



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

Ciências Farmacêuticas

COMO PREVENIR A DIABETES TIPO 2

Trabalho submetido por
Joana Araújo Mira Godinho
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professora Doutora Maria Fernanda de Mesquita

30 de Outubro de 2014

À minha Família e Amigos,

Agradecimentos

Neste espaço de abertura, algumas palavras de agradecimento. Em primeiro lugar, palavras de gratidão, as primeiras das quais para a mentora da minha dissertação. Professora Doutora Fernanda Mesquita, que foi uma grande influência na escolha deste tema e que me encorajou a aprender e a refletir sobre o mesmo.

Um especial agradecimento

- aos professores do meu instituto com quem tive a sorte de aprender.
- a todos os meus colegas que me acompanharam neste período de aprendizagem, e que jamais esquecerei.
- ao Dr.Luís Matias pelo apoio incondicional e pela experiência transmitida no âmbito profissional e pessoal.
- ao Dr.João Gonçalves por toda a ajuda e disponibilidade incondicional na realização desta tarefa.
- à Dr^a.Jaquelina Ouakinin pelo tempo passado em torno desta monografia.

Finalmente, uma agradecimento profundo à minha família por terem apoiado em todos os momentos as minhas escolhas e pelo carinho que sempre me dispensaram.

Em segundo lugar, assumo que, apesar de todo empenho colocado na realização deste trabalho, sou responsável por quaisquer falhas que o mesmo possa apresentar.

Resumo

As mudanças comportamentais da civilização e alterações do estilo de vida, aumentaram a incidência da Diabetes Mellitus por todo o mundo. O controle da Diabetes e dos seus riscos tardios, micro e macro vasculares, serão o principal objetivo de modo a diminuir a morbidade e mortalidade desta doença.

A prevenção e controle da Diabetes Mellitus envolve uma série de cuidados importantes. A prática de exercício físico com regularidade, adoção de regras para uma alimentação equilibrada e saudável, e o controle, com frequência, dos níveis de glicémia, são pontos chave para evitar problemas tardios.

O conhecimento da Diabetes enquanto doença crónica, permite saber como lidar na identificação de indivíduos de risco e, como no caso de ser diabético, poder usufruir de uma vida normal, beneficiando do sucesso no tratamento. ¹

Palavras-chave: diabetes; epidemiologia da diabetes; diabetes tipo 2; sintomas da diabetes

Abstract

The behavioral changes of civilization and changes in lifestyle have increased the incidence of Diabetes Mellitus worldwide. Control of Diabetes and its late micro and macro vascular risks will be the main objective to decrease the morbidity and mortality caused by the disease.

The prevention and control of Diabetes Mellitus involves a number of important care. The regular physical exercise adopt rules for a balanced and healthy diet, and control how often is possible the blood glucose levels, are the key points to avoid problems later.

Once known the behaviour of Diabetes as a chronic disease, not only lets you know how to handle the case of being an individual risk, such as being diabetic and has a normal life, and, thus succeed in treatment.

KEYWORDS: diabetes; epidemiology of diabetes; prevention of diabetes; type 2 diabetes; diabetes symptoms

Índice

Introdução	12
1. História e Definição da Diabetes Mellitus	15
1.1. Classificação da Diabetes Mellitus	16
1.1.1. Diabetes Mellitus Tipo 1	16
1.1.2. Diabetes Mellitus Tipo 2	17
1.1.3. Diabetes Mellitus Gestacional	18
1.1.4. Outros Tipos Específicos de Diabetes	19
1.1.4.1. Defeitos Genéticos da Função das Células β	19
1.1.4.2. Defeitos Genéticos na Ação da Insulina	19
1.1.4.3. Endocrinopatias	19
1.1.4.4. Diabetes Induzida por Fármacos ou Químicos	19
1.1.4.5. Infecções	20
1.1.4.6. Formas Específicas Pouco Comuns de Diabetes Mellitus Imunomediada	21
1.1.4.7. Outros Síndromas Genéticos por vezes associados com Diabetes	21
1.2. Apresentação Clínica da Diabetes	21
1.2.1. Diagnóstico	21
1.3. Evidências Epidemiológicas	25
1.4. Complicações Tardias da Diabetes	28
1.4.1. Complicações Macrovasculares	29
1.4.2. Complicações Microvasculares	29
1.5. Tratamento da Diabetes	30
1.5.1. Terapêutica Farmacológica da Diabetes Mellitus – ADO	30
1.5.1.1. Secretagogos	30
1.5.1.2. Inibidores da Absorção	31
1.5.1.3. Sensibilizadores	32
1.5.1.4. Gliptinas	34
1.5.2. Terapêutica Farmacológica da Diabetes Mellitus – Insulinas	34
1.5.2.1. Tipos de Insulina	36

1.6. Fatores de risco para a Diabetes	37
2. Como Prevenir a Diabetes Tipo 2	38
2.1. Modificações no Estilo de Vida	39
2.1.1. Planos de Nutrição	39
2.2. Programa Nacional de Controlo da Diabetes	41
2.2.1. Objetivos do Plano Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes	42
3. Estratégias do Plano Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes	43
3.1. Estratégias de Intervenção	43
3.1.1. Prevenção Primária	43
3.1.2. Prevenção Secundária	43
3.1.3. Prevenção Terciária	43
Conclusão	45
Bibliografia	46

Índice de Figuras

Figura 1 - Incidência de DMT1 em crianças de 14 anos de idade (por cada 100000 ao ano)	26
Figura 2 - Sequência de aa da insulina humana, bovina, suína, de longa ação e de curta ação.	35
Figura 3 - Perfil das insulinas ao longo do tempo (horas)	36
Figura 4 - Roda dos Alimentos 2014	40

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Factores de risco para DMT2	18
Tabela 2 - Valores de referência para a glicémia em jejum	22
Tabela 3 - Valores de referência para a glicémia pós-prandial	22
Tabela 4 - Valores normais da hemoglobina no Homem e na Mulher	23
Tabela 5 - Valores normais para hemoglobina glicada	24
Tabela 6 - Valores normais para o colesterol para indivíduos com ou sem Diabetes	24
Tabela 7 - Valores normais para os triglicéridos no Homem e na Mulher	24
Tabela 8 - Valores normais para o hematócrito no Homem e na Mulher	24
Tabela 9 - Resumo das principais características dos Segretagogos	31
Tabela 10 - Resumo das principais características dos Inibidores da Absorção	31
Tabela 11 - Resumo das principais características dos Inibidores dos Sensibilizadores	32
Tabela 12 - Resumo das principais características das Gliptinas	34
Tabela 13 - Resumo das principais características das Insulina	36
Tabela 14 - Resumo dos principais estudos que envolveram mudanças no estilo de vida	39

Índice de Abreviaturas

Ac - Anticorpo

ADA - American Diabetes Association

ADO - Antidiabéticos Orais

AMPK – Proteína Quinase Dependente de AMP

ATPase – Adenosina Trifosfato

AVC- Acidente Vascular Cerebral

Ca⁺⁺ - Ião Cálcio

DGS – Direção Geral de Saúde

DMG - Diabetes Mellitus Gestacional

DMID - Diabetes Mellitus Insulinodependente

DMNID - Diabetes Mellitus Não Insulinodependentes

DMT1 - Diabetes Mellitus Tipo 1

DMT2 - Diabetes Mellitus Tipo 2

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DPP-4 – Dipeptidil Peptirase 4

DRT - Doença Renal Terminal

EAM - Enfarte Agudo do Miocárdio

GAD - Descarboxilase do Ácido Glutâmico

GJA - Glicémia em Jejum Alterada

HbA – Hemoglobina Glicada

HC – Hidratos de Carbono

IMC - Índice Massa Corporal

K⁺ - Ião Potássio

LADA - Diabetes Latente Auto-Imune do Adulto

OMS - Organização Mundial de Saúde

PPAR γ – Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma

PTGO - Prova de Tolerância à Glucose

SNS – Sistema Nervoso Simpático

SPD – Sociedade Portuguesa de Diabetologia

TFG - Taxa de Filtração Glomerular

TG – Taxa Glomerular

TGA - Tolerância à Glucose Alterada

Introdução

Esta monografia irá centrar-se no estudo da Diabetes enquanto doença endócrina, encontrando-se dividida em duas partes. Na primeira, será feita uma introdução à patologia e realizada uma revisão da literatura sobre a temática com especial incidência na sua definição e classificação. De seguida, será descrita a forma clínica da Diabetes, incluindo os principais sintomas, o seu diagnóstico e as suas complicações. Por fim, serão observados a sua evolução e comportamento, em vários países no mundo, através de uma análise de estudos epidemiológicos.

Na segunda parte será abordado o objectivo principal deste trabalho, através da apresentação e discussão das formas mais apropriadas para prevenir a Diabetes. Temas como o papel do profissional de saúde, nomeadamente do farmacêutico na gestão e acompanhamento da doença, a existência de estratégias de intervenção ou de prevenção e planos de nutrição, serão focados como fazendo parte do grupo de factores de excelência no acompanhamento do doente, assim como a importância do mesmo em conhecer a doença e as formas como deve proceder para usufruir de certa qualidade de vida.

A Diabetes Mellitus é uma doença metabólica caracterizada por elevados níveis de glucose no sangue, com diversos sintomas associados e em que a insulina, hormona responsável por controlar a glicémia, se encontra em valores nulos ou baixos. Apresenta-se como uma patologia comum e de incidência crescente por estar associada a factores como sedentarismo, obesidade e envelhecimento da população.

Estão definidas diferentes categorias de Diabetes tais como Diabetes mellitus tipo 1, Diabetes mellitus tipo 2, Diabetes gestacional e outros tipos específicos mas também as várias complicações de curto e de longo prazo associadas. Assim, como complicações agudas podem observar-se cetoacidose diabética e estado hiperosmolar hiperglicémico, enquanto que as complicações crónicas incluem:

- Retinopatia diabética não proliferativa ou proliferativa e/ ou edema da mácula.
- Proteinúria, doença renal terminal (DRT), acidose tubular renal tipo IV.
- Polineuropatia simétrica distal, polirradiculopatia, mononeuropatia, neuropatia autonómica (neurovegetativa).
- Gastroparesia, diarreia, obstipação.
- Cistopatia, disfunção erétil, disfunção sexual feminina.

