

DIRETRIZES SBD  2006

Tratamento
e acompanhamento do

Diabetes *mellitus*

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes

Apresentação

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) há muitos anos vem publicando consensos desenvolvidos a partir de discussões entre os mais renomados especialistas em diabetes e endocrinologia do país. Esses consensos tinham como objetivo estabelecer padrões de tratamento para que não só os especialistas, mas também clínicos que cuidam de diabéticos, pudessem desenvolver seu trabalho com mais segurança.

Os consensos foram publicados no órgão oficial da SBD, a revista *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, e disponibilizadas no site da nossa entidade (www.diabetes.org.br). Somente nos dois últimos anos foram feitos cerca de 220 mil *downloads*, o que atesta a contribuição que vem trazendo.

Em 2006, no entanto, vamos publicar o que chamamos de *diretrizes*, que também refletem o ponto de vista oficial da SBD, com o diferencial de serem baseadas em evidências. A medicina baseada em evidências visa a auxiliar o médico no processo de decisão.

Na prática clínica, é importante diagnosticar, programar o tratamento, conhecer o prognóstico e tomar decisões. Para tanto se tornam necessários o acesso à informação e à literatura, o conhecimento de vantagens e desvantagens de cada estudo e a compreensão de métodos estatísticos e pesquisas. As informações devem ser processadas e sintetizadas para serem transformadas em recomendações, isto é, em diretrizes clínicas (*practical guidelines*), que devem servir de orientação na conduta. É importante que sejam atualizadas, divulgadas e, sobretudo, implementadas, pois, caso contrário, há risco de desperdício de tempo, energia e dinheiro.

No processo de tomada de decisão médica devem ser consideradas as preferências do paciente – que sempre deve ser esclarecido –, as circunstâncias do atendimento, o estágio da doença e os recursos disponíveis. A experiência profissional é fundamental e faz muita diferença, moldando a decisão final e garantindo maior benefício para o paciente.

Desde que a SBD publicou seu primeiro consenso ocorreu considerável evolução na forma de avaliar evidências científicas. Es-

tabeleceu-se um sistema de graus de recomendação e força de evidência para se fazer a classificação e elaborar diretrizes. Assim, são atribuídos graus diferentes a estudos experimentais ou de observação de maior ou menor consistência, relatos de casos (estudos não-controlados), opinião desprovida de avaliação crítica baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais. Mesmo as recomendações com mais baixos níveis de evidência podem ser igualmente importantes, desde que bem fundamentadas.

É essencial entender que as evidências são apenas um componente a mais na tomada de decisão. Os médicos cuidam de pacientes, e não de populações, portanto as diretrizes devem ser interpretadas de acordo com as necessidades das pessoas com diabetes. As circunstâncias individuais, as co-morbidades, a idade, a educação, a inaptidão e, acima de tudo, os valores individuais e as preferências dos pacientes devem ser considerados.

Se o paciente entender a forma pelas quais as informações são geradas, como são interpretadas e aplicadas, tenderá a ser mais participativo e ativo no processo.

A decisão final deve ser fruto da integração, das evidências, das vivências, da competência e da ética.

O texto foi organizado por uma comissão editorial constituída pelo presidente da SBD, o Dr. Leão Zagury, pela vice-presidente, a Dra. Marília Brito Gomes, e pelo primeiro-secretário, o Dr. Sergio Dib. Especialistas de reconhecido saber foram convidados a elaborar temas analisados pela comissão e submetidos à diretoria da nossa entidade.

As diretrizes estão organizadas de forma que possam ser atualizadas anualmente, incluindo novos temas ou modificações baseadas no progresso do conhecimento.

Na condição de presidente da SBD, agradeço aos colegas que generosamente prestaram seu conhecimento à produção desse importante e útil trabalho, demonstrando, mais uma vez, espírito público e responsabilidade social.

Saúde para todos!

DR. LEÃO ZAGURY
Presidente da SBD - Gestão 2004/2005

DR. MARCOS TAMBASCIA
Presidente da SBD - Gestão 2006/2007

SBD

Sociedade Brasileira de Diabetes

Este trabalho, que se constitui na primeira diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), foi iniciado na gestão do professor Leão Zagury como presidente da SBD, no biênio 2004-2005, e finalizado na gestão do Dr. Marcos Tambascia (2006-2007).

Elaboradas adotando o conceito da medicina baseada em evidências clínicas, as diretrizes seguem o modelo internacionalmente consagrado pela American Diabetes Association (ADA) e serão atualizadas anualmente, com a inclusão de novos temas e/ou novas práticas fundamentadas no progresso do conhecimento.

DIRETORIA

GESTÃO 2004/2005

Presidente

Dr. Leão Zagury

Vice-Presidentes

Dra. Marília de Brito Gomes
Dr. Balduino Tschiedel
Dra. Adriana Costa e Forti
Dr. Antonio Rodrigues Ferreira
Dr. Marcos Antonio Tambascia

Secretário-Geral

Dr. Sérgio Atala Dib

Segundo-Secretário

Dr. Ruy Lyra da Silva Filho

Primeiro-Tesoureiro

Dr. Antonio Carlos Lerário

Segundo-Tesoureiro

Dr. Ivan Ferraz

Conselho Fiscal

Dr. Domingos Malerbi
Dr. Bernardo Leo Wajchenberg
Dr. Adolpho Milech

Suplente

Dr. Edgard D'Ávila Niclewicz

GESTÃO 2006/2007

Presidente

Dr. Marcos Antonio Tambascia

Vice-Presidentes

Dr. Balduino Tschiedel
Dra. Marília de Brito Gomes
Dr. Ney Cavalcanti Albuquerque
Dr. Saulo Cavalcanti da Silva
Dr. Walter José Minicucci

Secretário-Geral

Dr. Antonio Carlos Lerario

Segunda-Secretária

Dra. Sandra Roberta G. Ferreira

Primeiro-Tesoureiro

Dr. Domingos Augusto Malerbi

Segundo-Tesoureiro

Dr. Bruno Geloneze Neto

Diretora para Relações Governamentais

Dra. Adriana Costa e Forti

Diretor para Assuntos Internacionais e Sociais

Dr. Antonio Roberto Chacra

Conselho Fiscal

Dr. Marco Antonio Vivolo
Dr. Antonio Rodrigues Ferreira
Dr. Laércio Joel Franco

Suplente

Dr. Laerte Damaceno

EDITORES

Marília de Brito Gomes
Sérgio Atala Dib

COORDENADORES

Antonio Carlos Lerário
Domingos Malerbi
Bruno Geloneze Neto
Marcos Antonio Tambascia
Marília Brito
Sandra Roberta G. Ferreira
Sérgio Dib
Walter José Minicucci

AUTORES

Adolpho Milech
Adriana Costa e Forti
Airtton Golbert
Ana Claudia Ramalho
Antonio Carlos Lerário
Antonio Carlos Pires
Antônio Ferreira
Augusto Pimazoni Netto
Antonio Roberto Chacra
Balduino Tschiedel
Bernardo Léo Wajchenberg
Bruno Geloneze Neto
Claudia Pieper
Daniel Giannella Neto
Durval Damiani
Edgard D. Avilla Niclewicz
Edson Stefanini
Emílio Montuori Neto
Geisa Macedo
Hermelinda C. Pedrosa
Ivan Ferraz
João Roberto de Sá
Jorge Luiz Gross
José Egidio Paulo de Oliveira
Josefina Bressan Monteiro
Laércio Joel Franco
Luís Henrique Canani
Marco Antonio Vivolo
Marcos Antonio Tambascia
Marcos Saad
Maria Luiza Caramori
Maria Teresa Zanella
Mauro Scharf Pinto
Milton César Foss
Mirela Jobim de Azevedo
Mônica Gabbay
Nelson Rassi
Paula Pascali
Paulo Henrique de Ávila Morales
Regina Célia Santiago Moyses
Renata Szundy Berardo
Ruy Lyra
Sandra Pinho Silveiro
Sandra Roberta G. Ferreira
Silmara A. Oliveira Leite
Themis Zelmanovitz
Walmir Coutinho
Walter José Minicucci

SUMÁRIO

Epidemiologia do diabetes <i>mellitus</i>	8
Classificação etiológica do diabetes <i>mellitus</i>	11
Métodos e critérios para o diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i>	14
Aspectos clínicos e laboratoriais da hemoglobina glicada.....	16
Análise dos marcadores de resistência à insulina na clínica diária	19
Princípios para orientação nutricional no diabetes <i>mellitus</i>	22
Como prescrever o exercício no tratamento do diabetes <i>mellitus</i>	26
Medicamentos orais no tratamento do diabetes <i>mellitus</i> : como selecioná-los de acordo com as características clínicas dos pacientes	30
Uso da insulina no tratamento do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	35
Tratamento combinado: agentes orais e insulina no diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	39
Tratamento clínico da obesidade associada ao diabetes <i>mellitus</i>	42
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 no jovem.....	45
Caracterização da síndrome metabólica associada ao diabetes <i>mellitus</i>	49
Tratamento da hiperglicemia pós-prandial no diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	54
Uso da insulina no tratamento do diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	57
Tratamento de crianças e adolescentes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	60
Alvos no controle clínico e metabólico de crianças e adolescentes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	66
Métodos para monitorar o tratamento da hiperglicemia	70
Tratamento da hipertensão arterial no diabetes <i>mellitus</i>	73
Tratamento da dislipidemia associada ao diabetes <i>mellitus</i>	77
Uso de antiagregantes plaquetários no tratamento do diabetes <i>mellitus</i>	80
Prevenção primária e secundária da doença macrovascular no paciente com diabetes <i>mellitus</i>	83
Diagnóstico de isquemia miocárdica silenciosa no paciente diabético	85
Retinopatia diabética.....	90
Tratamento da nefropatia diabética.....	93
Neuropatia diabética	98
Diagnóstico precoce do pé diabético.....	102
Diabetes <i>mellitus</i> gestacional: diagnóstico, tratamento e acompanhamento pós-gestacional	106
Tratamento do paciente idoso diabético	110
Crises hiperglicêmicas agudas no diabetes <i>mellitus</i>	114
Diagnóstico, classificação e tratamento das hipoglicemias	118
Aplicação de insulina.....	122
Tratamento com insulina em pacientes internados.....	126
Preparo pré e pós-operatório do paciente com diabetes <i>mellitus</i>	128
Cirurgia bariátrica no paciente diabético.....	132
Transplante de pâncreas.....	136
Indicações e uso da bomba de infusão de insulina	138
Educação do paciente com diabetes <i>mellitus</i>	141
Transtornos alimentares no paciente diabético: diagnóstico e conduta.....	144
Colônia de férias educativa para jovens diabéticos.....	148

EXPEDIENTE

Editor: Newton Marins; Diretor de arte: Hélio Malka Y Negri; Coordenadora editorial: Jane Castelo; Revisora-chefe: Claudia Gouvêa; Revisão: Leila Dias e Jeová Pereira; Projeto gráfico e Diagramação: Ana Paula Pessoa; Jornalista responsável: Carlos Macêdo – Reg. 12.918. Registro no INPI em andamento. Toda correspondência deve ser dirigida a: Av. Paulo de Frontin 707 • CEP 20261-241 • Rio de Janeiro-RJ • Telefax: (21) 2502-7405 • e-mail: editora@diagraphic.com.br • www.diagraphic.com.br. As matérias assinadas, bem como suas respectivas fotos de conteúdo científico, são de responsabilidade dos autores, não refletindo necessariamente a posição da editora, nem dos laboratórios patrocinadores. Distribuição exclusiva à classe médica.

Uma publicação de



GRAUS DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

A	Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência
B	Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência
C	Relatos de casos (estudos não-controlados)
D	Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais

NÍVEL DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA POR TIPO DE ESTUDO Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (maio 2001) Projeto Diretrizes AMB-CFM

Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento/prevenção – etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial/ prevalência de sintomas
A	1A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de ensaios clínicos controlados e randomizados	Revisão sistemática (com homogeneidade) de coortes desde o início da doença. Critério prognóstico validado em diversas populações	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos nível 1 Critério diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudo de coorte (contemporânea ou prospectiva)
	1B	Ensaio clínico controlado e randomizado com intervalo de confiança estreito	Coorte, desde o início da doença, com perda < 20% Critério prognóstico validado em uma única população	Coorte validada, com bom padrão de referência Critério diagnóstico testado em um único centro clínico	Estudo de coorte (contemporânea ou prospectiva) com poucas perdas
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”	Série de casos do tipo “tudo ou nada”	Sensibilidade e especificidade próximas de 100%	Série de casos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de coorte	Revisão sistemática (com homogeneidade) de coortes históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não-tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível > 2	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível ≥ 2B
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)	Estudo de coorte histórica Seguimento de pacientes não-tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado. Critério prognóstico derivado ou validado somente em amostras fragmentadas	Coorte exploratória com bom padrão de referência Critério diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica (coorte retrospectiva) ou com seguimento casos comprometido (número grande de perdas)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>) Estudo ecológico	Observação de evoluções clínicas (<i>outcomes research</i>)		Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos caso-controle		Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível ≥ 3B	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de nível ≥ 3B
	3B	Estudo caso-controle		Seleção não-consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não-consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
C	4	Relato de casos (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)	Série de casos (e coorte prognóstica de menor qualidade)	Estudo caso-controle; ou padrão de referência pobre ou não-independente	Série de casos, ou padrão de referência superado
D	5	Opinião de especialista sem avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)			

Epidemiologia do DIABETES MELLITUS

1. A MAGNITUDE DO PROBLEMA

Uma epidemia de diabetes *mellitus* (DM) está em curso. Em 1985 estimava-se que existissem 30 milhões de adultos com DM no mundo; esse número cresceu para 135 milhões em 1995, atingindo 173 milhões em 2002, com projeção de chegar a 300 milhões no ano 2030. Cerca de dois terços desses indivíduos com DM vivem nos países em desenvolvimento, onde a epidemia tem maior intensidade, com crescente proporção de pessoas afetadas em grupos etários mais jovens⁽¹⁾ (B, 3).

O número de indivíduos diabéticos está aumentando devido ao crescimento e ao envelhecimento populacional, à maior urbanização, à crescente prevalência de obesidade e sedentarismo, bem como à maior sobrevivência do paciente com DM. Quantificar a prevalência de DM e o número de pessoas diabéticas, no presente e no futuro, é importante para permitir uma forma racional de planejamento e alocação de recursos.

No Brasil, no final dos anos 1980, a prevalência de DM na população adulta foi estimada em 7,6%⁽²⁾; dados mais recentes apontam para taxas mais elevadas, como 12,1% no estudo de Ribeirão Preto, SP⁽³⁾. Estima-se que em 2005 existam em torno de 8 milhões de indivíduos com DM no Brasil (B, 3).

A influência da idade na prevalência de DM e na tolerância à glicose diminuída foi bem evidenciada pelo Estudo Multicêntrico sobre a Prevalência do Diabetes no Brasil⁽²⁾, no qual se observou variação de 2,7% para a faixa etária de 30-59 anos e de 17,4% para a de 60-69 anos, ou seja, um aumento de 6,4 vezes.

Existem marcantes diferenças na prevalência do DM entre diversos países e grupos étnicos. As taxas mais elevadas foram descritas

para Nauru, na Oceania, e para os índios Pima, no Arizona, EUA, onde praticamente metade da população adulta apresenta DM.

Outros aspectos a serem destacados são as repercussões de mudanças no estilo de vida, em curto período de tempo, em grupos de migrantes. No Brasil, estudo realizado na comunidade nipo-brasileira mostrou aumento vertiginoso na prevalência do DM, cuja taxa passou de 18,3% em 1993 para 34,9% em 2000, evidenciando o impacto de alterações no estilo de vida, em particular do padrão alimentar, interagindo com uma provável suscetibilidade genética⁽⁴⁾(B, 3).

A incidência do DM tipo 2 (DM2) é difícil de ser determinada em grandes populações, pois envolve seguimento durante alguns anos, com medições periódicas de glicemia. Os estudos de incidência são geralmente restritos ao DM tipo 1 (DM1), pois suas manifestações iniciais tendem a ser bem características. A incidência do DM1 demonstra acentuada variação geográfica, apresentando taxas por 100 mil indivíduos com menos de 15 anos de idade: de 38,4 na Finlândia, de 7,6 no Brasil e de 0,5 na Coreia, por exemplo. Atualmente sabe-se que a incidência do DM1 vem aumentando, particularmente na população infantil com menos de 5 anos de idade⁽⁵⁾.

No mundo, o número de mortes atribuídas ao DM está em torno de 800 mil; entretanto é fato bem estabelecido que essa quantidade de óbitos é consideravelmente subestimada. Frequentemente o DM não é mencionado na declaração de óbito pelo fato de serem suas complicações, particularmente as cardiovasculares e cerebrovasculares, as causas da morte. E são essas causas que figuram nas estatísticas de mortalidade. Uma figura mais realista sugere cerca de 4 milhões de óbitos anuais relacionados à presença dessa doença, com importante

contribuição de complicações cardiovasculares. Isso corresponde a aproximadamente 9% do total mundial de mortes. A maioria desses óbitos é prematura, ocorrendo quando os indivíduos estão contribuindo economicamente para a sociedade.

Dados brasileiros mostram que as taxas de mortalidade por DM (por 100 mil habitantes) apresentam acentuado aumento com o progredir da idade, variando de 0,58 para a faixa etária de 0-29 anos até 181,1 para a de 60 anos ou mais, ou seja, um gradiente superior a 300 vezes. Na maioria dos países desenvolvidos, quando se analisa apenas a causa básica do óbito, verifica-se que o DM, entre as principais, figura entre a quarta e a oitava posição. Estudos brasileiros sobre mortalidade por DM, analisando as causas múltiplas de morte, ou seja, quando existe menção ao DM na declaração de óbito, mostram que a taxa de mortalidade por essa enfermidade aumenta até 6,4 vezes⁽⁶⁾. Analisando a importância do DM como carga de doença, ou seja, o impacto da mortalidade e dos problemas de saúde que afetam a qualidade de vida dos seus portadores, através do Disability Adjusted Life of Years (DALY), anos de vida perdidos ajustados por incapacidade, verifica-se que em 1999 o DM apresentava uma taxa de 12 por mil habitantes, ocupando a oitava posição, sendo superado pelo grupo das doenças infecciosas e parasitárias, neuropsiquiátricas, cardiovasculares, respiratórias crônicas, do aparelho digestivo, neoplasias malignas e doenças musculoesqueléticas⁽⁷⁾. Nessa comparação deve-se levar em conta que o DM, como única entidade, está sendo comparado com grupos de doenças e, mesmo assim, pode ser notada a sua importância (B, 4).

Sua natureza crônica, a gravidade de suas complicações e os meios necessários para controlá-las tornam o DM uma doença muito onerosa, não apenas para os indivíduos afetados e suas famílias, mas também para o sistema de saúde. Os custos dos cuidados de saúde para um indivíduo com DM nos EUA foi estimado em duas a três vezes maior do que o de um sem a doença.

Os custos do DM afetam todos, porém não são apenas um problema econômico. Os custos intangíveis (dor, ansiedade, inconveniência e perda de qualidade de vida, por exemplo) também apresentam grande impacto na vida das pessoas com diabetes e

suas famílias, e são difíceis de serem quantificados.

Os custos diretos com DM variam entre 2,5% e 15% do orçamento anual da saúde, dependendo de sua prevalência e do grau de sofisticação do tratamento disponível. Estimativas do custo direto para o Brasil estão em torno de 3,9 bilhões de dólares americanos, em comparação com 0,8 bilhão para a Argentina e 2 bilhões para o México⁽⁸⁾.

Inúmeros indivíduos diabéticos são incapazes de continuar a trabalhar em decorrência das complicações crônicas, ou ficam com alguma limitação no seu desempenho profissional. Estimar o custo social dessa perda de produtividade não é fácil. Entretanto, em algumas situações nas quais essa estimativa tem sido feita, esses custos são equivalentes ou mesmo superiores aos diretos com a saúde. Por exemplo, em 1997, as estimativas para os EUA dos custos diretos para o tratamento do DM foram de US\$ 44 bilhões em comparação com US\$ 54 bilhões para os custos indiretos. Combinando as estimativas para 25 países latino-americanos, pode-se inferir que os custos decorrentes da perda de produção pela presença do DM podem ser cinco vezes maiores do que os diretos⁽⁸⁾. Isso se deveria ao acesso limitado à boa assistência à saúde, com conseqüente elevada incidência de complicações, incapacitações e morte prematura (B, 4).

2. PREVENÇÃO

Prevenção efetiva também significa mais atenção à saúde de forma eficaz. Isso pode ser feito através da prevenção do início do DM (prevenção primária) ou de suas complicações agudas ou crônicas (prevenção secundária).

A prevenção primária protege indivíduos suscetíveis de desenvolverem o DM. Ela tem impacto por reduzir ou retardar tanto a necessidade de atenção à saúde como a de tratar as complicações do DM.

Atualmente, a prevenção primária do DM1 não tem uma base racional que possa ser aplicada a toda a população. As intervenções populacionais ainda são teóricas, necessitando de estudos que as confirmem. As proposições mais aceitáveis baseiam-se no estímulo do aleitamento materno e em evitar a introdução do leite de vaca nos primeiros três meses de vida. Entretanto o recrutamento de indivi-

duos de maior risco para participar de ensaios clínicos é justificável. As intervenções propostas têm se baseado em imunomodulação ou imunossupressão.

Quanto ao DM2, no qual a maioria dos indivíduos também apresenta obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia, e a hiperinsulinemia seria o elo de ligação entre esses distúrbios metabólicos há necessidade de intervenções abrangendo essas múltiplas anormalidades metabólicas.

Existem evidências de que as alterações no estilo de vida, com ênfase na alimentação e na redução da atividade física, estão associadas ao acentuado aumento na prevalência do DM2. Os programas de prevenção primária do DM2 têm se baseado em intervenções na dieta e na prática da atividade física, visando a combater o excesso de peso. Os resultados do Diabetes Prevention Program (DPP)⁽⁹⁾ demonstraram redução de 58% na incidência de casos de DM através do estímulo a uma dieta saudável e à prática de atividades físicas, sendo essa intervenção mais efetiva do que o uso de metformina. O Finnish Diabetes Prevention Study (DPS)⁽¹⁰⁾ mostrou que uma redução do peso em torno de 3 a 4kg em quatro anos reduziu a incidência do DM em 58%. Num estudo longitudinal com 84.941 enfermeiras e seguimento de 16 anos, o controle de fatores de risco modificáveis, como dieta habitual, atividade física, tabagismo e excesso de peso, foi associado a redução de 91% na incidência de DM e de 88% nos casos com história familiar de DM⁽¹¹⁾ (B, 1).

Quanto à prevenção secundária, existem evidências de que o controle metabólico estrito tem papel importante na prevenção do surgimento ou da progressão de suas complicações crônicas, conforme ficou demonstrado pelo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)⁽¹²⁾ para o DM1 e pelo United Kingdom Propective Diabetes Study (UKPDS)⁽¹³⁾ para o DM2 (B, 1).

Outras medidas importantes na prevenção secundária⁽¹⁴⁾ são:

- tratamento da hipertensão arterial e da dislipidemia, o que reduz substancialmente o risco de complicações do DM (B, 1);
- prevenção de ulcerações nos pés e de amputações de membros inferiores através de cuidados específicos que podem reduzir tanto a frequência e a duração de hospitalizações como, em 50%, a incidência de amputações (B, 2);

- rastreamento para diagnóstico e tratamento precoce da retinopatia, que apresenta grande vantagem do ponto de vista custo-efetivo, dada a importante repercussão nos custos diretos, indiretos e intangíveis da cegueira (B, 2);
- rastreamento para microalbuminúria é um procedimento recomendável para prevenir ou retardar a progressão da insuficiência renal, permitindo intervir mais precocemente no curso natural da doença renal (B, 3);
- medidas para reduzir o consumo de cigarro também auxiliam no controle do DM, visto que o tabagismo é associado a mau controle do DM e intensamente associado causalmente com hipertensão e doença cardiovascular em pessoas com ou sem DM⁽¹⁵⁾(A, 1).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27(5): 1047-53.
2. Malerbi D, Franco LJ; the Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. Multicenter Study of the Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 years. *Diabetes Care*. 15(11): 1509-16, 1992.
3. Torquato MTCG, Montenegro Jr RN, Viana LAL, Souza RAHG, Ianna CMM, Lucas JCB, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2003; 121(6): 224-30.
4. Gimeno SGA, Ferreira SRG, Cardoso MA, Franco LJ, Lunes M; the Japanese-Brazilian Diabetes Study Group. Weight gain in adulthood and risk of developing glucose disturbance – a study of a Japanese-Brazilian population. *J Epidemiol*. 2000; 10(2): 103-10.
5. Onkamo P, Väänänen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes: the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia*. 1999; 42(12): 1395-403.
6. Franco LJ. Um problema de saúde pública. *Epidemiologia*. In: Oliveira JEP, Milech A, editors. *Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar*. São Paulo: Editora Atheneu; 2004. cap. 4, p. 19-32.
7. Schramm JMA, Oliveira AF, Leite IC, Valente JG, Gadelha AMJ, Portela MC, Campos MR. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2004; 9(4): 897-908.
8. Barceló A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ* 2003; 81(1): 19-27.
9. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction of the incidence of type 2 diabetes with life style intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346(6): 393-403.
10. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Hanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S; for the Finnish Diabetes Prevention Program. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344(18): 1343-50.
11. Hu EB, Manson JE, Stamper MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001; 345(11): 790-7.
12. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329(14): 977-86.
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998; 352(9131): 837-53.
14. World Health Organization. Diabetes: the cost of diabetes. WHO fact sheet. September 2002. n. 236.
15. World Health Organization. The World Health Organization Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva, WHO, 2002.

Classificação etiológica do DIABETES MELLITUS

1. INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) não é uma única doença, mas um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia. Essa hiperglicemia é o resultado de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambos.

A classificação atual do DM é baseada na etiologia e não no tipo de tratamento, portanto os termos diabetes *mellitus* insulino-dependente e diabetes *mellitus* insulino-independente devem ser eliminados. A classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS)⁽¹⁾ e pela Associação Americana de Diabetes (ADA)⁽²⁾ e aqui recomendada inclui quatro classes clínicas: DM tipo 1, DM tipo 2, outros tipos específicos de DM e diabetes *mellitus* gestacional (**Tabela 1**). Ainda existem duas categorias, referidas como pré-diabetes, que são a *glicemia de jejum alterada* e a *tolerância à glicose diminuída*. Essas categorias não são entidades clínicas, mas fatores de risco para o desenvolvimento do DM e de doenças cardiovasculares (DCV).

2. DIABETES MELLITUS TIPO 1

O DM tipo 1 (DM1), forma presente em 5%-10% dos casos, é o resultado de uma destruição das células beta pancreáticas com conseqüente deficiência de insulina. Na maioria dos casos essa destruição das células beta é mediada por auto-imunidade, porém existem casos em que não há evidências de processo auto-imune, sendo, portanto, referida como forma idiopática do DM1. Os marcadores de auto-imunidade são os auto-anticorpos: anti-insulina, antidescarboxilase do ácido glutâ-

TABELA 1 – Classificação etiológica do DM

DM1
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Auto-imune ▪ Idiopático
DM2
Outros tipos específicos de DM
Diabetes <i>mellitus</i> gestacional

mico (GAD 65) e antitirosina-fosfatases (IA2 e IA2B)⁽³⁻⁵⁾. Esses anticorpos podem estar presentes meses ou anos antes do diagnóstico clínico, ou seja, na fase pré-clínica da doença, e em até 90% dos indivíduos quando a hiperglicemia é detectada. Além do componente auto-imune, o DM1 apresenta forte associação com determinados genes do sistema antígeno leucocitário humano (HLA), alelos esses que podem ser predisponentes ou protetores para o desenvolvimento da doença⁽⁶⁾.

A taxa de destruição das células beta é variável, sendo em geral mais rápida entre as crianças. A forma lentamente progressiva ocorre geralmente em adultos e é referida como *latent autoimmune diabetes in adults* (LADA).

O DM1 idiopático corresponde a uma minoria dos casos. Caracteriza-se pela ausência de marcadores de auto-imunidade contra as células beta e não-associação com haplótipos do sistema HLA. Os indivíduos com essa forma de DM podem desenvolver cetoacidose e apresentam graus variáveis de deficiência de insulina.

Como a avaliação dos auto-anticorpos não é disponível em todos os centros, a classificação etiológica do DM1 nas subcategorias auto-imune e idiopático pode não ser sempre possível.

3. DIABETES MELLITUS TIPO 2

O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é a forma presente em 90%-95% dos casos e caracteriza-se por defeitos na ação e na secreção da insulina. Em geral ambos os defeitos estão presentes quando a hiperglicemia se manifesta, porém pode haver predomínio de um deles. A maioria dos pacientes com essa forma de DM apresenta sobrepeso ou obesidade, e cetoacidose raramente desenvolve-se espontaneamente, ocorrendo apenas quando associada a outras condições como infecções. O DM2 pode ocorrer em qualquer idade, mas é geralmente diagnosticado após os 40 anos. Os pacientes não são dependentes de insulina exógena para sobrevivência, porém podem necessitar de tratamento com insulina para a obtenção de um controle metabólico adequado.

Diferentemente do DM1 auto-imune não há indicadores específicos para o DM2. Existem provavelmente diferentes mecanismos que resultam nessa forma de DM, e com a identificação futura de processos patogênicos específicos ou defeitos genéticos, o número de pessoas com essa forma de DM irá diminuir à custa de uma mudança para uma classificação mais definitiva em *outros tipos específicos de DM*.

4. OUTROS TIPOS ESPECÍFICOS DE DM

Pertencem a essa classificação formas menos comuns de DM cujos defeitos ou processos causadores podem ser identificados. A apresentação clínica desse grupo é bastante variada e depende da alteração de base. Estão incluídos nessa categoria defeitos genéticos na função das células beta, defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino e outras condições listadas na **Tabela 2**.

5. DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

É qualquer intolerância à glicose, de magnitude variável, com início ou diagnóstico durante a gestação. Não exclui a possibilidade de a condição existir antes da gravidez, mas

TABELA 2 – Outros tipos específicos de DM

Defeitos genéticos na função das células beta

- MODY 1 (defeitos no gene HNF-4 alfa)
- MODY 2 (defeitos no gene da glicoquinase)
- MODY 3 (defeitos no gene HNF-1 alfa)
- MODY 4 (defeitos no gene IPF-1)
- MODY 5 (defeitos no gene HNF-1 beta)
- MODY 6 (defeitos no gene Neuro D1)

DM mitocondrial

- Outros

Defeitos genéticos na ação da insulina

- Resistência à insulina tipo A
- Leprechaunismo
- Síndrome de Rabson-Mendenhall
- DM lipoatrófico

- Outros

Doenças do pâncreas exócrino

- Pancreatite
- Pancreatectomia ou trauma
- Neoplasia
- Fibrose cística
- Pancreatopatia fibrocalculosa

- Outros

Endocrinopatias

- Acromegalia
- Síndrome de Cushing
- Glucagonoma
- Feocromocitoma
- Somatostinoma
- Aldosteronoma
- Outros

Induzido por medicamentos ou agentes químicos

- Determinadas toxinas
- Pentamidina
- Ácido nicotínico
- Glicocorticóides
- Hormônio tireoidiano
- Diazóxido
- Agonistas betadrenérgicos
- Tiazídicos
- Interferon alfa
- Outros

Infecções

- Rubéola congênita
- Citomegalovírus
- Outros

Formas incomuns de DM auto-imune

- Síndrome *stiff man*
- Anticorpos anti-receptores de insulina
- Outros

Outras síndromes genéticas por vezes associadas a DM

- Síndrome de Down
- Síndrome de Klinefelter
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Wolfram
- Ataxia de Friedreich
- Coréia de Huntington
- Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
- Distrofia miotônica
- Síndrome de Prader Willi
- Outros

MODY = *maturity onset diabetes of the young*.

não ter sido diagnosticada. Similar ao DM2, o DM gestacional é associado tanto a resistência à insulina quanto à diminuição da função das células beta⁽⁷⁾. O DM gestacional ocorre

em 1%-14% de todas as gestações, dependendo da população estudada, e é associado a aumento de morbidade e mortalidade perinatal⁽⁸⁾. Pacientes com DM gestacional devem

ser reavaliadas quatro a seis semanas após o parto e reclassificadas como apresentando DM, glicemia de jejum alterada, tolerância à glicose diminuída ou normoglicemia. Na maioria dos casos há reversão para a tolerância normal após a gravidez, porém existe um risco de 17%-63% de desenvolvimento de DM2 dentro de 5-16 anos após o parto⁽⁹⁾.

6. PRÉ-DIABETES

Refere-se a um estado intermediário entre a homeostase normal da glicose e o DM. A categoria *glicemia de jejum alterada* refere-se às concentrações de glicemia de jejum que são inferiores ao critério diagnóstico para o DM, porém mais elevadas do que o valor de referência normal. A *tolerância à glicose diminuída* representa uma anormalidade na regulação da glicose no estado pós-sobrecarga, que é diagnosticada através do teste oral de tolerância à glicose (TOTG), que inclui a determinação da glicemia de jejum e de 2 horas após a sobrecarga com 75g de glicose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the World Health Organization Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO; 1999.
2. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1998; 21 Suppl 1: S5.
3. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, et al. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science*. 1983; 222: 1337.
4. Baekkeskov S, Aanstoof H, Christgau S, et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*. 1990; 347: 151.
5. Rabin DU, Pleasic SM, Shapiro JA, et al. Islet cell antigen 512 is a diabetes-specific islet autoantigen related to protein tyrosine phosphatases. *J Immunol*. 1994; 152: 3183.
6. Todd JA, Bell JI, McDevlin HO. HLA-DQB gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature*. 1987; 329: 599.
7. Kuhl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM: implications for diagnosis and management. *Diabetes*. 1991; 40: 18.
8. Coustan DR. Gestational diabetes. *Diabetes in America*. In: National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2 ed. NIH Publicação nº 95-1468. Bethesda: NIDDK; 1995. p. 703-17.
9. Hanna FWF, Peters JR. Screening for gestational diabetes: past, present and future. *Diabet Med*. 2002; 19: 351.

Métodos e critérios para o diagnóstico de *DIABETES MELLITUS*

1. INTRODUÇÃO

A evolução para o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) ocorre ao longo de um período de tempo variável, passando por estágios intermediários que recebem a denominação de glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída. Tais estágios seriam decorrentes de uma combinação de resistência à ação insulínica e disfunção de célula beta. Já no diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) o início geralmente é abrupto, com sintomas indicando de maneira sólida a presença da enfermidade^(1,2).

