 1123-1132.

Furukawa, M., Gohda, T., Tanimoto, M., e Tomino, Y. (2013). Pathogenesis and novel treatment from the mouse model of type 2 diabetic nephropathy. *ScientificWorldJournal*, 2013, 928197.

George, P. P., Molina, J. A., Cheah, J., Chan, S. C., e Lim, B. P. (2010). The evolving role of the community pharmacist in chronic disease management - a literature review. *Ann Acad Med Singapore*, 39(11), 861-867.

Giacco, F., e Brownlee, M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*, 107(9), 1058-1070.

Gilbert, R. E. (2013). Endothelial loss and repair in the vascular complications of diabetes: pathogenetic mechanisms and therapeutic implications. *Circ J*, 77(4), 849-856.

Gupta, N., Mansoor, S., Sharma, A., Sapkal, A., Sheth, J., Falatoonzadeh, P., . . . Kenney, M. (2013). Diabetic retinopathy and VEGF. *Open Ophthalmol J*, 7, 4-10.

- Hegab, Z., Gibbons, S., Neyses, L., e Mamas, M. A. (2012). Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease. *World J Cardiol*, 4(4), 90-102.
- Henriksen, E. J., Diamond-Stanic, M. K., e Marchionne, E. M. (2011). Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med*, 51(5), 993-999.
- Hold, R., e Hanley, N. (2007). *Essential Endocrinology and Diabetes* (5th ed.): Backwell Publishing.
- IdadeCerta. (2013). Posts com a Tag 'retinopatia diabética' Disponível em <http://www.idadecerta.com.br/blog/?tag=retinopatia-diabetica> (Consultado a 1/10/2013)
- IDF (Cartographer). (2011). Mapa da prevalência mundial da diabetes. Retrieved from <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/diabetes> (consultado a 30/09/2013)
- Jack, M., e Wright, D. (2012). Role of advanced glycation endproducts and glyoxalase I in diabetic peripheral sensory neuropathy. *Transl Res*, 159(5), 355-365.
- Jakus, V., e Rietbrock, N. (2004). Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications. *Physiol Res*, 53(2), 131-142.
- Kalani, M. (2008). The importance of endothelin-1 for microvascular dysfunction in diabetes. *Vasc Health Risk Manag*, 4(5), 1061-1068.
- Kennedy, L., Solano, M. P., Meneghini, L., Lo, M., e Cohen, M. P. (2010). Anti-glycation and anti-albuminuric effects of GLY-230 in human diabetes. *Am J Nephrol*, 31(2), 110-116.
- Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., e Aster, J. (2010). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease* (8th ed.): Saunders.
- Machado, M., Bajcar, J., Guzzo, G. C., e Einarson, T. R. (2007). Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part I: systematic review and meta-analysis in diabetes management. *Ann Pharmacother*, 41(10), 1569-1582.
- Marwick, T. H. (2006). Diabetic heart disease. *Heart*, 92(3), 296-300.
- Meerwaldt, R., Links, T., Zeebregts, C., Tio, R., Hillebrands, J. L., e Smit, A. (2008). The clinical relevance of assessing advanced glycation endproducts accumulation in diabetes. *Cardiovasc Diabetol*, 7, 29.
- Micromedex. (2013). Insulin Human Regular Disponível em http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/5EFD33/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLI

- CATIONSHIELDSYNC/508DAA/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=301568&contentSetId=100&title=Insulin+Human+Regular&servicesTitle=Insulin+Human+Regular (Consultado a 22/10/2013)
- Miranda-Massari, J. R., Gonzalez, M. J., Jimenez, F. J., Allende-Vigo, M. Z., e Duconge, J. (2011). Metabolic correction in the management of diabetic peripheral neuropathy: improving clinical results beyond symptom control. *Curr Clin Pharmacol*, 6(4), 260-273.
- Nawaz, M. I., Abouammoh, M., Khan, H. A., Alhomida, A. S., Alfaran, M. F., e Ola, M. S. (2013). Novel drugs and their targets in the potential treatment of diabetic retinopathy. *Med Sci Monit*, 19, 300-308.
- Nguyen, D. V., Shaw, L. C., e Grant, M. B. (2012). Inflammation in the pathogenesis of microvascular complications in diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 3, 170.
- Olmos, P., Araya-Del-Pinoa, A., González, C. n., Lasoa, P., Irribarra, V. n., e Rubio, L. (2009). Fisiopatología de la retinopatía y nefropatía diabéticas. *Rev Méd Chile*, 137, 1375-1384.
- OND. (2013). *Diabetes: Factos e números 2012*. Sociedade Portuguesa de Diabetologia Retrieved from <http://www.ulsm.min-saude.pt/ResourcesUser/Documentos/i018361.pdf>.
- Opie, L. H., Yellon, D. M., e Gersh, B. J. (2011). Controversies in the cardiovascular management of type 2 diabetes. *Heart*, 97(1), 6-14.
- Orasanu, G., e Plutzky, J. (2009). The Continuum of diabetic vascular disease: from macro- to micro-. *J Am Coll Cardiol*, 53(5), 35-42.
- Pereira, A. L., e Afonso, M. J. (2013). Dia a Dia com Diabetes - Alimentação Disponível em <http://www.apdp.pt/Conteudo.aspx?id=19&idm=17&idc=63> (consultado a 20/10/2013) (Consultado
- Picchi, A., Capobianco, S., Qiu, T., Focardi, M., Zou, X., Cao, J. M., e Zhang, C. (2010). Coronary microvascular dysfunction in diabetes mellitus: A review. *World J Cardiol*, 2(11), 377-390.
- Pinto, A. M. (2009). Fisiopatologia: Fundamentos e Aplicações: Lidel.
- PortugalSénior. (2013). Retinopatia Diabética Disponível em <http://portugalsenior.sapo.pt/sausedetalhes.aspx?ArtigoID=467> (Consultado a 30/09/2013)

- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., e Henderson, G. (2012). O controle da glicemia e o tratamento farmacológico do diabetes mellitus. Em Elsevier (Ed.), *Rang e Dale Farmacologia* (pp. 372-384).
- Rawal, L. B., Tapp, R. J., Williams, E. D., Chan, C., Yasin, S., e Oldenburg, B. (2012). Prevention of type 2 diabetes and its complications in developing countries: a review. *Int J Behav Med*, 19(2), 121-133.
- RCM. (2013). Resumo das Características do Medicamento - NPH Disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4357&tipo_documento=rcm (Consultado a 22/10/2013)
- Ryden, L., Standl, E., Bartnik, M., Van den Berghe, G., Betteridge, J., de Boer, M. J., . . . Wood, D. (2007). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 28(1), 88-136.
- Schalkwijk, C. G., e Miyata, T. (2012). Early- and advanced non-enzymatic glycation in diabetic vascular complications: the search for therapeutics. *Amino Acids*, 42(4), 1193-1204.
- Smith, M. (2009). Pharmacists' role in improving diabetes medication management. *J Diabetes Sci Technol*, 3(1), 175-179.
- Snell-Bergeon, J. K., e Wadwa, R. P. (2012). Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes Technol Ther*, 14 Suppl 1, S51-58.
- Souza, C. F., Gross, J. L., Gerchman, F., e Leitao, C. B. (2012). [Prediabetes: diagnosis, evaluation of chronic complications, and treatment]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 56(5), 275-284.
- Stitt, A. W., e Curtis, T. M. (2011). Diabetes-related adduct formation and retinopathy. *J Ocul Biol Dis Infor*, 4(1-2), 10-18.
- Tesfaye, S., Boulton, A. J., Dyck, P. J., Freeman, R., Horowitz, M., Kempler, P., . . . Valensi, P. (2010). Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*, 33(10), 2285-2293.
- Vinik, A. I., Strotmeyer, E. S., Nakave, A. A., e Patel, C. V. (2008). Diabetic neuropathy in older adults. *Clin Geriatr Med*, 24(3), 407-435, v.

- WHO. (1999). Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its complications (N. D. Surveillance, Trans.) (pp. 1-59). Geneva: World Health Organization.
- WHO. (2013). Diabetes Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> (Consultado a 26/09/2013)
- Win, M. T., Yamamoto, Y., Munesue, S., Saito, H., Han, D., Motoyoshi, S., . . . Yamamoto, H. (2012). Regulation of RAGE for attenuating progression of diabetic vascular complications. *Exp Diabetes Res*, 2012, 894605.
- Zhou, X., Wang, B., Zhu, L., e Hao, S. (2012). A novel improved therapy strategy for diabetic nephropathy: targeting AGEs. *Organogenesis*, 8(1), 18-21.