- Coronáriopatia, insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica, AVC.
- Deformação dos pés (dedo em martelo, dedo em garra, pé de Charcot), ulceração, amputação.

Epidemiologicamente, verificam-se evoluções diferentes na DMT1 e na DMT2. Na Diabetes Tipo 1, a incidência é variável entre populações não só do mesmo país como entre países. Estas diferenças sugerem que os fatores ambientais e/ou étnico-genéticos possam influenciar o surgimento da doença. Estudos revelam uma predominância dos fatores ambientais sobre os genéticos no desencadear da doença, observando-se ainda uma variação sazonal no aparecimento de DMT1 em algumas populações. Alguns fenómenos migratórios também parecem estar relacionados com o aumento do risco de desenvolvimento de DMT1.

A incidência de DMT1 em Portugal, nos últimos 10 anos, tem vindo a aumentar nas crianças e jovens. A literatura sugere que a prevalência de DMT1 na Europa pode ser maior em 2020 do que em 1989. Estes dados mostram a possibilidade das mudanças verificadas nos fatores ambientais operarem em idade prematura, enquanto que os fatores genéticos demoram mais tempo a causar impacto.

Quanto à DMT2 existem referências às últimas décadas que demonstram uma ligação entre o consumo de bebidas açucaradas e o aumento da obesidade. As projecções da Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram um aumento na prevalência da obesidade e sobrepeso.

Verificou-se também um aumento da prevalência nas populações urbanas em comparação com as rurais e um aumento dramático nas populações jovens particularmente entre os adolescentes. Os estudos relacionados com a Diabetes tipo 2 demonstram que a obesidade apresenta uma ligação forte para o desenvolvimento da DMT2 devido a uma resistência à ação da insulina.

Relativamente ao tratamento, e em particular à terapêutica farmacológica, serão abordados os anti-diabéticos orais (ADO), que se podem organizar de acordo com o seu mecanismo de ação, dividindo-se em quatro grandes grupos: Secretagogos (ou insulino-tróficos); Inibidores da Absorção; Sensibilizadores e Gliptinas) e; as Insulinas.

Por fim, estudar e reflectir sobre como prevenir a diabetes implica focar o plano de controlo nacional da diabetes e a importância para a saúde pública dos seus principais objetivos nas

estratégias de intervenção e de identificação de grupos de risco não esquecendo a relevância da formação na aptidão para a resolução de problemas relacionados com os doentes e com a própria doença.

Recomenda-se a adopção de hábitos saudáveis como forma de prevenir a doença, pelo que se assumem de especial relevância as estratégias de alimentação, a prática de exercício físico e a perda de peso, quando assim faz sentido.

1. História e definição de Diabetes Mellitus

O termo “*Diabetes*” foi primeiramente utilizado por Araetus de Cappodocia (81-133AD) mas os primeiros registros que descrevem algumas características da doença datam da época Egípcia, cerca de 1500 A.C. Médicos indianos chamaram-lhe “*madhumeha*” (urina doce) devido à sua capacidade de atrair formigas, tendo o médico Sushruta e o cirurgião Charaka (400-500 A.C.), ambos indianos, conseguido identificar os dois tipos de diabetes que mais tarde seriam designados de Tipo 1 e Tipo 2. Séculos mais tarde, em 1675, Thomas Willis (Grã-Bretanha) introduziu a palavra “mellitus” que significa “mel doce” para descrever a doçura que verificou na urina e sangue de pacientes, o que foi confirmado em 1776 por Dobson com a constatação do excesso de glicose na urina (glicosúria) e sangue. ^[1,2]

Um marco importante na história da Diabetes Mellitus foi o estabelecimento do papel do fígado na glucogênese, e o conceito proposto por Claude Bernard em 1857, de que a diabetes ocorre devido ao excesso de produção de glicose. Conseqüentemente, em 1869, Paul Langerhans, com apenas 22 anos de idade, identificou, ao estudar o pâncreas, um grupo de células espalhadas pelo tecido exócrino e que viriam a ficar conhecidas como “*ilhéus de Langerhans*”. A função deste grupo de células era inicialmente desconhecida mas Edoard Laguesse sugeriu que poderiam produzir alguma secreção que participasse no processo da digestão. Vinte anos mais tarde, Mering e Minkowski (Áustria) descobriram, em 1889, o papel do pâncreas na digestão de alimentos ao remover o órgão de um cão saudável. Dias depois, e para espanto do seu guarda, observou-se uma enorme quantidade de moscas que procurava alimentar-se da urina do animal. Após um teste, verificou-se a existência de açúcar nesta, o que permitiu estudar a patogênese da diabetes, constituindo a base para o isolamento da insulina e sua utilização clínica. ^[1,2]

Segundo *Lakhtakia R.*, Banting, Best e Collip (Canadá), durante testes com animais, em 1921, ligaram o ducto pancreático, causando a destruição do pâncreas exócrino mas deixando intactos os ilhéus de Langerhans. No decorrer dos seus testes, em que foi utilizada insulina de cão para reverter a diabetes induzida, foi estabelecido que a causa da diabetes residia numa deficiência na quantidade de insulina. Os mesmos ensaios permitiriam anos mais tarde, preparar um agente hipoglicemiante administrado por via oral e culminaram com a colocação bem sucedida no mercado da tolbutamida e carbutamida. ^[1,2]

Mais recentemente, em 1997, a *American Diabetes Association* (ADA) patrocinou uma comissão internacional de peritos, “Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus” que atribuiu uma nova definição à Diabetes “*o termo diabetes mellitus descreve uma desordem metabólica de etiologia múltipla, caracterizada por uma hiperglicémia crónica com distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, resultantes de deficiências na secreção ou ação da insulina ou de ambas.*” Em 1999 a *Organização Mundial de Saúde* (OMS) sob a forma de “Report of W.H.O. Consultation” publicou as novas recomendações onde evidenciou como “*vários os mecanismos patogénicos envolvidos no desenvolvimento da diabetes. Estes incluem mecanismos que destroem as células β pancreáticas, com conseqüente deficiência de insulina, e outros que resultam na resistência à ação da insulina. As perturbações no metabolismo dos hidratos de carbono, dos lípidos e das proteínas devem-se à deficiente acção da insulina nos tecidos alvo, resultante da insensibilidade ou da falta de insulina.*”^[3]

1.1. Classificação de Diabetes Mellitus

Actualmente, a Diabetes Mellitus classifica-se com base no processo patogénico que conduz à hiperglicemia, tendo os termos Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1) e Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) substituído os termos diabetes mellitus insulino-dependente (DMID/ IDDM) e diabetes mellitus não insulino-dependente (DMNID/ NIDDM). Assim, a nova classificação contém estádios que refletem os vários níveis de hiperglicémia, independentemente dos mecanismos que podem conduzir ao aparecimento da doença, e estabelece a existência de quatro tipos clínicos de diabetes tais como Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1), Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2), Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) e Outros Tipos Específicos de Diabetes.^{[4][5][7]}

1.1.1. Diabetes Mellitus Tipo 1

A DMT1 caracteriza-se por insuficiência de insulina e tendência para desenvolver cetose verificando-se destruição das células β do pâncreas levando a uma insulinopenia absoluta. Tal pode ocorrer através de um mecanismo auto-imune específico das células β pancreáticas com presença de auto-acs (Ac anti-GAD – descarboxilase do ácido glutâmico) que estão presentes em 85 a 90% dos indivíduos com DMT1, ou devido a causa idiopática. Esta classificação etiológica só pode ser utilizada em certas circunstâncias, pelo facto da mesma ser muito pouco frequente (asiáticos, africanos) e com maior tendência ao desenvolvimento de cetoacidose. Pode surgir em qualquer

idade, mas é maioritariamente diagnosticada em crianças e adolescentes. Verifica-se também, uma predisposição genética para a destruição auto-imune das células, que está diretamente relacionada com fatores ambientais ainda pouco definidos.^[7]

Relativamente à velocidade de destruição celular, esta é bastante variável, sendo a progressão rápida observada nem crianças. Por outro lado, a forma de progressão lenta, geralmente acontece nos adultos e, é referida como diabetes latente auto-imune do adulto (LADA). No que diz respeito à classificação idiopática, não se conhece a sua etiologia, sendo que os portadores apresentam valores de insulinopenia permanente e tendência para cetoacidose, conforme referido anteriormente.^[8]

1.1.2. Diabetes Mellitus Tipo 2

A DMT2 constitui um grupo heterogéneo de afecções que se caracterizam por diferentes graus de resistência à insulina, secreção de insulina e produção hepática excessiva de glucose. Observa-se uma ocorrência predominantemente uma insulino-resistência com uma insulinopenia relativa, sendo esta caracterizada por distúrbios na ação e secreção da insulina. É a forma mais comum de diabetes e as razões específicas para o desenvolvimento destas alterações ainda não são conhecidas.^{[8][9][10]}

Este tipo de diabetes pode permanecer durante muitos anos sem ser diagnosticada porque a hiperglicémia não é suficientemente elevada para causar os sintomas da doença. Assim, estes doentes, apresentam um risco aumentado de desenvolverem complicações macro e microvasculares sendo normalmente obesos o que por si só provoca ou agrava a insulino-resistência.^{[8][10]}

São factores de risco (*vide* tabela1) para o desenvolvimento de DMT2 aumenta com a idade, com obesidade e ausência de atividade física. É mais frequente em indivíduos com dislipidémia e/ou hipertensão, e em mulheres que sofreram de diabetes gestacional, estando associado a uma predisposição familiar de origem genética.^{[8][10]}

Observa-se a existência de auto-anticorpos característicos da DMT1 em pacientes com quadro clínico de DMT2. Neste caso, a cetoacidose também pode ocorrer e, está normalmente associada ao stress causado pela existência de uma outra patologia.^{[8][10]}

Inatividade física habitual
Raça/etnia (afro-americanos, hispano-americanos, americanos nativos, asiático- americanos, nativos das ilhas do Pacífico)
GJA ou TJA já conhecida
História de DM gestacional ou nascimento de bebê com peso superior a 4Kg
Hipertensão arterial ($\geq 140/ 90$ mmHg)
Concentração de colesterol HDL ≤ 35 mg/dl (0,90 mmol/L) e/ ou concentração de triglicéridos ≥ 250 mg/dl (2,82 mmol/L)
Síndrome de ovário poliquístico ou <i>acanthosis nigricans</i>
História de doença vascular

Tabela 1 - Factores de risco para DMT2. Adaptado de *American Diabetes Association 2004*.