O critério diagnóstico foi modificado, em 1997, pela American Diabetes Association (ADA), posteriormente aceito pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)^(1,2).

As modificações foram realizadas com a finalidade de prevenir de maneira eficaz as complicações micro e macrovasculares do DM⁽³⁻⁵⁾.

Atualmente são três os critérios aceitos para o diagnóstico de DM:

- sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal acrescidos de glicemia casual acima de 200mg/dl. Compreende-se por glicemia casual aquela realizada a qualquer hora do dia, independentemente do horário das refeições (A, 1)^(1,2);

- glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl (7 milimois). Em caso de pequenas elevações da glicemia, o diagnóstico deve ser confirmado pela repetição do teste em outro dia (A, 1)⁽¹⁻²⁾;

- glicemia de 2 horas pós-sobrecarga de 75g de glicose acima de 200mg/dl (A, 1)^(1,2).

O teste de tolerância à glicose deve ser efetuado com os cuidados preconizados pela OMS, com colheita para diferenciação de glicemia em jejum e 120 minutos após a ingestão de glicose.

É reconhecido um grupo intermediário de indivíduos em que os níveis de glicemia não preenchem os critérios para o diagnóstico de DM. São, entretanto, muito elevados para serem considerados normais⁽⁷⁾. Nesses casos foram consideradas as categorias de glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída, cujos critérios são apresentados a seguir.

TABELA – Valores de glicose plasmática (em mg/dl) para diagnóstico de diabetes *mellitus* e seus estágios pré-clínicos

Categoria	Jejum*	2h após 75g de glicose	Casual**
Glicemia normal	< 100	< 140	
Tolerância à glicose diminuída	> 100 a < 126	≥ 140 a < 200	
Diabetes <i>mellitus</i>	≥ 126	≥ 200	≥ 200 (com sintomas clássicos)***

*O jejum é definido como a falta de ingestão calórica por no mínimo 8 horas; **glicemia plasmática casual é aquela realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição; ***os sintomas clássicos de DM incluem poliúria, polidipsia e perda não-explicada de peso.

Nota: O diagnóstico de DM deve sempre ser confirmado pela repetição do teste em outro dia, a menos que haja hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de DM.

2. GLICEMIA DE JEJUM ALTERADA

- Glicemia de jejum acima de 100mg/dl e abaixo de 126mg/dl. Esse critério ainda não foi oficializado pela OMS, porém já existe uma recomendação da Federação Internacional de Diabetes (IDF) acatando o ponto de corte para 100mg/dl.
- Tolerância à glicose diminuída – quando, após uma sobrecarga de 75g de glicose, o valor de glicemia de 2 horas se situa entre 140 e 199mg/dl (B, 2)⁽²⁻⁶⁾.

O método preferencial para determinação da glicemia é sua aferição no plasma. O sangue deve ser coletado em um tubo com fluoreto de sódio, centrifugado, com separação do plasma, que deverá ser congelado para posterior utilização. Caso não se disponha desse reagente, a determinação da glicemia deverá ser imediata ou o tubo mantido a 4°C por, no máximo, 2 horas⁽⁸⁾.

Para a realização do teste de tolerância à glicose oral algumas considerações devem ser levadas em conta:

- período de jejum entre 10 e 16 horas;

- ingestão de pelo menos 150g de glicídios nos três dias anteriores à realização do teste;
- atividade física normal;
- comunicar a presença de infecções, ingestão de medicamentos ou inatividade;
- utilizar 1,75g de glicose por quilograma de peso até o máximo de 75g⁽⁸⁾.

A hemoglobina glicada mostrou-se inferior às glicemias de jejum e pós-prandial para o diagnóstico de diabetes *mellitus*⁽²⁾. As fitas com reagentes não são tão precisas quanto as dosagens plasmáticas e não devem ser usadas para o diagnóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Report of Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1183-97.
2. Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, et al. Comparison of fasting and 2 hours glucose and HbA_{1c} levels for diagnosing diabetes. Diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care*. 1997; 20: 785-91.
3. Fuller JM, Shipley MJ, Rose G, et al. Coronary heart disease risk and impaired glucose: the Whitehall study. *Lancet*. 1980; 1: 1373-6.
4. Charles MA, Shipley MJ, Rose G, et al. Risk factors for NIDDM in white population. Paris Prospective Study. *Diabetes*. 1991; 40: 796-9.
5. Decode Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*. 1999; 354: 617-21.
6. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26: 3160-7.
7. American Diabetes Association. Guide to diagnosis and classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes Care*. 1997; 20 Suppl: 215-25.
8. Bennet PH. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. In: Kahn CR, Weir GC, editors. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13 ed. EEUU: Editora Lea e Febiger Philadelphia, 1994. p. 193-215.

Aspectos clínicos e laboratoriais da HEMOGLOBINA GLICADA

1. CONCEITO DE HEMOGLOBINA GLICADA

O termo genérico *hemoglobina glicada* refere-se a um conjunto de substâncias formadas com base em reações entre a hemoglobina normal do adulto, a hemoglobina A (HbA) e alguns açúcares. Em termos de avaliação do controle do diabetes *mellitus* (DM), a fração A1c é a mais importante e a mais estudada, tendo sido referendada pelos dois estudos mais importantes da atualidade: o Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) e o UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Dependendo do método de análise laboratorial, a fração A1c corresponde a cerca de 3% a 6% da HbA total em pessoas normais, alcançando até 20% ou mais em indivíduos diabéticos muito mal controlados. No indivíduo normal, a fração HbA1c representa aproximadamente 80% da hemoglobina A1 total (HbA1). Os outros 20% correspondem às frações HbA1a1, HbA1a2 e HbA1b. A hemoglobina glicada (que é o termo bioquimicamente correto) também é conhecida como hemoglobina glicada, glicohemoglobina ou simplesmente A1c.

2. UTILIDADE CLÍNICA DOS TESTES DE HEMOGLOBINA GLICADA

O nível de hemoglobina glicada reflete a glicemia média de um indivíduo durante os dois a três meses anteriores à data de reali-

zação do teste e, assim, tem grande utilidade na avaliação do nível de controle glicêmico e da eficácia do tratamento vigente. Por outro lado, os testes de glicemia refletem o nível de glicose sangüínea no exato momento da realização do teste. Para uma avaliação mais global e mais clinicamente fundamentada do controle glicêmico, ambos os métodos são importantes, uma vez que as informações que fornecem se complementam.

A hemoglobina glicada deve ser medida rotineiramente em todos os pacientes com DM para documentar o grau de controle glicêmico. As metas de tratamento devem ser baseadas em resultados de estudos clínicos prospectivos e randomizados, como o DCCT e o UKPDS. Esses estudos mostraram relação entre o controle glicêmico, quantificado por determinações seriadas de hemoglobina glicada, e os riscos de desenvolvimento e progressão das complicações crônicas do DM (A, 1).

3. CORRELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE HEMOGLOBINA GLICADA E OS DE GLICEMIA

O controle glicêmico é mais bem avaliado pela combinação dos resultados da automonitorização domiciliar da glicemia e dos níveis de hemoglobina glicada. A **Tabela 1** mostra a correlação entre o nível de hemoglobina glicada e os níveis médios de glicemia vigentes nos dois a três meses anteriores ao teste.

TABELA 1 – Correlação entre os níveis de hemoglobina glicada e os níveis médios de glicemia dos últimos dois a três meses anteriores ao teste

Nível de hemoglobina glicada (%)	Glicemia média correspondente (mg/dl)	Nível de hemoglobina glicada (%)	Glicemia média correspondente (mg/dl)
5	100	9	240
6	135	10	275
7	170	11	310
8	205	12	345

4. FREQUÊNCIA RECOMENDADA PARA A REALIZAÇÃO DOS TESTES DE HEMOGLOBINA GLICADA

Os testes de hemoglobina glicada devem ser realizados pelo menos duas vezes ao ano por todos os indivíduos diabéticos e quatro vezes por ano (a cada três meses) para pacientes que se submetem a alterações do esquema terapêutico ou que não estejam atingindo os objetivos recomendados com o tratamento vigente (A, 4).

5. NÍVEIS RECOMENDADOS DE HEMOGLOBINA GLICADA

Níveis de hemoglobina glicada acima de 7% estão associados a um risco progressivamente maior de complicações crônicas. Por isso o conceito atual de tratamento do DM por objetivos define 7% como o limite superior recomendado, acima do qual está indicada a revisão do esquema terapêutico em vigor, principalmente em se considerando que é a partir do nível de 7% que o risco de retinopatia, nefropatia, neuropatia e microalbuminúria começa efetivamente a apresentar progressão significativa. A **Tabela 2** mostra as recomendações da American Diabetes Association (ADA) publicadas em janeiro de 2005.

6. NÍVEIS RECOMENDADOS DE HEMOGLOBINA GLICADA EM POPULAÇÕES ESPECIAIS

Os níveis recomendados de hemoglobina glicada podem ser distintos dos 7% indicados

para adultos diabéticos. Para crianças e adolescentes, por exemplo, os níveis recomendados são: a) de até 8% na faixa pré-puberal; b) < 8,5% na faixa puberal; c) < 7% na fase final da puberdade e em adultos. Para os idosos, o nível de hemoglobina glicada deve ser individualizado de acordo com as condições clínicas de cada paciente. Um nível de hemoglobina glicada de 8% ou até superior pode ser aconselhado para idosos já fragilizados, indivíduos com esperança de vida limitada e outros pacientes nos quais os riscos de um controle glicêmico mais intensivo sejam maiores do que os benefícios potenciais do controle estrito. As gestantes com DM apresentam risco aumentado de aborto espontâneo e de má-formação congênita fetal. A magnitude desses riscos depende principalmente do grau de controle do DM no período pré-concepção e no primeiro trimestre da gestação.

Por isso níveis mais rígidos de hemoglobina glicada (< 6%) podem estar perfeitamente adequados para gestantes diabéticas. É importante salientar que durante a gestação a hemoglobina glicada não deve ser utilizada como parâmetro de avaliação do controle glicêmico, tendo-se em vista que a alteração dos níveis de hemoglobina glicada pode demorar dois meses ou mais para refletir a inadequação do controle glicêmico.

7. IMPACTO DO MÉTODO LABORATORIAL UTILIZADO SOBRE A INTERPRETAÇÃO DO RESULTADO DO TESTE DE HEMOGLOBINA GLICADA

A meta de se atingir um nível de hemoglobina glicada < 7% foi validada pelo método utilizado nos estudos DCCT e UKPDS com base no método laboratorial de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), cuja denominação, em inglês, é *high performance liquid chromatography* (HPLC). A CLAE mede exatamente o conteúdo de hemoglobina glicada, ao contrário de muitos métodos que mensuram a hemoglobina A₁ total e/ou outras frações que não a hemoglobina glicada. Na realidade, entre os vários métodos labora-

TABELA 2 – Recomendações e níveis de evidência sobre o controle da hemoglobina glicada em pacientes diabéticos

Recomendação da American Diabetes Association (2005)	Nível de evidência	
	ADA	SBD
A diminuição dos níveis de hemoglobina glicada está associada a redução de complicações microvasculares e neuropáticas do DM	A	1
Desenvolver ou ajustar a estratégia de controle da glicemia para atingir o objetivo de hemoglobina glicada < 7%	B	2
Metas mais rígidas (por exemplo, hemoglobina glicada < 6%) podem ser consideradas em pacientes individuais e durante a gravidez	B	2
Um nível mais baixo de hemoglobina glicada está associado a menor risco de infarto do miocárdio e morte cardiovascular	B	2
O controle rígido da glicemia com insulina pode reduzir a morbidade em pacientes com doenças agudas graves no período perioperatório, após infarto do miocárdio e durante a gravidez	B	2
Objetivos de tratamento menos rígidos podem ser definidos para pacientes com hipoglicemia intensa, expectativa de vida limitada, crianças muito jovens ou adultos mais idosos e em indivíduos com condições co-mórbidas	E	4

Observação: os critérios da ADA para níveis de evidência (A, B, C e E) correspondem, respectivamente, aos níveis de evidência da SBD (1, 2, 3 e 4).

toriais disponíveis para a realização do teste de hemoglobina glicada, alguns são suficientemente específicos para poderem ser classificados como *rastreáveis* ou comparáveis ao método original de CLAE referendado pelos estudos mencionados. Em princípio, os laboratórios clínicos deveriam informar o método laboratorial utilizado e também se esse ele é ou não rastreável ao método designado como referência do DCCT. Na prática, entretanto, isso não acontece; muitos laboratórios que utilizam métodos não-rastreáveis sonegam ao paciente e ao médico essa informação. Para as técnicas não-rastreáveis ao DCCT, a meta recomendada de hemoglobina glicada < 7% não se aplica, devendo ser substituída pela recomendação de um limite máximo de 1% acima do valor máximo normal para cada método. O National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) mantém uma relação permanentemente atualizada das técnicas laboratoriais consideradas com rastreamento de desempenho analítico ao método utilizado no DCCT. Para consultar se o método utilizado pelo laboratório é ou não certificado pelo NGSP como rastreável

ao DCCT, o interessado pode consultar, pela internet, o *site* dessa instituição (<http://www.missouri.edu/~diabetes/ngsp.html>).

8. RESTRIÇÕES DO MÉTODO E INTERFERÊNCIAS ANALÍTICAS

Como a hemoglobina glicada reflete a média de glicemias num determinado período de tempo, podem ocorrer situações em que o paciente apresente, sistematicamente, períodos contínuos e alternantes de hiperglicemia

e hipoglicemia significativas, de tal forma que a glicemia média de um determinado período acabe ficando dentro dos parâmetros normais, ou seja, apesar da predominância de períodos de hiper ou hipoglicemia, o nível de hemoglobina glicada acaba se mantendo dentro de limites aceitáveis. Por isso é importante a avaliação sistemática da glicemia em vários períodos do dia para se comprovar a validade da correlação entre o nível de hemoglobina glicada e a real situação clínica do paciente. A **Tabela 3** mostra a relação de interferentes analíticos que podem impactar a validade dos resultados dos níveis de hemoglobina glicada.

Tabela 3 – Interferentes analíticos que podem alterar os resultados reais do teste de hemoglobina glicada

Situação clínica interferente	Impacto sobre o nível de hemoglobina glicada
Anemia hemolítica ou estados hemorrágicos	↓
Anemia por carência de ferro, vitamina B ₁₂ ou ácido fólico	↑
Presença de grandes quantidades de vitaminas C e E no sangue	↓
Aumento de triglicérides, bilirrubinas e uréia	↑
Presença de hemoglobinas anormais ou variantes (hemoglobina S, C, etc.)	↑ ou ↓

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada; Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD); Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM); Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML); Associação Latino-Americana de Diabetes (ALAD); Federação Nacional das Associações e Entidades de Diabetes (FENAD). A importância da hemoglobina glicada para a avaliação do controle glicêmico em pacientes com diabetes *mellitus*: aspectos clínicos e laboratoriais. Posicionamento Oficial 2004.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Position Statement. Diabetes Care. 2005; 28(suppl. 1): S4-S36.
- Camargo JL, Gross JL. Conditions associated with very low values of glycohemoglobin measured byanHPLCmethod.JClinPathol.2004;57:346-9.

Análise dos marcadores de resistência à insulina na CLÍNICA DIÁRIA

1. INTRODUÇÃO

A resistência à insulina, definida como uma resposta biológica subnormal a uma determinada concentração desse hormônio, é uma condição fisiopatológica de grande repercussão clínica. Estudos epidemiológicos demonstram que indivíduos que apresentam resistência à insulina têm chance maior de desenvolver diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2); alguns tipos de dislipidemia; hipertensão arterial; esteatohepatite não-alcoólica; doenças neurodegenerativas; algumas neoplasias, como de mama, pâncreas e cólon; e um risco cardiovascular aumentado em duas a quatro vezes. Assim, tornou-se importante na prática clínica estabelecer se um paciente tem ou não resistência à insulina.

Os bons métodos utilizados para avaliar a resistência à insulina são:

- teste de infusão quádrupla;
- teste de tolerância endovenosa à glicose (modelo mínimo de Bergman);
- teste de tolerância oral à glicose (TOTG);
- teste de tolerância à insulina (KITT);
- *clamp* de glicose (*clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico)

Há métodos mais simples, que só usam a dosagem basal de insulina e/ou glicose. Desse, o mais amplamente utilizado é o índice *homeostasis model assessment – insulin resistance* (HOMA-IR). É calculado através da fórmula glicemia de jejum (mmol/l = mg/dl ÷ 18) × insulinemia de jejum (μU/ml)/22,5.

2. CRITÉRIOS PARA DEFINIÇÃO DE RESISTÊNCIA À INSULINA

Estudo recente realizado por Stern *et al.*⁽¹⁾ utilizou a maior coleção de resultados de *clamp* euglicêmico associando dados de diferentes populações. Permitiu o desenvolvimento de critérios clinicamente viáveis e rotineiros, tendo como base a definição de resistência à insulina no método padrão-ouro (*clamp* euglicêmico). Foram avaliados 2.321 resultados de *clamp*, sendo 2.138 em indivíduos não-diabéticos. Os resultados práticos resumidos desse estudo definem resistência à insulina na prática clínica através de três modelos:

Modelo 1 – utiliza índice de massa corporal (IMC) e/ou HOMA-IR

- a) IMC > 28,9kg/m² ou
- b) HOMA-IR > 4,65 ou
- c) IMC > 27,5kg/m² e HOMA-IR > 3,6.

Esses critérios do modelo 1 têm sensibilidade de 84,9% e especificidade de 78,7%.

Modelo 2 – utiliza só critérios clínicos

- a) IMC > 28,7kg/m² ou
- b) IMC > 27kg/m² e história familiar de DM.

Os critérios do modelo 2 têm sensibilidade de 78,7% e especificidade de 79,6%.

Modelo 3 – utiliza variáveis clínicas e determinações de lípidos

- a) IMC > 28,7kg/m² ou
- b) IMC > 27kg/m² e história familiar de DM ou

c) história familiar de DM negativa, mas triglicérides (TG) > 2,44mmol/l.

Os critérios do modelo 3 têm sensibilidade de 81,3% e especificidade de 76,3%.

Esse estudo certamente será um marco na transição da pesquisa de resistência à insulina para a prática clínica por ter avaliado diferentes populações, pelo grande número de indivíduos analisados e principalmente por usar como parâmetro de definição, para efeitos de comparação, o *clamp* euglicêmico. Os três modelos derivados desse estudo devem ser difundidos como critérios para se definir resistência à insulina em estudos clínicos ou na prática médica (B, 1), mas o modelo 1 apresenta melhor sensibilidade e deve, sempre que possível, ser utilizado.

3. RESISTÊNCIA À INSULINA E RISCO CARDIOVASCULAR

Nos últimos anos, diversos estudos epidemiológicos e fisiopatológicos demonstraram que indivíduos com resistência à insulina apresentam valores elevados de marcadores inflamatórios, destacando-se a proteína C-reativa (PCR) como o mais usado. Ainda não há consenso quanto ao uso desse marcador como medida adicional para o diagnóstico de resistência à insulina, e a maioria dos estudos aponta vantagens, ainda que reduzidas, de se associar essa determinação a outros critérios. Para a prática clínica, a utilização de PCR deve seguir as recomendações do Seminário de Marcadores Inflamatórios dos Centros de Prevenção e Controle de Doenças, da American Heart Association (AHA)⁽²⁾, as quais, entretanto, não são específicas para situações de resistência à insulina. São as seguintes as recomendações para a prática clínica:

1. a PCR de alta sensibilidade (PCR-as) é um marcador independente de risco, que pode ser usado na avaliação de pacientes em risco intermediário (10%-20% de risco de doença

coronariana em dez anos) para doença cardiovascular (DCV). PCR-as pode auxiliar a avaliação seqüencial e o tratamento na prevenção primária de DCV. Os benefícios da terapia baseada nessa estratégia permanecem incertos (B, 2);

2. PCR-as é um marcador independente de risco e pode ser usado como parte de avaliação do risco coronariano global em adultos sem DCV. Os benefícios dessa estratégia permanecem incertos (C, 2);

3. PCR-as pode ser usada para motivar os pacientes a melhorar o comportamento e o estilo de vida. Os benefícios dessa estratégia permanecem incertos (C, 2);

4. em pacientes com níveis de PCR-as persistentemente muito elevados (> 10mg/l) após testes repetidos é necessária a avaliação de causas não-cardiovasculares (B, 2);

5. outros marcadores inflamatórios que não a PCR-as (citocinas, outros marcadores de fase aguda) não devem ser usados na determinação do risco coronariano (C, 3).

Finalmente, merece destaque a síndrome metabólica (SM), que tem como base fisiopatológica a resistência à insulina, mas que não é obrigatoriamente sinônimo dessa resistência hormonal. A presença de SM consegue prever o desenvolvimento futuro de DM2 e de doença coronariana. Há três definições de SM, mas duas são mais utilizadas em estudos clínicos: a do National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) e a da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Com base nos critérios do NCEP-ATP III, tem SM quem apresenta três dos cinco fatores de risco:

a) circunferência abdominal > 102cm em homens e > 88cm em mulheres;

b) hipertrigliceridemia \geq 150mg/dl;

c) lipoproteína de alta densidade (HDL) < 40mg/dl para homens e < 50mg/dl para mulheres;

d) pressão arterial (PA) > 130/85mmHg ou uso de medicação anti-hipertensiva;

e) glicose plasmática de jejum > 110mg/dl.

Estudos recentes sugerem que é vantajoso utilizar marcadores de resistência à insulina (HOMA-IR) adicionalmente aos critérios de SM do NCEP para avaliar risco de DCV. Entretanto esses resultados precisam ser confirmados em múltiplos estudos envolvendo grande número de indivíduos.

O diagnóstico de SM com base nos critérios da OMS inclui:

1. em indivíduos com intolerância à glicose (TOTG ou de jejum), presença de dois ou mais dos seguintes fatores de risco:

a) hipertrigliceridemia \geq 150mg/dl;

b) HDL < 35mg/dl para homens e < 39mg/dl para mulheres;

c) PA > 140/90mmHg ou uso de medicação anti-hipertensiva;

d) relação cintura/quadril (RCR) > 0,9 (homens) ou > 0,85 (mulheres) ou IMC > 30kg/m²;

e) microalbuminúria \geq 20 μ g/min ou relação albumina/creatinina > 30mg/g;

2. em indivíduos sem intolerância à glicose, presença de dois dos critérios acima, associados a resistência à insulina (determinada pela insulina de jejum ou HOMA-IR).

Como o critério da OMS utiliza intolerância à glicose e/ou resistência à insulina, em alguns estudos populacionais ele parece prever melhor o desenvolvimento de DM2 ou de doença coronariana que o do NCEP.

4. CONCLUSÃO

Em resumo, podemos definir que um paciente tem resistência à insulina, na prática clínica, quando ele se enquadra nos critérios dos modelos 1, 2 ou 3 propostos por Stern *et al.*⁽¹⁾.

A SM, pelos critérios da OMS ou do NCEP, possibilita prever o aparecimento de DM2 e doença coronariana.

A SM, definida pelos critérios do NCEP, prediz melhor o aparecimento de DCV quando associada a determinações de resistência à insulina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes*. 2005; 54: 333-9.
2. Smith SC, Anderson JL, Cannon RO, Fadi YY, Koenig W, Libby P, et al. CDC/AHA Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease. *Circulation*. 2004; 110: e550-e3.

Princípios para orientação nutricional no DIABETES MELLITUS

1. INTRODUÇÃO

A orientação nutricional e o estabelecimento de dieta para controle de pacientes com diabetes *mellitus* (DM) associados a mudanças no estilo de vida, incluindo a atividade física, são considerados terapias de primeira escolha (A, 1)^(1, 3, 8, 16).

Está comprovado que essa associação provoca uma melhora na sensibilidade à insulina, diminui os níveis plasmáticos de glicose, reduz de forma expressiva a circunferência abdominal e a gordura visceral, melhorando o perfil metabólico com redução nos níveis de LDL-C e triglicerídeos e aumento do HDL-C^(8, 12).

Diversos estudos em pacientes com DM fundamentam as condutas referentes à terapia nutricional e ao exercício físico como tratamento, que serão apresentadas a seguir.

2. TERAPIA NUTRICIONAL

A adoção de um plano alimentar saudável é fundamental no tratamento do DM^(1, 16). Para estabelecer as necessidades nutricionais do indivíduo, o primeiro passo é realizar uma avaliação nutricional detalhada, incluindo a determinação de índice de massa corporal, circunferência abdominal. Além disso, a determinação do perfil metabólico é muito importante para o estabelecimento da terapia nutricional do DM.

O plano alimentar deve ser individualizado e fornecer um valor calórico total (VCT) compatível com a obtenção e/ou a manutenção de peso corporal desejável. Para obesos

diabéticos, a dieta deve ser hipocalórica, com uma redução de 500kcal a 1.000kcal do gasto energético total (GET) diário previsto ou da anamnese alimentar, com o objetivo de promover perdas ponderais de 0,5kg a 1kg/semana. Um método prático para o cálculo do GET é utilizar 20kcal a 25kcal/kg peso atual/dia (A, 1). Não utilizar dietas inferiores a 800kcal, pois não são efetivas para a redução de peso (C, 4)^(1, 3, 16).

Em indivíduos resistentes à insulina, uma redução na ingestão energética e perda moderada de peso melhoram resistência à insulina e glicemia em curto prazo (A, 1)^(1, 5, 7, 8, 16).

Programas estruturados que enfatizam mudanças no estilo de vida, incluindo educação nutricional, redução de gorduras (menos de 30% da ingestão energética) e ingestão energética, atividade física regular e contato regular com profissionais, pode produzir perda de peso em longo prazo em torno de 5%-7% do peso corporal (A, 1)^(1, 8, 12, 16). Dessa forma, exercícios e modificação comportamental são muito úteis como adjuntos a outras estratégias para perda e manutenção de peso (A, 1)^(1, 3, 16).

Dieta-padrão para redução de peso, quando feita de maneira isolada, é insuficiente para produzir perda de peso em longo prazo (A, 1)^(1, 8, 16). As recomendações de ingestão de calorias e macronutrientes estão sumariadas na **Tabela**.

2.1. Carboidratos

A adoção do modelo dietético Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) associado a uma intervenção no estilo de

vida pode aumentar a sensibilidade à insulina. Para os carboidratos, é recomendado o uso de hortaliças, leguminosas, grãos integrais e frutas, que devem ser consumidos dentro do contexto de uma dieta saudável (A, 1). O açúcar de mesa ou produtos contendo açúcar (fonte de frutose) podem eventualmente ser ingeridos no contexto de um plano alimentar saudável (A, 4). Como a sacarose não aumenta a glicemia mais que quantidades isocalóricas de amido, sacarose e alimentos contendo sacarose não necessitam ser restringidos por pessoas com DM; entretanto, deve ser substituída por outra fonte de carboidrato ou, se adicionada, deve ser compensada com doses adicionais de insulina ou outro medicamento hipoglicemiante (A, 1). Adoçantes não-nutritivos são seguros quando consumidos até o nível diário aceitável de ingestão, estabelecido pela Food and Drug Administration (FDA) (A, 1)^(1, 3, 5, 6, 16).

Em relação ao efeito do índice glicêmico dos carboidratos, podemos afirmar que a quantidade do carboidrato na refeição ou lanche é mais importante que a fonte ou tipo de carboidrato (A, 1)⁽¹³⁾. Embora dietas com baixo índice glicêmico possam reduzir a glicemia pós-prandial e o perfil lipídico, a capacidade dos indivíduos para manter essas dietas em longo prazo não está bem estabelecida. Não são encontradas evidências suficientes para recomendar o uso de alimentos de baixo índice glicêmico como estratégia primária no plano alimentar (B, 2)^(1, 3, 6, 16).

Carboidrato e gordura monoinsaturada juntos devem perfazer 60%-70% da ingestão energética⁽⁶⁾. Entretanto o perfil metabólico e a necessidade de perda de peso devem ser considerados quando se determina a quantidade de gordura monoinsaturada da dieta (B, 4)^(1, 3, 4, 7, 11, 16).

2.2. Fibras

É recomendado o consumo de fibras de no mínimo 20 gramas ao dia sob a forma de hortaliças, leguminosas, grãos integrais e frutas, que fornecem minerais, vitaminas e outros nutrientes essenciais para uma dieta saudável. Embora altas quantidades de fibras (50g/dia) mostrem efeitos benéficos sobre o controle glicêmico e lipídico,

TABELA – Composição do plano alimentar recomendado para indivíduos com diabetes mellitus

Macronutrientes	Ingestão recomendada
Valor calórico total (VCT)	De acordo com as necessidades do indivíduo
Carboidratos (CHO) ¹	60% a 70% CHO + ácidos graxos monoinsaturados (AGMI)
Sacarose	Sem restrição
Frutose	Não se recomenda adição nos alimentos
Fibra alimentar ²	Mínimo de 20g/dia
Gordura total (GT) ³	~ 30% do VCT ou 80% a 85% CHO + GT
Ácidos graxos saturados ⁴ (AGS)	< 10% das calorias totais
Ácidos graxos poliinsaturados ⁵ (AGPI)	Até 10% das calorias totais
AGMI ⁶	60% a 70% CHO + AGMI
Colesterol ⁷	< 300mg/dia
Proteína ⁸	15% a 20%

¹O total de porções diárias desse grupo de alimentos varia de acordo com o VCT do plano alimentar prescrito. Considerando que uma porção de carboidratos corresponde a uma fatia de pão de forma, ou meio pão francês, ou uma escumadeira rasa de arroz ou de macarrão, ou uma batata média, ou meia concha de feijão, por exemplo, mulheres com IMC > 27kg/m² e sedentárias poderão receber apenas seis porções/dia, enquanto homens ativos com peso normal poderão ingerir até 11 porções/dia; ²selecionar alimentos integrais ou minimamente processados com baixo índice glicêmico; ³devem ser evitados alimentos gordurosos em geral, como carnes gordas, embutidos, laticínios integrais, frituras, gordura de coco, molhos, cremes e doces ricos em gordura e alimentos refogados e temperados com excesso de óleo ou gordura; ⁴incluem os ácidos graxos saturados (C8-C16) e os ácidos graxos trans. Recomendar até 7% se LDL-C for > 100mg/dl; ⁵incluem os ácidos graxos ômega-3, que são encontrados em peixes como salmão, sardinha, cavala e arenque; ⁶o azeite de oliva possui 77% de AGMI e seu consumo é predominante na dieta mediterrânea; ⁷alguns indivíduos com LDL-C > 100mg/dl podem se beneficiar com uma ingestão diária de colesterol inferior a 200mg/dia; ⁸corresponde a duas porções pequenas de carne magra/dia, que podem ser substituídas pelas leguminosas (soja, grão de bico, feijões, lentilha, etc.) e duas a três porções diárias de leite desnatado ou queijo magro. O consumo de peixes deve ser incentivado por sua riqueza em ácidos graxos ômega-3. Os ovos também podem ser utilizados como substitutos da carne, respeitando-se o limite de duas gemas/semana, em função do teor de colesterol. Excessos protéicos devem ser evitados.

não é conhecido se a palatabilidade e os efeitos gastrintestinais colaterais dessa quantidade de fibras seriam aceitáveis pela população (A, 1). Assim, como para o público em geral, o consumo de fibra da dieta deve ser encorajado, entretanto não existe razão para recomendar que pessoas com DM consumam uma maior quantidade de fibra que outros indivíduos (A, 2)^(1, 3, 16).

2.3. Gorduras

A ingestão de gordura é inversamente associada a grande sensibilidade insulínica, não somente pela relação positiva com o peso corporal mas também pela qualidade da oferta de ácidos graxos (A, 1). Menos de 10% da ingestão energética diária deve ser derivada de gorduras saturadas^(1, 12, 14, 16). Algumas pessoas (indivíduos com LDL-C maior ou igual a 100mg/dl) podem se beneficiar reduzindo a ingestão de gordura

saturada para menos de 7% da ingestão energética diária (A, 1). Para reduzir o LDL-C, a ingestão energética derivada de gorduras saturadas pode ser reduzida, quando a perda de peso é desejável, ou substituída por carboidrato ou gordura monoinsaturada, quando perda de peso não é uma meta (B, 2)^(1, 3, 4, 11, 14, 16).

A ingestão de colesterol deve ser menor que 300mg/dia. Algumas pessoas (indivíduos com LDL-C maior ou igual a 100mg/dl) podem se beneficiar reduzindo o colesterol da dieta para menos de 200mg/dia (A, 1)^(1, 3, 14, 16).

A ingestão de gordura poliinsaturada deve perfazer aproximadamente 10% da ingestão energética diária (B, 3). Os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 podem ser benéficos em especial no tratamento da hipertrigliceridemia grave em pessoas com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (A, 2). Duas ou três porções de peixe/semana devem ser recomendadas (B, 2)^(1, 3, 16).

Em algumas situações, como na hipertrigliceridemia ou quando o HDL-C for inferior ao desejável, pode ser aconselhável aumentar a quantidade de gordura monoinsaturada, reduzindo, nesse caso, a oferta de carboidratos^(4,11). Essa substituição deve acontecer, mas deve-se atentar para a incorporação dos ácidos graxos monoinsaturados de forma aditiva ao plano alimentar, pois pode promover o aumento de peso. O uso de gordura em cotas inferiores a 15% do VCT pode diminuir o HDL-C e aumentar os níveis plasmáticos de glicose, insulina e triglicerídeos (B, 2)^(1,3,5,16).

Os ácidos graxos *trans* aumentam o LDL-C e os triglicerídeos e reduzem a fração do HDL-C. A maior contribuição desses ácidos graxos na dieta origina-se do consumo de óleos e gorduras hidrogenadas, margarinas duras e *shortenings* (gorduras industriais presentes em sorvetes, chocolates, produtos de padaria, salgadinhos do tipo *chips*, molhos para saladas, maionese, cremes para sobremesas e óleos para fritura industrial) e, em menor quantidade, de produtos lácteos e carnes bovinas e caprinas. Seu consumo deve ser reduzido (A, 2)^(1,3,16).

Dietas com quantidades reduzidas de lipídios, quando mantidas por longo tempo, contribuem com modesta perda de peso e melhora do perfil lipídico (A, 2)^(1,12,16).

2.4. Proteína

Recomenda-se uma ingestão diária de proteínas de 15%-20% do VCT. Em indivíduos com DM2 controlado, a ingestão protéica não aumenta a concentração de glicose plasmática, embora a proteína seja um potente estimulador da secreção de insulina tanto quanto o carboidrato (A, 2). Para pessoas com DM, especialmente aquelas que não têm um controle ótimo da glicose, a necessidade protéica pode ser maior que as preconizadas pela Recommended Dietary Allowance (RDA), mas nunca maior que a ingestão usual (B, 2)^(1,3,5,16).