1.1.3. Diabetes Mellitus Gestacional

A Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) define-se como “*intolerância aos carboidratos resultando em hiperglicemia de gravidade variável, com início ou primeiro reconhecimento durante a gravidez*”. Esta definição não exclui a possibilidade da intolerância aos hidratos de carbono anteceder a gravidez, verificando-se ainda que as mulheres com maior risco de ocorrência são normalmente mais velhas ou que pertencentes a grupos de risco, ou ainda cujos bebés são demasiado grandes para a idade gestacional. ^{[5][8][10][11]}

Van Poppel MN et al. refere que o maior impacto da DMG para a saúde pública se verifica através do seu papel no desenvolvimento futuro de diabetes na mãe e de obesidade e diabetes na criança, apresentando como possível solução o aumento da atividade física. Por outro lado, *Boyle KE et al.*, constata um aumento da prevalência de diabetes mellitus gestacional que afeta até 18% das mulheres grávidas com consequências metabólicas imediatas e de longo prazo para a saúde da mãe e bebé (captação de glicose anormal e oxidação lipídica). Os mesmos autores sugerem que este tipo de diabetes está associado a uma redução da fosforilação oxidativa do músculo-esquelético e à

desregulação da homeostasia do cálcio. Tal relação representa um novo factor de risco para o desenvolvimento de DMG e pode ter implicações na eficácia das intervenções de atividade física em ambas as estratégias de tratamento para o GDM e para a prevenção de diabetes tipo 2 após o parto. [2,3]

1.1.4. Outros Tipos Específicos de Diabetes

1.1.4.1. Defeitos Genéticos da Função das Células β

Nos casos de diabetes associados a defeitos genéticos da função das células B existe uma diminuição na secreção de insulina por mutações genéticas em determinados cromossomas. Observam-se também outros casos em que existe uma mutação genética a nível do DNA mitocondrial. Foram detetadas alterações genéticas em algumas famílias que resultam na incapacidade de converter pró-insulina em insulina. [8][10] [14]

1.1.4.2. Defeitos Genéticos na Ação da Insulina

Existem mutações genéticas no recetor da insulina que podem originar hiperinsulinémia e hiperglicémia ligeira e resultam na diabetes. [8][10] [14]

1.1.4.3. Endocrinopatias

Doenças associadas à secreção excessiva de hormonas como cortisol, hormona do crescimento, glucagon ou adrenalina, podem provocar diabetes por terem ação antagonista da insulina. [8][10] [14]

1.1.4.4. Diabetes Induzida por Fármacos ou Químicos

Fármacos hormonais podem comprometer a ação da insulina, outros têm a capacidade de diminuir a secreção de insulina. São alguns deles o ácido nicotínico, glucocorticóides, agonistas alfa-adrenérgicos e beta-adrenérgicos, tiazidas, fenitoína, terapêutica com interferão alfa, etc. [8][10] [14]

1.1.4.5. Infecções

Existem vírus responsáveis pela destruição das células β como o da rubéola congénita e citomegalovírus. ^{[8][10][12][13][14]}

1.1.4.6. Formas Específicas Pouco Comuns de Diabetes Mellitus Imunomediada

“Stiff man syndrome” consiste numa doença do sistema nervoso central de carácter auto-imune. Normalmente, os indivíduos afectados por este síndrome tem elevados títulos de auto-anticorpos GAD. ^{[8][10][12][13][14]}

1.1.4.7. Outros Síndromas Genéticos por vezes associados com Diabetes

Existem síndromas como o de Down, o de Klinefelter e o de Turner em que a incidência de diabetes mellitus está aumentada. ^{[8][10][12][13][14]}

1.2. Apresentação Clínica da Diabetes

Elevados níveis de açúcar no sangue podem causar alguns sintomas sendo os mais comuns poliúria (aumento do volume de urina), polidipsia (sede excessiva), polifagia (fome excessiva) e perda de peso, fadiga, fraqueza, visão turva, infecções superficiais frequentes, infecções urinárias ou fúngicas de repetição, e má cicatrização de feridas, A anamnese deverá ser completa e exaustiva com especial incidência no peso, exercício, consumo de álcool, história familiar de diabetes mellitus e factores de risco para patologia cardiovascular. ^{[10][15][16]}

Num paciente com DM estabelecida deverá obter-se valores de HbA_{1c}, resultados de glicemia automonotorizada, frequência de hipoglicémia e conhecimentos do doente sobre diabetes mellitus. Deve dar-se especial atenção ao exame objectivo da retina, tensão arterial ortostática, exame dos pés, pulsos periféricos e locais de injeccção da insulina. ^[61]

Num paciente com DM estabelecida deverá obter-se valores de HbA_{1c}, resultados de glicemia automonotorizada, frequência de hipoglicémia e conhecimentos do doente sobre diabetes mellitus.

Deve dar-se especial atenção ao exame objectivo da retina, tensão arterial ortostática, exame dos pés, pulsos periféricos e locais de injeção da insulina. ^[61]

1.2.1. Diagnóstico

O diagnóstico da diabetes não é apenas feito a partir dos sintomas que o indivíduo possa manifestar. É importante a realização de exames complementares de diagnóstico como análises à urina e ao sangue. ^{[8] [12] [16] [17] [61]}

Existem diferentes métodos para determinação das substâncias no sangue e na urina. A medição de glucose fornece informação sobre o metabolismo do açúcar. Quando se trata de determinar a presença de glucose no sangue faz-se um teste de reação à cor. Neste teste o indicador (a glucose) esta presente na amostra misturado com outras substâncias e vai ser revelado através de uma reação de cor. À amostra é adicionada uma outra substância que tem a capacidade de reconhecer o indicador. Após adição da substância detectora, esta vai reagir com o indicador formando-se uma nova substância com uma nova cor. É feita uma medição da quantidade de substância colorida onde a quantidade de cor é proporcional à quantidade de indicador, isto é, quanto mais cor mais indicador. ^{[8] [12] [16] [17] [61]}

Com a ajuda de tecnologia no controlo da diabetes, é possível fazer uma avaliação da glicemia apenas em segundos. Existem kits contendo sistemas de punção capilar, tiras, e aparelho de medição. Estes aparelhos têm a capacidade de alertar hiperglicémia através de um sinal sonoro, e apenas necessitam de uma gota de sangue com cerca de 0,6 µL de sangue. ^{[8] [12] [16] [17] [61]}

A determinação da glicosúria na análise à urina, apesar de indicativa de elevados níveis de açúcar no sangue, isoladamente não serve de diagnóstico para a diabetes.

A análise à urina tem-se demonstrado importante para se avaliar a função renal. Deste modo, procede-se à quantificação de albumina na urina e ao controlo da TFG.

A presença da albumina, proteína responsável pela pressão osmótica necessária para regular os movimentos da água nos tecidos e sangue, indica o bom ou mau funcionamento do rim. A doença renal pode ser classificada em 5 fases, que aumentam de gravidade consoante a diminuição da TFG. [8] [12] [16] [17] [61]

A determinação da glicémia pode ser feita em jejum ou no pós-prandial. Assim, os valores de referência da glicemia em jejum são para:

Hipoglicémia	< 70 mgdl ⁻¹
Valor normal	70 mgdl ⁻¹ a 100 mgdl ⁻¹
Pré-diabetes	100 mgdl ⁻¹ a 126mgdl ⁻¹
Diabetes	> 126 mgdl ⁻¹

Tabela 2 – Valores de referência para a glicémia em jejum

Os valores de referência da glicémia pós-prandial (2h após a refeição):

Hipoglicémia	< 70 mgdl ⁻¹
Valor normal	70 mgdl ⁻¹ a 140 mgdl ⁻¹
Pré-diabetes	140 mgdl ⁻¹ a 200 mgdl ⁻¹
Diabetes	> 200 mgdl ⁻¹

Tabela 3 – Valores de referência para a glicémia pós-prandial

Estes resultados devem ser confirmados com a repetição da prova num dia diferente, excepto se existir hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda. Foram também identificadas duas categorias intermédias: Glicémia em jejum alterada (GJA) para um nível plasmático de glucose em jejum entre 6,1 e 7,0 mmol/L (110 e 126 mg/dl) e; Tolerância à glucose alterada (TGA) para glicemias entre 7,8 e 11,1 mmol/L (140 e 200 mg/dl) duas horas após uma sobrecarga oral de 75g de glucose. [8] [12] [16] [17] [61]

Indivíduos com GJA e TJA não têm Diabetes Mellitus, mas correm risco substancial de desenvolver DMT2 e doença cardiovascular. Recomenda-se o rastreio da glicemia em jejum em períodos compreendidos de três em três anos para indivíduos com idade superior a 45 anos de idade, bem como para indivíduos jovens com factores de risco adicionais. [8] [12] [16] [17] [61]

A síndrome metabólica, síndrome de resistência à insulina e a síndrome X são termos usados para descrever um conjunto de perturbações metabólicas que incluem resistência à insulina (com ou sem DM), hipertensão, dislipidémia, obesidade central ou visceral e disfunção endotelial e está associada a doença cardiovascular acelerada. [8] [12] [16] [17] [61]

Além da glicemia, existem outros parâmetros importantes no diagnóstico da diabetes como a hemoglobina, a hemoglobina glicada, o colesterol, os triglicéridos e o hematócrito. Estes são avaliados através de análises ao sangue e têm os seguintes valores de referência: [8] [12] [16] [17] [61]

Hemoglobina normal

Homem	> 13,8 mgdl ⁻¹ e < 17,2 mgdl ⁻¹
Mulher	> 12,1 mgdl ⁻¹ e < 15,1mgdl ⁻¹

Tabela 4 – Valores normais da hemoglobina no Homem e na Mulher

Hemoglobina Glicada

Deve ser controlada trimestralmente, pois avalia a glicemia num período de 60 a 90 dias

Homem e Mulher	> 6,5% e < 7,5%
----------------	-----------------

Tabela 5 – Valores normais para hemoglobina glicada

Colesterol

Não Diabéticos	< 190 mgdl ⁻¹
Diabéticos	< 170 mgdl ⁻¹

Tabela 6 – Valores normais para o colesterol para indivíduos com ou sem Diabetes

Triglicéridos

Homem e Mulher	< 150 mgdl ⁻¹
----------------	--------------------------

Tabela 7 – Valores normais para os triglicéridos no Homem e na Mulher

Hematócrito

Homem	> 40,7% e < 50,3%
Mulher	> 36% e < 44%

Tabela 8 – Valores normais para o hematócrito no Homem e na Mulher

A PTGO é outro teste utilizado. É um exame importante no diagnóstico da resistência à insulina. Esta resistência é indicada quando os níveis de glicemia são superiores a 126 mgdl^{-1} em jejum. ^{[8] [12]}
^{[16] [17] [61]}

1.3 Evidências Epidemiológicas

A diabetes é bastante comum e de incidência crescente. No mundo ocidental, é uma das principais causas de morbidade e mortalidade, afetando fortemente a qualidade de vida. Em 1997, a OMS estimou que em 15 anos de doença 2% dos indivíduos afetados estarão cegos e 10% com deficiência visual.