Para pessoas com DM, não existem evidências que sugiram que a ingestão habitual protéica (15% a 20% das necessidades diárias de energia) deva ser modificada caso a função renal esteja normal (A, 4)^(1,3,16).

Os efeitos a longo prazo de dietas com conteúdo protéico elevado e baixo em carboidrato são desconhecidos. Embora tais dietas possam promover perda de peso a curto prazo e melhora no perfil glicêmico, ainda não foi estabeleci-

do se essa perda de peso será mantida por um período mais prolongado de tempo. O efeito de tais dietas no perfil de LDL-C plasmático é também um ponto de interesse (B, 4)^(1,3,16).

2.5. Vitaminas e minerais

O plano alimentar deve prover a recomendação para o consumo diário de duas a quatro porções de frutas, sendo pelo menos uma rica em vitamina C (frutas cítricas) e de três a cinco porções de hortaliças cruas e cozidas. Recomenda-se, sempre que possível, dar preferência aos alimentos integrais. Não há evidência clara do benefício do uso de suplementação de minerais e vitaminas em pessoas com DM que não apresentem deficiências. Exceções são feitas ao folato, para prevenção de defeitos do nascimento, e ao cálcio, para prevenir doença óssea (C, 2). Suplementação de rotina na dieta com antioxidantes não é aconselhada por causa das incertezas relacionadas a eficácia e segurança a longo prazo (C, 2)^(1,3,16).

2.6. Sal de cozinha

Deve ser limitado a 6g/dia. Devem ser evitados os alimentos processados, como embutidos, conservas, enlatados, defumados e salgadinhos de pacotes do tipo *snacks*. Ao contrário, temperos naturais como salsa, cebolinha e ervas aromáticas são recomendados em vez de condimentos industrializados (A, 1)^(1,3,16).

2.7. Álcool

Se o indivíduo opta por ingerir bebidas alcoólicas, deve fazê-lo no limite de uma dose para mulheres e duas para homens. Uma dose é definida como 360ml de cerveja, 150ml de vinho ou 45ml de bebida destilada (C, 2). Para reduzir o risco de hipoglicemia, bebidas alcoólicas devem ser consumidas com alimentos (C, 2)^(1,3,9,16).

2.8. Recomendações alimentares complementares

Recomenda-se que o plano alimentar seja fracionado em seis refeições, sendo três principais e três lanches. Quanto à forma de

preparo dos alimentos, preferir os grelhados, assados, cozidos no vapor ou até mesmo crus. Os alimentos *diet* e *light* podem ser indicados no contexto do plano alimentar, e não utilizados de forma exclusiva. Devem-se respeitar as preferências individuais e o poder aquisitivo do paciente e da família (C, 4)^(1,16).

3. SITUAÇÕES ESPECIAIS

3.1. Crianças e adolescentes

Planos alimentares individualizados e regimes intensivos de insulina podem fornecer flexibilidade para crianças e adolescentes com DM para acomodar o tempo e os horários de refeições irregulares, em situações de variação de apetite e níveis de atividade física (A, 4). As necessidades de nutrientes para crianças e adolescentes com DM tipos 1 e 2 parecem ser similares às de outros indivíduos de mesma idade (B, 4)^(1,3,16).

3.2. Gestação e lactação

As necessidades nutricionais durante a gestação e a lactação são similares para mulheres com ou sem DM (A, 4). Assim, a terapia nutricional para DM gestacional e para o paciente diabético grave foca-se em escolhas alimentares que garantam um apropriado ganho de peso, normoglicemia e ausência de corpos cetônicos (A, 4). Para algumas mulheres com DM gestacional, uma modesta restrição energética e de carboidratos pode ser benéfica (B, 4)^(1,10,16).

3.3. Pessoas idosas

As necessidades energéticas para pessoas idosas são menores do que para adultos jovens (B, 1). A atividade física deve ser encorajada (A, 1). Na idade avançada, a desnutrição é mais comum que o excesso de peso, portanto atenção deve ser dada quando forem prescritas dietas para perda de peso (B, 4)^(1,3,16).

3.4. Hipertensão

Uma modesta perda de peso afeta de forma benéfica a pressão sanguínea (A, 1). A

meta deve ser uma redução na ingestão de sódio para 2.400mg ou de cloreto de sódio para 6.000mg por dia (B, 4)^(1, 3, 5, 16).

3.5. Dislipidemias

Para indivíduos com níveis plasmáticos de LDL-C elevados, os ácidos graxos saturados e ácidos graxos saturados *trans* da dieta devem ser limitados para menos de 10% e, talvez, para menos de 7% da ingestão energética (B, 2). Para indivíduos com triglicerídeos plasmáticos elevados e reduzidos HDL-C e LDL-C

de partículas pequenas e densas (síndrome metabólica), melhora no controle glicêmico, perda de peso modesta, aumento de atividade física, restrição de gorduras saturadas e incorporação de gorduras monoinsaturadas na dieta podem ser benéficas (B, 2)^(1, 3, 5, 14, 16).

3.6. Nefropatias

Em indivíduos com microalbuminúria e nos nefropatas, uma redução de proteínas da dieta de 0,8 a 1g/kg de peso corporal atual ao dia e uma diminuição para 0,8g/kg de peso

atual ao dia, respectivamente, podem reduzir a taxa de progressão da doença (B, 3)^(1, 3, 15, 16).

3.7. Doenças catabólicas

A energia necessária para a maioria dos pacientes hospitalizados pode ser encontrada quando fornecidas 25 a 30 calorias por quilo de peso atual ao dia (A, 4). A necessidade protéica encontra-se entre 1 e 1,5 grama por quilo de peso corporal atual ao dia, sendo esse o limite superior fornecido para os pacientes em estado de maior estresse metabólico (A, 4)^(1-3, 16).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association (ADA). Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27 Suppl 1: S36-S46.
2. Clement S, Bralhwatte SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004; 27: 553-91.
3. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson J, Garg A, et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*. 2002; 25: 148-98.
4. Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1998; 67: 577S-82S.
5. Grundy SM, Hansen B, Smith Jr. SC, Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. *Circulation*. 2004; 109: 551-6.
6. Kelley DE. Sugars and starch in the nutritional management of diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2003; 78: 858S-64S.
7. Kelley DE, Kuller LH, Mckolanis TM, Harper P, Mancino J, Kalhan, S. Effects of moderate weight loss and orlistat on insulin resistance, regional adiposity and fatty acids in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 33-40.
8. Klein S, Sheard F, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care*. 2004; 27(8): 2067-73.
9. Luz PL, Coimbra SR. Wine, alcohol and atherosclerosis: clinical evidences and mechanisms. *Braz J Med Biol Res*. 2004; 37: 1275-95.
10. Reichelt AJ, Oppermann MLR, Schimidt MI. Recomendações da segunda Reunião do Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2002; 46: 574-81.
11. Ros E. Dietary *cis*-monounsaturated fatty acids and metabolic control in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2003; 78: 617S-25S.
12. Sartorelli DS, Sciarra EC, Franco LJ, Cardoso MA. Primary prevention of type 2 diabetes through nutritional counseling. *Diabetes Care*. 2004; 27: 3019.
13. Schulze MB, Hu FB. Dietary approaches to prevent the metabolic syndrome: quality versus quantity of carbohydrates. *Diabetes Care*. 2004; 27: 613-4.
14. Tanasescu M, Cho E, Manson JE, Hu FB. Dietary fat and cholesterol and the risk of cardiovascular disease among women with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79: 999-1005.
15. Ueda H, Ishimura E, Shoji T, Emoto M, Morioka T, Matsumoto N, et al. Factors affecting progression of renal failure in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1550-34.
16. World Health Organization (WHO). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a joint FAO/WHO Expert Consultation. Geneva: Technical Report Series 916, 2003.

Como prescrever o exercício no tratamento do DIABETES *MELLITUS*

1. RECOMENDAÇÕES DE EXERCÍCIO FÍSICO EM DIABETES *MELLITUS* TIPO 2

Existem evidências consistentes dos efeitos benéficos do exercício no diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2):

1. melhora o controle glicêmico, reduzindo a hemoglobina glicada, independente da redução do peso corporal;
2. reduz o risco cardiovascular;
3. contribui para o programa de redução de peso;
4. melhora a auto-estima.

Além disso, o exercício regular pode prevenir o aparecimento de DM2 em indivíduos de risco elevado (A, 1) (**Tabela 1**).

2. DEFINIÇÕES USADAS NESTE DOCUMENTO

Os termos exercício e atividade física em geral são usados de forma semelhante, porém têm definições diferentes, embora sejam usados como a mesma situação. Atividade física corresponde ao movimento do corpo em atividades de rotina, enquanto exercício é uma atividade planejada, estruturada, repetida para melhorar ou manter a performance

física, como, por exemplo, caminhar, correr, andar de bicicleta, nadar, entre outros vários esportes. Esses termos serão usados no texto conforme a definição.

Exercício de resistência corresponde a movimentos que usam força muscular para movimentar um peso ou contra uma carga. Exemplos incluem levantamento de pesos e exercícios usando aparelhos com pesos.

3. RECOMENDAÇÃO

Em alguns pacientes com DM é necessária a realização de um teste de esforço antes do início de um programa de exercícios (**Tabela 2**).

3.1. Tipo

Exercício aeróbico, como, por exemplo, caminhada, ciclismo, corrida, natação, dança, entre outros (A, 1). Exercício de resistência é eficaz na melhora do controle glicêmico em DM2 (A, 1).

3.2. Frequência

Três a cinco vezes por semana (A, 1).

TABELA 1 – Intensidade do exercício

	Porcentagem da VO_2 máx	Porcentagem da FCmáx
Moderado	40-60	50-70
Vigoroso	> 60	> 70

VO_2 máx = consumo máximo de O_2 ; FCmáx = frequência cardíaca máxima, medida no teste ergométrico ou calculada por $220 - idade$.

3.3. Duração

Por dia, 30 a 60min ou 150min/semana contínuos (A, 1).

3.4. Intensidade

Moderada (Tabela 1) (A, 1). O exercício com VO_2 máx de 50% a > 70% tem um efeito mais significativo na hemoglobina glicada (A, 1), porém difícil e muitas vezes pouco seguro de ser alcançado em DM2. Assim, recomenda-se atividade moderada e considera-se a possibilidade de aumento da intensidade para benefício adicional no controle glicêmico.

3.5. Prescrição de exercício de resistência

Três vezes por semana, incluindo os grandes grupos musculares, progredindo para três séries de oito a dez repetições com peso que não suporte mais do que tais repetições. Intensidades mais leves dos exercícios são úteis, mas com menores efeitos metabólicos (Dunstan DW *et al.*; Castaneda C *et al.*) (A, 1).

3.6. Exercício na prevenção de DM2

Incremento da atividade física e discreta perda de peso reduzem a incidência de DM2 em indivíduos com tolerância reduzida à glicose. Estão indicados pelo menos 150 minutos por semana de exercício comedido associado com dieta moderada em restrição energética para a prevenção do DM em indivíduos de risco (A, 1).

4. RECOMENDAÇÕES DE EXERCÍCIO FÍSICO EM DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM1)

O efeito do exercício na melhora da hemoglobina glicada em DM1 ainda é controverso, porém ele deve ser indicado, pois reduz a mortalidade cardiovascular e melhora a auto-estima (A, 1). É impossível estabelecer protocolos precisos de condutas para todos os pacientes com DM1 que iniciam um programa de exercícios, pois a resposta metabóli-

TABELA 2 – Avaliação do paciente com DM antes do início do programa de exercício

Recomendações para teste de esforço em DM
Sedentarismo com um dos seguintes fatores de risco:
Idade > 35 anos com ou sem outros fatores de risco cardiovascular, além de DM
Idade > 25 anos e > 15 anos de DM1 ou > 10 anos de DM2
Hipertensão arterial
Dislipidemia
Tabagismo
Nefropatia, incluindo microalbuminúria ou insuficiência renal
Retinopatia proliferativa e pré-proliferativa
Neuropatia autonômica
Na ausência de contra-indicação, em todos os indivíduos com DM, para obtenção da FCmáx, determinar os objetivos de intensidade e a capacidade funcional (Sigal <i>et al.</i>) (grau B2, nível 4).

TABELA 3 – Fatores que influenciam a resposta ao exercício

Exercício: intensidade, duração e tipo
Nível de <i>performance</i>
Horário e conteúdo da última refeição
Fatores específicos do indivíduo:
Horário da última dose de insulina
Tipo de insulina
Controle metabólico
Presença de complicações
Fase do ciclo menstrual nas mulheres

ca ao exercício dependerá de diversos fatores (**Tabela 3**).

O maior risco na prática de exercício em DM1 é a hipoglicemia que pode ocorrer durante, logo depois ou horas após o final do exercício. A insulinização intensiva permite ajustes adequados do tratamento, viabilizando diversos níveis de exercício, inclusive o competitivo. A monitorização glicêmica é a base para a adaptação do tratamento ao exercício, e deve ser conduzida antes, durante (quando duração > 45 minutos) e após o exercício. Através da monitorização da glicemia capilar algumas regras gerais podem auxiliar na adaptação do tratamento.

5. ADAPTAÇÃO DO TRATAMENTO

5.1. Insulina

O percentual preciso de redução da dose de insulina varia de uma pessoa para outra. Como regra geral:

- 1) reduzir a dose de insulina ultra-rápida (lispro ou aspart) ou rápida (regular) da refeição anterior ao exercício (**Tabela 4**);
- 2) reduzir a dose da insulina de ação intermediária ou prolongada (NPH, glargina ou detemir), ou a basal da bomba posterior ao exercício quando este tiver duração maior que o habitual;
- 3) usar insulinas ultra-rápidas para os bolos⁽⁷⁾ (B, 3).

5.2. Carboidrato

O tipo de carboidrato (CHO) indicado depende de fatores como duração e intensidade do exercício e nível glicêmico antes e durante o exercício. CHO simples (balas, sucos, refrigerantes, soluções isotônicas) devem ser usados diante de uma excursão glicêmica baixa e/ou hipoglicemia durante o exercício. Se o paciente não apresenta nem hipoglicemia, nem uma tendência à excursão glicêmica baixa, o CHO complexo, rico em fibra, pode ser usado, como barras

TABELA 4 – Sugestão para redução da dose de insulina ultra-rápida da refeição pré-exercício em relação a duração e intensidade do exercício

Intensidade do exercício (% VO ₂ máx)	Porcentagem de redução da dose de insulina	
	30min de exercício	60min de exercício
25	25	50
50	50	75
75	75	–

Fonte: Rabase Lhoret *et al.* (3).

energéticas de cereais. Antes de eventos de longa duração o atleta deve usar CHO para evitar hipoglicemia e restaurar o glicogênio hepático e muscular (B, 4).

6. RECOMENDAÇÕES GERAIS PARA DM1 E DM2

6.1. Exercício e hiperglicemia

Na ausência de insulopenia, o exercício leve a moderado pode reduzir a glicemia. Assim, se o paciente sente-se bem e a cetonúria é negativa, não é necessário retardar o exercício pela hiperglicemia, mesmo se > 300mg/dl. Se a glicemia for > 250mg/dl com cetose, o exercício deve ser evitado (B, 4).

6.2. Exercício e hipoglicemia

Se o paciente usa insulina ou secretagogo, deve repor carboidrato se a glicemia < 100mg/dl. Porém, se ele é tratado com dieta, metformina, inibidores da alfa-glicosidase ou tiazolidinediona sem insulina ou secretagogo, não é necessário suplementação de CHO (B, 4).

6.3. Retinopatia

Está contra-indicado o exercício aeróbico ou de resistência de alta intensidade na presença de retinopatia proliferativa pelo risco de hemorragia vítrea ou descolamento de retina. Após fotocoagulação recomenda-se início ou reinício do exercício após três a seis meses⁽¹⁾ (B, 4).

6.4. Neuropatia periférica

Na presença de neuropatia com redução da sensibilidade em membros inferiores, devem-se estimular atividades sem efeito da gravidade, como nadar, andar de bicicleta ou exercícios de membros superiores (B, 4)⁽¹³⁾.

6.5. Neuropatia autonômica

Pacientes com neuropatia autonômica podem apresentar resposta cardíaca menor ao exercício, alteração da termorregulação, comprometimento da sede e gastroparesia com retardo na absorção de nutrientes. Esses pacientes devem ser submetidos a avaliação cardíaca mais intensa com cintilografia miocárdica (B, 4)⁽¹²⁾.

6.6. Microalbuminúria e nefropatia

Não existe restrição de exercícios específicos para pacientes com alteração renal, podendo inclusive ser prescrito exercício de resistência. Porém, como microalbuminúria e proteinúria estão associadas a doença cardiovascular, é importante a realização de teste de esforço antes do início de exercício mais intenso que o habitual (B, 4).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aiello LP, Wong J, Cavallerano JD, Bursell S-E, Aiello LM. Retinopathy. In: Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A, editors. Handbook of exercise in diabetes. 2 ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2002. p. 401-13
- Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25: 2335-41.
- Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, de Courten M, Shaw J, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1729-36.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346: 393-403.
- Levin ME. The diabetic foot. In: Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A, editors. Handbook of exercise in diabetes. 2 ed. Alexandria: American Diabetes Association; 2002. p. 385-99.
- Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997; 20: 537-44.
- Rabase-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chasson JL. Guidelines for pre meal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with basal-bolus insulin regimen (ultralent-lispro). *Diabetes Care*. 2001; 24: 625-30.
- Colberg S. The diabetic athlete prescriptions exercise and sports. 2001. Ed. Human Kinetics.
- Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C. Physical activity/exercise and type

- 2 diabetes (technical review). *Diabetes Care*. 2004; 27: 2518-39.
10. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)*. 2001; 101: 671-9.
 11. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1343-50.
 12. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, Paycha F, Leutenegger M, Attali JR. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care*. 2001; 24: 339-43.
 13. Vinik AI, Erbas T. Neuropathy. In: Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A, editors. *Handbook of Exercise in diabetes*. 2 ed. Alexandria: American Diabetes Association; 2002. p. 463-96.
 14. Zinman B, Ruderman N, Campaigne BN, Devlin JT, Schneider SH. Physical activity/exercise and diabetes mellitus (position statement). *Diabetes Care*. 2003; 26 Suppl. 1: S73-S77.

Medicamentos orais no tratamento do DIABETES MELLITUS: como selecioná-los de acordo com as características clínicas dos pacientes

1. INTRODUÇÃO

Quando o paciente com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) não responde ou deixa de responder adequadamente às medidas não-medicamentosas, devem ser indicados um ou mais agentes antidiabéticos, com o objetivo de controlar a glicemia e promover a queda da hemoglobina glicada (B, 2)⁽¹⁾. Os mecanismos de resistência à insulina (RI), a falência progressiva da célula beta, os múltiplos transtornos metabólicos (disglicemia, dislipidemia e inflamação vascular) e as repercussões micro e macrovasculares que acompanham a história natural do DM2 também devem ser objetivos lembrados.

Estudos epidemiológicos sustentam a hipótese de uma relação direta e independente entre os níveis sanguíneos de glicose e a doença cardiovascular (DCV) (A, 1)⁽¹⁻²³⁾. Nesse sentido, a ausência de um limiar glicêmico em indivíduos diabéticos e a persistência dessa relação em não-diabéticos sugerem que a glicemia é uma variável contínua de risco, da mesma forma que outros fatores de risco cardiovascular (A, 1)^(2-28, 30). Assim sendo, o tratamento tem como meta a normoglicemia, devendo dispor de boas estratégias para a sua manutenção em longo prazo. Em verdade, um dos objetivos essenciais no tratamento do DM2 deve ser a obtenção de níveis glicêmicos tão próximos da normalidade quanto é possível alcançar na prática clínica⁽⁴⁹⁾.

Nesse caminho, os agentes antidiabéticos devem ser indicados quando os valores glicêmicos encontrados em jejum e/ou pós-prandial estiverem acima dos requeridos para o diagnóstico do DM^(1-28, 30).

2. AGENTES ANTIDIABÉTICOS ORAIS

São substâncias que, quando ingeridas, têm finalidade de baixar a glicemia e mantê-la normal (jejum < 100mg/dl e pós-prandial < 140mg/dl)⁽⁴⁾.

Sob esse conceito amplo, de acordo com o mecanismo de ação principal, os antidiabéticos orais podem ser separados em: medicamentos que incrementam a secreção pancreática de insulina (sulfonilurêias e glinidas); reduzem a velocidade de absorção de glicídios (inibidores das alfa-glicosidases); diminuem a produção hepática de glicose (biguanidas); e/ou aumentam a utilização periférica de glicose (glitazonas).

No entanto, com finalidade prática, os antidiabéticos orais podem ser classificados em duas categorias principais: os que aumentam a secreção de insulina (hipoglicemiantes) e os que não aumentam (anti-hiperglicemiantes).

2.1. Agentes que aumentam a secreção de insulina

São os secretagogos de insulina e compreendem as sulfoniluréias, que desenvolvem uma ação hipoglicemiante mais prolongada durante todo o dia (clorpropamida, glibenclâmida, gliclazida, glipizida e glimepirida) e promovem queda de 1,5% a 2% na hemoglobina glicada; e as meglitinidas ou glinidas, com menor tempo de ação, cobrindo principalmente o período pós-prandial, com redução de he-

moglobina glicada de 1% com a nateglinida e de 1,5% a 2% com a repaglinida^(1, 3-5, 36-38).

2.2. Agentes que não aumentam a secreção de insulina

Esses medicamentos, quando usados em monoterapia, em geral estão relacionados a um risco bem reduzido de hipoglicemia. Portanto podem ser utilizados com segurança desde o início da enfermidade. Fazem parte

desse grupo:

- acarbose (inibidor da alfa-glicosidase);
- metformina (biguanida);
- rosiglitazona e pioglitazona (tiazolinedionas ou glitazonas) (**Tabela**).

A acarbose reduz a velocidade de absorção intestinal de glicose; age, portanto, numa fase mais precoce, ainda no tubo digestivo, predominantemente na glicemia pós-prandial (e, posteriormente, também na glicemia de jejum), com redução de 0,7% a 1% na hemoglobina glicada^(1, 3-5, 25-29, 33-35).

Tabela – Tratamento do DM 2 com agentes antidiabéticos^(1, 3-5, 25-29, 31-40, 43)

Medicamentos (posologia em mg)	Mecanismo de ação	Redução da glicemia de jejum (mg/dl)	Redução da HbA1c (%)	Contra-indicação	Efeitos colaterais	Outros efeitos benéficos
Sulfoniluréias						
Clorpropamida 125 a 500 Glibenclâmida 2,5 a 20 Glipizida 2,5 a 20 Gliclazida 40 a 320 Gliclazida MR 30 a 120 Glimepirida 1 a 8 Uma a duas tomadas/dia	Aumento da secreção de insulina	60-70	1,5-2	Gravidez, insuficiência renal ou hepática	Hipoglicemia e ganho ponderal (clorpropamida favorece o aumento da pressão arterial e não protege contra retinopatia)	
Metiglinidas						
Repaglinida 0,5 a 16 Nateglinida 120 a 360 Três tomadas/dia	Aumento da secreção de insulina	20-30	0,7-1	Gravidez	Hipoglicemia e ganho ponderal discreto	Redução do espessamento médio intimal carotídeo (repaglinida)
Biguanidas						
Metformina 1.000 a 2.550 Duas tomadas/dia	Reduz a produção hepática de glicose com menor ação sensibilizadora da ação insulínica	60-70	1,5-2	Gravidez, insuficiências renal, hepática, cardíaca, pulmonar e acidose grave	Desconforto abdominal, diarreia	Diminuição de eventos cardiovasculares Prevenção de DM2 Melhora do perfil lipídico Diminuição do peso
Inibidores da alfa-glicosidase						
Acarbose 50 a 300 Três tomadas/dia	Retardo da absorção de carboidratos	20-30	0,7-1	Gravidez	Meteorismo, flatulência e diarreia	Diminuição de eventos cardiovasculares Prevenção de DM2 Redução do espessamento médio intimal carotídeo Melhora do perfil lipídico
Glitazonas						
Rosiglitazona 4 a 8 Pioglitazona 15 a 45 Uma tomada/dia	Aumento da sensibilidade à insulina em músculo, adipócito e hepatócito (sensibilizadores da insulina)	35-65*	1-2,2*	Insuficiência cardíaca classes III e IV Insuficiência hepática Gravidez	Edema, anemia e ganho ponderal	Prevenção de DM2 Redução do espessamento médio intimal carotídeo Melhora do perfil lipídico Redução da gordura hepática

* Reduções médias da glicemia de jejum e da HbA1c para monoterapia. No caso de terapia combinada, pode ocorrer efeito sinérgico, com potencialização da redução dos níveis glicêmicos.

A metformina tem sua maior ação anti-hiperglicemiante diminuindo a produção hepática de glicose, acompanhada de ação sensibilizadora periférica mais discreta. Em média, a metformina reduz a hemoglobina glicada em 1,5% a 2%^(1,3-5,31,32).

As glitazonas atuam predominantemente na insulinoresistência periférica em nível de músculo, adipócito e hepatócito, sensibilizando a ação da insulina produzida pelo próprio paciente. Em teoria, como melhoram a *performance* da insulina endógena, sem necessariamente aumentar sua secreção, as glitazonas teriam o potencial de preservar a célula beta e de postergar a deterioração cardiovascular (embora tais evidências ainda careçam de estudos com grandes amostras). As glitazonas reduzem a hemoglobina glicada em 1% a 2,2%, em média^(1,3-5,33-35,43-47).

3. ESCOLHA DO AGENTE ANTIDIABÉTICO ORAL

A escolha do medicamento deve levar em conta:

- os valores das glicemias de jejum e pós-prandial e da hemoglobina glicada;
- o peso e idade do paciente;
- a presença de complicações, outros transtornos metabólicos e doenças associadas;
- as possíveis interações com outros medicamentos, reações adversas e as contra-indicações.

3.1. Recomendações gerais baseadas na glicemia

- Com glicemia inferior a 150mg/dl, estão indicados os medicamentos que não promovam aumento na secreção de insulina, principalmente se o paciente for obeso (D, 5)^(1,3-5).
- Quando a glicemia de jejum for superior a 150mg/dl, mas inferior a 270mg/dl, a indicação da monoterapia antidiabética oral dependerá do predomínio entre insulinoresistência ou insulinodeficiência/falência da célula beta (D, 5)^(1,3-5).

3.2. Recomendações gerais baseadas no quadro clínico

- Na maioria dos casos de DM2, o fenótipo clínico se caracteriza, desde logo, pela presença de obesidade, hipertrigliceridemia, colesterol

da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) baixo, hipertensão arterial, entre outros estigmas típicos da chamada *síndrome metabólica*. Esses estigmas indicam a presença de resistência à insulina e, nesse caso, são mais apropriados os medicamentos anti-hiperglicemiantes, que melhorarão a atuação da insulina endógena, com melhor controle metabólico, evitando ganho ponderal excessivo (A, 1)^(1,3-5,25-35).

- A associação entre hiperglicemia e perda de peso sinaliza a deficiência de insulina e, via de regra, um estágio mais avançado ou mais descompensado da doença. Nessa circunstância, os medicamentos secretagogos costumam ser os mais indicados (sulfoniluréias ou glinidas), em monoterapia ou em terapia combinada (D, 5)^(1,3-5,36-38).

- Para aqueles pacientes com glicemia de jejum normal ou próxima do normal, mas com hemoglobina glicada (HbA1C) acima do normal, está indicado o uso de medicamentos anti-hiperglicemiantes (metformina ou glitazonas)⁽⁴⁴⁾ ou aqueles que atuam mais na glicemia pós-prandial (acarbose ou glinidas) (A, 1)^(1,3-5,25-29,38).

- Com os anos ou décadas de evolução do DM2, ocorre progressiva redução da capacidade secretória de insulina pela célula beta, e a monoterapia pode falhar na manutenção do bom controle metabólico^(1,3-5,32,36,37,39,40). Assim, há necessidade de combinar medicamentos orais (idealmente, com mecanismos de ação diferentes) e, algumas vezes, há que se acrescentar um terceiro medicamento oral. Nesse momento, é importante a análise do custo/benefício do tratamento, já que a introdução oportuna de insulina (que não será tema deste artigo) pode ser também eficaz.

3.3 Recomendações gerais práticas

Na prática, um paciente pode comparecer à primeira consulta, no início da evolução do DM2, quando predomina a insulinoresistência ou, então, com muitos anos de evolução da enfermidade, em que a principal característica é a insulinopenia. A melhor terapia dependerá muito da capacidade secretória do seu pâncreas (**Figuras 1 e 2**).

Na fase 1, período inicial do DM2 caracterizado por disglucemia discreta, obesidade e insulinoresistência, a melhor indicação são os medicamentos que não aumentam a secreção de insulina.

Na fase 2, com diminuição de secreção de insulina, é correta a indicação de um secretagogo, possivelmente em combinação com sensibilizadores insulínicos.

Na fase 3, com a progressão da perda de secreção da insulina, via de regra após algumas décadas de evolução da doença, e já com perda de peso e/ou co-morbidades presentes, costuma ser necessário associar, aos agentes orais, uma injeção de insulina de depósito antes de o paciente dormir (insulinização oportuna, *bedtime*).

Na fase 4, enfim, quando predomina clara insulinopenia, o paciente deve receber uma ou duas aplicações de insulina de depósito (NPH ou análogos de ação prolongada), uma antes do desjejum e outra antes do jantar ou ao dormir, isoladas ou combinadas com uma insulina rápida ou ultra-rápida^(41,42). Nessa fase 4, um agente oral sensibilizador, combinado à insulinização, costuma reduzir as doses de insulina e auxiliar na melhora do controle metabólico⁽⁴³⁾.

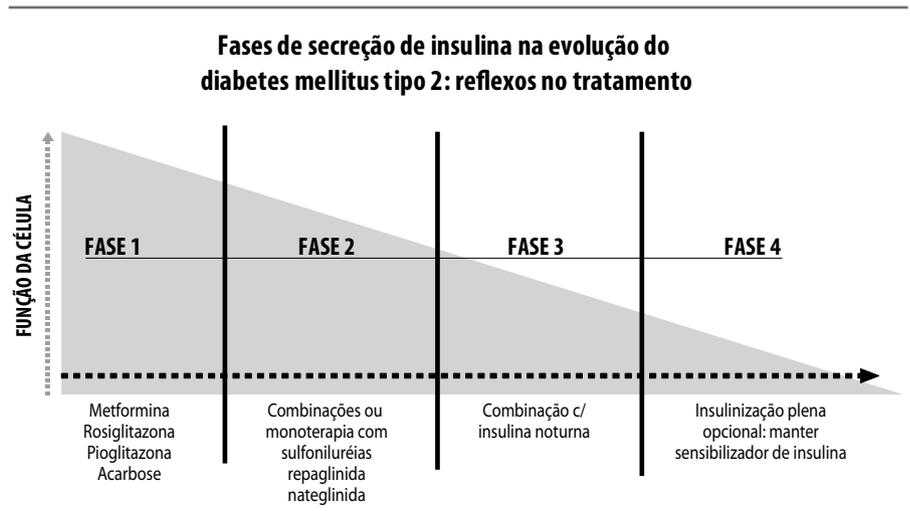


Figura 1 – Algoritmo terapêutico para o manejo do DM2 segundo a fase de evolução da doença

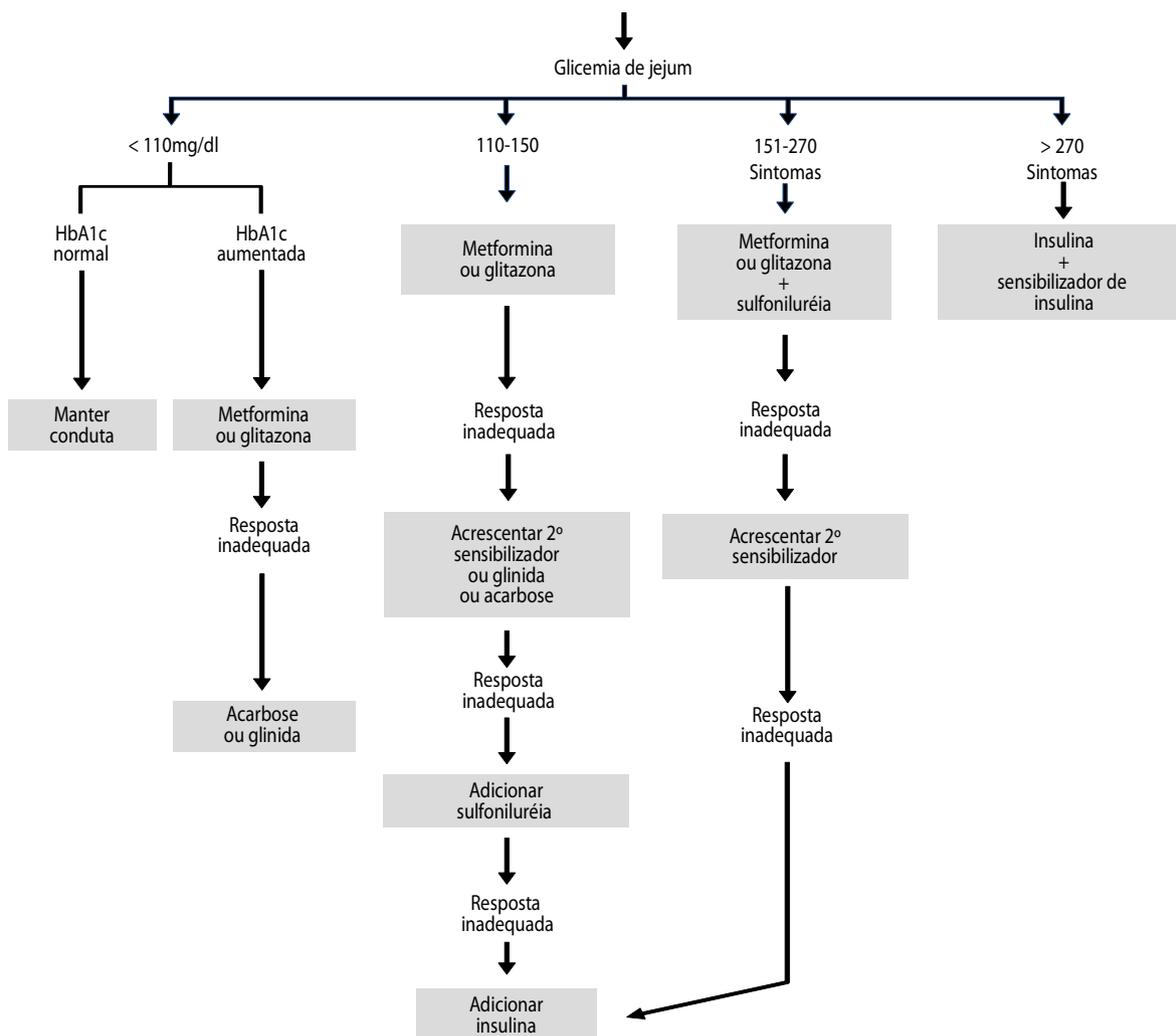


Figura 2 – Algoritmo terapêutico para o manejo do DM2 segundo a glicemia de jejum (SBD, 2005)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedade Brasileira de Diabetes. Consenso Brasileiro sobre Diabetes 2002. Diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito do tipo 2. Rio de Janeiro: Diagraphic Editora, 2003.
2. Report of the Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1183-97.
3. Lebovitz HE, editor. Therapy for diabetes mellitus and related disorders. American Diabetes Association. 4 ed. Alexandria, VA, USA; 2004.
4. Oliveira JEP, Milech A, editors. Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico e tratamento multidisciplinar. São Paulo: Atheneu; 2004.
5. Oliveira JEP, Monteiro JBR, Araújo, CGS. Diabetes melito tipo 2: terapêutica clínica prática. Rio de Janeiro: Med Line; 2003.
6. McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LTH, Pettit DJ, Bennett PH, et al. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two-hour plasma glucose concentration as diagnostic methods for diabetes. *BMJ*. 1994; 308: 1323-8.
7. Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ, et al. Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes: diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care*. 1997; 20: 785-91.
8. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993; 16: 434-44.
9. Kuusisto J, Mykkänen L, Pyörälä K, Lasskso M. NIDDM and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke*. 1994; 25: 1157-64.

10. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study: 11-year follow-up. *Diabetologia*. 1996; 39: 1577-83.
11. Barrett-Conner E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1236-9.
12. Rodrigues B, Lau N, Burchfiel C, et al. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: the Honolulu Heart Program. *Diabetes Care*. 1999; 22: 1262-5.
13. Shaw J, Hodge A, de Courten M, Chitson P, Zimmet P. Isolated post-challenge hyperglycemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia*. 1999; 42: 1050-4.
14. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: the Fumagata Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1999; 22: 920-4.
15. Bakau B, Shipley M, Jarrett R, Pyörälä K, Pyörälä M, Forhan A, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men: 20-year followup in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study and Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care*. 1998; 360-7.
16. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*. 1999; 354: 617-21.
17. Coutinho M, Gerstein H, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a meta-regression analysis for published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999; 22: 232-40.
18. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 397-405.
19. Stratton IM, Adler AL, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321: 405-11.
20. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner NJ, Merry H, Cox JL on behalf of the ICONS Investigators. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1748-54.
21. Del Prato S. In search of normoglycaemia in diabetes: controlling postprandial glucose. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26 Suppl 3: S9-S17.
22. Jackson CA, Yudkin JS, Forrest RD. A comparison of the relationship of the glucose tolerance test and the glycated haemoglobin assay with diabetic vascular disease in the community: the Islington Diabetes Survey. *Diabetes Res Clin Pract*. 1992; 17: 111-23.
23. Beks PJ, Mackay AJC, de Neeling JND, de Vries H, Bouter LM, Heine RJ. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in elderly Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia*. 1995; 38: 86-96.
24. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hammar RF, Lechin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346: 393-403.
25. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet*. 2002; 359: 2072-7.
26. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM Trial. *JAMA*. 2003; 290: 486-94.
27. Hanefeld M, Gagatay M, Petrowsch T, Neuser D, Petsinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*. 2004; 25: 10-6.
28. Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, Henkel E, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke*. 2004; 37: 1073-8.
29. Ogawa S, Takeuchi K, Ito S. Acarbose lowers serum triglycerides and post-prandial chylomicron levels in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2004; 6: 384-90.
30. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Siri KL, Marroquin A, Goico J, et al. Preservation of pancreatic beta cells function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes*. 2002; 51: 2796-803.
31. Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetic Rev*. 1998; 6: 89-130.
32. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998; 352: 854-65.
33. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, Minamikawa J, Nakamura Y. Inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2001; 86: 3452-6.
34. Parulkar AA, Pedergrass ML, Granda-Ayala R, Lee RT, Fonseca VA. Non-hypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med*. 2001; 134: 61-71.
35. Tiikkainen M, Hakkinen AM, Korsheninnikovva E, Tuulikki N, Sari M, Yki-Jarvinen H. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004; 53: 2169-76.
36. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352: 837-53.
37. UK Prospective Diabetes Study Group. (UKPDS 24). A 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, metformin therapy in patients newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Intern Med*. 1988; 128: 165-67.
38. Espósito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2004; 110: 214-9.
39. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR, UKPDS Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA*. 1999; 281: 2005-12.
40. Wright A, Burden ACF, Paisey RB, Cull CA, Holman RR, UKPDS Group. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the UKPDS (UKPDS 57). *Diabetes Care*. 2002; 25: 330-6.
41. Yki-Jarvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen L, Rajala S, et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1992; 327: 1426-33.
42. Yki-Jarvinen H, Riysi L, Nikkile K, Tuloks Y, Vanano R, Heikkil OM. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1999; 130: 386-96.
43. Yu JG, Kruszynska YT, Mulford MI, Olefsky JM. A Comparison of troglitazone and metformin on insulin requirements in euglycemic intensively insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 1999; 48: 2414-21.
44. Sociedade Brasileira de Diabetes. Atualização Brasileira sobre Diabetes 2005. Síndrome metabólica. Rio de Janeiro: Diagraphic Editora, 2005.
45. Wyne K, et al. The effects of rosiglitazone in poorly-controlled, drug-naive patients with type 2 diabetes mellitus. In: 64th Annual Meeting of ADA, 2004, Orlando. Proceedings Orlando: ADA, 2004. Poster 639.
46. Chou H, et al. Rosiglitazone and metformin fixed-dose combination provides superior glycaemic control compared to metformin and rosiglitazone monotherapies and was well tolerated in drug-naive type 2 diabetes patients. In: 41st Annual Meeting of EASD, 2005, Atenas. Proceedings Atenas: EASD, 2005. Poster 766.
47. Rosenstock J, et al. Rosiglitazone/metformin (RSG/MET) fixed dose combination (FDC) is effective and well-tolerated in drug-naive type 2 diabetes mellitus (T2DM) subjects with severe hyperglycemia. In: 65th Annual Meeting of ADA, 2005, San Diego. Proceedings San Diego: ADA, 2005. Poster 515.
48. Haffner SM, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care*. 1999; 22(4): 562-8.
49. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2003; 26: S28-S32.

Uso da insulina no tratamento do DIABETES MELLITUS tipo 2

1. INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* do tipo 2 (DM 2) se caracteriza por dois defeitos fisiopatológicos principais: a resistência à insulina, resultando em aumento da produção hepática de glicose e redução da sua utilização periférica, e o comprometimento da função secretora da célula beta, basal e estimulada por substrato, particularmente a glicose. A perda da resposta aguda a uma sobrecarga de glicose é o defeito que ocorre precocemente na história natural da moléstia, geralmente quando a glicemia de jejum chega a 115mg/dl, levando à hiperglicemia pós-prandial. Quando a glicemia de jejum atinge um nível de 140mg/dl, cerca de 75% da função insular foram perdidos. A perda progressiva da função e do volume da célula beta está associada a um depósito de amilóide, um produto do polipeptídeo amilóide co-secretado normalmente pela célula beta junto com a insulina. Deve-se notar que a hiperglicemia, *per se*, quando existe cronicamente, compromete a função da célula beta e acentua a resistência à insulina, sendo referida como glicotoxicidade, em oposição a efeitos similares dos elevados valores dos ácidos graxos circulantes do DM, conhecidos como lipotoxicidade.

O DM2 pode estar presente nove a 12 anos antes do diagnóstico, quando, com certa frequência, já se perderam cerca de 50% da função da célula beta, indicando o papel importante da sua disfunção, em conjunto com a resistência à insulina, na patogênese do DM2. A perda progressiva da função insulínica com o decorrer dos anos está associada à deterioração glicêmica, ocorrendo independentemente da terapêutica, inclusive a insulina, com a

possível exceção das glitazonas, que poderiam induzir uma recuperação da célula beta⁽¹⁾. Assim, a dificuldade em manter a hemoglobina glicada no nível desejado no decorrer do tempo poderia estar relacionada a diversos fatores comportamentais (ex.: falta de aderência a dieta, exercício, medicação prescrita), mas reflete primariamente o declínio progressivo da função da célula beta⁽²⁾.

2. INSULINOTERAPIA INTENSIVA A CURTO PRAZO PARA TRATAMENTO DO DM2 RECÉM-DIAGNOSTICADO

Para DM2 recém-diagnosticados, com as glicemias elevadas, geralmente acima de 250mg/dl, estaria indicada uma terapia intensiva com o emprego de insulina de ação rápida (regular) ou ultra-rápida (lispro ou aspart) antes da cada refeição e insulina basal de ação intermediária (neutral protamine hagedorn [NPH]) ou de ação prolongada (glargina) em uma ou mais doses por dia. A dose total de insulina para início do tratamento, para esses pacientes previamente não-insulinizados, seria de 0,4U/kg de peso, sendo 50% basal e os restantes 50% para as insulinas de ações rápida ou ultra-rápida. A glicemia capilar (ponta de dedo) antes das refeições, particularmente antes do café da manhã, deverá atingir valor menor do que 110mg/dl, e 2 horas após as refeições, menor do que 130-140mg/dl. A dose de NPH ou glargina deverá ser regulada pela glicemia capilar de jejum, aumentando ou reduzindo essa dose em 2-3U/dia, o mesmo se aplicando ao em-

prego da regular ou ultra-rápida. Obviamente serão indicadas as demais medidas particularmente dietéticas. Em duas ou três semanas, o controle glicêmico deverá atingir e manter os valores desejados, podendo-se então suspender a insulino terapia. Em um estudo publicado recentemente⁽³⁾ utilizando o esquema acima indicado e empregando apenas as insulinas NPH e regular, mostrou-se que o benefício do melhor controle glicêmico foi mantido pelo menos por um ano com dieta apenas ou também com hipoglicemiante oral, enquanto os níveis glicêmicos médios se mantiveram na faixa de 120mg/dl. É interessante indicar que os autores observaram, na maioria dos pacientes estudados (15/16), uma recuperação evidente da secreção de insulina durante a curva de tolerância à glicose ao término do estudo, provavelmente relacionada com a associação entre glicose e lipotoxicidade, e ainda maior um ano após o término da insulino terapia intensiva. Esse estudo, ainda que realizado em reduzido número de pacientes, poderia ser a base para um bom controle glicêmico de longo prazo em DM2 com níveis elevados de glicemia inicial.

Podem-se também colocar os DM2 recém-diagnosticados em bomba de infusão contínua subcutânea de insulina, sendo as doses basais e bolos de insulina ajustados para que as glicemias capilares pré e pós-prandiais estejam dentro dos limites acima indicados, geralmente dentro de uma semana. Foi observada melhora acentuada da função da célula beta, particularmente redução da pró-insulina (indicando melhora da qualidade da secreção de insulina) e queda significativa da resistência ao hormônio endógeno. Nesse estudo, os pacientes que mantiveram o controle glicêmico sem terapêutica medicamentosa por mais de um ano (grupo em remissão) mostraram recuperação maior da função da célula beta dos que aqueles que não mantiveram euglicemia (grupo sem remissão, cerca de metade dos pacientes estudados) quando foram também avaliados após o término da infusão contínua de insulina⁽⁴⁾.

3. INSULINOTERAPIA NO TRATAMENTO CRÔNICO DO DM2

Se a glicemia de jejum é persistentemente elevada (> 160mg/dl) e a hemoglobina glicada

permanece acima do valor alvo máximo desejável ($\geq 7\%$) apesar de o paciente estar recebendo doses máximas da terapêutica oral de dois ou três antidiabéticos orais, mostrando a sua ineficácia total ou parcial, deve-se iniciar o tratamento insulínico, mantendo-se a medicação oral, pelo menos inicialmente, mais precocemente do que se fazia habitualmente durante a evolução natural do diabetes, tão logo clinicamente constatado um nível mais acentuado de descontrole glicêmico, realizando-se, assim, a insulinização dita oportuna⁽⁵⁾.

3.1. Antidiabéticos orais + insulina basal

O paciente deve continuar os agentes orais na mesma dosagem (eventualmente reduzida) e se prescreve uma única dose de insulina ao deitar (iniciar com cerca de 10 a 15U ou 0,2U/kg nos mais obesos) de NPH ou glargina. O ajuste da dose de insulina será feito, de preferência pelo próprio paciente, em 2, 4 ou 6U (dependendo das glicemias capilares do jejum consistentemente maiores do que 120, 140 ou 160mg/dl, respectivamente) a cada três dias até se atingir o alvo de glicemia de jejum menor do que 110-120mg/dl, desde que não ocorra hipoglicemia noturna.

3.2. Insulino terapia plena do DM2

Quando a glicemia capilar de jejum atinge o valor de 120mg/dl ou menos (100-110mg/dl) e o nível da glicemia pós-prandial, de 2 horas, persiste acima do alvo (> 180mg/dl, de acordo com a American Diabetes Association [ADA], ou > 135mg/dl pela nossa experiência na avaliação de um grande número de indivíduos normais, jovens e não-obesos e concordante com a International Diabetes Federation [IDF]), é uma indicação de que os medicamentos orais, mesmo em doses máximas, não controlam os níveis

da glicemia durante o dia, indicando uma deficiência mais acentuada da insulina. Daí a necessidade de se prover insulina rápida (regular) ou ultra-rápida durante o dia para cobrir as refeições, sendo então habitual descontinuar o uso de secretagogos por via oral; porém continuar com os sensibilizadores da insulina em combinação com a insulino terapia poderá ser benéfico. Assim, a terapia combinada de insulina e metformina ou insulina e tiazolidinedionas (rosiglitazona ou pioglitazona) tem permitido um controle glicêmico efetivo com doses menores de insulina. Entretanto a terapêutica combinada de tiazolidinedionas e insulina está associada a aumento do peso corporal e edema em comparação com insulina + metformina. O custo/benefício do melhor controle glicêmico versus ganho de peso deve ser considerado em base individual. Aumento de peso e edema têm sido associados com maior incidência de insuficiência cardíaca nos pacientes tratados com tiazolidinedionas e insulina, a ponto de a Agência Européia para a Avaliação de Produtos Medicinais considerar a terapêutica insulínica uma contra-indicação para o uso das tiazolidinedionas, embora não exista uma razão convincente para tal.

Para os pacientes que necessitam de insulinas basal e prandial mas que não gostariam de receber múltiplas injeções diárias de insulina, simulando a secreção fisiológica desta, estariam indicadas as misturas de insulinas de ação rápida (regular) ou ultra-rápida (análogos da insulina: lispro ou aspart) com as de ação intermediária. As pré-misturas disponíveis no mercado podem ser classificadas em dois grupos:

- B1 – pré-misturas de insulina humana NPH e regular: as pré-misturas disponíveis no mercado estão indicadas na **Tabela 1**;
- B2 – pré-misturas de análogos de ação ultra-rápida ligados a protamina e análogos solúveis. Essas preparações estão indicadas na **Tabela 2**.

TABELA 1 – Combinações mais utilizadas de insulinas humanas NPH e regular pré-misturadas

Combinação	Tempo para administração antes das refeições (min)	Pico de atividade após a administração (horas)
Novolin 70/30 (Novo Nordisk) (70% NPH e 30% regular)	30	4,2 ± 0,39
Humulin 70/30 (Lilly) (70% NPH e 30% regular)	30-60	4,4 (1,5-16)

TABELA 2 – Combinações mais utilizadas de análogos de ação ultra-rápida ligados a protamina e análogos solúveis pré-misturados

Combinação	Tempo para administração antes das refeições (min)	Pico de atividade após a administração (horas)
Novo Mix (Novo Nordisk) (70% aspart/protamina e 30% aspart)	10-20	2,2 (1-4)
Humalog Mix 25 (Lilly) (75% lispro/protamina e 25% lispro)	15	2,6 (1-6,5)

Existe uma diferença essencial entre uma pré-mistura com insulina humana (NPH + regular) e um análogo solúvel com o análogo protamina. Com efeito, na primeira, as ações dos dois componentes somam-se durante um período relativamente longo e, em consequência, a ação resultante da pré-mistura não se apresenta como duas fases bem distintas, com seria de se desejar, havendo simplesmente o prolongamento da ação rápida pelas 6 horas iniciais. Por outro lado, nas misturas de análogos, as ações dos dois componentes se complementam. Pela ação mais curta da lispro ou aspart, as ações do componente rápido e lento mantêm-se claramente separadas, resultando em uma absorção realmente bifásica. Assim, o emprego de pré-misturas contendo análogos de insulina de ação ultra-rápida (lispro ou aspart) mostrou menores níveis de glicose pós-prandial e melhora do controle glicêmico global quando em comparação com as pré-misturas contendo insulinas humana, regular e NPH. As pré-misturas disponíveis, de preferência análogos da insulina, podem ser administradas duas ou três vezes ao dia, antes do café da manhã e antes do jantar ou antes das três refeições principais. No caso de duas doses, se os níveis de glicose forem elevados depois do almoço, pode-se fazer a complementação com o análogo de ação ultra-rápida antes dele. As combinações de doses fixas de insulina nas pré-misturas são a maneira mais simples de prover as insulinas basal e prandial, mas não permitem que a dosagem de cada componente possa ser ajustada separadamente. Nessas condições, combinações variáveis de insulinas humanas regular e intermediária (NPH) podem ser misturadas na mesma seringa pelo paciente, assim permitindo melhor controle dos níveis de glicemia pós-prandial. A outra possibilidade é de se misturar um análogo

de ação ultra-rápida com insulina NPH, que, entretanto, não é geralmente recomendada, a não ser que a mistura seja imediatamente utilizada, pois, não sendo estável, há a tendência de haver a formação de diversas associações entre os componentes. Entretanto existe a dificuldade em se conseguir a medida exata dos volumes dos componentes da mistura a ser preparada, particularmente em pacientes idosos. Com a disponibilidade de canetas, muito precisas, para a aplicação da insulina, pode-se tentar fornecer as insulinas

de ação rápida ou ultra-rápida e a de ação intermediária, separadamente, a NPH em torno de 30-45 minutos e a lispro ou aspart em torno de 15 minutos antes do início da alimentação.

Para simular a secreção fisiológica de insulina, múltiplas aplicações diárias ($\geq 3/\text{dia}$) com uma insulina de ação ultra-rápida antes das refeições e de ação intermediária (NPH) ou de ação prolongada (glargina ou detemir, esta última disponível no Brasil a partir de fevereiro deste ano), para a suplementação basal, poderão ser utilizadas, com melhora do controle glicêmico. Com efeito, o aumento do número de injeções poderá reduzir a incidência de hipoglicemias por fornecer um perfil mais fisiológico de insulina.

Os diversos esquemas do emprego de insulina basal e prandial, bem como das pré-misturas e as sugestões da sua distribuição em relação à dose total de insulina diária, estão indicados na **Tabela 3**. No tratamento para se atingir o alvo da hemoglobina glicada

TABELA 3 – Esquemas mais utilizados na insulinização do DM2 e doses iniciais de insulina basal e prandial

Antes do desjejum	Antes do almoço	Antes do jantar	Ao deitar
1. R/Ur 2x/dia + NPH 2x/dia			
2/3 dose total		1/3 dose total	
2/3 NPH 1/3 R/Ur	–	1/2 R/Ur	1/2 NPH
2. R/Ur 3x/dia + NPH 2x/dia			
1/2 dose total		1/2 dose total	
2/3 NPH 1/3 R/Ur	1/3 R/Ur	1/3 R/Ur	1/3 NPH
3. R/Ur 3x/dia + NPH 3x/dia			
1/3 NPH 1/3 R/Ur	1/3 NPH 1/3 R/Ur	1/3 R/Ur	1/3 NPH
4. Regime basal – bolo com NPH			
70% dose total		30% dose total	
30% R/Ur	20% R/Ur	20% R/Ur	NPH
5. Regime basal – bolo com glargina			
50% dose total		50% dose total	
15% R/Ur	20% R/Ur	15% R/Ur	Glargina
6. Pré-misturas com análogos de ação ultra-rápida 2x/dia			
50% dose total		50% dose total	
7. Pré-misturas com análogos de ação ultra-rápida 3x/dia			
30% dose total	40% dose total	30% dose total	

R: insulina regular; Ur: análogo da insulina de ação ultra-rápida (lispro ou aspart).

< 7% (idealmente < 6,5%), a dose de insulina basal ao deitar tem variado de 0,4 a 0,5U/kg por dia. Para o DM2, a dose diária total de insulina tem variado de 0,5 a 1U/kg por dia, dependendo do grau de resistência à insulina, particularmente do grau de obesidade. O ajuste das doses de insulina deve ser feito em bases individuais, dependendo da automonitorização da glicemia capilar.

Uma observação particularmente útil para o DM2 é de que o fornecimento da maior parte da dose da insulina intermediária pela

manhã, como foi estabelecido no passado e ainda em utilização por muitos médicos, poderia induzir um risco de hipoglicemia antes do almoço e, com frequência, ao fim da tarde, necessitando da feitura de lanches em torno das 10 horas e à tarde, às 16-17 horas, resultando em maior ingestão calórica e piora do controle do diabetes. Quanto ao ajuste de dose da insulina para o DM 2 para a realização do exercício físico, infelizmente pouco seguido por esse tipo de paciente, de uma maneira geral o indivíduo diabético não expe-

rimenta hipoglicemia induzida por exercício ou necessidade de carboidrato suplementar, que, se fornecido, poderá contrabalançar a tentativa de perda de peso.

Em nossa experiência, quando se fornece insulina prandial e o valor pós-prandial é ainda não-satisfatório, pode-se tentar associar a insulina de ação rápida ou ultra-rápida com o fornecimento de acarbose na dose de 25mg, aumentando progressivamente até o máximo de 100mg por vez, evitando os efeitos gastrointestinais indesejáveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ovalle, Bell. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2585.
2. UKPDS Study 16. *Diabetes*. 1995; 44: 1249.
3. Ryan, Imes, Wallace. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1028.
4. Li et al. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2597.
5. Riddle MC. *Am J Med*. 2004; 116(3A): 35.

Tratamento combinado: agentes orais e insulina no DIABETES *MELLITUS* TIPO 2

1. INTRODUÇÃO

Inúmeras evidências têm demonstrado que o bom controle glicêmico geralmente previne o aparecimento das complicações crônicas que constituem as principais causas de mortalidade, morbidade e piora da qualidade de vida do paciente com diabetes *mellitus* (DM) (A, 1)⁽¹⁾. Entretanto a manutenção persistente da glicemia em níveis que espelhem o fisiológico é de difícil obtenção, pois requer mudanças no estilo de vida, intensificando o exercício físico, maiores disciplina e atenção alimentar, perda e manutenção do peso corporal e um rigoroso controle diário das glicemias, que na maioria das vezes não é obtido e valorizado pelos pacientes e profissionais que o atendem em função da falta ou pequena sintomatologia associada a hiperglicemia moderada. Apesar de muitos pacientes conseguirem manter por um longo tempo valores glicêmicos normais, ou próximos do normal, seguindo dietas, aumentando o exercício e utilizando antidiabéticos orais (ADO), a grande maioria não consegue obter ou deixa de manter o controle glicêmico com o maior tempo de doença, mesmo aumentando ou combinando vários ADOs em função da piora da capacidade secretória da célula beta que faria parte da história natural do DM (B, 1)⁽²⁾. Nessa fase a introdução de insulina em combinação com antidiabéticos orais permitiria

uma melhor e mais adequada disponibilidade de insulina ao paciente, que continuaria a se beneficiar das ações dos medicamentos orais. Do ponto de vista clínico, a justificativa racional para a combinação da insulino terapia com os ADOs se basearia na obtenção de melhor e adequado controle glicêmico, redução das doses de insulina administradas, menor ganho de peso e menor incidência de hipoglicemias. Uma justificativa secundária teria como base uma maior receptividade do paciente ao uso da insulina, tendo em vista ocorrerem barreiras a uma introdução mais precoce de insulino terapia em pacientes com DM tipo 2 (DM2).

Vários são os estudos randomizados e prospectivos publicados na última década associando uma ou mais doses de insulina a sulfoniluréia, glitazonas, metformina e acarbose, demonstrando graus variáveis de melhoria do controle glicêmico, redução das doses e mesmo de aplicações de insulina, menor ganho de peso e de hipoglicemia (A, 1)⁽³⁻⁷⁾. Entretanto faltam estudos avaliando o potencial benefício dessa terapia combinada na prevenção das doenças cardiovasculares. Selecionamos cinco trabalhos de revisão: os três primeiros, realizados na década passada, somente analisaram comparações do uso de insulina combinada com sulfoniluréia ou placebo em pacientes que já utilizavam insulina previamente ou naqueles em uso de sulfoniluréia com mau controle glicêmico que necessitariam de insulina,

os quais foram comparados com o uso isolado de insulina⁽³⁻⁵⁾. Enquanto Peters⁽³⁾ (B, 2) conclui em seu trabalho que o tratamento combinado (TC) apresenta apenas uma pequena melhora no controle glicêmico, os outros dois autores^(4, 5) o recomendam com sulfoniluréia por se mostrar mais eficaz do que o isolado com insulina (B, 2). Por não analisarem outros anti-diabéticos orais e não apresentarem objetivos e critérios de estudo bem definidos, centramos nossa avaliação nos dados dos dois trabalhos de metanálise mais recentemente publicados em que se analisaram os resultados somente de estudos randomizados e com pelo menos dois meses de duração e que foram publicados com respeito a potencial vantagem da terapia combinada em relação a cada uma das variáveis acima citadas.

2. CONTROLE GLICÊMICO E REDUÇÃO DO REQUERIMENTO DE INSULINA

Em estudo de revisão, Yki-Jarvinen⁽⁶⁾, comparando o uso isolado de insulina com o TC em pacientes virgens do uso de insulina (*insulin naive* [IN]) e nos que utilizavam previamente insulina (IP), observou, nos primeiros, que em 15 comparações (dez estudos) o controle glicêmico era similar na maioria das comparações (11/15) e com melhor controle no grupo combinado em quatro comparações (B, 2). Em todos os pacientes observou-se que a dose diária de insulina era menor na terapia combinada em comparação com o uso isolado de insulina. Em pacientes IP, a maioria com TC (19/25), apresentou melhor controle glicêmico. Todos os pacientes com uso prévio de insulina tiveram seu controle glicêmico melhorado pelo uso combinado com glitazonas. Em estudo de metanálise da Biblioteca Cochrane, Goudswaard⁽⁷⁾ (B, 2), avaliando 1.911 pacientes em 13 estudos controlados e randomizados (21 comparações) entre o uso isolado de insulina e sulfoniluréias e/ou metformina, observou não haver um benefício significativo do controle glicêmico com insulino terapia (duas ou mais injeções diárias) em comparação com

os ADOs combinados com uma dose única noturna de insulina *neutral protamine hagedorn* (NPH). O estudo de Yki-Jarvinen⁽⁸⁾ (B, 2), combinando insulina e metformina, observou melhor controle glicêmico associado a redução da dose diária de insulina. O TC resultou em níveis significativamente menores de hemoglobina glicada quando em comparação com monoterapia insulínica realizada uma vez ao dia. Quando comparado à terapia insulínica que utilizou mais do que uma injeção ao dia, o TC não mostrou redução dos níveis de hemoglobina glicada, e, dependendo do esquema isolado de múltiplas doses, mostrou-se mais eficaz em obter um melhor controle glicêmico. De maneira geral, o TC se associou a uma diminuição relativa de 46% do requerimento diário de insulina em comparação com a monoterapia com insulina. Quando comparado aos regimes de NPH aplicada duas ou mais vezes ou dia, o efeito poupador de insulina do TC da sulfoniluréia associada ou não a metformina se mostrou superior ao uso isolado de metformina. Por permitir um controle glicêmico semelhante à insulino terapia em uma dose diária, o TC com uma injeção de insulina NPH ao deitar se mostra potencialmente útil do ponto de vista prático ao médico clínico que assiste o indivíduo com DM2 como uma forma de vencer barreiras de resistência à introdução da insulino terapia.

3. HIPOGLICEMIAS

Em sua revisão, Yki-Jarvinen⁽⁶⁾ observou, em cinco comparações de grupos de pacientes IN, uma menor frequência de hipoglicemia, apesar do melhor controle glicêmico, quando realizou o TC com metformina. Quando a metformina foi associada a sulfoniluréia no tratamento combinado, não se observou redução da frequência de hipoglicemia. O tratamento combinado somente com sulfoniluréias não acusou diferença em cinco e mostrou hipoglicemia aumentada em sete comparações quanto à frequência. Em três grupos utilizando glitazonas, observou-se no TC maior frequência de hipoglicemias e melhora do controle glicêmico. No estudo de metanálise da Biblio-

teca Cochrane⁽⁷⁾ (B, 2), em 22 comparações (14 estudos) não se demonstrou diferença estatística significativa da frequência de hipoglicemia entre o TC e a insulino terapia isolada, exceto em uma comparação.

4. GANHO DE PESO

Yki-Jarvinen⁽⁶⁾ (B, 2) observou redução do ganho de peso em dois dos três grupos que utilizaram, no TC, a metformina; não-alteração do ganho de peso em 16 comparações de pacientes utilizando sulfoniluréia; e aumento do ganho de peso com melhora do controle do peso nos três grupos que utilizaram glitazonas. No estudo de metanálise, Goudswaard⁽⁷⁾ (B, 2) observou, em 13 comparações (dez estudos), que no TC houve um ganho de peso significativamente menor quando se utilizava metformina isoladamente ou associada a sulfoniluréia. Nas demais comparações não foram observadas diferenças quanto ao ganho de peso entre a monoterapia insulínica e o TC.

5. OUTROS PARÂMETROS

Em todos os estudos com o TC, poucos foram os pacientes que apresentaram algum efeito adverso, não se tendo observado piora da qualidade de vida e alterações nos níveis de triglicérides e outros lípidos e lipoproteínas. Faltam estudos que indiquem vantagens no desenvolvimento de complicações macro e microvasculares.

6. CONCLUSÕES

OTC de insulina com ADO permite um controle comparável ou superior ao uso isolado de insulina, especialmente quando é realizado na forma de uma dose diária. Alguns estudos indicam que o tratamento combinado com metformina seria mais efetivo em obter um melhor controle glicêmico associado a menor ganho de peso e menor frequência de hipoglicemia. Comparado com a monoterapia com insulina, o TC reduz o requerimento diário de insulina,

especialmente quando se utiliza sulfoniluréia ou glitazona. O TC com uma dose noturna de insulina pode auxiliar o clínico a vencer a resis-

tência do paciente ao uso da insulina. Apesar dos inúmeros estudos e potenciais vantagens de seu emprego, faltam evidências mais sólidas

para que se possam recomendar uma determinada forma e um regime de tratamento baseado no TC de ADO com insulina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Intensive blood glucose control with sulfonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in type 2 diabetes mellitus (UKPDS 33). UK Prospective Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998; 352(9131): 837-53.
2. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies. UK Prospective Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999; 281(21): 2005-12.
3. Peters AL, Davidson MB. Insulin plus sulfonylurea agent for treating type 2 diabetes. *Annals of Internal Medicine*. 1991; 115(1): 45-53.
4. Pugh JA, Davidson MB, Sawyer J, Ramirez G, Tuley M, Friedberg SJ. Is combination sulfonylurea and insulin useful in NIDDM patients? A meta-analysis. *Diabetes Care*. 1992; 15: 953-9.
5. Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. *Archives of Internal Medicine*. 1996; 156(3): 259-64.
6. Yki-Jarvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24(4): 758-67.
7. Goudswaard NA, Furlong NJ, Valk GD, Stolk RP, Rutten GEHM. Insulin monotherapy versus combination of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus (Cochrane review). Oxford: Cochrane Library, Issue 1; 2005.

Tratamento clínico da obesidade associada ao DIABETES MELLITUS

1. INTRODUÇÃO

A obesidade e o ganho de peso estão entre os principais fatores de risco para o diabetes mellitus tipo 2 (DM2)^(1,2), estimando-se que cada quilograma de aumento de peso associe-se a uma elevação relativa de 9% na prevalência de DM⁽³⁾. Mais de 80% dos pacientes diabéticos do tipo 2 apresentam obesidade ou excesso de peso⁽⁴⁾, o que agrava a sua situação metabólica, predispondo a dislipidemias e hipertensão arterial^(1,4).

O controle adequado do peso corporal deve estar sempre entre as prioridades no tratamento do paciente com DM2, já tendo sido demonstrado que pode melhorar o controle glicêmico, a sensibilidade insulínica, o perfil lipídico, os níveis pressóricos e reduzir a mortalidade^(1,5,6).

Diversos estudos demonstraram que intervenções baseadas em mudanças dietéticas e comportamentais podem produzir razoável perda de peso nos meses iniciais, mas que uma grande parcela desses pacientes acaba recuperando todo o peso perdido^(1,7-10).

Em alguns estudos demonstrou-se que os obesos com DM perdem menos peso que os não-diabéticos e tendem a recuperá-lo mais rapidamente. Especula-se que essa dificuldade possa estar ligada a fatores relacionados com o próprio tratamento do DM, como o uso de insulina e sulfonilurêias, por exemplo. Essa questão ainda não foi estudada, entretanto, de forma sistemática^(4,11).

Mesmo quando indicada a farmacoterapia para o tratamento da obesidade, a prescrição de um plano alimentar adequado, a prática de atividades físicas e o uso de técnicas comportamentais visando a esses objetivos são considerados indispensáveis para um manejo adequado desses pacientes^(8,12,13).

2. INDICAÇÃO DE FÁRMACOS ANTI-OBESIDADE NO TRATAMENTO DO OBESO COM DIABETES MELLITUS

O tratamento farmacológico da obesidade está indicado quando falha a terapia ancilar (plano alimentar, atividade física e técnicas cognitivo-comportamentais), na tentativa de promover uma redução sustentável do peso corporal^(8,9,12,13).

Algumas diretrizes clínicas consideram o ponto de corte de índice de massa corporal (IMC) de 27kg/m² para indicação de uso de agentes antiobesidade no paciente com DM⁽⁸⁾. O Consenso Latino-Americano recomenda sua utilização a partir de um ponto de corte de 25kg/m²⁽¹³⁾, principalmente em razão das evidências de que populações de menor estatura média já apresentam, com níveis mais baixos de IMC, excesso de gordura abdominal visceral, acompanhado de aumento do risco metabólico^(14,15).

3. AGENTES ANTI-OBESIDADE DISPONÍVEIS

Os medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento da obesidade podem ser divididos em três grupos: o dos anorexígenos, o dos sacietógenos e o dos inibidores de absorção de gordura^(12,13,16,17).