A DMT1 é uma das muitas patologias endócrinas auto-ímmunes com base familiar e genética, apesar da maioria dos casos ocorrer espontaneamente. As taxas de incidência variam desde < 5 até > 40 por cada 100000 (*vide* figura 2), sendo geralmente maiores nas zonas de maior latitude. ^[18]

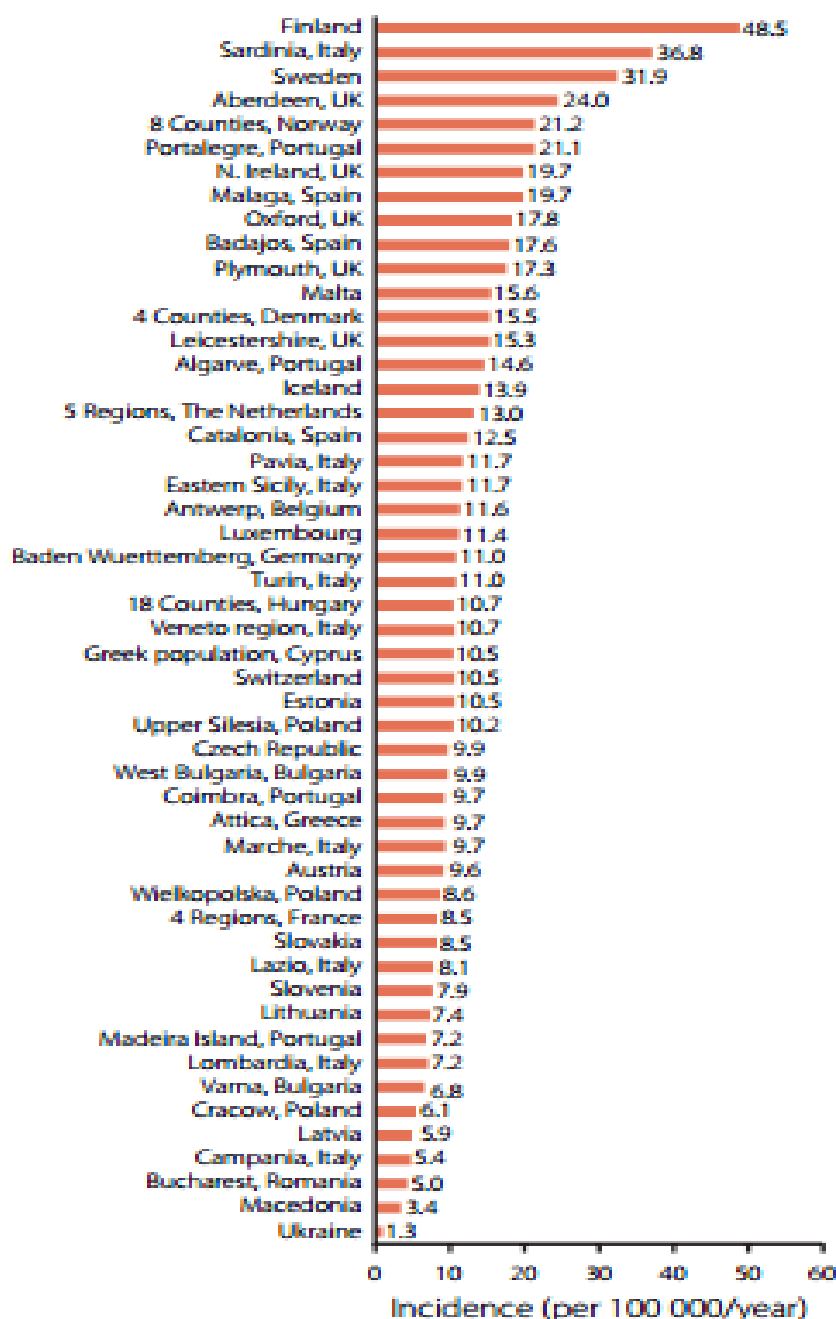


Figura 1 – Incidência de DMT1 em crianças de 14 anos de idade (por cada 100000 ao ano). *Adaptado Handbook of Diabetes*

De acordo com *Pickup & Williams* (2003) verifica-se uma grande diferença na variação da incidência de DMT1 entre e dentro das populações com maior frequência na Finlândia, Suécia, e frequências menores na China, Venezuela e Ucrânia. Também se encontram diferenças marcantes dentro de um mesmo país, como o caso da Sardenha que apresenta uma incidência 3 a 5 vezes superior à registada no resto de Itália. Estas diferenças sugerem que os fatores ambientais e/ou étnico-genéticos possam influenciar o surgimento da doença.

Verificam-se também diferenças na incidência em países geneticamente semelhantes como a Noruega, a Finlândia e a Islândia. ^[18]

Os mesmos autores sugerem que a prevalência de DMT1 na Europa aumente de 94000 (2005) para 160000 em 2020, o que sugere a predominância dos fatores ambientais sobre os genéticos no desencadear da doença. Também se verifica uma variação sazonal no aparecimento de DMT1 em algumas populações, com maior frequência nos meses de Outono e Inverno, o que se pensa estar diretamente relacionado com a exposição a vírus, mas a alimentação e outros produtos químicos também podem estar envolvidos. Fenómenos migratórios também parecem estar relacionados com o aumento do risco de desenvolvimento de DMT1 pois verificou-se que pessoas que se deslocaram de uma zona de menor incidência para outra de maior adotaram o mesmo nível de risco dessa população. ^[18]

Em Portugal, a prevalência de DM em 2010 entre os 20 e os 80 anos é de 12,4% da população portuguesa. A DOCE, em 2010, registou que a DMT1 afetava mais de 2800 crianças e jovens, no intervalo de idades 0 aos 19 anos, que é correspondente a 0,1% da população portuguesa neste escalão etário. A incidência de DMT1 em Portugal, nos últimos 10 anos, tem vindo a aumentar nas crianças e jovens. ^[20]

A incidência de DMT1 esta a aumentar em diversos países. No caso da Europa verifica-se um aumento de 3,4% ao ano, mas esta percentagem pode ser maior se a doença for diagnosticada até aos 5 anos onde se verifica um aumento de 6,3% ao ano. A literatura sugere que a prevalência de DMT1 pode ser maior em 2020 do que em 1989. Estes dados mostram a possibilidade das mudanças verificadas nos fatores ambientais operarem em idade prematura, enquanto que os fatores genéticos demoram mais tempo a causar impacto. ^[18]

Num estudo epidemiológico realizado por *Frank B. Hu & Vasanti S. Malik* (2010), existem referências às últimas décadas que demonstram um paralelismo estreito entre o consumo de bebidas açucaradas, particularmente os refrigerantes, e o aumento da obesidade. Segundo este estudo, estas bebidas podem aumentar o risco de Diabetes DMT2 levando à resistência insulínica com alteração da função das células β . As projecções da Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram um aumento na prevalência da obesidade e sobrepeso. ^{[19] [20] [21]}

Dados mais recentes, mostram que crianças e adultos consomem cerca de 172 a 175 kcal por dia respectivamente, de bebidas açucaradas. A ingestão destas, aumentou de 4,8% para 10,3% do consumo total de energia entre os 2 e 19 anos, e aumentou de 5,1% para 12,3% entre os 19 e os 39

anos. O mesmo se verificou no México, Alemanha, Austrália, Espanha e Grã-Bretanha.

Um artigo de revisão de *Vasanti S Malik, Matthias B Schulze, and Frank B Hu* (2006) mostrou que o consumo de refrigerantes por adultos contribui para o excesso de peso. Os autores analisam as evidências da associação entre o consumo de bebidas contendo sacarose e refrigerantes com o respectivo ganho de peso com conseqüente desenvolvimento de obesidade. Como o efeito das bebidas contendo sacarose e refrigerantes na DMT2 é parcialmente avaliado pelo Índice de Massa Corporal (IMC), uma vez que este aumenta é possível que o consumo destas bebidas seja diminuído. No entanto, são necessárias mais pesquisas para comprovar esta hipótese (Malik e Hu, 2010).^[19]

Assim, os dados das pesquisas sugerem uma ligeira associação entre o consumo de bebidas contendo sacarose e refrigerantes. Os resultados da avaliação de risco mostram que a remoção de máquinas de venda automática nas escolas não afeta o IMC visto representarem uma pequena fração do consumo total de refrigerantes (Malik et al., 2006). Podemos considerar a diabetes como uma doença crônica e progressiva, com maior crescimento nos países em desenvolvimento e com tendência para afetar cada vez mais população mais jovem.^[19]

Segundo *Bilous R.* (2010) a prevalência de DMT2 irá aumentar para 380 pessoas no mundo inteiro em 2025, com as maiores taxas a registarem-se no Mediterrâneo do Leste, Médio Oriente, América do Norte e do Sul. Verificou-se também um aumento da prevalência nas populações urbanas em comparação com rurais e um aumento dramático nas populações jovens particularmente entre os adolescentes.^[18]

Para *Bilous R.* (2010), a obesidade apresenta uma ligação forte para o desenvolvimento da DMT2 devido a uma resistência à ação da insulina mediada por hormonas e citocinas como adiponectina, fator α de necrose tumoral e possivelmente resistina.^[18]

1.4. Complicações Tardias da Diabetes

Ao fim de muitos anos, a diabetes pode levar a problemas de saúde graves. Estes problemas são denominados de complicações da diabetes. Podem ser complicações a nível macrovascular ou microvascular.