O grupo dos sacietógenos compreende os medicamentos que apresentam como principal mecanismo de ação o estímulo da

Medicamento	Dose mínima (mg)	Dose máxima (mg)	Grau de recomendação (SBD)	Nível de evidência (SBD)	Grau de recomendação (AMB/CFM)	Nível de evidência (AMB/CFM)
Sibutramina	10	20	A	1	A	1A
Orlistat	360	360	A	1	A	1A
Dietilpropiona	40	120	B2	2	B	2B
Mazindol	1	3	B2	2	B	2B
Femproporex	20	50	B2	3	C	4
Fluoxetina	20	60	B1	1	A	1A

SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes; AMB: Associação Médica Brasileira; CFM: Conselho Federal de Medicina.

saciedade. A sibutramina é o único entre eles considerado agente antiobesidade^(8,12), estando a fluoxetina e a sertralina indicadas em situações particulares, principalmente quando a obesidade está associada a depressão ou a compulsão alimentar⁽¹³⁾.

A sibutramina age através da inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina. Suas eficácia e segurança no tratamento do obeso com DM foram avaliadas em diversos estudos^(19-22, 45). Em revisão sistemática desses estudos, encontrou-se uma perda de peso média de 4,5kg (intervalo de confiança [IC] 95%, 1,8-7,2kg), correspondendo a 3,3% do peso inicial em até 26 semanas⁽²³⁾.

Diversas pesquisas demonstraram a eficácia da fluoxetina na perda de peso em obesos com DM⁽²⁴⁻³³⁾. Sua utilização mais ampla como agente antiobesidade fica limitada pela observação de escape terapêutico, caracterizado por

recuperação significativa de peso após alguns meses de tratamento, mesmo mantendo-se o uso do medicamento⁽³⁴⁾. Numa revisão, encontrou-se perda de peso média de 3,4kg (IC 95%, 1,7-5,2kg) em estudos de oito a 16 semanas; 5,1kg (IC 95%, 3,3-6,9kg) naqueles de 24 a 30 semanas; e 5,8kg (IC 95%, 0,8-10,8kg) nos de até 52 semanas⁽²³⁾.

Já a sertralina foi menos estudada no tratamento da obesidade, não sendo conhecida sua eficácia em pessoas com diabetes. Em obesos sem DM, há evidências também de perda de eficácia na fase de manutenção do peso⁽³⁵⁾.

O único medicamento antiobesidade agindo através da inibição da absorção de gorduras é o orlistat. Ao lado da sibutramina, tem sido recomendado como uma das opções preferenciais para o tratamento da obesidade, acompanhada ou não de DM^(8, 12, 13). Diversos estudos clínicos com a dose de 60mg já demonstraram sua efi-

cácia e segurança no tratamento do obeso com DM⁽³⁶⁻⁴⁰⁾. Em revisão desses estudos, deparou-se com perda de peso média de 2,6kg (IC 95%, 2,1-3,2kg), correspondendo a 2,6% do peso inicial em até 52 semanas⁽²³⁾.

No grupo dos anorexígenos, três agentes estão disponíveis atualmente no Brasil: o femproporex, a dietilpropiona (anfepramona) e o mazindol. Eles agem por vias noradrenérgicas e podem apresentar como efeitos colaterais mais freqüentes boca seca, insônia, ansiedade, euforia, hipertensão arterial e arritmias.

Pelo risco de dependência, ainda que pouco freqüente quando criteriosamente prescritos, os fármacos anorexígenos estariam recomendados para os pacientes que não podem ter acesso aos medicamentos com mais evidências científicas de eficácia e segurança, ou que não tenham obtido bons resultados com seu uso⁽¹³⁾.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Maggio CA, Pi-Sunyer FX. The prevention and treatment of obesity: application to type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1744-66.
- Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med*. 1993; 119: 655-60.
- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Diabetes trends in the US: 1990-1998. *Diabetes Care*. 2000; 23: 1278-83.
- Wing RR. Weight loss in the management of type 2 diabetes. In: Gerstein HC, Haynes RB, editors. *Evidence-Based Diabetes Care*. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc., 2000. p. 252-76.
- Pi-Sunyer EX. Weight loss and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23: 1451-2.
- Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, Flanders D, Pamuk E, Byers T. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23: 1499-504.
- Wing RR, Epstein LH, Nowalk MP, Koeske R, Hagg S. Behavior change, weight loss and physiological improvements in type II diabetic patients. *J Consult Clin Psychol*. 1985; 53: 111-22.
- National Heart Lung and Blood Institute. *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report*. Bethesda, Md: National Institutes of Health; 1998.
- Glenny AM, O'Meara S, Melville A, Sheldon TA, Wilson C. The treatment and prevention of obesity: a systematic review of the literature. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997; 21: 715-37.
- Wadden TA, Sternberg JA, Letizia KA, et al. Treatment of obesity by very low

- calorie diet, behavior therapy, and their combination: a five-year perspective. *Int J Obes*. 1989; 13: 39-46.
11. Perri MG, Sears SF Jr, Clark JE. Strategies for improving maintenance of weight loss: toward a continuous care model of obesity management. *Diabetes Care*. 1993; 16: 200-9.
 12. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation on obesity, 3-5 June 1997. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1998.
 13. Coutinho W, coordenador. Consenso Latino-Americano de Obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 1999, 43: 21-67.
 14. Sanchez-Castillo CP, Velazquez-Monroy O, Berber A, Lara-Esqueda A, Tapia-Conyer R, James WP. Anthropometric cutoff points for predicting chronic diseases in the Mexican National Health Survey 2000. *Obes Res*. 2003; 11(3): 442-51.
 15. Sanchez-Castillo CP, Velazquez-Monroy O, Lara-Esqueda A, Berber A, Sepulveda J, Tapia-Conyer R, et al. Diabetes and hypertension increases in a society with abdominal obesity: results of the Mexican National Health Survey 2000. *Public Health Nutr*. 2005; 8: 153-60.
 16. Coutinho W. Anorexígenos. 1988. Monografia. Pontificia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.
 17. Halpern A, Mancini MC. Treatment of obesity: an update on anti-obesity medications. *Obes Rev*. 2003; 41: 25-42.
 18. Finer N, Bloom SR, Frost GS, Banks LM, Griffiths J. Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes; a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2000; 2: 105-12.
 19. Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, et al. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2000; 2: 175-87.
 20. Gokcel A, Karakose H, Ertorer EM, Tanaci N, Tutuncu NB, Guvener N. Effects of sibutramine in obese female subjects with type 2 diabetes and poor blood glucose control. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1957-60.
 21. Serrano-Rios M, Meichionda N, Moreno-Carretero E. Role of sibutramine in the treatment of obese type 2 diabetic patients receiving sulphonylurea therapy. *Diabet Med*. 2002; 19: 119-24.
 22. Sircar AR, Kumar A, Lal M. Clinical evaluation of sibutramine in obese type 2 diabetic patients refractory to dietary management. *J Assoc Physicians India*. 2001; 49: 885-8.
 23. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Kim C, et al. Efficacy of pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2004; 164(13): 1395-404.
 24. Connolly VM, Gallagher A, Kesson CM. A study of fluoxetine in obese elderly patients with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 1995; 12: 416-8.
 25. Daubresse JC, Kolanowski J, Krzentowski G, Kutnowski M, Scheen A, Van Gaal L. Usefulness of fluoxetine in obese non-insulin-dependent diabetics: a multicenter study. *Obes Res*. 1996; 4: 391-6.
 26. Gray DS, Fujioka K, Devine W, Bray GA. A randomized double-blind clinical trial of fluoxetine in obese diabetics. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992; 16 Suppl. 4: S67-S72.
 27. Kutnowski M, Daubresse JC, Friedman H, et al. Fluoxetine therapy in obese diabetic and glucose intolerant patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992; 16 Suppl. 4: S63-6.
 28. O'Kane M, Wiles PG, Wales JK. Fluoxetine in the treatment of obese type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 1994; 11: 105-10.
 29. Zelissen PMJ, Koppeschaar HPF, Thijssen JHH, Erkelens DW. Growth-hormone secretion in obese patients with non-insulin-dependent diabetes-mellitus: effect of weight-reduction and of fluoxetine treatment. *Diabetes Nutr Metab*. 1992; 5: 131-5.
 30. Chiasson JL, Lau DCW, Leiter LA, et al. Fluoxetine has potential in obese NIDDM: Multicenter Canadian Trial [abstract]. *Diabetes*. 1989; 38 Suppl. 2: 154A.
 31. Wise SD. Fluoxetine, efficacy and safety in treatment of obese type 2 (non-insulindependent) diabetes [abstract]. *Diabetologia*. 1989; 32: A557.
 32. Goldstein DJ, Rampey AH, Potvin JH, Fludzinski LA. Fluoxetine in obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus [abstract]. *Clin Res*. 1992; 40: 240A.
 33. Breum L, Bjerre U, Bak JF, Jacobsen S, Astrup A. Long-term effects of fluoxetine on glycemic control in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus or glucose intolerance: influence on muscle glycogen synthase and insulin receptor kinase activity. *Metabolism*. 1995; 44: 1570-6.
 34. Darga LL, Carroll-Michals L, Botsford SJ, Lucas CP. Fluoxetine's effect on weight loss in obese subjects. *Am J Clin Nutr*. 1991; 54(2): 321-5.
 35. Wadden TA, Bartlett SJ, Foster GD, Greenstein RA, Wingate BJ, Stunkard AJ, et al. Sertraline and relapse prevention training following treatment by very-low-calorie diet: a controlled clinical trial. *Obes Res*. 1995; 3(6): 549-57.
 36. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1288-94.
 37. Miles JM, Leiter L, Hollander P, et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1123-8.
 38. Shi YF, Zhu JR. Effect of orlistat on weight loss and glycemic control in overweight Chinese patients with type 2 diabetes [abstract]. *Diabetes*. 2001; 50 Suppl. 2: S101-2.
 39. Serrano-Rios M, Armero F, Genis M. Orlistat efficacy on weight loss in overweight or obese patients with type 2 diabetes mellitus: Spanish randomized clinical trial [abstract]. *Diabetes*. 2001; 50 Suppl. 1: A131.
 40. Halpern A, Mancini MC, Suplicy H, Zanella MT, Repetto G, Gross J, et al. Latin-American trial of orlistat for weight loss and improvement in glycaemic profile in obese diabetic patients. *Diabetes Obes Metab*. 2003; 5(3): 180-8.

DIABETES MELLITUS

tipo 2 no jovem

1. INTRODUÇÃO

O aumento da incidência do diabetes *mellitus* (DM) entre crianças e adolescentes é observado em diversas comunidades. Esforços são empreendidos, em vários níveis, com o objetivo de se detectarem fatores responsáveis pela eclosão da doença nessa faixa etária passíveis de correção ou intervenção. Paralelamente ao número cada vez maior de casos, observam-se citações de aparecimento de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) em jovens, inicialmente há duas décadas, num grupo homogêneo com suscetibilidade à doença – índios americanos e canadenses –, e há dez anos envolvendo minorias étnicas, principalmente os americanos de origem hispânica, os afro-americanos e, paralelamente, descrição do aumento em vinte vezes na incidência do DM2 na população de adolescentes japoneses. Mais recentemente tem havido vários relatos da doença em jovens europeus⁽¹⁾. Atualmente acredita-se que o DM2, até então considerado uma entidade rara nessa faixa etária, nos Estados Unidos já representa 8% a 45% dos novos casos de diabetes⁽²⁾.

No Brasil, entretanto, os estudos ainda são raros. Recentemente avaliamos um grupo de aproximadamente cem adolescentes com antecedentes familiares para DM2 e outros fatores de risco para o desenvolvimento da doença e não encontramos nenhum caso de diabetes⁽³⁾.

O aumento na prevalência da obesidade na adolescência registrado nos últimos anos explicaria, em grande parte, o avanço do DM2 em populações jovens, assim como o desenvolvimento da síndrome metabólica, associada a doenças cardiovasculares na maturidade⁽⁴⁻⁶⁾. Estudos recentes em adolescentes DM2 evidenciam o profundo efeito do diabetes e da obesidade sobre complacência vascular,

aumentando a rigidez dos vasos, demonstrando que o DM2 de início precoce pode ser mais agressivo do ponto de vista cardiovascular do que em adultos^(7, 8). As elevadas taxas de obesidade na infância e na adolescência estão relacionadas ao sedentarismo crescente e à mudança nos hábitos alimentares, freqüentemente com dietas hipercalóricas e hipergordurosas⁽⁹⁾.

2. FISIOPATOLOGIA

O DM 2 clássico se caracteriza pela combinação de resistência à ação da insulina (RI) e à incapacidade da célula beta em manter uma adequada secreção desse hormônio⁽¹⁰⁾. Demonstra-se em pacientes jovens com DM2 comprometimento tanto da sensibilidade insulínica como da função da célula beta, além de aumento da produção da glicose hepática. Em comparação com o grupo de adolescentes obesos não-diabéticos, o prejuízo na função da célula beta parece ser de maior magnitude relativamente à sensibilidade insulínica⁽¹¹⁾. A relação de alguns fatores (genéticos, raciais, puberdade, obesidade e peso ao nascimento) na expressão da RI é demonstrada pela presença de hiperinsulinemia em parentes de primeiro grau, não-diabéticos, de pacientes com DM2 (fatores genéticos)⁽¹²⁾; pela sensibilidade à insulina 30% menor em afro-americanos do que em caucasianos (fatores raciais)⁽¹³⁾; pela idade média dos jovens ao diagnóstico do DM2, de aproximadamente 13 anos, que coincide com o período de RI relativa, em que há diminuição de aproximadamente 30% da ação da insulina (puberdade)⁽¹⁴⁾; pela presença de níveis aumentados de insulina de jejum e resposta exagerada da insulina à glicose endovenosa (obesidade)⁽¹⁵⁾; e pela presença de

baixo peso ao nascer, o que aumenta em sete vezes o risco de RI na vida adulta. Estudo efetuado no Centro de Diabetes da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), em crianças e adolescentes da Grande São Paulo, evidenciou elevação na resistência à ação da insulina em portadores de excesso de peso com antecedentes familiares de diabetes do tipo 2, sugerindo que já nessa faixa etária, como observado no adulto, a ação da insulina pode ser dificultada pela obesidade⁽¹⁶⁾, condição de risco para o desenvolvimento do diabetes. O antecedente familiar tem papel fundamental na ocorrência do DM2 nessa faixa etária. Os indivíduos afetados têm pelo menos um dos parentes de primeiro ou segundo grau afetados, e 65% apresentam ao menos um familiar de primeiro grau com DM2⁽¹⁷⁾.

3. QUADRO CLÍNICO

A idade de maior incidência do DM2 no jovem é próxima dos 13 anos, guardando relação com o estágio III da classificação de Tanner, numa proporção de 2:1 nas meninas. As crianças com DM2 são geralmente assintomáticas ou oligossintomáticas por longos períodos, sendo que 50% são referidos ao serviço especializado, devido à glicosúria ou à hiperglicemia em exame de rotina. Trinta por cento dos pacientes apresentam poliúria, polidipsia leve e emagrecimento discreto. Algumas pacientes podem apresentar história de monilíase vaginal.

Aproximadamente 33% dos pacientes apresentam cetonúria no diagnóstico, e 5% a 25% podem evoluir para cetoacidose. Nesses casos, o diagnóstico diferencial com DM1 pode ser realizado durante a história clínica ou a evolução da doença, à medida que a necessidade diária de insulina diminui além do esperado no período de lua-de-mel habitual⁽¹⁸⁾.

A obesidade, conforme exposto, apresenta-se de forma constante no DM2 do jovem. Aproximadamente 70% a 90% dessas crianças são obesas, sendo que 38% apresentam obesidade mórbida. A obesidade e a história familiar parecem ter efeito aditivo no risco de desenvolvimento da doença, uma vez que o impacto da obesidade no risco do DM2 é maior em crianças com história familiar positiva para essa doença.

A *acanthosis nigricans* (AN), presente em quase 90% dessas crianças, é uma manifesta-

ção cutânea de resistência à insulina que consiste em hiperpigmentação de aspecto aveludado com espessamento das regiões flexurais do pescoço, axilas e região inguinal⁽¹⁹⁾.

Desordens lipídicas, caracterizadas por aumento do colesterol total e do LDL-C, assim como dos triglicérides e da hipertensão arterial sistêmica, também ocorrem nas crianças com DM2 numa frequência de 6% a 15%⁽²⁰⁾.

4. DIAGNÓSTICO

Na maioria dos pacientes, o diagnóstico de DM2 poderá ser baseado na apresentação clínica e no curso da doença. O diagnóstico de DM2 deve ser suspeito, sobretudo em pacientes adolescentes, negros, obesos, muitas vezes sem queixas clínicas, com história familiar positiva para a doença e apresentando hiperglicemia e/ou glicosúria em exame de rotina.

Os indivíduos com *maturity onset diabetes of the young* (MODY) devem ser diferenciados do DM2 no jovem. No MODY, observa-se história familiar proeminente de DM, envolvendo três ou mais gerações consecutivas, o que é compatível com um padrão autossômico dominante de transmissão hereditária. A forma mais comum de apresentação é a hiperglicemia leve e assintomática em crianças ou adolescentes não-obesos. Alguns pacientes podem apresentar somente discretas hiperglicemias de jejum durante anos, enquanto outros exibem graus variáveis de intolerância à glicose por vários anos antes da eclosão do diabetes. Estima-se que as variantes MODY correspondam a 1% a 5% de todas as formas de DM nos países industrializados⁽²¹⁾.

Num indivíduo com diabetes de início abrupto, deve-se verificar a presença de obesidade. É mais provável que o paciente com início agudo, não-obeso e não-pertencente a grupo étnico de risco seja diabético tipo 1. Quando ele for obeso, outros testes podem ser necessários, como a determinação do peptídeo C de jejum e, ocasionalmente, a dosagem de auto-anticorpos contra as células beta. Nos jovens com DM2, geralmente os auto-anticorpos não estão presentes, e os níveis de peptídeo C estão comumente normais ou elevados, apesar de não tão elevados como esperado para o grau de hiperglicemia. A dosagem do peptídeo C deve ser efetuada após a compensação clínica, com glicemia de jejum próxima

de 120mg/dl, para se afastar um possível efeito glicotóxico sobre a célula beta.

Assim, valores do peptídeo C no jejum maiores que 0,6ng/ml (0,2nmol/l) ou após sobrecarga com Sustacal® oral maior que 1,5ng/ml (0,6nmol/l) demonstram reservas de insulina significativas⁽²²⁾. Os auto-anticorpos positivos contra insulina, descarboxilase do ácido glutâmico (GAD) ou tirosina-fosfatase (IA2) estão presentes em 85% a 98% pacientes com DM1 de origem auto-imune. Já em obesos com história sugestiva de DM2 que desenvolveram cetoacidose ao diagnóstico, a prevalência de auto-anticorpos (antiilhotas-ICA, anti-IA2 e anti-GAD 65) é no máximo de 15%⁽²³⁾.

A frequência de auto-anticorpos contra células beta em crianças caucasianas saudáveis é de 1% a 4%, de modo que a presença isolada de auto-anticorpos não é suficiente para excluir o DM2 em jovens, ou afirmar o diagnóstico de DM1.

O diagnóstico de DM2 na infância deverá ser feito levando-se em consideração critérios clínicos como idade e sexo do paciente, presença de obesidade e história familiar positiva para DM2. Devido à alta miscigenação brasileira, não temos dados, até o momento, para considerar a cor como fator de risco.

Após esses critérios, os casos duvidosos, principalmente aqueles com cetoacidose inicial, devem ser submetidos à pesquisa para avaliação da função da célula beta através da dosagem do peptídeo C e da detecção de marcadores do processo auto-imune a partir da pesquisa de auto-anticorpos antiilhotas (anti-GAD, anti-IA2, ICA e antiinsulina).

Segundo o Consenso da Associação Americana de Diabetes (ADA), deverá submeter-se à triagem para DM2 na infância toda criança obesa (índice de massa corporal [IMC] maior que o percentil 85 para idade e sexo, ou peso maior que 120% do ideal para estatura) que apresente dois ou mais dos fatores de risco a seguir: 1) história familiar positiva para DM2 em parentes de primeiro ou segundo grau; 2) grupo étnico de risco (índios americanos, afro-americanos, hispânicos, asiáticos/habitantes de ilhas do pacífico); 3) sinais de RI ou condições associadas à RI (*acanthosis nigricans*, hipertensão arterial, dislipidemia, síndrome dos ovários policísticos). A triagem deverá ser realizada, preferentemente, com a glicemia de jejum, a cada dois anos, com início após os dez anos de idade⁽¹⁸⁾.

Os níveis para a glicemia de jejum, com base nos critérios atualmente adotados para o diagnóstico do DM2, são os mesmos para adultos ou crianças.

Entretanto é interessante comunicar que a classificação, em percentis, das glicemias de jejum obtidas em um grupo de 305 crianças e adolescentes normais da grande São Paulo apenas 5% estão entre 106 e 108mg/dl⁽¹⁶⁾.

5. TRATAMENTO

As metas para o tratamento do DM2 no jovem não diferem das propostas para o DM1, como manter o jovem assintomático, prevenir complicações agudas e crônicas da hiperglicemia, tentando alcançar normoglicemia, sem hipoglicemias freqüentes, e manter um ritmo normal de crescimento e desenvolvimento, além do controle do peso. Entretanto vários são os desafios enfrentados no tratamento do jovem com DM2. A natureza insidiosa da síndrome, o atraso na procura pela assistência médica e o reconhecimento tardio da doença pelo pediatra, ainda pouco familiarizado com a doença, estão entre os fatores considerados nesse sentido. O adolescente, quando da eclosão da doença, já possui um padrão de comportamento estabelecido em relação à alimentação e à atividade física. A resistência às mudanças de hábitos, somada às características próprias da idade e, ainda, ao fato de esses indivíduos não se sentirem doentes o suficiente, concorre para a baixa adesão ao tratamento.

O ponto fundamental do tratamento é a modificação do estilo de vida, incluindo modificações dietéticas e aumento da atividade física. A dieta com restrição calórica adequada

à idade melhora a tolerância à glicose e a sensibilidade insulínica, por diminuir a produção hepática de glicose. O exercício aumenta a sensibilidade periférica à insulina através da diminuição da massa gorda.

O sucesso do tratamento com dieta e exercício é atingido quando o paciente mantém um crescimento normal, com controle de peso, glicemia de jejum próximo da normalidade (inferior a 120mg/dl) e uma hemoglobina glicada próxima dos seus valores normais. Quando as metas do tratamento não são atingidas apenas com as mudanças de estilo de vida, a terapia farmacológica deve ser indicada.

O tratamento medicamentoso do DM2 em crianças e adolescentes é ainda alvo de discussões. As condutas são baseadas, de maneira geral, na experiência obtida com o tratamento de adultos e poucos trabalhos na faixa etária pediátrica.

Como os adolescentes com DM2 são hiperinsulinêmicos, a primeira escolha medicamentosa recai sobre a metformina^(24, 25). A metformina age através da diminuição da produção hepática de glicose, aumentando a sensibilidade do fígado à insulina e a captação de glicose no músculo, sem efeito direto nas células beta pancreáticas. Esse medicamento tem a vantagem, sobre as sulfoniluréias, de reduzir igualmente a hemoglobina glicada, sem os riscos de hipoglicemia, e de contribuir para a diminuição do peso ou, pelo menos, para a sua manutenção. Além disso, favorece a redução dos níveis de LDL-C e triglicérides e contribui para a normalização das alterações ovulatórias em meninas com síndrome dos ovários policísticos. Em um estudo multicêntrico, confirmaram-se a segurança e a efetividade da metformina no tratamento do DM2

pediátrico⁽²⁶⁾. Os efeitos colaterais encontrados em até 25% dos jovens foram diarreia e/ou dor abdominal no início do tratamento, sendo reduzidos significativamente com o tempo e a diminuição das doses de metformina. A acidose láctica é uma complicação rara, porém grave, por isso a metformina é contra-indicada a pacientes com diminuição da função renal ou hepática e na presença de hipoxia ou infecção intensa.

As tiazolidinedionas, especialmente as rosiglitazonas, foram utilizadas recentemente com sucesso em adolescentes obesos com DM1, diminuindo a RI e melhorando o controle metabólico⁽²⁷⁾. O medicamento atua melhorando a sensibilidade insulínica periférica nos músculos e no tecido adiposo, agindo através da ativação do receptor do receptor ativado pelo proliferador de peroxissomos (PPAR-gama), e demonstra ser uma forte opção medicamentosa nos pacientes com DM2 jovens, assim como já o é nos adultos diabéticos. A insulina deverá ser utilizada em todos os casos com quadro clínico muito sintomático nos quais houver, inicialmente, cetoacidose e glicemias superiores a 300mg/dl. Após a caracterização do DM2 no jovem, a dose de insulina deve ser descontinuada progressivamente à medida que o paciente permaneça euglicêmico, até a retirada completa, quando então o paciente se manterá com a dieta e exercícios associados a metformina, se necessário. É importante lembrar que recentemente foi demonstrado, numa população adulta americana, que a intervenção na mudança do estilo de vida (dieta associada aos exercícios físicos) foi mais efetiva que o tratamento medicamentoso para reduzir a incidência de diabetes⁽²⁸⁾.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pinhas-Hamel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr.* 2005; 146: 693-700.
2. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Eugeugau MM, Tios-Burrows N, Geiss LS, Valdez R, et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents. *J Pediatr.* 2000; 136: 664-72.
3. Silva RCQ, Miranda WL, Chacra AR, Dib SA. Metabolic syndrome and insulin resistance in normal glucose tolerance Brazilian adolescents with family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28: 716-8.

4. Gortmaker SL, Dietz WH, Sobol AM, Weber CA. Increasing pediatric obesity in the United States. *Am J Dis Child.* 1987; 141: 535-40.
5. Chinn S, Rona RJ. Prevalence and trends in overweight and obesity in three cross sectional studies of British children 1974-1994. *BMJ.* 2001; 322: 24-6.
6. Srinivasan SR, Bao W, Wattigney WA, Berenson GS. Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism.* 1996; 45: 235-40.
7. Gungor N, Thompson T, Sutton-Tyrrell K, Janosky J, Arslanian S. Early signs of cardiovascular disease in youth with obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28: 1219-21.
8. Hillier T, Pedula LK. Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26: 2999-3005.
9. Kitagawa T, Owada M, Urakami T, Yamaguchi K. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese school children correlates with an increased intake of animal proteins and fat. *Clin Pediatr.* 1998; 37: 111-5.
10. Zimmet P, Collins V, Dowse G, Knight L. Hyperinsulinaemia in youth is a predictor of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1992; 35: 534-41.
11. Gungor N, Bacha F, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Youth type 2 diabetes: insulin resistance, beta cell failure or both? *Diabetes Care.* 2005; 28: 638-44.
12. Arslanian SA, Suprasongsin C. Differences in the vivo insulin secretion and sensitivity of healthy black versus white adolescents. *J Pediatr.* 1996; 129: 440-3.
13. Eriksson J, Franssila K, Ekrstrand A. Early metabolic defects in people at increased risk for non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1989; 321: 337-43.
14. Pinhas-Hamiel O, Standiford D, Hamiel D, Dolan LM. The type 2 family: a setting for development and treatment of adolescent type 2 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999; 153: 1063-7.
15. McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Bennett PH, Knowler WC. Glucose, insulin concentration and obesity in childhood and adolescence as predictors of NIDDM. *Diabetologia.* 1994; 37: 617-23.
16. Cesarini PR. Influência do antecedente familiar de diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 sobre o índice de massa corpórea, função de célula beta, sensibilidade à insulina e a presença de autoanticorpos anti-GAD e IA2 em crianças e adolescentes. 2001. Tese de doutorado. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo.
17. Rosebloom A, Joe J, Young R, Winter W. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care.* 1999; 22: 345-54.
18. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care.* 2000; 23: 381-9.
19. Stuart CA, Gilkison R, Smith MM, Bosma AM, Keenan BS, Nagamani M. Acanthosis nigricans as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Pediatr.* 1998; 37: 73-80.
20. Ehtisham S, Barrett TG, Shaw NJ. Type 2 diabetes mellitus in UK children: an emerging problem. *Diabet Med.* 2000; 17: 867-71.
21. Fajans SS, Bell GI, Polinsky KS. Mechanisms of disease: molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med.* 2001; 345: 971-80.
22. Katzeff H, Savage P, Barclay-White B, Nagulesparan, Bebbett P. C-peptide measurement in the differentiation of type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1985; 28: 264-8.
23. Libman I, Pietropaolo M, Trucco M, Dorman J, Porte R, Becker D. Islet cell autoimmunity in white and black children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care.* 1998; 21: 1824-7.
24. Castells S. Management of hyperglycemia in minority children with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metabol.* 2002; 15 Suppl 1: 531-50.
25. Zuhri-Yafi MI, Brosnan PG, Hardin DS. Treatment of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metabol.* 2002; 15 Suppl 1: 541-6.
26. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MS. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2002; 25: 89-94.
27. Trowig SM, Raskin P. The effect of rosiglitazone on overweight subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28: 1562-7.
28. Knowler W, Narayan K, Hanson R, Nelson R, Bennett P, Tuomilehto J, et al. Preventing non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes.* 1995; 44: 483-8.

Caracterização da SÍNDROME METABÓLICA associada ao diabetes *mellitus*

1. CONCEITO E DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME METABÓLICA

O conceito de síndrome metabólica (SM) existe há mais de 80 anos, desde que, nos anos de 1920, Kylin⁽¹⁾ descreveu a associação dos fatores de risco cardiovasculares: hipertensão, hiperglicemia e gota. Já a associação da obesidade do tipo andróide com as anormalidades metabólicas data de 1947⁽²⁾. No entanto, foi em 1988 que Reaven⁽³⁾ descreveu a síndrome X, quando associou a resistência insulínica a hiperglicemia, hipertensão, colesterol na lipoproteína de alta densidade (HDL), colesterol baixo e triglicérides (TG) elevados. Entretanto, somente em 1998 houve uma definição da SM, de reconhecimento internacional, proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS)⁽⁴⁾.

Seguiram-se as definições do European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR), em 1999⁽⁵⁾, do National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III), de 2001⁽⁶⁾, da American Association of Clinical Endocrinology (AACE), de 2002⁽⁷⁾, e a da Federação Internacional de Diabetes (IDF), de 2004⁽⁸⁾.

Todas as definições incluem alterações de tolerância à glicose e/ou resistência à insulina, obesidade (não incluída na definição da AACE), hipertensão arterial (HA) e dislipidemia, diferindo em relação aos componentes essenciais, à combinação dos critérios e aos pontos de corte para cada componente,

o que dificulta a comparação da prevalência entre as diferentes populações (**Tabela**).

Na análise de qual definição melhor prediz o desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e doença cardiovascular (DCV), tem-se observado que a definição do NCEP-ATP III foi superior à da OMS no San Antonio Study⁽⁹⁾, enquanto a definição da OMS teve melhor valor preditivo de DCV numa população masculina da Finlândia⁽¹⁰⁾.

No Hoorn Study⁽¹¹⁾ a definição do NCEP-ATP III foi associada a risco de DCV fatal duas vezes maior, ajustado para a idade, no homem e não-fatal na mulher. Um risco menor foi encontrado para as definições da OMS, do EGIR e da AACE.

A definição do NCEP-ATP III é a recomendada pela Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica⁽¹²⁾.

2. IMPORTÂNCIA DA SM: PREVENÇÃO DE DIABETES MELLITUS E DCV

A grande importância da SM no contexto de saúde pública é a de identificar indivíduos em alto risco de desenvolver DM2⁽¹³⁾ e DCV^(14, 15), principalmente na criança^(16, 17). O aumento do número de pessoas com SM e o elevado risco de DM e DCV nos portadores de SM mostra a grande necessidade da identificação da síndrome e da implementação de estratégias de prevenção.

TABELA – Diferentes propostas para caracterização da síndrome metabólica

Característica	OMS	NCEP-ATP III	AACE	EGIR	IDF
Hipertensão	PA > 140/90 mmHg	Uso de anti-hipertensivos ou > 130/85 mmHg	PA > 130/85 mmHg	PA > 140/90 mmHg	PA > 130/85 mmHg
Dislipidemia	TG > 150mg/dl ou HDL-C (mg/dl) M < 35 F < 39	TG > 150 mg/dl HDL-C (mg/dl) M < 40 F < 50	TG > 150 mg/dl	TG > 150mg/dl HDL-C < 40	TG > 150mg/dl HDL-C (mg/dl) M < 40 F < 50
Obesidade	IMC 30kg/m ² e/ou RCQ > 0,9 (M) e > 0,85 (M)	Cintura > 102 cm (M) e > 88 cm (F)		Cintura > 80 (F) 94 (M)	A circunferência depende da etnia
Hiperglicemia	DM2 ou intolerância à glicose no TOTG	Glicemia de jejum > 110 mg/dl	Glicemia de jejum 110-125 mg/dl ou TOTG > 140 mg/dl	Glicemia de jejum > 110mg/dl	Glicemia de jejum > 100mg/dl ou DM2
Outros	Microalbuminúria (excreção de albumina em amostra noturna) > 20mcg/min			Hiperinsulinemia	
Condições necessárias ao diagnóstico	DM2 ou intolerância à glicose ou RI + 2 fatores	3 fatores	Não estabelece	1 + 2	Obesidade abdominal + 2 fatores

OMS: Organização Mundial da Saúde; NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; AACE: American College of Clinical Endocrinology; EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance; IDF: Federação Internacional de Diabetes; PA: Pressão arterial; TG: triglicérides; HDL-C: colesterol na lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; RCQ: relação cintura/quadril; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; TOTG: teste oral de tolerância a 75 g de glicose anidra e glicemia 2h após; (M): sexo masculino; (F): sexo feminino.

Adaptado de Passarelli Jr. O. et al., 2004⁽¹²⁾.

As alterações metabólicas da SM ocorrem em um indivíduo mais frequentemente do que as probabilidades que se supõem de sua ocorrência^(18, 19); portanto, a presença de qualquer uma das condições deve implicar a pesquisa diagnóstica das outras enfermidades. Além disso, a redução do risco cardiovascular pressupõe necessariamente a atuação global sobre todas essas condições patológicas.

Em muitos estudos a presença de SM foi preditora de DCV. Em uma população sem DM do estudo Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe (DECODE)⁽²⁰⁾ houve aumento de mortalidade (cardiovascular e por todas as causas) em pessoas com SM. No Verona Diabetes Complications Study⁽²¹⁾ o risco relativo de eventos cardiovasculares variou de dois a cinco em pessoas com SM.

Em 10.537 participantes do National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III), aplicando os critérios do NCEP-ATP III⁽²²⁾, foi demonstrada uma associação entre a SM com infarto agudo do miocárdio (IAM) e com acidente vascular cerebral (AVC). O risco de doença coronariana, IAM, AVC e morte por qualquer causa cardiovascular foi, respecti-

vamente, 2,96, 2,63, 2,27 e 1,8 vezes maior na presença da SM na população escandinava num seguimento de 6,9 anos⁽²³⁾.

Em uma população jovem (< 45 anos) de mulheres americanas com IAM não-fatal⁽²⁴⁾, após ajuste pelo peso, a chance de apresentar SM foi 4,7 vezes maior do que a do grupo-controle. A prevalência de SM (critérios do NCEP-ATP III) foi de 58% em pacientes com doença vascular periférica (DVP), 41% nos com doença coronariana, 43% nos com doença cerebrovascular e 47% nos pacientes com aneurisma da aorta abdominal, em amostra populacional da Holanda⁽²⁵⁾.

Vários estudos demonstram que a presença de SM prediz o desenvolvimento de DM^(26, 27). No San Antonio Heart Study⁽²⁸⁾, entre 1.709 participantes não-diabéticos, 195 desenvolveram DM em 7,5 anos. Nesse mesmo período, 156 de 2.570 participantes apresentaram um evento cardiovascular. A sensibilidade de predizer DM de acordo com a presença de SM, segundo a definição do NCEP-ATP III, foi de 66%, e para predizer um evento cardiovascular, de 67%.

A prevalência de SM aumenta de acordo com o grau de tolerância à glicose. Em popu-

lações da Finlândia e Suécia⁽²⁰⁾, na faixa etária de 35 a 70 anos, de acordo com os critérios da OMS, a prevalência de SM foi de 10% em mulheres e 15% em homens com tolerância à glicose normal; 42% das mulheres e 67% dos homens com intolerância à glicose (de jejum ou pós-prandial); e de 78% das mulheres e 84% dos homens com DM2.

Na população com DM a presença de SM aumenta consideravelmente a prevalência de DCV. Quando se utilizaram os dados do NHANES III nos indivíduos com 50 anos ou mais, a prevalência de DCV foi de 7,5% nos pacientes com DM sem SM; 8,7% na população sem critérios para SM ou DM; 13,9% nos com SM, mas sem DM; e 19,2% naqueles com as duas condições associadas⁽²⁹⁾.

3. RESISTÊNCIA À INSULINA, SM E DM

A resistência à insulina é a hipótese fisiopatológica mais aceita como causa da SM⁽³⁰⁾, à semelhança do DM2. O excesso de ácidos gra-

xos circulantes derivados do tecido adiposo visceral, no fígado, levará ao aumento na produção de glicose, TG e lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), associando-se a redução no HDL-C e elevação na lipoproteína de baixa densidade (LDL), principalmente a partícula pequena e densa. A sensibilidade à insulina no tecido muscular também é reduzida pelo excesso de ácidos graxos, inibindo a captação de glicose e a via não-oxidativa do metabolismo da glicose. A hiperglicemia e o excesso de ácidos graxos resultam em hiperinsulinemia, o que aumenta a reabsorção de sódio e a atividade do sistema simpático. Há também produção de interleucinas (IL), fatores de crescimento e outras citocinas pelo tecido adiposo. Todo esse processo está relacionado ao desenvolvimento de alterações da tolerância à glicose, HA, dislipidemia, estados pró-inflamatório e pró-trombótico e disfunção endotelial. Outro mecanismo de resistência à insulina também tem sido identificado.

Estudos em pessoas obesas, com DM2 e idosos com resistência insulínica^(31, 32) têm demonstrado um defeito na fosforilação oxidativa mitocondrial relacionado ao acúmulo de TG e outras moléculas lipídicas no músculo.

Num estudo prospectivo em índios americanos, a hiperinsulinemia e o índice de massa corporal (IMC) foram as variáveis com maior capacidade de prever o desenvolvimento da SM em 4,1 anos⁽³³⁾. A obesidade visceral e, conseqüentemente, o aumento da circunferência abdominal têm sido relacionados com elevado risco metabólico.

No seguimento da coorte do Insulin Resistance and Atherosclerosis Study (IRAS)⁽³⁴⁾ observou-se que o aumento do perímetro abdominal foi a variável com maior poder de prever o desenvolvimento futuro da SM. O DM2, a SM e a DCV apresentam fatores de risco em comum, como obesidade e resistência à insulina.

4. ASPECTOS TERAPÊUTICOS

A possibilidade de se prevenir o desenvolvimento de um dos componentes da SM através de mudanças de hábitos de vida é documentada no Diabetes Prevention Program (DPP)⁽³⁵⁾, onde a adoção de dietas hipocalóricas e hipolipídicas, associadas a um programa de caminhadas de pelo menos 150min/semana, durante um período de três anos, determinou uma redução de 58% no risco de progressão de intolerância à glicose para o DM. O efeito da mudança de hábitos de vida foi observado em ambos os sexos, em todos os grupos étnicos e faixas etárias, indicando a viabilidade de sua implantação em larga escala. O Finnish Diabetes Prevention Study (FDPS) também sugere que indivíduos com SM têm menor chance de desenvolver DM modificando o estilo de vida⁽³⁶⁾.

Estudos também demonstraram que a metformina e as tiazolidinedionas (TZD) também reduzem o risco de DM2 em pessoas com glicemia de jejum alterada ou tolerância à glicose diminuída^(35, 37). Tem sido demonstrado que inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e os antagonistas do receptor da angiotensina II podem diminuir a incidência de DM2⁽³⁸⁾.

A estratégia de tratamento para pessoas com DM2 já considera o controle intensivo de glicemia, pressão arterial (PA), lípidos e peso para reduzir o risco de complicações micro e macrovasculares. Além das modificações de estilo de vida, e considerando-se a presença de RI e obesidade, as estratégias terapêuticas podem incluir o uso de medicamentos sensibilizadores de insulina e, quando necessário, antiobesidade.

As modificações de estilo de vida (perda de peso e atividade física) são efetivas no tratamento da RI e do DM2^(39, 40) e constituem a primeira linha terapêutica para prevenir a DCV⁽⁴¹⁾.

Os sensibilizadores de insulina metformina e TZD estão indicados para tratamento da

hiperglicemia e são efetivos no tratamento do DM2 e da RI⁽⁴²⁾. A metformina aumenta a sensibilidade à insulina nos tecidos hepáticos e periféricos, tendo efeito predominante na diminuição da neoglicogênese hepática, responsável pela glicemia de jejum. As TZD⁽⁴³⁾ (rosiglitazona e pioglitazona) atuam em receptores nucleares do fator ativado de proliferação para peroxissomos gama (PPAR-gama), melhorando a sensibilidade à insulina, aumentando a diferenciação das células precursoras em adipócitos no tecido adiposo subcutâneo e reduzindo a liberação de ácidos graxos e citocinas do tecido adiposo, o que é de grande importância na RI.

A terapêutica com sensibilizadores de insulina diminui a glicemia de jejum, a glicoe-moglobina, a pressão arterial, os ácidos graxos livres circulantes, os TG e o LDL-C (metformina) e/ou a oxidação de LDL (TZD), com pequeno aumento no HDL-C. Tem sido demonstrada diminuição da excreção urinária de albumina com as TZD, independente do seu efeito hipoglicemiante. Os sensibilizadores de insulina têm efeitos favoráveis sobre o inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) e a função endotelial, contribuindo para a redução do risco cardiovascular. A metformina contribui também para a redução do peso corporal, o que se deve a uma perda maior de tecido adiposo visceral.

Em indivíduos com DM2 obesos, o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) demonstrou que o uso da metformina diminuiu a mortalidade por todas as causas em 36% e o risco de infarto em 39%⁽⁴⁴⁾.

Quando se considera a importância da prevenção cardiovascular em um paciente com DM2 (considerado de alto risco) e SM, vários ensaios clínicos têm demonstrado o benefício de outros fármacos como estatinas, anti-hipertensivos e antiplaquetários, mesmo em pacientes sem elevação de colesterol ou sem hipertensão e/ou sem manifestações clínicas de aterosclerose⁽⁴⁵⁾.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kylin ES. Hypertonie-Hyperglykamie-Hyperurikamiesyndrome. *Zentralblatt für Innere Medizin*. 1923; 44.
2. Vague J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med*. 1947; 30: 339-40.
3. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 21:296-309.
4. Alberti K, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998; 15: 539-53.
5. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999; 16: 442-3.
6. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-97.
7. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH. American College of Endocrinology: position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 2002; 9: 236-52.
8. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366: 1059-62.
9. Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*. 2004; 27: 2676-81.
10. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002; 288: 2709-16.
11. Jacqueline M., Dekker JM, Girman, C Rhodes, T, Nijpels, G et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation*. 2005; 112: 666-73.
12. Oswaldo P Jr, Flavio F, Adriana B. Pocket book: syndrome metabolic. Rio de Janeiro: Diagraphic; Sociedade Brasileira de Cardiologia; Departamento de Hipertensão Arterial; 2004.
13. Eckel GSM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*. 2004; 109: 551-6.
14. Meigs JB, D'Agostino RB, Wilson PWF et al. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome: the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 1997; 46: 1594-600.
15. Wilson PNF, D'Agostino RB, Parise H, et al. The metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus [abstract]. *Diabetes*. 2002; 51(suppl.): 980.
16. Sinha R, Fisch G, Teague B et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med*. 2002; 346: 802-10.
17. Weiss R, Dziura J, Burgert TS et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2362-74.
18. Wilson PNF, Kanne BWB, Silbershalz IT et al. Clustering of metabolic risk factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1999; 159: 1104-9.
19. Schmidt MI, Watson RL, Duncan BB, et al. Clustering of dyslipidaemia and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population. *Metabolism*. 1996; 45: 699-706.
20. Gang, H; Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K for the DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 1066-76.
21. Bonora E, Targher G, Formentini G et al. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med*. 2004; 21: 528.
22. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the third national health and nutrition examination survey. *Circulation*. 2004; 109: 42-6.
23. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24: 683-9.
24. Amowitz LL; Ridker et al. High prevalence of metabolic syndrome among young women with nonfatal myocardial infarction. *J Womens Health*. 2004; 13: 165-75.
25. Gorter PM, Olijhoek JK et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease of abdominal aneurysm. *Atherosclerosis*. 2003; 173: 361-7.
26. Eckel GSM, Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the metabolic syndrome and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002; 51: 3120-7.
27. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2002; 156: 1070-7.
28. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP et al. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of diabetes? *JAMA*. 1990; 263: 2893-8.
29. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined. metabolic syndrome and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years or older. *Diabetes*. 2003; 52: 1210-4.
30. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A et al. Insulin resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulinsensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation*. 2000; 101: 975-80.
31. Kelley DE, He J, Menshikova EV, Ritov VB. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002; 51: 2944-50.
32. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science*. 2003; 300: 1140-2.
33. Hamson RL et al. Components of the metabolic syndrome and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002; 51: 3120-7.
34. IRA – Wagen Knecht LE, et al. *Ann Epidemiol*. 1995; 6: 464-72.
35. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle modification or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346: 393-403.
36. Tuomilehto J, Lindstrom J, Erikson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by

- changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001; 144: 1341-50.
37. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes.* 2002; 51: 2796-803.
 38. Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the renin-angiotensin system. *Drugs.* 2004; 64: 2537-65.
 39. Weinstock RS, Dai H, Wadden TA. Diet and exercise in the treatment of obesity: effects of three interventions on insulin resistance. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 2477.
 40. Zinman B et al. Physical activity/exercise and diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003; 26: S73.
 41. Grundy SM et al. Clinical management of metabolic syndrome report of the American Heart Association National Heart, Lung and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation.* 2004; 109: 551.
 42. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1998; 338: 867.
 43. Parulkar A, Pendergrass M, Granda-Ayala R et al. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 61-71.
 44. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) [no authors listed]. *Lancet.* 1998; 352: 854-65.
 45. Duncan BB, Silva OB, Polanczyk CA. Prevenção clínica das doenças cardiovasculares. In: Schmidt MI, Duncan BB, Giugliani ERJ et al. *Medicina Ambulatorial.* 3 ed. Porto Alegre: Art Med; 2004.

Tratamento da hiperglicemia pós-prandial no DIABETES *MELLITUS* tipo 2

As complicações macrovasculares do diabetes *mellitus* estão relacionadas ao estado hiperglicêmico pós-prandial⁽¹⁾. A relação entre as complicações microvasculares crônicas, como retinopatia, nefropatia e neuropatia, e o grau de controle metabólico já está bem estabelecida em inúmeros estudos clínicos e dados epidemiológicos⁽²⁾. A hiperglicemia, a dislipidemia e a hipertensão arterial têm sido consideradas fatores de risco para a doença cardiovascular (DCV). Está bem estabelecido que os valores médios da glicemia, assim como da hemoglobina glicada, podem prever o risco de doença coronariana isquêmica e a taxa de mortalidade. O estudo de Honolulu⁽³⁾ encontrou grande correlação entre glicemia e risco de cardiopatia coronariana. Essa associação, no entanto, foi bem estabelecida quando se analisou a hiperglicemia casual de uma hora pós-refeição. Diversas linhas de evidência sugerem que a hiperglicemia no estado pós-prandial pode estar envolvida na fisiopatologia das complicações macrovasculares⁽⁴⁾. Está demonstrado que várias proteínas biologicamente ativas estão afetadas pela glicação. Nesse mecanismo, a glicose é covalentemente ligada às proteínas, e, como afeta inúmeras proteínas, esse mecanismo pode ter um espectro de ação muito amplo nos processos biológicos. As funções que podem estar afetadas vão desde a acuidade visual e a integridade da membrana basal até a ativação plaquetária, a formação de coágulos e a degradação de proteínas. Estudos *in vitro* demonstraram que ações de fibroblastos e

células endoteliais dependem da exposição a ambientes com elevados níveis de glicose. Essas ações incluem a diminuição da captação de glicose e o aumento da taxa de apoptose. Em estudos *in vivo* foi demonstrado que a hiperglicemia aguda resulta em síntese aumentada de ânions superóxido e diminuição de óxido nítrico (ON)^(5,6). Essa falta de ON afeta os processos de vasodilatação, tendo efeito deletério nos vasos. Esses achados podem explicar como a hiperglicemia aguda afeta a célula endotelial e as células da camada muscular lisa, que estão espessadas em relação direta aos níveis de hemoglobina glicada.

O tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) tem mudado muito ultimamente⁽⁷⁾. As metas para controle glicêmico foram estabelecidas, a história natural da doença está mais bem compreendida e novas opções medicamentosas foram introduzidas no mercado farmacêutico. A Associação Americana de Diabetes (ADA) recomenda que os níveis de hemoglobina glicada estejam inferiores a 7%, e outras entidades têm sugerido manter essas taxas dentro dos limites normais para pessoas não-portadoras de diabetes⁽⁸⁾. Os valores da glicemia também estão bem estabelecidos e as taxas de glicemia pré-refeição devem estar entre 80 e 120mg/dl, assim como os valores no estado pós-prandial devem ser inferiores a 140mg/dl. Diversos estudos têm demonstrado que o DM2 apresenta uma fisiopatologia complexa e progressiva. A resistência insulínica é um achado extremamente freqüente no DM2 com excesso de peso ou obesidade

abdominal e precede o diagnóstico da doença. A disfunção da célula beta é o achado que desencadeia a instalação do quadro clínico da doença e se manifesta inicialmente por hiperglicemia no estado pós-prandial. Essa é a razão de se utilizar o teste de sobrecarga oral à glicose como instrumento diagnóstico, particularmente no início da doença. Nos primeiros anos de doença essa disfunção secretora é responsável pela elevação da glicemia no estado pós-absortivo. Após um tempo começa também a ocorrer hiperglicemia de jejum, aqui evidenciando produção hepática aumentada de glicose.

O tratamento do DM2 começa sempre com esforços para mudar o estilo de vida, incluindo dieta com a finalidade de se atingir o peso ideal ou ao menos diminuí-lo em 10%, além da recomendação de aumento da atividade física. No entanto, no UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), a eficácia dessas medidas foi questionada, uma vez que menos de 15% dos pacientes recém-diagnosticados tiveram as metas de controle glicêmico atingidas pela aplicação de tais medidas. A farmacoterapia, então, deve ser iniciada quando as providências não-farmacológicas forem insuficientes. Os medicamentos para controle do diabetes podem ser divididos entre os secretagogos, os sensibilizadores à ação da insulina e os que retardam a absorção dos monossacáridos. A classe dos secretagogos está dividida entre as sulfoniluréias e as metiglinidas.

As sulfoniluréias têm sido utilizadas no tratamento da hiperglicemia em pacientes com DM2 há mais de 50 anos. Seu mecanismo de ação é complexo, e esses medicamentos aumentam tanto a secreção de insulina no estado basal quanto no pós-estímulo alimentar. O mecanismo bioquímico de ação das sulfoniluréias envolve a regulação dos canais de potássio dependentes do trifosfato de adenosina (ATP) localizados na membrana plasmática das células beta. Em condições de jejum, a maioria dos canais de potássio está aberta e o íon potássio sai facilmente da célula. Quando os níveis plasmáticos de glicose se elevam, a glicose é transportada para dentro das células beta através da utilização dos transportadores de glicose (GLUT2), sendo então fosforiladas pela glicoquinase e metabolizadas nas mitocôndrias, gerando ATP⁽⁹⁾. Esses níveis elevados de ATP intracelular causam o fechamento dos canais de potássio,

ocorrendo a despolarização da membrana celular e a entrada dos íons cálcio do exterior para o citosol da célula beta. Esse aumento do cálcio no citosol causa uma migração dos grânulos de insulina para a superfície celular, de onde são liberados por exocitose. Os canais de potássio ATP-dependentes são constituídos por duas subunidades: uma, chamada SUR, contém o sítio ligante à sulfoniluréia (receptor) e regula a abertura ou o fechamento do canal. A segunda, chamada KIR, é o canal propriamente dito. Os canais de potássio ATP-dependentes somente são funcionantes quando as duas subunidades estão unidas. O receptor de sulfoniluréia está no espaço extracelular. A potência das sulfoniluréias depende da afinidade dessas pelos receptores SUR. Elas, então, agem aumentando a secreção de insulina dependente da glicose, assim como a secreção basal de insulina. Outros tecidos apresentam canais de potássio ATP-dependentes e contêm receptores para sulfoniluréias. As células miocárdicas e as musculares lisas vasculares apresentam esses canais sempre fechados, que abrem em situações de isquemia para permitir a saída de potássio e a entrada de cálcio. Isso causa vasodilatação e melhora a função do miocárdio. Em estudos experimentais, as sulfoniluréias podem prevenir a abertura dos canais de potássio e interferir na vasodilatação e na adaptação do miocárdio à isquemia. Um outro efeito potencial das sulfoniluréias no miocárdio é a prevenção da abertura dos canais de potássio, o que poderia alterar o fluxo desse elemento para proteger contra arritmias ventriculares. Não está ainda bem estabelecido se esses efeitos podem ocorrer com doses farmacológicas durante o tratamento de pacientes com sulfoniluréias⁽¹⁰⁾. Essas subunidades de receptores de sulfoniluréias das células endoteliais e das células musculares lisas são isoformas diferentes das encontradas nas células beta, que apresentam capacidade de ligação maior^(11, 12). Embora esses dados possam ser preocupantes, é importante assinalar que, em estudos clínicos, pacientes usuários de sulfoniluréias não apresentam aumento de desfechos cardiovasculares em relação aos pacientes diabéticos não-usuários⁽¹³⁻¹⁵⁾.

As metiglinidas são uma família de medicamentos secretagogos de insulina, e não sulfoniluréias. Essas medicações se ligam a um sítio diferente na subunidade SUR1 dos ca-

nais de potássio ATP-dependentes das células beta. Dois medicamentos dessa classe estão disponíveis para uso em clínica: a repaglinida, derivada do ácido benzóico, e a nateglinida, derivada da fenilalanina. As características básicas dessa classe de medicamentos na capacidade de ligação aos receptores SUR1 são o seu início rápido de ação e a alta capacidade de desligamento, fazendo com que essas drogas tenham também uma ação mais curta do que as sulfoniluréias.

Comparando as metiglinidas com as sulfoniluréias podemos dizer que, como as metiglinidas possuem ação mais curta, devem ser administradas às refeições, pois aumentam a secreção de insulina dependente da elevação da glicemia, permitindo assim um melhor controle da hiperglicemia no estado pós-prandial. Como menos insulina é secretada após algumas horas das refeições, haverá achado clínico relevante, que é uma menor taxa de eventos hipoglicêmicos e, conseqüentemente, menor ganho de peso. O efeito na redução da hemoglobina glicada é semelhante entre a repaglinida e as sulfoniluréias. A nateglinida tem um efeito mais discreto e, comparando-se as duas metiglinidas, a repaglinida tem ação mais prolongada, portanto apresenta um efeito melhor na redução da glicemia de jejum e da hemoglobina glicada.

O esquema posológico preconizado para a repaglinida é de 0,5 a 4mg em cada refeição, embora a dose média seja de 1 a 2mg por refeição. A meia-vida do medicamento é de 1 hora. Metabolizado pelo fígado, não apresenta metabólito ativo e é excretado principalmente por via fecal. A nateglinida deve ser administrada na dose de 60 a 120mg por refeição e seus metabólitos, também de origem hepática, são fracos e eliminados principalmente por via renal. A desvantagem desses medicamentos, que é baseada exatamente no seu mecanismo de ação, é a necessidade de várias administrações diárias, o que dificulta a adesão ao tratamento crônico.

Os candidatos ideais para a terapêutica com secretagogos de insulina são pacientes com DM2 que sejam significativamente deficientes da secreção de insulina, mas que ainda apresentem função de célula beta suficiente para que, quando estimulada por um secretagogo, responda aumentando a secreção de insulina para o controle metabólico adequado. A escolha de qual secretagogo

utilizar é determinada por suas características e pelo mecanismo fisiopatológico da doença no paciente em particular. As atividades anti-diabéticas intrínsecas dos medicamentos devem decidir sua escolha. Assim, a potência de secreção de insulina, a rapidez e a duração da ação, o modo de metabolização e os eventuais eventos adversos são as características

mais observadas na prescrição de um secretago para pacientes com DM2.

As contra-indicações dessa classe de medicamentos são a ocorrência de um paciente com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), gestação, pré, intra e pós-operatório de uma cirurgia grande, presença de infecção ou trauma, história de eventos adversos às sulfoniluréias

(não excluem as metiglinidas) e predisposição à ocorrência de hipoglicemias graves, como na insuficiência renal ou hepática. Quando a meta glicêmica não for mais atingida com as drogas orais, ou monoterapia ou associadas aos sensibilizadores de insulina, está indicada a associação com insulina ou mesmo a sua substituição por insulino terapia plena.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Turner RC, Millns H, Neil HAW, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 23). *BMJ*. 1998; 316: 823.
2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329: 977.
3. Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, Reed DM, Yano K. Diabetes and the risk of stroke. Honolulu Heart Program. *JAMA*. 1987; 257: 2134-40.
4. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 397.
5. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, et al. Diabetes Intervention Study: multi-intervention trial in newly diagnosed NIDDM. *Diabetes Care*. 1991; 14: 308.
6. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26: 57.
7. de Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CDA, Nijpels GBLM. Hyperglycemia is associated with all cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population. *The Hoorn Study. Diabetologia*. 1999; 42: 926-31.
8. Gabir MM, Hanson RI, Dabelea D, Imperatore G, Romain J, Bennet PH, et al. Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality: evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 23: 1113-8.
9. Shaw J, Zimmet P, de Courten M, Dowse G, Chitson P, Gareeboo H, et al. Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care*. 1999; 22: 399-402.
10. Vaccaro O, Ruffa G, Imperatore G, Iovino V, Rivellese AA, Ricardi G. Risk of diabetes in the new diagnostic category of impaired fasting glucose: a prospective analysis. *Diabetes Care*. 1999; 22: 1490-3.
11. Warcham N, Byrne C, Willians D, Day N, Hales C. Fasting proinsulin concentrations predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999; 22: 262-270.
12. Gimeno SG, Ferreira SR, Franco LJ, lunes M. Comparison of glucose tolerance categories according to World Health Organization and American Diabetes Association diagnostic criteria in a population-based study in Brazil. The Japanese-Brazilian Diabetes Study Group. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1889-92.
13. Eschwege E, Charles MA, Simon D, Thibault N, Blkaub. Paris Prospective Study. Reproducibility of the diagnosis of diabetes over a 30-month follow-up: the Paris Prospective Study. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1941-4.
14. Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T, Schaper F, Henkel E, Siegert G, Kochler C. Impaired fasting glucose is not a risk factor for atherosclerosis. *Diabetic Medicine*. 1999; 16: 212-8.
15. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose regulation and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12,4 years. *Diabetes Care*. 1999; 22: 233-40.

Uso da insulina no tratamento do DIABETES MELLITUS tipo 1

1. INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença crônica caracterizada pela destruição parcial ou total das células beta das ilhotas de Langerhans pancreáticas, resultando na incapacidade progressiva em produzir insulina. Esse processo pode levar meses ou anos, mas só aparece clinicamente quando já houve a destruição de pelo menos 80% da massa de ilhotas. Há inúmeros fatores genéticos e ambientais que contribuem para que haja ativação imunológica desencadeando esse processo destrutivo. Quem apresentar determinada genotipagem de antígenos leucocitários humanos (HLA) e pelo menos dois anticorpos específicos tem fortes evidências de já estar no período pré-clínico da doença, praticamente assintomático e de duração indeterminada. No período clínico, os sinais e sintomas que antes eram praticamente ausentes ou intermitentes, agora se manifestam de maneira constante. São eles poliúria, polidipsia, polifagia, astenia e perda de peso. O período de tempo para a determinação da doença normalmente oscila de uma a seis semanas, a contar do início dos sintomas.

Em pacientes com sinais e sintomas característicos, o diagnóstico é simples, sendo confirmado através de glicemia plasmática acima de 200mg%, em qualquer hora do dia, ou glicemia de jejum igual ou superior a 126mg%.

2. TRATAMENTO INSULÍNICO

A insulina é sempre necessária no tratamento do DM1, devendo ser instituída assim que for feito o diagnóstico.

O clássico estudo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) provou que o tratamento intensivo do DM1, com três ou mais doses de insulina de ações diferentes, é eficaz em diminuir a frequência de complicações crônicas do DM, pois encontrou uma diminuição de 76% nos casos de retinopatia, 60% nos de neuropatia e 39% nos de nefropatia naqueles pacientes tratados intensivamente em relação aos tratados convencionalmente⁽¹⁾. Como houve essa diferença no aparecimento das complicações crônicas microangiopáticas do DM, isso foi interpretado como sendo causado por um melhor controle metabólico, já que a hemoglobina glicada daqueles pacientes foi estatisticamente menor no grupo tratado intensivamente (8,05%) do que no tratado convencionalmente (9,76%).

Por isso, no término do DCCT, foi sugerido que todos eles continuassem em um outro estudo, denominado Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Nesse estudo, em que foi oferecido a todos tratamento intensivo, e especificamente no subgrupo de adolescentes (13 a 17 anos), o grau de controle metabólico não variou estatisticamente, fazendo-se uma comparação entre aqueles que foram tratados já intensivamente no DCCT e os que receberam tratamento convencional naquele estudo (8,38% vs. 8,45%). Entretanto a frequência de progressão de retinopatia e nefropatia diabéticas mostrou que o grupo já tratado intensivamente há mais tempo (desde o início do DCCT) permanecia com menor frequência na progressão de retinopatia e nefropatia diabéticas, sugerindo que as tentativas de alcançar um melhor controle glicêmico deveriam começar precocemente no curso do DM⁽²⁾.

Esses dois estudos sugerem um nível de evidência 1, com grau de recomendação A, para o tratamento intensivo com insulina no DM1.

Entretanto a limitação no alcance do controle glicêmico ideal em DM1, excluídos fatores de aderência ao tratamento e de mau funcionamento familiar, permanece sendo a hipoglicemia.

Diversos estudos têm demonstrado que a hipoglicemia noturna assintomática é um problema comum em pacientes com DM1, sendo sua prevalência de até 70% em crianças e 50% em adolescentes^(3,4). No DCCT, em que foram usadas tanto insulina regular como de ação rápida, os pacientes em tratamento intensivo mostraram uma frequência de hipoglicemia intensa três vezes superior à daqueles em tratamento convencional, sendo que no grupo dos adolescentes, mesmo com níveis maiores de hemoglobina glicada, o risco de hipoglicemia intensa foi substancialmente maior que nos adultos (86 vs. 56 eventos/cem pacientes/ano).

Em um estudo recente, com uso do sensor de glicose por três dias (CGMS), cujo desfecho era hipoglicemia (< 60mg% por mais de 15 minutos), foi encontrada uma frequência de hipoglicemia de 10,1%, sendo esta mais prevalente à noite (18,8% vs. 4,4%), e com duração prolongada dos episódios noturnos (média de 3,3 horas), sendo estes em geral assintomáticos (91%)⁽⁵⁾.

Antes do advento dos análogos de insulina com ação ultra-rápida, as hipoglicemias ocorriam em maior número, e isso certamente contribuiu para um certo receio por parte dos pais, e mesmo dos profissionais de saúde, em implementar o tratamento intensivo. Uma metanálise que avaliou oito estudos randomizados, com 2.576 pacientes diabéticos tipo 1 adultos, comparando insulina regular com insulina lispro, e cujo desfecho principal era a frequência de hipoglicemias intensas (coma ou necessidade de glucagon endovenoso [EV]), mostrou uma frequência significativamente menor desse problema nos indivíduos diabéticos que usaram lispro⁽⁶⁾. Diversos outros estudos têm favorecido as insulinas de ação ultra-rápida em relação à regular, mostrando um nível de evidência 1, com grau de recomendação A.

Um dos receios na implementação do tratamento intensivo é de que os episódios de hipoglicemia possam ter repercussão nas funções cognitivas do paciente. Em um estudo prospectivo, com sete anos de duração, foi demonstrado que crianças que haviam iniciado o DM antes dos 5 anos de idade tinham um escore significativamente inferior ao normal em habilidades motoras finas e tarefas de atenção contínua três e sete anos após o diagnóstico. Entretanto isso só ocorreu no grupo que teve hipoglicemias intensas, com convulsão, sugerindo que episódios hipoglicêmicos de menor intensidade não teriam repercussão nas funções cognitivas, mas também alertando para o risco das hipoglicemias intensas em faixa etária precoce⁽⁷⁾.

O tratamento intensivo pode ser feito com múltiplas doses de insulina, com seringa ou caneta, ou através da bomba de insulina.

O tratamento com múltiplas doses de insulina tornou-se bastante prático, pois surgiram as canetas, hoje existentes em vários modelos, inclusive com possibilidade de usar doses de 0,5 unidade de insulina. Isso, para as insulinas ultra-rápidas existentes atualmente, torna-se útil, já que permite dosagens bem individualizadas, específicas para cada momento do dia.

O tratamento intensivo clássico é o que utiliza duas doses de *neutral protamine Hagedorn* (NPH), antes do café da manhã e antes de dormir, com três doses de insulina regular (antes do café da manhã, do almoço e do jantar). Entretanto, com o surgimento das insulinas ultra-rápidas (lispro e aspart) pode-se, com vantagens, substituir a insulina regular por esses análogos. Além disso, com um instrumento chamado contagem de carboidratos, pode-se permitir que o paciente com DM tenha uma vida um pouco mais liberada no que diz respeito à alimentação, desde que saiba utilizar corretamente esse poderoso auxiliar no tratamento.

Um aspecto a ser considerado quando se utiliza insulina regular é que ela demora em torno de 30 minutos para começar a agir, mas os pacientes tendem a aplicá-la na hora da refeição. Isso contribui para hiperglicemias pós-prandiais e hipoglicemias no período

entre as refeições, pois a regular atingirá seu pico no horário em que a alimentação já foi metabolizada.

Foi demonstrado que, quando a insulina regular é utilizada cinco minutos antes das refeições, a hemoglobina glicada é superior à encontrada quando esta mesma insulina é aplicada 10 a 40 minutos antes das refeições⁽⁸⁾.

Esse mesmo autor (Bolli) foi responsável por demonstrar que a insulina NPH, quando utilizada três ou quatro vezes ao dia, permite atingir um melhor controle metabólico do que uma ou duas vezes. Por isso, e principalmente em adolescentes que estejam com dificuldade em conseguir um bom controle, sugere-se que a insulina NPH seja aplicada antes do café da manhã, do almoço, do jantar e antes de dormir (B). Além disso, se utilizarmos insulina lispro em vez de regular, o nível de hemoglobina glicada atingido será mais baixo⁽⁹⁾.

Em relação ao análogo de insulina de ação longa hoje existente no mercado (a insulina glargina), os estudos têm demonstrado menor frequência de hipoglicemia em relação à insulina NPH, o que seria explicado pela ausência (ou diminuição) de pico dessa insulina (B)⁽¹⁰⁻¹³⁾. Essa insulina deve ser utilizada após os 6 anos de idade, conforme recomenda o fabricante, em dose única (antes do café da manhã ou antes de dormir), em casos que apresentam hipoglicemia freqüente, ou desejo de mudar, ou vontade de diminuir o número de aplicações de NPH.

A bomba de insulina parece ser, hoje, o padrão-ouro no tratamento intensivo do DM1, mas necessita de acompanhamento por equipe habilitada^(14,15).

Tratamento intensivo é igual a monitorização intensiva. É necessário fazer no mínimo três testes de verificação da glicemia capilar ao dia⁽¹⁶⁾. Para que isso seja de fato realizado pelos pacientes, é imprescindível que esse insumo lhes seja distribuído gratuitamente pelo poder público. O preconizado pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) é que o estado (ou município) forneça cem tiras reagentes por mês a todo paciente com DM1 para que ele possa implementar realmente o tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329(14): 977-86.
2. Diabetes Control And Complications Trial (DCCT); Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr.* 2001; 139(6): 804-12.
3. Matyka KA, Wigg L, Pramming S, Stores G, Dunger DB. Cognitive function and mood after profound nocturnal hypoglycaemia in prepubertal children with conventional insulin treatment for diabetes. *Arch Dis Child.* 1999; 81(2): 138-42.
4. Porter PA, Byrne G, Stick S, Jones TW. Nocturnal hypoglycaemia and sleep disturbances in young teenagers with insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child.* 1996; 75(2): 120-3.
5. Amin R, Ross K, Acerini CL, Edge JA, Warner J, Dunger DB. Hypoglycemia prevalence in prepubertal children with type 1 diabetes on standard insulin regimen: use of continuous glucose monitoring system. *Diabetes Care.* 2003; 26(3): 662-7.
6. Brunelle BL, Llewelyn J, Anderson JH, Gale EA, Koivisto VA. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1998; 21(10): 1726-31.
7. Rovet JF, Ehrlich RM. The effect of hypoglycemic seizures on cognitive function in children with diabetes: a 7-year prospective study. *J Pediatr.* 1999; 134(4): 503-6.
8. Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1999; 42(10): 1151-67.
9. Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Compagnucci P, et al. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care.* 1999; 22(3): 468-77.
10. Pieber TR, Eugene-Jolchine I, Derobert E. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes: the European Study Group of HOE 901 in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2000; 23(2): 157-62.
11. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes: U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2000; 23(5): 639-43.
12. Rosenstock J, Park G, Zimmerman J. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens: US Insulin Glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group. *Diabetes Care.* 2000; 23(8): 1137-42.
13. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Halle JP, Donley D, Mecca T. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2000; 23(11): 1666-71.
14. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2002; 25(3): 593-8.
15. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J.* 2002; 324(7339): 705-8.
16. American Diabetes Association. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27 Suppl 1: S91-3.