As complicações microvasculares podem aparecer 10 a 20 anos após o diagnóstico da diabetes em doentes jovens, envolvem fatores genéticos e podem surgir em doentes já idosos. ^{[6] [10] [12] [22]}

1.4.1. Complicações Macrovasculares

As complicações macrovasculares são o EAM, a angina de peito, o AVC e as doenças arteriais periféricas. ^{[6] [10] [12]}

1.4.2. Complicações Microvasculares

As principais complicações microvasculares são a retinopatia, nefropatia e neuropatia. No caso da retinopatia diabética, esta aparece na maioria dos casos (cerca de 80%, dos casos) na forma de glaucoma, alterações transitórias da refração e neuropatia.

Nefropatia por hipertensão arterial, tabagismo ou factores genéticos. ^{[6] [10] [12] [22]}

A neuropatia pode ser de vários tipos:

- Neuropatia simétrica sensitiva distal com redução da sensibilidade nas extremidades dos membros mais conhecida como neuropatia do pé diabético;
- Neuropatia aguda dolorosa com sensação de queimadura, agravando durante a noite;
- Mononeuropatia diabética com oftalmoplégia e paralisia dos músculos do olho;
- Amiotrofia diabética, mais frequente no idoso, acompanhada de dor, com destruição muscular;
- Neuropatia autonómica onde existe hipotensão ortostática e alterações da função cardíaca, alterações gastrintestinais, alterações urinárias (incontinência, urgência na micção), impotência e ejaculação retrógrada;

O pé diabético é a complicação mais problemática. Surgem alterações neuropáticas e isquémicas. Deste modo, simples lesões podem resultar em complicações graves como a úlcera do pé com resolução cirúrgica com amputação. ^[23]

1.5. Tratamento da Diabetes

Os objetivos da terapêutica são a obtenção de valores de glicemia tão próximos da normalidade quanto toleráveis pelo doente e o ajuste da terapêutica consoante a evolução da doença. É importante ter em conta na escolha da terapêutica fatores como o horário de trabalho ou aulas, os hábitos alimentares, os horários das refeições, e se existe ou não a prática de exercício físico, a existência de viagens associadas a um estilo e vida ou exigências laborais, a motivação do doente, a idade e capacidade de aprendizagem e as complicações da diabetes existentes. [24] [25] [26]

1.5.1. Terapêutica Farmacológica da DM - ADO

Os ADO podem organizar-se de acordo com o seu mecanismo de ação. Deste modo, dividem-se em 4 grandes grupos de nome Secretagogos (ou insulinoatróficos), Inibidores da Absorção, Sensibilizadores e Gliptinas. [26]

1.5.1.1. Secretagogos

As sulfonilureias têm um efeito insulinoatrófico e atuam sobre o pâncreas endócrino.

Neste grupo os recetores aumentam a afinidade para as sulfonilureias nos canais K^+ /ATPase e vão inibir o efluxo de K^+ . Existe uma despolarização e o influxo de Ca^{++} aumenta. Há exocitose de grânulos secretórios de insulina pré-formada e finalmente secreção de insulina. São absorvidas rapidamente no intestino, têm metabolismo hepático, e excreção renal. Pelo seu efeito no aumento de apetite, é necessária especial atenção em indivíduos obesos. Caracterizados por um sabor metálico. [26]

Sulfonilureias	1ªG	Clorpropamida Tolbutamida	- Ação hipoglicemiante - Estimulação da secreção da insulina residual endógena	Mecanismo de Ação	SU+Recetor ↓ Inibição efluxo K ⁺ ↓ Despolarização ↓ ↑ Influxo Ca ⁺⁺ ↓ ↑ Secreção de Insulina
	2ªG	Glibenclamida Gliclazida Glipizida			
	3ªG	Glimepirida			
Meglitinidas	Nateglinida		- Início de Ação Rápido - Administrar imediatamente antes das refeições	Mecanismo de Ação	≈ Mecanismo Sulfonilureias

Tabela 9 – Resumo das principais características dos Segretagogos^[26]

1.5.1.2. Inibidores da Absorção

Os inibidores da absorção diminuem a absorção intestinal dos HC. Estes não sendo absorvidos ficam no intestino, fermentam e produzem gás, são por isto terapêutica evitada em indivíduos com doenças inflamatórias intestinais. Assim, os inibidores da alfa-glucosidases inibem o enzima α -glucosidade que hidrolisa os HC, retardando a absorção dos mesmos e diminuindo, por isto, a hiperglicemia pós-prandial.^[26]

Inibidores das Alfa-glucosidases	Acarbose	- Diminuição da absorção intestinal de HC - Ação local no intestino - Redução de 0,5-0,8% da HbA1c	Mecanismo de Ação	Inibição do enzima α -glucosidade ↓ Atraso na absorção de HC ↓ ↓ Hiperglicemia pós-prandial
---	----------	--	-------------------	--

Tabela 10 – Resumo das principais características dos Inibidores da Absorção^[26]

1.5.1.3. Sensibilizadores

Os sensibilizadores têm ação direta nos tecidos insulino-dependentes como o tecido adiposo, músculo e fígado. Dividem-se em dois grupos biguanidas, que não modificam a secreção de insulina, e as glitazonas, que mimetizam os efeitos da insulina nos metabolismo dos HC e dos lípidos, e diminuem a resistência do organismo à ação da insulina ao facilitar a sua ação ao nível do fígado, músculos e tecido adiposo. Deste modo, a metformina ativa o enzima AMPK, reduzindo os níveis de glicémia e aumentando a sensibilidade à insulina. Consequentemente, diminui a produção hepática de glucose (glucogénese), e aumenta a utilização periférica, pelo músculo-esquelético, da mesma. As glitazonas ligam-se a um recetor nuclear PPAR γ , e no fígado reduzem a produção hepática de glucose e diminuem os TG, no tecido adiposo fazem diferenciação de adipócitos e aumentam a lipogénese (aumento de peso entre 1 a 4 Kg), no músculo aumentam a utilização de glucose pelo mesmo (*vide* tabela 11).^[26]

Biguanidas	Metformina	<ul style="list-style-type: none"> - Não modificam a secreção de insulina - ↓Apetite → Diabético obeso - Previne a hiperglicemia - Não provocam hipoglicemia 	Mecanismo de Ação	<p>Metformina ativa o enzima AMPK</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>↑ Utilização periférica da glicose (músculo esquelético)</p> <p>↓ Produção hepática de glucose (gluconeogénese)</p>
Glitazonas (tiazolidinedionas)	Rosiglitazona	<ul style="list-style-type: none"> - Mimetizam os efeitos da insulina no metabolismo dos HC e lípidos - Ação lenta (efeitos 1 a 2 meses após início da terapêutica) <ul style="list-style-type: none"> - ↑Peso - Retenção de líquidos 	Mecanismo de Ação	<p style="text-align: center;">Fígado</p> <ul style="list-style-type: none"> - Redução da produção hepática de glucose - ↓TG <p style="text-align: center;">Tec. Adiposo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diferenciação de adipócitos e ↑ lipogénese <p style="text-align: center;">Músculo</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↑Utilização de glucose pelo músculo
	Pioglitazona			

Tabela 11 – Resumo das principais características dos Inibidores dos Sensibilizadores

1.5.1.4. Gliptinas

As Incretinas foram identificadas como hormonas intestinais com um papel importante na regulação dos níveis de glucose. Estas hormonas na DM2 encontram-se diminuídas.

A DPP-4 é um enzima que degrada as incretinas. Ao haver inibição da DPP-4 as incretinas vão aumentar no epitélio do intestino delgado e deste modo vai haver uma estimulação da síntese e secreção de insulina, inibição da secreção de glucagon e preservação da função das células beta pancreáticas. [25]

Incretinas	Sitagliptina	- DPP-4 inativa as incretinas responsáveis pela estimulação da maior parte da produção de insulina	- Inibição da DPP-4
	Vildagliptina		
	Saxagliptina		
	Inibidores DPP-4		

Tabela 12 – Resumo das principais características das Gliptinas [25]

1.5.2. Terapêutica Farmacológica da DM - Insulinas

A insulina é sintetizada e secretada a partir das células β dos ilhéus de Langerhans localizados no pâncreas endócrino, que também contém células α (produtoras de glucagon) e controlam a homeostasia da glucose, que também funciona como estímulo para a sua produção. [25]

Foi descoberta em 1921 no Canadá tendo sido iniciada a sua comercialização em 1923. Do ponto de vista molecular é constituída por duas cadeias polipeptídicas (cadeia A com 21 aminoácidos e cadeia B com 30 aminoácidos) ligadas por ponte dissulfídicas. A estrutura terciária da insulina na forma diluída, e em circulação, consiste num corpo hidrofóbico situado sob uma superfície hidrofílica, exceto para as duas regiões não polares envolvidas na agregação de monómeros em dímeros e hexómeros. Em soluções concentradas e em cristais, a insulina apresenta 6 monómeros auto-associados a dois íões de zinco para formar um hexómero. Este aspeto tem relevância do ponto de vista terapêutico na medida em que faz a diferença nas velocidades de ação. [26] [27]

A insulina comercializada tem várias origens tais como a bovina (extraída do pâncreas de vaca) semelhante à humana em três aminoácidos, a suína, (extraída do pâncreas do porco) que apenas difere em um aminoácido. A insulina Semi-sintética apresenta-se idêntica à humana mas com um menor risco causador de alergias devido à substituição do aminoácido ALA por Treonina. A Humana Biossintética é produzida por tecnologia de ADN recombinante a partir de bactérias de *E.coli* e de leveduras *Saccharomyces cerevisiae* e, devido ao risco de hipoglicémias é sugerida a sua administração 30 a 45 minutos antes das refeições. Os Análogos da insulina têm uma estrutura modificada de modo a obter-se o efeito desejado em termos de rapidez de ação. [26] [27]

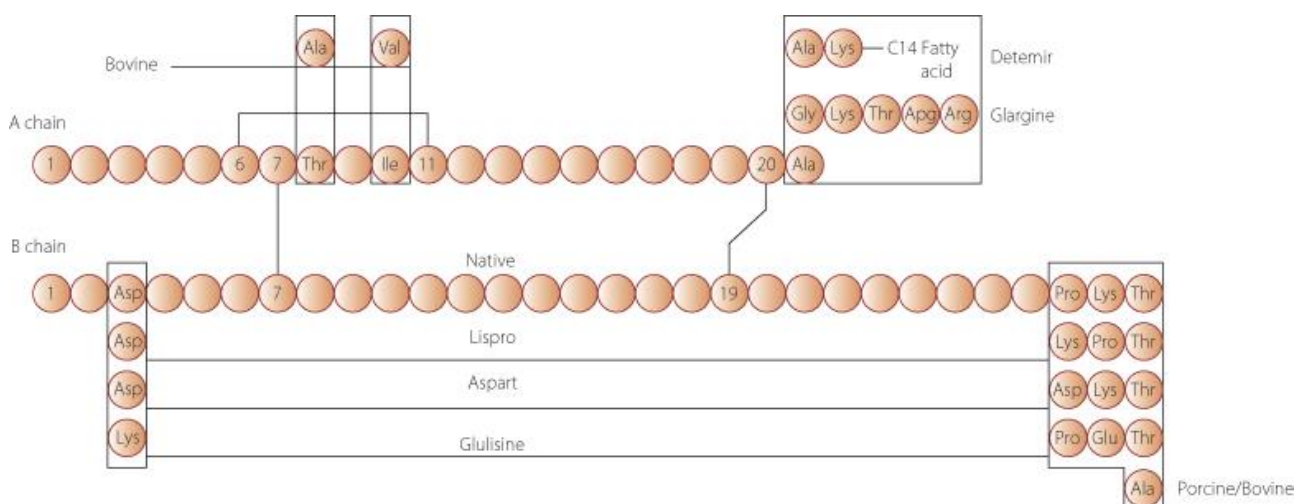


Figura 2 – Sequência de aa da insulina humana, bovina , suína, de longa ação e de curta ação. Adaptado de Handbook [26] [27]

1.5.2.1. Tipos de Insulina (duração da ação)

Tipos de Insulina	Insulina	Pico de Ação (horas)	Duração (horas)	Administração	Particularidades
Ação Rápida	Regular	3	5 a 8	Meia hora antes da refeição	Complemento das outras insulinas
Ação Ultra-Rápida	Lispro	1/2 a 1 ^{1/2}	3 a 5		
	Aspart	1 a 3	3 a 5		
Ação Intermédia	Isofânica ou NPH	4 a 10	18 a 24	Fora das refeições, durante o período basal	Presença de cristais de insulina-Zn com protamina → Aparência turva
Ação Lenta		6 a 14	20	Uso noturno	Presença de cristais de insulina precipitada com ZN → Aparência turva
Ação Ultra-Lenta	Glargine	8 a 16	20 a 24	Estável e translúcida a pH 4 A pH 7 formação de precipitados	Aspetto translúcido → não possui Zn
	Detemir	6 a 8	≈ 20		

Tabela 13 – Resumo das principais características das Insulinas^{[26] [27]}

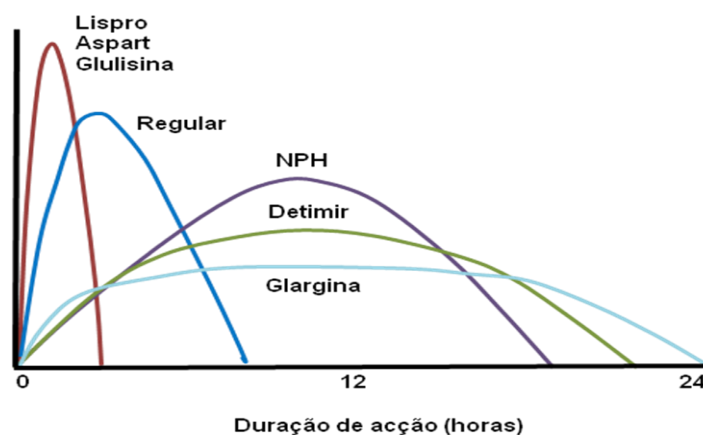


Figura 3 – Perfil das insulinas ao longo do tempo (horas)^{[26] [27]}

Existem cuidados essenciais na administração da insulina. Trata-se de uma injeção subcutânea onde se verifica uma absorção irregular para a corrente sanguínea. A insulina, é mais rapidamente absorvida, quanto mais quente o local de injeção e quanto mais baixa for a dose da mesma. São necessárias agulhas, de diâmetro variável consoante a idade e estrutura do doente (normal/obeso), e dispositivos de administração como canetas e seus cartuxos, bombas de insulina e seringas. [26] [27]

Quanto ao local de administração, este deve variar de forma a evitar distrofias (lipodistrofia – hipertrofia do tecido gordo) no local da injeção. A própria distrofia pode retardar a absorção da insulina por alteração de tecido cutâneo. [26] [27]

1.6. Fatores de risco para a Diabetes

Consideram-se fatores de risco não modificáveis as doenças do pâncreas ou doenças endócrinas que não são passíveis de controlar. Contudo, é importante conhecer os fatores de risco modificáveis como a hipertensão arterial, obesidade e sedentarismo, privação do sono e tabagismo que aumentam a predisposição para a diabetes. Existem ainda outros fatores como a idade (superior a 25 anos), etnia e história de diabetes gestacional ou recém-nascido com mais de 4kg. [26] [27]

A obesidade constitui um dos principais fatores de risco. Deve ser controlado o IMC com alguma regularidade, considerando-se com excesso de peso as pessoas com $IMC \geq 25$, e obesas as que apresentam valores de $IMC \geq 30$. A obesidade visceral no Homem com perímetro abdominal superior ou igual 94cm, e na Mulher igual ou superior a 80cm, idade superior a 45 anos (se europeus), ou idade superior a 35 anos (se de outra região do mundo), sedentarismo, história familiar de diabetes, diabetes gestacional prévia, história de doença cardiovascular prévia (doença cardíaca isquémica, doença cerebrovascular, doença arterial periférica), hipertensão arterial, dislipidemia, anomalia da glicémia em jejum e tolerância diminuída à glicose, são também fatores de risco. [19] [30]

O sedentarismo não só por falta de exercício mas também pelo desenvolvimento urbano das civilizações é considerado um fator de risco. Mais uma vez a prática de exercício físico é aconselhada, pois é considerado um protector da doença pelo facto deste estimular a produção de insulina para a glucose ser utilizada, na medida em que por mecanismos diferentes o exercício físico aumenta a captação de glucose mediada pela insulina no músculo esquelético. [19] [30]

A privação do sono, dormir mal e/ou não dormir constitui um fator de risco para desenvolver DMT2, pois diminui a tolerância à glucose. A falta de sono pode, também, interferir com a função da insulina. A leptina, uma hormona, produzida pelos adipócitos, tem efeito no controlo do apetite. Esta hormona é produzida durante o descanso, logo se este é inexistente ou reduzido existe mais apetite. A atividade do SNS (simpático) encontra-se aumentada, que, para além de muitos estímulos, eleva a concentração de açúcar no sangue por diminuição da produção de insulina no pâncreas. O SNS aumenta a frequência cardíaca e a pressão arterial, contribuindo desta forma para o risco de complicações cardiovasculares. ^{[9] [30]}

O tabagismo constitui um fator de risco pois o mecanismo de ação da nicotina parece estar diretamente ligado ao aumento da rigidez arterial, que potencia uma série de problemas macrovasculares ao nível renal, ocular e membros inferiores nomeadamente nos pés. ^{[9] [30]}

2. Como Prevenir a Diabetes Tipo 2

Como citado previamente, a DMT2 é uma doença metabólica, multifatorial e de incidência crescente que afeta a qualidade de vida, podendo conduzir a uma redução acentuada do número de anos da mesma. ^{[8] [35-61]}

A Diabetes representa também um grande impacto económico para as nações com custos diretos e indiretos associados. Apesar da introdução no mercado de novos fármacos e do melhor entendimento da doença o controlo da Diabetes ainda não satisfaz a maioria das populações afetadas. Reduzir a incidência da doença significa, também, antecipar o seu aparecimento através de medidas preventivas, principalmente em indivíduos que apresentam maior susceptibilidade de a desenvolver. Alterações no estilo de vida tais como o controlo da dieta, a prática regular de exercício físico e a utilização de medicamentos tem-se verificado eficaz na prevenção da Diabetes. ^{[8] [35-61]}

Assim, uma estratégia eficiente de controlo da DMT2 deve incidir nos fatores de risco considerados modificáveis, isto é, na obesidade, fatores dietéticos, sedentarismo, tabagismo, stress e episódios depressivos. Desta forma, os programas de prevenção da Diabetes têm como base a alteração de comportamentos, o uso de fármacos ou o tratamento cirúrgico. ^{[8] [35-61]}

2.1. Modificações no Estilo de Vida

Diferentes estudos, tais como *6-year Malmoe Feasibility Study*, *Da Qing Study*, *Finnish Diabetes Prevention Study (DPS)* e *Diabetes Prevention Study (DPP)*, demonstraram que modificações no estilo de vida e alteração de hábitos e comportamentos são eficazes como forma de prevenir o aparecimento da DMT2 (*vide* tabela 14).^{[8] [35-61]}

Estudo	Número de pessoas	Duração (anos)	Tipo de intervenção	Redução da incidência de Diabetes
Malmo	181	6	Dieta, exercício	37%
Da King	577	6	Dieta, exercício ou ambos	31% (dieta) 46% (exercício) 42% (ambos)
DPS	522	3,2	Dieta, exercício	58%
DPP	3234	2,8	Dieta, exercício	58%

Tabela 14 – Resumo dos principais estudos que envolveram mudanças no estilo de vida. *Adaptado de Prevenção da Diabetes Mellitus Tipo 2*

Mais recentemente, num estudo realizado por *Kazuo, Y et.al (2005)*, foram avaliadas alterações no estilo de vida (dieta e exercício) que evidenciaram uma redução da glucose plasmática após a PTGO de aproximadamente 0,84 mmol/L com uma redução da incidência da Diabetes em cerca de 50%.^{[8] [35-61]}

2.1.1. Planos de Nutrição

Apesar da Diabetes ser uma doença crónica, é perfeitamente possível conviver com a doença de uma forma natural, considerando possível um estilo de vida também normal. Isto será conseguido através de um bom controlo metabólico com a prática de exercício físico diário e uma escolha certa na alimentação.^{[8] [35-61]}

A hipertensão juntamente com a diabetes aumenta o risco de doenças cardiovasculares. Não só é importante evitar o sal nos alimentos, como molhos e picantes. Deve beber-se muita água e praticar exercício físico. A pressão arterial deve ser controlada.