Tratamento de crianças e adolescentes com **DIABETES MELLITUS** tipo 1

1. INTRODUÇÃO

Por muito tempo achou-se que as complicações do diabetes *mellitus* (DM) fossem determinadas geneticamente, sem relação com o tipo e a qualidade do controle metabólico instituído. Apenas há pouco mais de uma década, quando os resultados do Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) vieram a público, entendeu-se que grande parte das complicações do paciente diabético devia-se a um mau controle metabólico (A)^(1, 2). Além disso, num estudo pós-DCCT, verificou-se que os benefícios de um controle glicêmico mais estrito se mantinham por mais tempo, estabelecendo definitivamente a necessidade de se controlar, da melhor forma possível, desde o diagnóstico, os parâmetros glicêmicos de todo paciente diabético (A)⁽³⁾.

O manuseio do paciente diabético pediátrico é diferente do que usualmente se faz em adultos, mesmo para um mesmo grau de insulinopenia. O crescimento físico e a maturação nessa fase da vida tendem a modificar as respostas fisiopatológicas do diabetes, bem como seu tratamento (D)⁽⁴⁾.

Como o DM tipo 1 (DM1) caracteriza-se por insuficiente produção de insulina, o tratamento medicamentoso depende da reposição desse hormônio, utilizando-se esquemas e preparações variadas e estabelecendo-se alvos glicêmicos pré e pós-prandiais para serem atingidos.

Ao lado disso, planejamento alimentar e programas de atividade física regular e educacional completam o elenco do tratamento, sendo, para tal, imprescindível uma cooperação muito estreita do trio equipe médica/familiares/paciente (D)⁽⁵⁾.

Cerca de 30% a 50% dos pacientes com DM1 fazem a apresentação do quadro em cetoacidose diabética (CAD) (D)⁽⁴⁾, uma condição clínica de grave desarranjo metabólico que deve ser tratada em ambiente hospitalar. Neste trabalho não entraremos no tratamento da CAD (abordada em outro Consenso da Sociedade Brasileira de Diabetes [SBD]), mas no tratamento do paciente já estabilizado.

Um primeiro aspecto a ser discutido é se o paciente que é diagnosticado como diabético tipo 1 deve ser tratado em casa ou no hospital. A resposta a essa pergunta depende da gravidade do quadro inicial (excluindo-se, como já foi mencionado acima, a CAD, cuja gravidade recomenda sempre um tratamento hospitalar), das possibilidades materiais de um tratamento domiciliar, do grau de compreensão por parte dos familiares e da facilidade de contato com a equipe médica. Uma vez que se tenha condição de tratar o paciente em casa, várias são as vantagens: redução de reinternações, melhor controle glicêmico, mais bem-estar e conforto para o paciente (D)⁽⁶⁾. É evidente que, para implementar-se um tratamento domiciliar, um estreito e fácil contato com a equipe de saúde é essencial. Os que advogam a internação (e em alguns serviços ela se prolonga por até três semanas) defendem que um período de treinamento intensivo do paciente e de seus familiares ajuda muito no controle posterior da doença. No Reino Unido, 96% das crianças diagnosticadas em 1988 foram internadas (B)⁽⁷⁾, contrastando com a experiência de Cardiff, em que uma equipe composta de um endocrinologista pediátrico, duas enfermeiras especializadas em diabetes, um nutricionista pediátrico e um psicólogo clínico cobria uma área de 250 mi-

lhas quadradas, com uma população de 128 mil crianças e adolescentes (menores de 18 anos de idade). Os pacientes que não estavam em CAD começavam um esquema de duas aplicações diárias de insulina, com o suporte da enfermeira especializada em diabetes. Um programa de educação era ministrado, com visitas diárias da enfermagem. A orientação alimentar era dada pelo nutricionista e havia facilidade de comunicação entre o paciente e/ou familiares e os membros da equipe (D)⁽⁶⁾.

2. ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS

Quando nos vemos diante de uma doença crônica como o DM e nos propomos a tratar o paciente por longo período de tempo, devemos ter em mente uma estratégia, um plano de ação que deverá ser posto em prática e modificado sempre que evidências clínicas e/ou laboratoriais o impuserem. Em primeiro lugar, o tratamento deverá impedir que ocorram descompensações agudas do tipo cetoacidose diabética (característica, mas não exclusiva, do DM1). Ao lado disso, deveremos permitir que nossos pacientes levem uma vida a mais próxima possível à de uma pessoa não-diabética, sem correr riscos de descompensações.

Se esses objetivos forem atingidos, estaremos apenas iniciando a nossa estratégia de controle do DM, porque passamos a visar a evitar complicações de longo prazo, tão temidas nesse tipo de doença. Como, em geral, essas complicações ocorrem após alguns anos de DM, mesmo em pessoas mal controladas poderemos não tê-las e supor, erroneamente, que nosso tratamento esteja correto. Aqui surge a necessidade de algum tipo de monitorização que não se baseie exclusivamente na abordagem clínica, mas em algum parâmetro mais sensível. Há pacientes que dizem perceber seus níveis glicêmicos pelos seus sintomas e nada é mais enganoso do que essa afirmação! Portanto a monitorização constante dos níveis glicêmicos tem se mostrado uma arma poderosa para que possamos fazer correções de rumo no tratamento, ajustando doses de insulina e esquemas alimentares, com o objetivo maior de prevenir e mesmo reverter complicações.

As bases do tratamento do DM repousam na tentativa de normalização do perfil metabólico (através do uso de insulina no DM1), no estímulo à atividade física regular e numa orientação alimentar que faça frente aos artificialismos da administração de insulina exógena. Refiro-me a artificialismos porque, por melhores que sejam as insulinas disponíveis (e hoje dispomos de preparações de insulina de altíssima qualidade), incorremos em vários equívocos ao tratar pacientes diabéticos com reposição insulínica: o primeiro deles é o local de administração, periférico em relação ao fígado, que faz com que a insulinemia sérica seja atingida antes da insulinização hepática (não nos esqueçamos de que a insulina liberada pelo pâncreas atinge o fígado em altas concentrações, insulinizando-o efetivamente e bloqueando sua produção glicêmica). Além disso, ao invés de, como no indivíduo não-diabético, a insulina ser liberada após a ingesta alimentar, no paciente diabético programamos sua insulinização na suposição de que ele fará todas as suas refeições. Isso se complica especialmente na criança, que freqüentemente recusa o alimento e corre o risco de hipoglicemias sérias. Os adolescentes, que tipicamente apresentam esquemas alimentares que fogem da rotina, também ficam sob risco de hipoglicemias graves se não fizerem suas refeições em horários adequados e se não tiverem grande motivação e conhecimento para cientificar-se dos riscos que tal comportamento pode acarretar. Os locais de absorção de insulina oferecem diferentes curvas absorptivas, na dependência da vascularização local, do grau de atividade muscular da região em que a insulina foi aplicada, de modo que cada paciente e cada local de aplicação pode apresentar um pico insulinêmico em hora diversa da que supomos teoricamente.

De modo geral, pretende-se que o paciente diabético esteja insulinizado todo o tempo, o que bloqueia a lipólise e melhora sobremaneira seu controle metabólico. Períodos sem insulina efetiva são causa de oscilações glicêmicas amplas, acrescentando um fator de resistência à insulina que a própria hiperglicemia propicia. No estudo realizado pelo DCCT, os objetivos glicêmicos pré e pós-prandiais eram muito rígidos, procurando-se fazer com que não ocorressem grandes oscilações glicêmicas no chamado tratamento intensivo

do DM. Nesse programa, as glicemias pós-prandiais não deveriam exceder 180mg/dl, a glicemia de jejum deveria estar em faixa de normalidade (80-120mg/dl) e as demais glicemias pré-prandiais não deveriam exceder 140mg/dl. O trabalho envolveu pacientes maiores de 13 anos de idade e, como poderia se esperar, houve uma triplicação no número de eventos hipoglicêmicos (A)^(1, 2). No entanto não se podem negar os efeitos benéficos nas complicações do DM, particularmente as oculares, mostrando claramente que são dependentes do nível de controle glicêmico que se obtém no tratamento.

Em relação aos pacientes pediátricos diabéticos tipo 1 devemos ter em mente o bom controle glicêmico vs. incidência de hipoglicemias. A criança, dependendo de sua idade, pode apresentar variações importantes no seu esquema alimentar, o que impõe dificuldades adicionais para o ajuste adequado da dose e do esquema de insulina, e podemos dizer que cada paciente terá um esquema próprio de dose e de intervalo de administração de insulina, mas não devemos perder de vista a importância de perseguirmos um bom controle, sob pena de termos um paciente de pouca idade já sofrendo os temíveis efeitos colaterais, particularmente microangiopáticos, do DM. A família e o próprio paciente, dependendo de sua idade, devem estar cientes do que é uma hipoglicemia, quais seus sinais e sintomas e como tratá-la eficientemente e sem perda de tempo (glicose, glucagon). O medo excessivo de hipoglicemias leva a um mau controle e conduz o paciente a complicações precocemente⁽⁸⁾ (D). Nenhum médico, familiar ou, principalmente, paciente diabético gostam de hipoglicemia, mas ela acaba sendo uma eventualidade potencialmente presente durante um tratamento que objetiva, tanto quanto possível, aproximar os níveis glicêmicos do paciente da normalidade.

2.1. Início do tratamento

Quando se inicia o tratamento do paciente diabético que já saiu de seu quadro inicial de CAD (25% dos pacientes a apresentam como primeira manifestação de seu DM), ou quando foi detectado por suspeita clínica, sem ter entrado em CAD, focamos basicamente os seguintes aspectos:

▪ esclarecimento da doença ao paciente e a seus familiares, tentando diminuir o forte impacto que um diagnóstico de DM causa sobre os pacientes: freqüentemente, ao se dizer que a criança tem DM, vem à mente a imagem de alguém cego, em diálise e com um membro amputado. Evidentemente essa carga negativa deve ser atenuada, pois, com um tratamento adequado, sabemos que se reduzem bastante as possibilidades dessas ocorrências. Essa orientação inicial faz com que o paciente e seus familiares entendam os objetivos do tratamento, o que se pretende com os esquemas propostos e como podemos monitorizar os resultados obtidos. Essa primeira orientação deve permitir que o paciente e/ou seus familiares sejam capazes de administrar insulina adequadamente, monitorizar os níveis glicêmicos e/ou monitorar glicosúrias e cetonúrias, reconhecer sinais e sintomas de hipoglicemia e agir para normalizar a situação. Preencher esses requisitos é a condição para o tratamento domiciliar do DM;

▪ orientação alimentar – não há requisição nutricional específica para a criança diabética, a não ser aquela requerida para crescimento e desenvolvimento adequados. Portanto a palavra dieta, que traz consigo um sentido de proibição, deve ser abolida. O plano alimentar implica que se evitem açúcares refinados, de absorção rápida, e se institua uma alimentação equilibrada do ponto de vista de conteúdo de hidratos de carbono (50% a 60%), proteínas (15%) e gorduras (30%), o que acaba propiciando uma alimentação de alta qualidade e que deveria ser consumida por todos, diabéticos ou não, já que é muito mais saudável que a maioria dos esquemas alimentares consumidos por nossas crianças não-diabéticas. A ingestão calórica segue a regra de Holiday:

– 100kcal/kg até 10kg de peso corpóreo;

– $1.000 + (kg-10) \times 50$ em crianças com massa entre 10 e 20 kg;

– $1.500 + (kg-20) \times 20$ em crianças com mais de 20kg.

Um aumento de 10% a 20% no cálculo calórico é justificado se a atividade física for mais intensa. Estimula-se o consumo de fibras através da ingestão de legumes, vegetais e frutas (D)⁽⁴⁾.

A contagem de carboidratos oferece um resultado bastante objetivo e facilita o cálculo da dose de insulina a ser administrada ante-

cedendo cada refeição. Em geral, para cada 10g a 20g de carboidratos, administramos 1U de insulina. Se utilizarmos as insulinas ultra-rápidas (lispro ou aspart), a dose total pode ser administrada imediatamente antes da refeição (como veremos a seguir, em alguns casos podemos administrá-la após a refeição), ou, se dispusermos de insulina R, 30 minutos antes da refeição;

▪ programa regular de atividade física, que tanto auxilia no aspecto emocional como propicia bem-estar físico e melhora do equilíbrio metabólico. Durante a atividade física, um paciente adequadamente insulizado reduz seus níveis glicêmicos graças à facilitação da entrada de glicose na célula muscular. No entanto não devemos esquecer que exercício físico não substitui insulina, ou seja, se um paciente diabético está com seu nível glicêmico elevado, não adianta colocá-lo a praticar atividade física porque, como ele não está adequadamente insulizado, sua glicemia subirá ainda mais. A paciente mal controlado desaconselha-se atividade física até que se obtenha controle glicêmico mais adequado. A Associação Americana de Diabetes (ADA) contra-indica atividade física a paciente diabético de qualquer idade com glicemia superior a 250mg/dl (D)⁽⁹⁾.

O exercício físico pode aumentar a incidência de hipoglicemia sem sintomas clínicos (*hypoglycemia unawareness*). Parece que a liberação de cortisol durante o exercício físico bloqueia a resposta neuroendócrina à hipoglicemia (A)⁽¹⁰⁾. Nesses casos, devido à relativa imprevisibilidade da prática de exercícios físicos, o paciente deve ser orientado a reduzir sua dose de insulina antecedendo um programa de atividade física;

▪ insulino terapia – vários têm sido os esquemas de administração de insulina, e cada um deles tem a sua lógica particular, de modo que faremos uma exposição do que consideramos básico para o controle, mas deixamos claro que os esquemas devem ser adaptados à vida do paciente, e não o oposto: adaptar o paciente ao nosso esquema preferido de administração de insulina. Otimizar o controle glicêmico através de um esquema aceitável para a criança e para a família, sem elevar em demasia os riscos de hipoglicemia e de ganho de peso, constitui-se num notável desafio para todos que lidam com crianças e adolescentes diabéticos.

Numa fase inicial do DM, em que ainda há reserva pancreática para produção de insulina, os esquemas de uma única administração desse hormônio ao dia podem funcionar, mas acreditamos que tal procedimento acelere a exaustão das ilhotas e que, desde o início, pelo menos duas administrações de insulina ao dia são recomendáveis. Na verdade, esse tem sido o tratamento padrão do DM há muito tempo. Se a opção inicial for duas doses ao dia, poderemos administrar a primeira dose de insulina N pela manhã, antes do desjejum, associada ou não a insulina R ou lispro/aspart, e a segunda dose antes de dormir, um esquema conhecido e aplicado há bastante tempo (D)^(11, 12). Nesse aspecto, por muito tempo acreditou-se que a administração de insulina N deveria ser feita antes do jantar, supondo-se que o pico de insulinemia ocorreria no café da manhã. O que ocorre, no entanto, é que doses de insulina N dadas antes do jantar freqüentemente fazem seu pico no meio da noite, com risco de hipoglicemia, e, de certa forma, estamos contrariando a fisiologia normal de produção de insulina, em que na primeira metade da noite os níveis de insulinemia são mais baixos, elevando-se na segunda metade (fenômeno do alvorecer).

Com relação às necessidades diárias de insulina, há variabilidade entre os pacientes, mas podemos tomar alguns dados como base de início da terapêutica e ajustá-la baseados na monitorização glicêmica. No início do quadro de DM, a necessidade diária de insulina está em torno de 0,8U/kg. Após a estabilização inicial, devido a uma produção residual de insulina pela célula beta pancreática, essa necessidade pode reduzir-se a 0,4-0,6U/kg/dia. Ao final do primeiro ano de DM, em geral estamos precisando de 1U/kg/dia e, na puberdade, um novo aumento da necessidade, graças à ação de hormônios sexuais (contra-reguladores e antagonistas da ação da insulina), pode levar a dose diária a 1,5U/kg. Passada a puberdade, novo declínio tende a ocorrer (D)⁽¹³⁾.

2.2. Esquema de múltiplas injeções diárias de insulina

Nesse esquema, pode-se utilizar insulina R (regular) 30 minutos antes de cada refeição ou lispro/aspart imediatamente antes e insu-

lina N à noite, antes de dormir, o que implica quatro a cinco administrações ao dia. Por um lado, esse esquema permite maior flexibilidade alimentar, mas, por outro, implica um número elevado de injeções, nem sempre com boa aderência por parte do paciente.

Uma outra opção é o uso de duas doses de N (manhã e ao dormir) e doses de R ou lispro/aspart antes do almoço e do jantar. Eventualmente, pode-se misturar R ou lispro/aspart com N no desjejum. Em certos casos, pode-se aumentar o número de doses de N para três ou quatro ao dia, tentando dar um basal mais constante de insulina. Deve-se ter sempre presente, no entanto, que não é o número de aplicações de insulina que determina um melhor ou pior controle metabólico, mas a maneira como os dados são interpretados e as correções são feitas nos esquemas instituídos. Nosso objetivo é um bom controle metabólico, e não um número cabalístico de injeções de insulina ao dia. Há estudos mostrando que não há associação entre o número de injeções diárias de insulina e a hemoglobina glicada (B)⁽¹⁴⁾.

Com a disponibilidade de insulinas sem pico (glargina/detemir), uma dose diária (eventualmente duas) constitui o basal de insulina, com lispro/aspart antes de cada refeição ou, em caso de imprevisibilidade de ingestão alimentar (comum em crianças), imediatamente após a refeição. Apesar de as insulinas glargina e detemir apresentarem curvas de absorção muito semelhantes, um pequeno detalhe deve ser lembrado: na detemir há uma cadeia lateral de ácido graxo que promove a formação de hexâmeros no sítio de injeção, retardando a absorção. A ligação à albumina fica aumentada, prolongando ainda mais a sua ação, mas resulta numa menor disponibilidade molar, indicando que as doses devem ser cerca de 20% superiores às de N usadas previamente (A)^(15, 16). Por outro lado, parece haver menor variação intra-individual com o uso de detemir em comparação com a insulina glargina e a insulina N (A)⁽¹⁷⁾.

Qualquer que seja o esquema escolhido, no entanto, deve ficar claro que o que se pretende é manter o paciente insulínizado o tempo todo. Quando se trabalha com insulina lispro/aspart, a duração de ação é menor (3h), de modo que há maior probabilidade de períodos de subinsulinização no caso de não se fornecerem pelo menos duas doses

de insulina N por dia ou uma insulina do tipo glargina/detemir.

Com relação às curvas de absorção de insulina, há uma notável variação individual, dependendo do local de aplicação, da dose aplicada (doses maiores duram mais tempo) e do tipo de insulina utilizado. Se teoricamente achamos que uma determinada preparação insulínica dura 5 horas (insulina R), dependendo do local de aplicação e da atividade muscular na região de aplicação, pode ocorrer que esse tempo seja muito modificado: o local de absorção mais rápida é o abdome, seguido por braço, coxa e nádegas. Uma injeção realizada na coxa seguida de esforço físico que implique os músculos da coxa (jogar futebol, por exemplo) fará com que a curva de absorção se abrevie e o pico ocorra em tempo anterior ao teórico, e a duração total de ação daquela dose de insulina se encurta. Um programa de rotação do local de aplicação pode manter as curvas de absorção mais constantes e permitir que conclusões mais seguras com relação à eficácia das doses sejam obtidas. Não injetar insulina em áreas cicatriciais, lembrar que a temperatura ambiente pode afetar a circulação e, portanto, a absorção, manter uma distância de pelo menos dois dedos (2,5cm) entre um sítio de injeção e outro são detalhes que podem influenciar os resultados glicêmicos do paciente (D)⁽¹⁸⁾.

2.3. Tratamento intensivo do DM1

O tratamento intensivo do DM1 consiste em múltiplas doses de insulina (MDI), com monitorização freqüente dos níveis glicêmicos e mudanças no esquema de acordo com os resultados da monitorização. Podemos instituir o tratamento intensivo com o uso de MDI, em geral associando uma insulina de ação intermediária (N ou L) a outra de ação ultra-rápida (lispro ou aspart) às refeições. Com as insulinas sem pico (glargina e detemir), o basal pode ser obtido com uma ou duas injeções diárias, sempre associadas ao uso de insulina ultra-rápida às refeições. Parece haver vantagem em se fazer o basal de insulina com uma preparação sem pico (tipo glargina) em relação à N (A)⁽¹⁹⁾. Alternativamente, podemos instituir o tratamento intensivo com o uso de bombas de infusão de insulina (*continuous subcutaneous insulin infusion* [CSII]), em que a

única insulina utilizada é a ultra-rápida (lispro ou aspart).

Apesar de grandes variações individuais e da necessidade de ajustes, podemos supor que 50% da dose diária total de insulina sejam necessários para o basal e os outros 50% são divididos antes de cada refeição, constituindo-se nos bolos que visam a evitar as excursões glicêmicas pós-prandiais.

Num estudo de Doyle *et al.* com 32 pacientes DM1 de 8 a 21 anos de idade, glargina em uma administração diária + aspart antes de café da manhã, almoço e jantar foi comparada à CSII. Houve redução de 8,1% para 7,2% na hemoglobina glicada após 16 semanas de tratamento no grupo CSII, enquanto não houve mudança estatisticamente significativa no grupo glargina (B)⁽²⁰⁾.

Quando comparamos o esquema de MDI com CSII utilizando monitorização glicêmica com sensor de glicose (*continuous glucose monitoring system* [CGMS]), verificamos uma leve vantagem do CSII em atingir os alvos glicêmicos, principalmente antes das refeições, combinado a uma redução de hipoglicemias. Esse fato é altamente relevante, levando-se em conta que, em crianças, a hipoglicemia pode ser um fator limitante para o tratamento intensivo (A)^(13, 21, 22).

O uso de bombas de infusão de insulina (CSII) tem se mostrado eficiente em crianças pré-escolares, escolares e em adolescentes. Num estudo de crianças de 1 a 6 anos de idade procurou-se avaliar, em 15 crianças, quanto era factível e o quanto havia de melhora nos controles glicêmicos com a CSII. Em todos os pacientes, o uso de bomba melhorou a qualidade de vida e mostrou-se factível e seguro, levando os autores a considerarem essa modalidade terapêutica opcional para esse grupo de pacientes (B)⁽²³⁾. Quanto aos resultados, há estudos mostrando que os controles não são melhores do que o uso de múltiplas doses de insulina, em pré-escolares, de modo que a indicação deve ser feita levando-se em conta as preferências do paciente e da família, e não como um meio de melhorar os controles glicêmicos (A)⁽²⁴⁾. Já em pacientes de mais idade, incluindo adolescentes, o uso de CSII melhorou os controles glicêmicos, reduziu a freqüência de hipoglicemias e melhorou a qualidade de vida (B)⁽²⁵⁾.

Os alvos glicêmicos podem ser assim estabelecidos: 80-150mg/dl antes das refeições

e antes de dormir, e 2 horas após as refeições, de 120 a 180mg/dl (A)⁽²²⁾. Quanto à hemoglobina glicada, a Sociedade Internacional para Diabetes Pediátrico e do Adolescente (ISPAD) recomenda que seja inferior a 7,6% (D)⁽²¹⁾.

2.4. Insulina ultra-rápida antes ou após a refeição?

Especialmente em crianças pequenas, há grande imprevisibilidade na quantidade de alimento ingerido em cada refeição, o que torna o uso de insulinas de ação rápida no pré-prandial motivo de preocupação sempre que a criança não consumir o que foi calculado para aquela dose de insulina. Dessa forma, em algumas situações é mais seguro administrar-se insulina ultra-rápida após a refeição, quando já sabemos efetivamente o quanto a criança ingeriu. Jovanovic estudou o perfil glicêmico quando a insulina aspart era dada antes ou logo após a refeição e concluiu que era melhor quando a administração era feita antes da refeição (B)⁽²⁶⁾. No entanto cada caso deve

ser avaliado individualmente e, muitas vezes, crianças muito imprevisíveis na sua alimentação beneficiam-se do uso pós-prandial.

2.5. Pré-misturas: quando usar?

Quando temos um paciente diabético estabilizado nas suas necessidades de insulina, em que não há necessidade de grandes variações nas proporções de insulinas de ação intermediária (N ou L) e ultra-rápidas (lispro ou aspart), o uso de pré-misturas passa a ser mais prático, havendo no mercado várias combinações de misturas, sempre com a maior parte de N e a menor proporção de R (90:10; 80:20; 70:30 e assim por diante). Há pré-misturas utilizando as insulinas ultra-rápidas (Novomix 30® – 30 unidades de aspart para 70 unidades de N; Humalog Mix 25® – 25 unidades de lispro para 75 unidades de N).

No entanto não é incomum necessitarmos de combinações diversas das disponíveis no mercado e, às vezes, usamos mais insulina ultra-rápida do que N, o que nem é dispo-

nível na forma de pré-mistura. Também há variações nas proporções utilizadas em cada refeição, de modo que, em nosso serviço, damos preferência às misturas feitas na própria seringa, utilizando a proporção desejada para aquele momento da administração.

2.6. Insulina inalada: quando?

Já são disponíveis dados sobre o uso de insulina inalada em adultos diabéticos, e não há diferença na hemoglobina glicada e nas excursões glicêmicas pós-prandiais quando em comparação com a insulina subcutânea (B)⁽²⁷⁾. No entanto a cinética pulmonar da insulina inalada em seres humanos precisa ser mais bem conhecida (A)⁽²⁸⁾. O uso em crianças não está ainda autorizado, de modo que devemos aguardar mais resultados com a administração em adultos para se ter a eventual perspectiva de se poder reduzir o número de injeções nas nossas crianças diabéticas, o que seria extremamente importante e muito facilitaria a aderência aos esquemas terapêuticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329: 977-86.
2. DCCT Research Group. The effects of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr.* 1994; 124: 177-88.
3. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr.* 2001; 139: 804-12.
4. Franzese A, Valerio G, Spagnuolo MI. Management of diabetes in childhood: are children small adults? *Clinical Nutrition.* 2004; 23: 293-305.
5. Della Manna T, Damiani D, Ditchekenian V, Setian N. Diabetes mellitus na infância e adolescência. In: Setian N. *Endocrinologia pediátrica: aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente.* 2 ed. São Paulo: Sarvier. p. 195-229.
6. Lowes L, Gregory JW. Management of newly diagnosed diabetes: home or hospital? *Arch Dis Child.* 2004; 89: 934-7.
7. Lessing DN, Swift PFJ, Metcalfe MA, Baum JD. Newly diagnosed diabetes: a study of parental satisfaction. *Arch Dis Child.* 1992; 67: 1011-3.
8. Marrero DG, Guare JC, Vandagriff JL, Fineberg NS. Fear of hypoglycemia in the parents of children and adolescents with diabetes: maladaptive or healthy response? *Diabetes Educ.* 1997; 23: 281-6.
9. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2003. *Diabetes Care.* 2003; 26 Suppl 1: 121.
10. Galassetti P, Mann S, Tate D, Neill RA, Costa F, Wasserman DH, et al. Effects of antecedent prolonged exercise on subsequent counterregulatory responses to hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; 280: E908-17.
11. Pupo AA, Ursich MJM, Rocha DM. Estratégia do tratamento do diabetes. *Rev Ass Med Brasil.* 1986; 32: 208-12.
12. Sperlberg MA. Outpatient management of diabetes mellitus. *Pediatric Clin N Am.* 1987; 34: 919-34.
13. Williams RM, Dunger DB. Insulin treatment in children and adolescents. *Acta Paediatr.* 2004; 93: 440-6.
14. Vanelli M, Chiarelli F, Chiari G, Tumini S, Costi G, di Ricco L, et al. Metabolic control in children and adolescents with diabetes: experience of two Italian regional centers. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999; 12: 403-9.

15. Kurtzhals P, Havelund S, Jonassen I, Markussen J. Effect of fatty acids and selected drugs on the albumin binding of a long-acting, acylated insulin analogue. *J Pharm Sci.* 1997; 86: 1365-8.
16. Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristensen A, Axelsen M. Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin: a randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes Care.* 2001; 24: 296-301.
17. Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2004; 53: 1614-20.
18. Lumber T. Tips for site rotation. *Diabetes Forecast.* 2004; 57: 68.
19. Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli CG, Torlone E, Scionti L, et al. Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. *Diabetic Medicine.* 2004; 21: 1213-20.
20. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JAH, Vincent M, Tamborlane WV. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care.* 2004; 27: 1554-8.
21. Danne T, Mortensen HB, Hougaard P, Lynggaard H, Aanstoot HJ, Chiarelli F, et al., for the Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes. Persistent differences among centers over 3 years in glycemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidovre Study Group. *Diabetes Care.* 2001; 24: 1342-7.
22. Weintrob N, Schechter, Benzaquen H, Shalitin S, Lilos P, Galatzer A, et al. Glycemic patterns detected by continuous subcutaneous glucose sensing in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus treated by multiple daily injections vs continuous subcutaneous insulin infusion. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004; 158: 677-84.
23. Shehadeh N, Battelino T, Galatzer A, Naveh T, Hadash A, Vries L, Phillip M. Insulin pump therapy for 1-6 year old children with type 1 diabetes. *IMAJ.* 2004; 6: 284-6.
24. DiMeglio LA, Pottorff TM, Boyd SR, France L, Fineberg N, Eugster EA. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr.* 2004; 145: 380-4.
25. McMahon SK, Airey FL, Marangou KA, McElwee KJ, Carne CL, Clarey AJ, et al. Insulin pump therapy in children and adolescents: improvements in key parameters of diabetes management including quality of life. *Diabet Med.* 2005; 22: 92-6.
26. Jovanovic L, Giammattei J, Acquistapace M, Bornstein K, Sommermann E, Pettitt DJ. Efficacy comparison between preprandial and postprandial insulin aspart administration with dose adjustment for unpredictable meal size. *Clin Ther.* 2004; 26: 1492-7.
27. Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng SL, et al. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomized proof-of-concept study. *Lancet.* 2001; 357: 331-5.
28. Sakagami M. Insulin disposition in the lung following oral inhalation in humans. A meta-analysis of its pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 2004; 43: 539-52.

Alvos no controle clínico e metabólico de crianças e adolescentes com **DIABETES MELLITUS** tipo 1

1. INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é a segunda doença crônica mais freqüente da infância, menos prevalente apenas que a asma⁽¹⁾. O desarranjo metabólico causado pela doença e a complexidade do tratamento, incluindo insulinação, plano alimentar, plano de exercícios, automonitorização e educação sobre a doença, tornam-se desafios nessa faixa etária. O impacto da doença sobre um organismo em formação deve ser levado em consideração em todos os aspectos do tratamento. Os objetivos não devem incluir apenas o bom controle da doença, mas um plano que permita crescimento e desenvolvimento adequados, evitando seqüelas neurológicas e proporcionando um ambiente emocional saudável para o amadurecimento das crianças⁽²⁾.

Crianças são habitualmente excluídas de ensaios clínicos randomizados, e até agora várias questões relacionadas ao tratamento do DM1 nessa faixa etária carecem de evidências claras para definição de diretrizes. A maioria das recomendações para tratamento em crianças deriva de ensaios clínicos realizados em adultos ou de consensos de especialistas^(3,4).

2. CONTROLE GLICÊMICO

Por muito tempo os objetivos do tratamento do DM1 em crianças e adolescentes

basearam-se na crença de que o período pré-puberal seria uma época na qual os efeitos danosos do DM não se fariam sentir na micro ou na macrovasculatura. A grande preocupação consistia em evitar hipoglicemias, com excessiva liberalidade no controle, o que levava a prejuízo no crescimento e no desenvolvimento. No entanto, mais recentemente, diversos trabalhos vêm mostrando a importância do controle nesse período, para evitar o surgimento de complicações precoces (B, 2)^(5,6).

O Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)⁽⁶⁾ demonstrou inequivocamente a relação entre controle glicêmico e desenvolvimento de complicações microvasculares, tornando-se um marco que definiu mudanças nos objetivos de controle em adultos (A, 1). No entanto, o DCCT não envolveu crianças, sendo o grupo mais jovem o de adolescentes entre 13 e 17 anos. Esse grupo apresentou menor redução de hemoglobina glicada no grupo de tratamento intensivo, quando comparado ao convencional, porém demonstrou uma redução no desenvolvimento de complicações similar à dos adultos. Esse benefício foi acompanhado por uma maior taxa de hipoglicemia nos adolescentes. A extrapolação dos dados do DCCT para crianças em idade pré-puberal esbarra em alguns problemas, sendo o principal entrave para o controle o grande risco de hipoglicemia em crianças e suas possíveis conseqüências nas funções neurocognitivas⁽⁷⁾.

Portanto as recomendações atuais de controle glicêmico devem ser adequadas por

faixa etária, visando o melhor controle possível balanceado com o menor risco de hipoglicemia, conforme a **Tabela**⁽⁸⁾. Os objetivos devem ser ajustados individualmente, podendo ser aumentados em crianças com hipoglicemias recorrentes ou assintomáticas. As medidas pós-prandiais são indicadas quando há uma disparidade entre hemoglobina glicada e controle pré-prandial (B, 3).

3. HIPOGLICEMIA

O limiar para definição de hipoglicemia varia bastante na literatura, mas em geral é utilizado o nível de 50mg/dl como número consensual, visto que glicemias abaixo desse valor estão associadas a sintomas de hipoglicemia e prejuízo da função cerebral⁽⁹⁾. Em crianças a deterioração da função cerebral já pode ser observada em valores menores que 60mg/dl⁽¹⁰⁾.