Figura 4 - Roda dos Alimentos 2014 – Adaptado de DGS

Quanto à alimentação, não existe uma dieta específica, no entanto, é importante seguir algumas orientações, e adaptar a cada situação, e a cada indivíduo, isto é, fazer uma avaliação individualizada^{[8] [9] [35-61]}

- Jejum nocturno inferior a 8 horas;
- Fracionamento dos alimentos ao longo do dia de modo a fazer várias refeições pelo menos 6 a 8 vezes ao dia. Ao repartir os alimentos por estas refeições diárias permite um melhor controlo do apetite e evita variações acentuadas de glicémia.
- Aumento do consumo de fibras. Estas ajudam a controlar as glicémias durante as refeições.
- Reservar para ocasiões especiais o consumo de refrigerantes, bolos, chocolates, etc.
- Os hidratos de carbono devem constituir cerca de 60% do total de calorías a ingerir. A ingestão dos hidratos de carbono deve ser feita a partir de vegetais, frutas, legumes e leguminosas, e produtos lácteos, em detrimento das fonte que contêm gorduras, sal e

açúcares adicionados.

- A quantidade ingerida de lípidos deve ser inferior ou iguais a 30% do valor total de calorias a ingerir (especial atenção aos enchidos, fritos e refogados).
- Para as proteínas restam apenas 10 a 20% do total calórico (carne, peixe, ovos)

Assim como recomendado para indivíduos normais, o público de um modo geral, os que têm predisposição para a diabetes devem aumentar o número de refeições, diminuindo o consumo calórico. [8] [9] [35-61]

Os pacientes com intolerância à glucose, glicémia em jejum alterada e hemoglobina glicada inferior a 6,4%, devem ser encaminhados para um programa de apoio com o objectivo de perder cerca de 7% do peso corporal e aumentar a prática de exercício físico. Em indivíduos com quadro glicémico estável mas que apresentam fatores de risco modificáveis, deve ser controlada a hemoglobina glicada, sendo que duas medições por ano da mesma são mais que suficientes. Só em casos de diagnóstico de diabetes com alteração da terapêutica se deve considerar fazer o teste da hemoglobina glicada trimestralmente. [8] [9] [35-61]

É sugerida a triagem e tratamento dos fatores de risco modificáveis em doenças cardiovasculares, através de uma monitorização anual para doentes pré-diabéticos para estes não desenvolverem a diabetes. Nos doentes com $IMC \geq 35$, idade inferior a 60 anos e mulheres com antecedentes de diabetes gestacional, é considerada a terapia com ADO, mais especificamente metformina. [8] [9] [35-61]

2.2. Programa Nacional de Controlo da Diabetes

O programa nacional de controlo de diabetes existe em Portugal há já 40 anos e é um dos mais antigos programas nacionais de saúde pública. [8] [9] [35-61]

Desde então, têm vindo a acontecer encontros nos quais foram estabelecidos protocolos de colaboração no âmbito da diabetes com a ajuda de doentes com diabetes, indústria farmacêutica, Ministério da Saúde, farmácias, distribuidores de produtos farmacêuticos e comissões científicas, com vista à melhoria do acesso dos diabéticos aos dispositivos de controlo e vigilância da doença. [8] [9] [35-61]

Foi criado o Guia do Diabético com várias normas de boas práticas profissionais no diagnóstico precoce e tratamento das complicações da diabetes. ^{[8] [9] [35-61]}

Com o interesse em inverter a tendência do crescimento da diabetes e suas complicações em Portugal, a Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD) e associações de diabéticos com o apoio da DGS fizeram uma atualização das estratégias em vigor, originando uma nova versão do Programa Nacional de Controlo e Prevenção da Diabetes. ^{[8] [9] [35-61]}

As estratégias de intervenção dividem-se em três ramos, todos com o objetivo de prevenir a diabetes, Prevenção Primária, Secundária e Terciária. ^{[8] [9] [35-61]}

O Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes deve complementar-se com outros programas como o Programa Nacional de Prevenção e Controlo de Doenças Cardiovasculares, Programa Nacional de Combate à Obesidade e Plataforma Nacional Contra a Obesidade, de modo a diminuir o excesso de peso em todos os grupos etários. ^{[8] [9] [35-61]}

Passa a integrar o Plano Nacional de Saúde, e deve ser seguido por profissionais de saúde de várias unidades de saúde (hospitais, centros de saúde, farmácias). ^{[8] [9] [35-61]}

2.1.1. Objetivos do Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes

De um modo geral os objetivos passam pela gestão de forma integrada da diabetes e sua redução, atraso do início das complicações major e redução da sua incidência, e redução da morbilidade e mortalidade por diabetes. ^{[8] [9] [35-61]}

3. Estratégias do Plano Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes

Para se conhecer a distribuição da diabetes na população portuguesa e sua epidemiologia, para melhorar a qualidade dos serviços que prestam cuidados de saúde e e haver redução na incidência da diabetes e das suas complicações, o Plano Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes deve ser desenvolvido com base em estratégias de intervenção, de formação e análise de informação. ^{[8] [9] [35-61]}

3.1. Estratégias de Intervenção

As principais estratégias passam pela implementação de programas de intervenção e de identificação dos grupos de risco através de inquéritos feitos por profissionais de saúde e rastreios de pessoas com diabetes. [8] [9] [35-61]

3.1.1 Prevenção Primária

A prevenção primária incide na redução dos fatores de risco, principalmente nos da etiologia da doença, com implementação de programas de intervenção comunitária e com divulgação à população em geral da informação sobre a diabetes e seus fatores de risco. [8] [9] [35-61]

3.1.2. Prevenção Secundária

A prevenção secundária tem o objetivo de fazer o diagnóstico precoce e estabelecer o tratamento adequado com base no princípio da justiça e igualdade. [8] [9] [35-61]

3.1.3. Prevenção Terciária

Na prevenção terciária temos de facto a de maior interesse na prevenção e controlo da DMT2 pois consiste na integração social e reabilitação dos doentes, e na qualidade da prestação de cuidados ao diabético.

Este tipo de prevenção está focada nos pacientes que estão expostos à doença há já um longo período de tempo de modo e previne com o cumprimento de guidelines e normas da DGS, sendo eficaz nos registos e na continuidade dos cuidados. Tudo isto no domicílio, na própria comunidade, nas consultas, no dia-a-dia.

É imprescindível, assim como na Diabetes a monitorização do doente de forma a avaliar não só a adesão à terapêutica como também os parâmetros clínicos. Assim, deve ser controlada a pressão arterial e colesterol, de modo a reduzir a probabilidade de complicações graves, controlo dos problemas de visão e do pé, e de 3 em 3 meses deve ser feito o rastreio da hemoglobina glicada.

É de extrema relevância a preparação de profissionais de saúde com formação necessária à resposta

das exigências da qualidade dos serviços, e disponibilização de tecnologias de informação de forma a facilitar o acesso à informação do programa. Para tudo funcionar devem ser criadas Estratégias de Formação e esta deve ser direcionada para os profissionais de saúde e para as pessoas com diabetes.

Assim, os profissionais de saúde devem ter formação contínua, motivação individual, aptidão para a resolução de problemas, pertinência na passagem da informação. Em relação ao doente diabético, é importante que este conheça bem a doença de modo a tornar-se autónomo na gestão da doença no seu dia-a-dia.

Ainda faz parte desta estratégia de intervenção a elaboração e divulgação de uma manual que seja distribuído aos profissionais dos cuidados de saúde primários com orientações técnicas. Este contém, a promoção de estilos de vida saudáveis, a realização de rastreios, o acompanhamento de pessoas identificadas com diabetes e hiperglicémia, o aconselhamento da mulher com diabetes, a deteção precoce da diabetes gestacional, seguimento no pós-parto das mulheres diabéticas e das que desenvolveram diabetes gestacional, prevenção e deteção das complicações macro e micro vasculares, auto vigilância da diabetes. [8] [9] [35-61]

Conclusão

Alterações comportamentais e o uso de diferentes fármacos têm sido estudados de forma a examinar a sua eficácia numa possível redução na incidência de Diabetes. Modificações ao nível da perda de peso e da realização da atividade física frequente, mostraram-se eficazes na prevenção da DMT2. Relativamente à utilização de fármacos (ADO, anti-hipertensores, estatinas, fibratos e estrogénios) verificou-se uma redução na incidência de Diabetes mas é necessária a realização de estudos futuros para a sua recomendação como estratégia de prevenção em doentes de alto risco.

São conhecidas as competências dos profissionais de saúde no âmbito da prevenção e controlo desta doença. No entanto, a prestação de cuidados depende do trabalho conjunto de médicos, farmacêuticos e enfermeiros, a fim de se diminuírem os custos relacionados com terapêuticas e meios de diagnóstico mas também de aumentar progressivamente a eficácia de todo o trabalho realizado na gestão de recursos.

É através da implementação de regras, acesso a informação sobre a doença e seus riscos e, formação que se obtêm melhorias ao nível da qualidade de vida dos doentes e se consegue proporcionar, não só aos pacientes como aos seus familiares, as ferramentas necessárias para que, em conjunto, possam construir a sua própria saúde.

Bibliografia

1. Ahmed, A.M.; (2002) “*History of diabetes mellitus*”; Saudi Med J. ; Apr;23(4):373-8.
2. Lakhtakia, R. (2013) “*The History of Diabetes Mellitus.*” Sultan Qaboos Univ Med J.; Aug 13(3): 368-370.
3. Paiva, C.; (2001) “*Novos critérios de diagnóstico e classificação da diabetes mellitus New diagnostic and classification criteria for diabetes mellitus*” Vol. 7, N. 4, 2001
4. Van Poppel, M.N., Ruchat, S.M., Mottola, M.F. (2014) “*Physical activity and gestational diabetes mellitus*”. Med Sport Sci.; 60:104-12. doi: 10.1159/000357340. Epub 2014 Sep 9.
5. Boyle, K.E., Hwang, H., Janssen, R.C., DeVente, J.M., Barbour, L.A., Hernandez, T.L., Mandarino, L.J., Lappas, M., Friedman, J.E. PLoS (2014) “*Gestational diabetes is characterized by reduced mitochondrial protein expression and altered calcium signaling proteins in skeletal muscle*”. One. 2014 Sep 12;9(9):e106872. doi: 10.1371/journal.pone.0106872. eCollection 2014.
6. De Fronzo, R.A.; Ferrannini E.; Harry- Keen; Zimmet P. (2004) *International textbook of diabetes mellitus 3edition*; Willey.
7. Vialettes, B. (2014). *Physiopathologie des états diabétiques*. In Diabétologie (pp. 11-32). Elsevier.
8. Colette, C.; Monnier, L. (2014). *Désordres glycémiques..* In Diabétologie (pp. 189-201). Elsevier.
9. Portugal, Ministério da Saúde (2008) Direção Geral de Saúde- DGS <http://www.dgs.pt/47> - Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes.
10. DMT2 - Metabolic control and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus patients according to diabetes duration- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25194144>

11. MedlinePlus www.nlm.nih.gov/medlineplus
12. A systematic review of metabolite profiling in gestational diabetes mellitus <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25193282>
13. Sociedade Portuguesa de Diabetologia
14. ADA American Diabetes Association janeiro 2013
15. Boavida, J. M., Cardoso, M., Duarte, R., Duarte, J., Ferreira, H., Medina, J., Nunes, J., Pereira, M., Raposo, J., & Vaz, C. (2010, Fevereiro). Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Diabetes: Factos e Números 2009. Sociedade Portuguesa de Diabetologia
16. Treatment of diabetes mellitus: the urgent need for multifactorial interventions <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25181565>
17. International Diabetes Federation . (2011). Plan Mundial Contra la Diabetes 2011-2021. 24 -International Diabetes Federation. (2007). Recomendações para o tratamento da glicemia pós-prandial.
18. International Diabetes Federation. (2009). Atlas da Diabetes da FID. (4a ed)
19. Handbook of Diabetes A John Wiley & Sons, Ltd., Publication Rudy Bilous MD, FRCP Professor of Clinical Medicine, Newcastle University Honorary Consultant Endocrinologist, South Tees Foundation Trust, Middlesbrough, UK Richard Donnelly MD, PHD, FRCP, FRACP Head, School of Graduate Entry Medicine and Health, University of Nottingham Honorary Consultant Physician, Derby Hospitals NHS Foundation Trust, Derby, UK 4th edition
20. Vasanti S Malik, Matthias B Schulze, and Frank B Hu.. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review 1–3
21. Parlamento europeu, Bruxelas (2012). Resolução do Parlamento Europeu sobre as medidas

para fazer face a epidemia de diabetes na EU

22. Frank B. Hua, Vasanti S. Malika Sugar-sweetened beverages and risk of obesity and type 2 diabetes: Epidemiologic evidence
23. Vlassara H, Cai W, Crandall J, Goldberg T, Oberstein R, Dardaine V, Peppia M, Rayfield EJ. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy (published correction appears in Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100:763). Proc Natl Acad Sci U S A. 2002; 99:15596–15601.
24. PIRES, V. (2010, Dezembro). Factores de Mau Prognóstico no Pé Diabético: Análise de uma Consulta Multidisciplinar de Pé Diabético. Revista Portuguesa de Diabetes. p 148-153; Volume 5
25. Ó Nascimento, D., & Loureiro, I. L. (2007) Adesão ao Regime Terapêutico da Diabetes. Artigo Original. Revista Portuguesa de Diabetes. 2007. volume 6 no1, 18-21p.
26. Fundamentos de farmacologia para o técnico de farmácia W. Renée Acosta
27. Farmacologia H.P. Rang, M.M. Dale; J.M. Ritter, P.K. Moore 5o edição
28. Avaliação do risco cardiovascular - Metodologias e suas implicações na prática clínica Ravi Dhingra, MD; Lisa Sullivan, PhD; Paul F. Jacques, PhD; Thomas J. Wang, MD; Caroline S. Fox, MD; James B. Meigs, MD, MPH; Ralph B. D'Agostino, PhD; J. Michael Gaziano, MD, MPH; Ramachandran S. Vasan, MD Soft Drink Consumption and Risk of Developing Cardiometabolic Risk Factors and the Metabolic Syndrome in Middle-Aged Adults in the Community
29. Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal. portal da diabetes <http://www.apdp.pt/index.php/diabetes/risco/prevenir-a-diabetes>
30. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. Ann Intern Med 1995;122:481-6
31. Chan JM, Rimm EB, Colditz Stampfer MJ, Willet WC. Obesity, fat distribution and weight

- gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994; 17:961-9
32. Ramachandran A, Snehalatha C, Shobana R, Vidyavathi P, Vijay V. Influence of life-style factors in development of diabetes in Indians scope for primary prevention. *J Assoc Phys India* 1999;47:761-3
 33. Eriksson KF, Lindgarde F. Prevention of type 2 diabetes mellitus by diet and physical exercise.
 34. The 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia* 1991;34:891-8
 35. Eriksson K-F, Lindgarde F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmo Preventive Trial with diet and exercise. *Diabetologia* 1998;41:1010-6. 34Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. The Da Qing IGT, Diabetes Study. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1997;20:537-44
 36. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al.
 37. Prevention of type 2 diabetes by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343-50.
 38. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al;
 39. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
 40. Kazua Y, Tongo T. Efficacy of lifestyle education to prevent type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2005;28:2780-6.
 41. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree S, King H. Global prevalence of diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047.
 42. World Health Organization. *The World Health Report 2003*. Geneva:World Health Organization;2003.

43. Roglic G, Unwin N, Bennett PH, Mathers C, Tuomilehto J, Nag S, et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* 2005;28(9):2130-5.
44. American Diabetes Association. Economics costs of diabetes in US in 2002. *Diabetes Care* 2003;26:917-32
45. ,Absetz, P., Valve, R., Oldenburg, B., Heinonen, H., Nissinen, A., Fogelholm, M., Ilvesmäki, V.Talja, M.,& Uutela A. (2007, Outubro) Type 2 Diabetes Prevention in the "Real World": one- year results of the GOAL Implementation Trial. *Diabetes Care*
46. Anderson, R.J., Freedland, K.E., Clouse, R.E., & Lustman, P.J. (2001, Junho) The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*.
47. August, G.P., Caprio, S., Fennoy, I., Freemark, M., Kaufman, F.R., Lustig, R.H., Silverstein, J.H., Speiser, P.W., Styne, D.M.,& Montori, V.M.(2008, Dezembro). Prevention and treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion. *J Clin Endocrino Metab. Endocrine Society*.
48. Boavida, J. M., Fragoso, A.J., Cardoso, S., Duarte, R., Ferreira, H., Guerra, F., Medina, J. Nunes, J., Pereira, M., & Raposo J. (2012, fevereiro). Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. *Diabetes: Factos e Números 2011*. 3a ed. Sociedade Portuguesa de Diabetologia
49. Cohen, L.,& Sana, C. (2010) . The Imperative for Primary Prevention. *Prevention is primary: strategies for Community Wellbeing*. Prevention Institute.
50. Colagiuri, S., Vita, P., Cardona-Morrell, M., Singh, M., Farrell, L., Milat, A., Haas, M., & Bauman, A. (2010) The Sydney Diabetes Prevention Program: A community-based translational *BMC Public Health*.
51. Edwards, M., Wood, F., Myfanwy, M.,& Edwards, A. (2012). The development of health literacy in patients with a long-term health condition: the health literacy pathway model.

52. Department of Primary Care and Public Health. School of Medicine. Cardiff University. Heath Park. Heath. Cardiff CF14 4XN, UK , School of Social Science. Bangor Univeristy. NeuaddOgwen. LL57 2DG UK. BMC Public Health.
53. GUERRA, I.,& AMORIM, A. (2001) Construção de um Projecto. Lisboa. p. 3.2.
54. Heideman, W., Nierkens, V., Stronks, K., Middelkoop, B., Twisk, J., Verhoeff, A., Wit, M.,& Snoek, F. (2011, Setembro). DiAlert: a lifestyle education programme aimed at people with a positive family history of type 2 diabetes and overweight, study protocol of a randomised controlled trial. BMC Public Health.
55. Laatikainen, T., Dunbar, J., Chapman, A., Kilkkinen, A., Vartiainen, E., Heistaro, S., Philpot, B., Absetz, B., Bunker, S., & O'Neil, A. (2007) Prevention of Type 2 Diabetes by lifestyle intervention in an Australian primary health care setting: Greater Green Triangle (GGT). Diabetes Prevention Project
56. Mariotti, H., & Zauhy, (2010) C. Gestão da complexidade. Ferramentas Conceituais e Práticas.
57. Mariotti H. (2010). Pensando diferente. Para Lidar com a Complexidade, a Incerteza e a Ilusão. (1a ed.) Editora Atlas. São Paulo. 320 pág. 43
58. Portugal, Ministério da Saúde (2010). Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS). Gestão da doença. Lisboa.
59. K.G.M.M., Alberti, Zimmet, P., & Shaw, J. (2007) International Diabetes Federation: a Consensus on Type 2 Diabetes prevention. Diabetic Medicine, 24, 451-463.
60. Kilkkinen, A., Heistaro, S., Laatikainen, T., Janus, E., Chapman, A., Absetz, P., Dunbar, J., Vartiainen, E., Philpot, B., ÓNeil, A., Reddy, P., & Best, J. (2007) Prevention of type 2 diabetes
61. Kasper, D., Braunwald, E., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J. (2005) *Harrison's Manual of Medicine*; McGraw Hill