Não há estudos bem controlados demonstrando quais valores de glicemia ou qual frequência de episódios estariam associados a seqüelas, mas todas essas alterações parecem estar relacionadas a episódios graves com convulsão, ou repetidos, incidindo numa idade mais precoce. Pacientes de maior risco para comprometimento cognitivo são aqueles diagnosticados antes dos 6 anos de vida, que apresentam deficiências principalmente em testes de memória verbal e visuoespacial. A *performance* acadêmica parece estar comprometida em pacientes pouco tempo depois do diagnóstico, com piora progressiva do desempenho, parecendo atingir um platô na adolescência⁽¹¹⁻¹⁵⁾. Outros fatores de risco para hipoglicemia, além da idade, são história prévia de hipoglicemia grave, doses mais altas de insulina, níveis menores de hemoglobina glicada, maior duração da doença e sexo masculino (B, 3)⁽¹⁰⁾.

Diante de um paciente hipoglicêmico, a conduta vai depender da gravidade do episódio. Hipoglicemias leves (caracterizadas por fome, tremor, nervosismo, ansiedade, sudorese, palidez, taquicardia, déficit de atenção e comprometimento cognitivo leve) ou assintomáticas devem ser tratadas com 15g de carboidrato, preferencialmente glicose. Se não houver disponibilidade dos tabletes de glicose, pode-se utilizar uma colher de sopa de açúcar ou mel, ou 150ml de suco de laranja

TABELA – Objetivos glicêmicos e de hemoglobina glicada por idade

Idade	Pré-prandial (mg/dl)	Pós-prandial (mg/dl)	Hemoglobina glicada (%)
< 6 anos	100-180	110-200	< 8,5 (> 7,5)
6-12 anos	90-180	100-180	< 8
13-19 anos	90-130	90-150	< 7-7,5

ou 150ml de refrigerante comum. Nos casos moderados a graves com cefaléia, dor abdominal, agressividade, visão turva, confusão, tonteira, dificuldade para falar ou midríase deve-se oferecer imediatamente 30g de carboidrato (açúcar ou glicose) por via oral. Se o paciente estiver inconsciente ou apresentando convulsões o tratamento extra-hospitalar de escolha é o glucagon na dose de 0,5mg subcutâneo em menores de 5 anos, e 1mg em maiores de 5 anos, podendo ser repetido em dez minutos se não houver resposta. O tratamento hospitalar consiste em infusão venosa de glicose 0,3-0,5mg/kg, seguido por glicose IV de manutenção⁽¹⁶⁾.

4. NUTRIÇÃO

As recomendações nutricionais para crianças e adolescentes diabéticos seguem as necessidades de crianças e adolescentes em geral⁽¹⁷⁾. Não há estudos específicos para pacientes diabéticos, mas o foco da alimentação deve ser atingir os objetivos glicêmicos, evitando hipoglicemia. Há diversas recomendações da Associação Americana de Diabetes (ADA) em relação à nutrição de pacientes diabéticos em geral (B, 4)^(18, 19).

Existem evidências em adultos de que a quantidade de carboidrato ingerida numa refeição é mais importante do que a fonte ou o tipo de carboidrato na determinação da glicemia pós-prandial e, conseqüentemente, na dose de insulina necessária, e que há maior satisfação e melhor controle glicêmico com o uso de dieta por contagem de carboidratos e ajuste da dose de insulina por refeição⁽¹⁹⁾. Para crianças ainda não há estudos semelhantes, mas a possibilidade de adequar o apetite a ingestão de carboidratos e dose de insulina flexibiliza o tratamento, diminuindo os problemas habituais da irregularidade alimentar comumente observada nessa faixa etária.

A adequação do plano alimentar deve ser feita em função do crescimento e do desenvolvimento acompanhados de peso e altura. De forma semelhante, ajustes devem ser feitos em função do índice de massa corporal (IMC), com restrição calórica se houver evolução para sobrepeso⁽⁸⁾.

5. CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO

Peso e altura devem ser avaliados em toda consulta, e seus valores, plotados nos gráficos apropriados⁽²¹⁾, bem como calculado o IMC. Diminuição do crescimento, apesar de controle metabólico satisfatório, deve indicar avaliação da função tireoidiana e rastreio de doença celíaca.

6. IMUNIZAÇÕES

Não há contra-indicação a nenhum tipo de vacina presente no calendário vacinal oficial. Entre as vacinas especiais, a vacinação antiinfluenza é recomendada para crianças diabéticas (B, 4)^(22, 23).

7. PERFIL LIPÍDICO

Existem poucos trabalhos estudando a relação entre níveis de colesterol em crianças e desenvolvimento de doença cardiovascular no futuro, mas há evidências epidemiológicas e experimentais de que existe um risco alto⁽²⁴⁾. Diabetes é um fator de risco isolado para desenvolvimento de doença coronariana em adultos^(25, 26) e contribui também para aterosclerose precoce em crianças⁽²⁷⁾. Portanto recomendações da Academia Americana de Pediatria (AAP) para crianças em geral e da Associação Americana de Diabetes (ADA) indi-

cam avaliação do lipidograma em crianças pré-puberis com mais de dois anos de DM, se a história familiar para doença cardiovascular for positiva ou desconhecida, e em todas as crianças púberes após controle glicêmico. Níveis limitófos (LDL = 100-129mg/dl) ou anormais (LDL > 130mg/dl) devem ser repetidos. Se os níveis forem normais, pode ser feita reavaliação a cada cinco anos^(27,28). O tratamento recomendado é basicamente nutricional, reduzindo gorduras saturadas para < 7% das calorias diárias e limitando a ingestão de colesterol a < 200mg/d. O tratamento medicamentoso está indicado para níveis de LDL maiores que 160mg/dl. Os medicamentos empregados usualmente são a colestiramina e o colestipol (B, 4). As estatinas estão liberadas para uso em crianças maiores de 10 anos de idade e mostraram segurança e eficácia (A, 2)⁽²⁹⁾.

8. PRESSÃO ARTERIAL

A hipertensão arterial é uma co-morbidade comum do DM, podendo contribuir tanto para lesões micro quanto macrovasculares. A definição de hipertensão em crianças e ado-

lescentes é uma média de pressão sistólica ou diastólica maior que o percentil 95 para idade e sexo, em três medidas distintas, uma vez excluídas outras causas⁽³⁰⁾. O tratamento deve incluir intervenção alimentar, exercício, controle de peso. Se não houver eficácia em três a seis meses, o tratamento farmacológico está indicado, sendo a classe de medicamentos de escolha a dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA). O uso dos IECA é eficaz e seguro em crianças, mas não existem estudos específicos em DM (B, 3)⁽⁷⁾.

9. RASTREAMENTO DE COMPLICAÇÕES

9.1. Nefropatia

A detecção precoce de microalbuminúria visa reduzir a morbimortalidade associada a doença renal terminal em pacientes com DM. Um consenso de especialistas definiu microalbuminúria persistente em crianças e adolescentes (em pelo menos duas de três amostras colhidas em dias diferentes) segundo os critérios a seguir⁽⁴⁾:

- excreção de albumina de 20-200µg/minuto em 12h noturnas;
- excreção de albumina de 30-300mg/24 horas em urina de 24 horas;
- relação albumina/creatinina de 2,5-25mg/mmol (*spot* de urina);
- relação albumina/creatinina de 30-300mg/g (*spot* de urina);
- concentração de albumina de 30-300mg/l (coleta matinal).

A avaliação da microalbuminúria deve ser feita anualmente a partir dos 10 anos de idade ou cinco anos de DM.

Se confirmada a albuminúria e afastadas outras causas de doença renal, deve ser iniciado tratamento com IECA, mesmo com níveis normais de pressão arterial (B, 4)^(5,8).

9.2. Retinopatia

O *screening* oftalmológico deve ser realizado anualmente (B, 3-4), porém a idade de início preconizada varia em diferentes recomendações. A recomendação da ADA propõe rastreio a partir dos 10 anos de idade ou três a cinco anos de DM^(7,8,31).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sperling MA. Aspects of the etiology, prediction, and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus in childhood. *Pediatr Clin North Am.* 1997 April; 44(2): 269-84.
2. Rennert OM, Francis GL. Update on the genetics and pathophysiology of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Ann.* 1999 Sept; 28(9): 570-5.
3. Burt A. Type 1 diabetes in children – touching the void in research of evidence. *Cochrane Collaboration*, 2004.
4. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Type 1 diabetes childhood guideline. January 2004.
5. Sochetti E, Daneman D. Early diabetes-related complications in children and adolescents with type 1 diabetes. Implications for screening and intervention. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999 December; 28(4): 865-81.
6. Holl RW, Lang GE, Grabert M, Heinze E, Lang GK, Debatin KM. Diabetic retinopathy in pediatric patients with type 1 diabetes: effects of diabetes duration, prepubertal and pubertal onset of diabetes, and metabolic control. *J Pediatr.* 1998; 132(5): 791-4.
7. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329: 977-86.
8. American Diabetes Association. Care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2005 January; 28(1): 186-212.
9. Ryan CM, Becker DJ. Hypoglycemia in children with type 1 diabetes mellitus. Risk factors, cognitive function and management. *Endocrinol Metabol Clin North Am.* 1999; 28(4): 1-18.
10. Ryan CM, Atchison J, Puczynski S, Puczynski M, Arslanian S, Becker D. Mild hypoglycemia associated with deterioration of mental efficiency in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr.* 1990; 117: 32-8.
11. Nordefeldt S, Johansson C, Carlsson E, Hammersjo JA. Prevention of severe hypoglycaemia in type 1 diabetes: a randomized controlled population study. *Arch Dis Child.* 2003; 88: 240-5.
12. Northam EA, Anderson PJ, Werther GA, et al. Neuropsychological complications of IDDM in

- children 2 years after disease onset. *Diabetes Care*. 1998; 21: 379-84.
13. Kaufman FR. Diabetes in children and adolescents. Areas of controversy. *Med Clin North Am*. 1998 July; 82(4): 721-38.
 14. Bloomgarden ZT. Treatment issues in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 January; 25(1): 230-6.
 15. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26(6): 1902-12.
 16. Chase HP. Understanding insulin-dependent diabetes. 9th ed. Denver: Print Management; 1999.
 17. Chase HP, Lockspeiser T, Perry B, Shepherd M, Mackenzie T, Anderson J, Garg SK. The impact of the Diabetes Control and Complications Trial and humalog insulin on glycohemoglobin levels and severe hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24: 430-4.
 18. Institute of Medicine. Dietary reference intakes: energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
 19. American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications (Position Statement). *Diabetes Care*. 26 Suppl 1: S51-61, 2003.
 20. Wolever TM, Hamad S, Chiasso JL, Josse RG, Leiter LA, Rodger NW, et al. Day-to-day consistency in amount and source of carbohydrate associated with improved blood glucose control in type 1 diabetes. *J Am Coll Nutr*. 1999; 18: 242-7.
 21. Kuczumski RJ, Ogden CL, Grunner-Strawn LM, et al. CDC growth charts: United States. Advance data from vital and health statistics; nº 314. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics; 2000.
 22. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) and the American Academy of Family Physicians. General Recommendation on Immunization 2002.
 23. Shepherd JE, Grabenstein JD. Immunizations for high-risk populations. *J Am Pharm Assoc*. 2001; 41(6): 839-49.
 24. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adult: the Bogalusa Heart Study. *N Eng J Med*. 1998; 338: 1650-6.
 25. The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-97.
 26. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, Ebeling P, Muggeo M, Stephenson J, Idzior-Walus B. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe: EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care*. 1996; 19: 689-97.
 27. National Cholesterol Education Program (NCEP). Highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1992; 89: 495-501.
 28. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes (Consensus Statement). *Diabetes Care*. 2003; 26: 2194-7.
 29. de Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagne C, Lambert M, Scott R, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation*. 2002; 106: 2231-7.
 30. Orchard TJ, Forrest KYZ, Kuller LH, Becker DJ. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1053-9.
 31. American Academy of Pediatrics. Screening for retinopathy in pediatric patient with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics*. 1998; 101: 313-4.

Métodos para monitorar o tratamento da HIPERGLICEMIA

1. AUTOMONITORIZAÇÃO DOMICILIAR DAS GLICEMIAS

A automonitorização (AM) domiciliar das glicemias hoje se constitui num procedimento altamente eficaz no controle metabólico dos pacientes diabéticos. Tanto no diabetes tipo 1 quanto no tipo 2, a AM é importante quando se visa ao bom controle metabólico. Vários glicosímetros estão disponíveis no mercado, todos altamente confiáveis.

Quando usamos o esquema basal/bolo no tratamento do indivíduo diabético tipo 1, com insulinas de ação lenta + insulinas ultra-rápidas (UR) pré-prandiais, idealmente seria conveniente que a AM fosse realizada no mínimo antes de cada refeição, para que o paciente corrigisse sua glicemia calculando a dose da insulina ultra-rápida. Do ponto de vista prático, cada unidade da insulina ultra-rápida baixa a glicemia em torno de 40 a 50mg/dl. Nesse esquema basal/bolo, como regra geral o paciente toma sua insulina pré-prandial com base em sua ingestão de carboidratos (contagem de carboidratos) + x unidades para baixar sua insulina para 150mg/dl.

Por exemplo, num almoço o paciente vai ingerir quatro contagens de carboidrato (seriam quatro unidades da UR), e nesse momento sua glicemia se encontra em 250mg/dl (então ele vai adicionar mais 2Um de UR com o objetivo de baixar sua glicemia de 250 para 150mg/dl: $4Um + 2Um = 6Um$).

Infelizmente uma minoria das pessoas diabéticas se automonitoriza dessa maneira, que logicamente seria a ideal. Por motivos

variados, desde a inconveniência do método até por questões financeiras, a maioria dos pacientes não aceita essa rigidez no controle das glicemias. Talvez no futuro, com métodos menos invasivos, a aderência seja bem maior.

Como uma forma alternativa, principalmente quando o controle do diabetes está estável, podemos utilizar AM apenas uma a duas vezes ao dia, sempre variando os horários (oito horários alternativos) e, dessa forma, corrigir as doses de insulina UR e lenta até obter o controle metabólico desejado. Lembrar que as dosagens das glicemias pré e duas horas pós-prandiais são importantes para que o controle glicêmico seja feito durante todo o período das 24 horas.

Nos pacientes que estão sendo tratados com bomba de infusão contínua, a AM é imprescindível para que haja um bom controle metabólico. Na grávida diabética, bem como no diabetes gestacional, a AM se faz extremamente importante para se obter o bom controle e, conseqüentemente, evitar as complicações para a mãe e o feto.

Os horários mais importantes para a AM são jejum, 2 horas após o desjejum, antes do almoço, 2 horas após o almoço, antes do jantar e duas horas após o jantar, ao deitar e ocasionalmente às 3 horas da madrugada para checar se o paciente não está fazendo hipo ou hiperglicemia nesse horário.

A automonitorização no paciente diabético tipo 2 é tão importante quanto no tipo 1, pois ela nos mostra o grau de controle das glicemias pré e pós-prandiais e, ao mesmo tempo, funciona como um fator educativo para o paciente, pois qualquer transgressão alimen-

tar ou omissão de uma refeição se refletirá em hiper ou hipoglicemia.

O ajuste do tratamento farmacológico com hipoglicemiantes orais ou insulina, ou ambos, será baseado na automonitorização.

1.1. Qual o objetivo a ser alcançado?

Existem algumas divergências entre a Associação Americana de Diabetes (ADA) e outras associações, mas, do ponto de vista prático, o ideal é:

- glicemias de jejum entre 90 e 120mg/dl;
- glicemias pré-prandiais até 140mg/dl;
- glicemias pós-prandiais até 180mg/dl.

É importante correlacionar a AM com o aspecto clínico do paciente e com os níveis de hemoglobina glicada, pois não é raro que os pacientes tentem burlar seu médico apresentando glicemias sempre próximas ao normal. Vale a pena conferir em cada visita clínica, além do seu diário, a memória do glicosímetro, para afastar essa possibilidade.

Lembrar que em situações especiais, como doenças infecciosas, gripe e fatores emocionais, a AM deverá ser feita mais amiúde para evitar descompensação metabólica.

Existem glicosímetros lançados no mercado cujo sangue pode ser coletado em qualquer local do corpo (para poupar a ponta do dedo). Eles são úteis, mas trabalhos mostram que pode haver uma diferença de até 20% entre a glicemia da polpa digital e a tirada de outro local do corpo como braço, perna, etc.

2. HEMOGLOBINA GLICADA

Ao realizarmos a hemoglobina glicada, estamos medindo a média das glicemias do paciente nos últimos dois a três meses, ou seja, o método testa a eficácia do tratamento. A hemoglobina glicada deve ser realizada de rotina em todos os pacientes portadores de diabetes *mellitus* desde o início da doença e no mínimo a cada três a quatro meses para saber se o tratamento está dentro dos objetivos propostos.

A hemoglobina glicada deve ser usada não só para avaliar o controle dos últimos dois a três meses, mas também para checar a acurácia da automonitorização das glicemias (correlação entre hemoglobina glicada e glicemias plasmáticas).

TABELA	
Hemoglobina glicada	Glicemia (mg/dl)
6	135
7	170
8	205
9	240
10	275
11	310
12	345

3. SISTEMA DE MONITORAMENTO CONTÍNUO DA GLICOSE (CGMS)

O CGMS é um sistema desenvolvido como ferramenta diagnóstica de auxílio à monitorização glicêmica. Foi aprovado para uso em 1999 pela empresa Medtronic, sendo capaz de realizar até 288 medições da glicemia em 24 horas (**Figura 1**).

Ele funciona medindo a glicemia através da comparação de estímulos elétricos do tecido subcutâneo e sua correlação com a glicemia capilar da ponta de dedo, fazendo isso a cada 10 segundos e registrando uma média glicêmica a cada 5 minutos, perfazendo, portanto, 288 médias glicêmicas ao dia.

O sistema funciona através da implantação de um sensor oxidativo no tecido subcu-

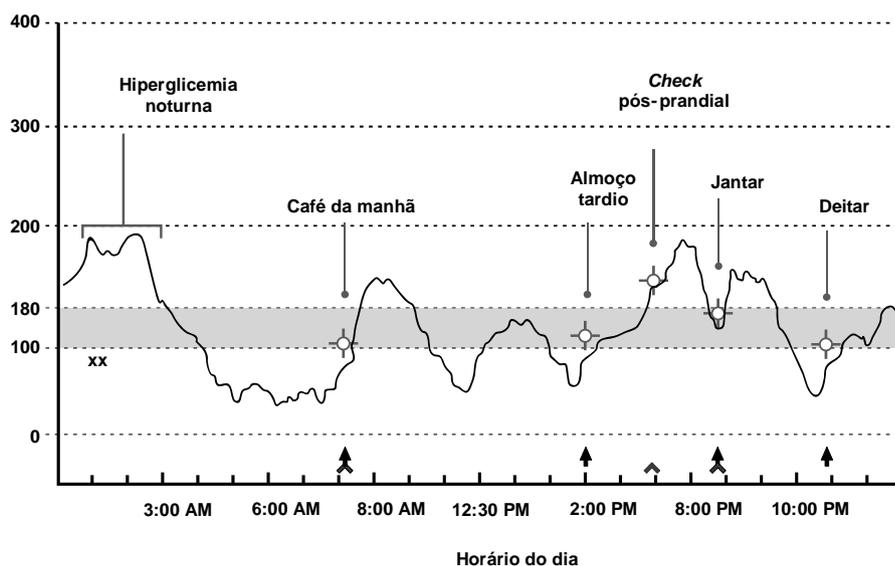


Figura 1

tâneo, de forma semelhante a uma bomba de insulina, que é conectado por um cabo a um aparelho monitor, semelhante a um Holter. Esse monitor tem a capacidade de gravar na memória essas médias glicêmicas. O sensor dura em média três a quatro dias, mantendo, nesse período, a capacidade de leitura das glicemias. Esses dados armazenados são então transferidos para um computador a fim de se analisar retrospectivamente a curva glicêmica do período e suas relações com a alimentação, a insulino-terapia, o sono e a atividade física do paciente, dados esses anotados num diário pelo próprio paciente. É importante ressaltar que o aparelho não confere a medição da glicemia em tempo real.

Esse método pode ser utilizado toda vez que o médico sente a necessidade de um controle intensivo da glicemia com a finalidade de promover ajustes no tratamento e pro-

Figura 2



mover adequação do controle glicêmico. Tem se mostrado útil principalmente em pessoas diabéticas com tipo 1, pacientes com hipoglicemias freqüentes, gestantes e pacientes de difícil controle. Pode ser uma ferramenta útil também ao indivíduo diabético tipo 2 e àqueles com quadros hipoglicêmicos de outras etiologias que não o diabetes (**Figura 2**).

O exemplo citado mostra um paciente com hemoglobina glicada elevada e apresentando flutuações glicêmicas significativas durante todo o dia. Ao observar o gráfico do CGMS, notamos uma nítida relação das hiperglicemias com os períodos pós-prandiais.

Notamos também, no gráfico, que durante a madrugada esse paciente apresentava hiperglicemias seguidas de intensas hipoglicemias após as 5 horas da manhã. As setas na base do gráfico representam as refeições do paciente e o símbolo ▲, as aplicações de insulina. Notamos também que ao não aplicar insulina no almoço, ele acabava por fazer hiperglicemias à tarde e à noite. A aplicação da insulina do jantar gerava uma hipoglicemia antes de deitar, que obrigava o paciente a se alimentar e, com isso, induzir uma hiperglicemia durante a madrugada.

Após essas observações detalhadas, pu-

demos realizar os ajustes de insulina a fim de melhorar o controle do paciente e prevenir episódios graves de hipoglicemia.

Essa ferramenta está disponível no Brasil e pode ser considerada útil para o ajuste da terapia, desde que interpretada corretamente por um médico com experiência. Um novo modelo, denominado Guardian CGMS, traz a novidade de sinalizar sonoramente ao paciente episódios de hipoglicemia e hiperglicemia em tempo real, permitindo a tomada imediata de medidas. Esse novo sistema estará em breve disponível para utilização no Brasil.

Tratamento da HIPERTENSÃO ARTERIAL no diabetes *mellitus*

1. INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial e diabetes *mellitus* são condições clínicas que freqüentemente se associam^(1,2). No diabetes tipo 1, existe evidente relação entre hipertensão e desenvolvimento de nefropatia diabética, sendo que a primeira raramente ocorre na ausência do comprometimento renal. A pressão arterial tipicamente começa a se elevar, mesmo dentro da faixa normal, cerca de três anos após o início da microalbuminúria⁽³⁾. Os achados diferem em pacientes com diabetes tipo 2, sendo que cerca de 40% já se encontram hipertensos por ocasião do diagnóstico de diabetes⁽⁴⁾.

2. TRATAMENTO

O tratamento da hipertensão arterial é particularmente importante nos pacientes diabéticos, tanto para a prevenção da doença cardiovascular (DCV) quanto para minimizar a progressão da doença renal e da retinopatia diabética^(4,5). A terapêutica inicial inclui métodos não-farmacológicos, como redução de peso, prática de exercícios físicos, moderação no consumo de sal e álcool e abandono do fumo. Entretanto, por serem pacientes considerados de alto risco para eventos cardiovasculares, todos os indivíduos diabéticos com pressão arterial acima de 130/80mmHg devem também iniciar o uso de medicação anti-hipertensiva⁽⁶⁾.

3. DIURÉTICOS

A redução da pressão arterial com a utilização de pequenas doses de um diurético tiazídico tem se mostrado eficaz no que diz

respeito à proteção cardiovascular. Isso foi demonstrado no Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)⁽⁷⁾, que comparou a ocorrência de eventos cardiovasculares em três grupos de pacientes tratados com três agentes anti-hipertensivos diferentes. O objetivo do tratamento consistia em reduzir a pressão arterial a níveis inferiores a 140/90mmHg. Os resultados mostraram que, de forma semelhante, tanto o uso da clortalidona como o da anlodipina e do lisinopril resultaram em redução da mortalidade por doença arterial coronariana (DAC) e da ocorrência de infarto do miocárdio não-fatal em pacientes diabéticos e não-diabéticos que apresentavam hipertensão arterial associada a outros fatores de risco para DCV. A clortalidona, entretanto, administrada em doses que variaram de 12,5 até um máximo de 25mg, provocou pequenas alterações nos níveis circulantes de glicose. Entre os pacientes não-diabéticos houve uma elevação mais freqüente da glicemia a níveis iguais ou superiores a 126mg no grupo clortalidona (11,6%) do que nos grupos anlodipina (9,8%) e lisinopril (8,1%). Esse efeito metabólico adverso não resultou em aumento da mortalidade ou morbidade cardiovascular durante o período de estudo, mas o impacto dessas alterações metabólicas sobre a freqüência de eventos cardiovasculares no longo prazo permanece desconhecido.

4. INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA

Embora não sejam suficientes como monoterapia para controle da pressão arterial, os inibidores da enzima conversora da angio-

tensina (IECA) oferecem um certo número de vantagens como anti-hipertensivos. Não apresentam efeitos adversos no que diz respeito ao metabolismo de lípidos, podem reduzir os níveis séricos de glicose por aumentar a sensibilidade à insulina⁽⁸⁾ e, assim, reduzir a incidência de desenvolvimento do tipo 2⁽⁹⁾. Além disso, reduzem a progressão da nefropatia diabética em indivíduos diabéticos tipo 1⁽¹⁰⁾, sendo possível que exerçam o mesmo efeito renoprotetor em pacientes com diabetes tipo 2. Como demonstrado com o ramipril no estudo Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), os IECA ainda reduzem a incidência de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos com alto risco cardiovascular⁽¹¹⁾. Alto risco nesse estudo foi definido como diabetes associado a pelo menos mais um fator de risco cardiovascular (colesterol sérico total acima de 200mg/dl, HDL-C baixo, hipertensão arterial, microalbuminúria ou tabagismo). Embora cause tosse e elevação nos níveis séricos de potássio em pacientes com hipercalemia de base ou insuficiência renal, os IECA não apresentam outros efeitos adversos.

5. ANTAGONISTAS DA ANGIOTENSINA II

É possível que o uso dos antagonistas da angiotensina (AII) resulte em benefícios semelhantes àqueles obtidos com os IECA. Dois grandes ensaios clínicos, o Ibersartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) e o Reduction of Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL), demonstraram evidente benefício em termos de renoproteção com AII em pacientes diabéticos tipo 2 com nefropatia^(12,13). Embora os dois estudos tenham demonstrado redução no número de hospitalizações por insuficiência cardíaca, nenhum deles mostrou redução significativa na mortalidade cardiovascular com o uso desses agentes. Por outro lado, no Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE), no qual a eficácia de um AII, o losartan, foi comparada à de um betabloqueador, o atenolol, foi demonstrada maior redução na morbidade e na mortalidade cardiovascular com o losartan em um grupo de 9.193 pacientes de alto risco

cardiovascular, dos quais 1.105 eram também diabéticos^(14, 15). O critério de admissão no estudo incluía ocorrência de hipertensão arterial e evidência eletrocardiográfica de hipertrofia ventricular esquerda. Nesse estudo, em relação ao atenolol, o emprego do losartan se associou à menor incidência de diabetes tipo 2 (6% vs. 8%)⁽¹⁴⁾.

No subgrupo de pacientes diabéticos do estudo LIFE, após um período médio de 4,7 anos, o uso de losartan, quando comparado ao de atenolol, se associou a maior redução do desfecho composto, que se constituía na ocorrência de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (AVC) e a redução das mortalidades cardiovascular e total⁽¹⁵⁾. Entretanto não existem evidências de que os benefícios obtidos com o emprego dos IECA ou dos AII, observados nos estudos HOPE e LIFE, possam também ser detectados em pacientes que não se encontrem em alto risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares. No United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), o atenolol e o captopril se mostraram igualmente eficientes quanto à proteção contra o desenvolvimento das complicações micro e macrovasculares do diabetes⁽¹⁶⁾, embora se saiba que o protocolo utilizado não confere ao estudo poder suficiente, do ponto de vista estatístico, para estabelecer diferenças entre os dois agentes.

6. BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO (BCC)

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) são bastante eficazes no que diz respeito à redução da pressão arterial e não provocam alterações no metabolismo de lípidos ou carboidratos. Isso se aplica tanto aos diidropiridínicos quanto aos não-diidropiridínicos (diltiazem e verapamil), embora seus efeitos no longo prazo, quanto à progressão da nefropatia diabética, tenham ainda que ser determinados⁽¹⁷⁾.

Uma certa preocupação quanto ao uso de BCC da classe dos diidropiridínicos em pacientes diabéticos surgiu após a realização de dois ensaios clínicos, o Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial (ABCD) e o Fosinopril vs. Anlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET), que sugeriram aumento

de complicações cardiovasculares com o uso de nisoldipina e anlodipina quando em comparação com um IECA^(18, 19). Entretanto acredita-se que as diferenças observadas entre essas duas classes de agentes anti-hipertensivos tenham ocorrido em virtude de maiores benefícios decorrentes do uso dos IECA, e não de malefícios causados pela utilização de BCC. De fato, dois outros ensaios clínicos de maior importância, o Hypertension Optimal Treatment Study (HOT)⁽²⁰⁾ e o Systolic Hypertension in Europe Trial (SYST-EUR)⁽²¹⁾, não demonstraram evidências de efeitos deletérios decorrentes do uso de um diidropiridínico de longa duração em pacientes diabéticos. Além disso, no ALLHAT, que avaliou também pacientes diabéticos, o grupo que foi tratado com anlodipina apresentou taxas de mortalidade coronariana e infarto do miocárdio similares àquelas observadas nos grupos em uso de clortalidona ou lisinopril⁽⁷⁾. Entretanto, quando foi feita a comparação com clortalidona, o uso da anlodipina se associou a maior taxa de insuficiência cardíaca em pacientes diabéticos e em não-diabéticos.

7. BETABLOQUEADORES

Embora haja certa preocupação relativa à possibilidade de mascarar episódios de hipoglicemia ou de exacerbar a doença vascular periférica, os betabloqueadores constituem agentes eficazes para tratamento da hipertensão em pacientes diabéticos. No UKPDS, que incluía pacientes com diabetes tipo 2, o atenolol se mostrou tão eficiente quanto o captopril no que diz respeito à redução da pressão arterial e à proteção contra o desenvolvimento de doença microvascular⁽⁴⁾. No estudo LIFE, entretanto, no subgrupo de pacientes diabéticos, o uso do losartan resultou em maior proteção cardiovascular quando em comparação com o do atenolol⁽¹⁵⁾.

8. OBJETIVOS DO TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO

As evidências indicam que níveis pressóricos mais baixos que os usuais precisam ser atingidos para que se obtenha máxima pro-

teção contra o desenvolvimento da doença cardiovascular e da progressão da nefropatia diabética⁽²²⁻²⁴⁾. Os resultados do estudo HOT sugerem que níveis da pressão arterial diastólica (PAD) abaixo de 80mmHg se associam a maior proteção cardiovascular em pacientes diabéticos e deve ser o objetivo a ser atingido nesses pacientes⁽²⁰⁾. Assim, níveis da pressão arterial inferiores a 130/80mmHg devem ser atingidos em todos os indivíduos com diabetes^(4, 20, 25-28), enquanto o objetivo pressórico

em pacientes com insuficiência renal e proteinúria acima de 1 a 2g/dia deve se aproximar de 120/75mmHg⁽²⁹⁾.

9. RECOMENDAÇÕES

A combinação de vários agentes anti-hipertensivos, na maioria das vezes um diurético e um IECA ou um AAIL, é necessária

em praticamente todos os pacientes com hipertensão e diabetes para que se possam atingir os objetivos relativos aos níveis pressóricos. Medicamentos anti-hipertensivos usualmente utilizados em combinação normalizam os níveis da pressão arterial em mais de 80% dos pacientes^(4, 20). Pessoas diabéticas com pressão arterial de 130 a 139/80 a 89mmHg em geral requerem também medicação anti-hipertensiva para atingir os objetivos pressóricos recomendados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prisant LM, Louard RJ. Controversies surrounding the treatment of the hypertensive patient with diabetes. *Curr Hypertens Rep.* 1999; 1: 512.
2. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease: an update. *Hypertension.* 2001; 37: 1053.
3. Mogensen CE, Hansen KW, Pedersen MM, Christensen CK. Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. *Diabetes Care.* 1991; 14 suppl. 4: 13.
4. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998; 317: 703.
5. Gaede P, Vedel P, Parving H-H, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: The Steno type 2 randomised study. *Lancet.* 1999; 353: 617.
6. The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 2413.
7. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002; 288: 2981.
8. Morris AD, Boyle DIR, McMahon AD, et al. ACE inhibitor use is associated with hospitalization for severe hypoglycemia in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 1997; 20: 1363.
9. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA.* 2001; 286: 1882.
10. Lewis EJ, Hunsicker LJ, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001; 345: 851.
11. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. *Lancet.* 2000; 355: 253.
12. Lewis EJ, Hunsicker LJ, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001; 345: 851.
13. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001; 345: 861.
14. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002; 359: 995.
15. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002; 359: 1004.
16. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998; 317: 713.
17. Birkenhager WH, Staessen JA. Treatment of diabetic patients with hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 1999; 1:225.
18. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med.* 1998; 338: 645.
19. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril vs. Anlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care.* 1998; 21: 597.
20. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet.* 1998; 351: 1755.
21. Tuomilehto J, Rastenyte R, Birkenhager WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med.* 1999; 340: 677.
22. Snow V, Weiss KB, Mottur-Pilson C. The evidence base for tight blood pressure control in the

management of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 587.

23. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int.* 2002; 61: 1086.

24. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998; 317: 720.

25. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA.* 2003; 289: 2560.

26. Elliott WJ, Weir DR, Black HR. Cost-effectiveness of the lower treatment goal (of JNC VI) for diabetic hypertensive patients. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 1277.

27. Mogensen CE. New treatment guidelines for a patient with diabetes and hypertension. *J Hypertens.* 2003; 21(suppl. 1): S25.

28. Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens.* 2002; 20: 2099.

29. Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM, et al. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Hypertension.* 1997; 29: 641.

Tratamento da dislipidemia associada ao DIABETES MELLITUS

1. PREVALÊNCIA DA DISLIPIDEMIA EM DIABETES TIPO 2

Pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) estão sujeitos a duas a quatro vezes mais risco para doenças cardiovasculares (DCV) quando comparados a pacientes não-diabéticos. A doença aterosclerótica, compreendendo doença arterial coronariana (DAC), doença vascular periférica (DVP) e doença cerebrovascular, é responsável por três em cada quatro mortes entre pessoas diabéticas tipo 2. As DCVs são responsáveis por 75% das mortes de indivíduos com DM2, com pelo menos 50% por DAC.

Pacientes com DM2 são frequentemente portadores de uma série de fatores de risco para as doenças aterotrombóticas, entre os quais a dislipidemia provavelmente exerce o papel mais importante. O perfil lipídico mais comum nesses pacientes consiste em hipertrigliceridemia e baixo HDL-C. A concentração média do LDL-C não apresenta diferenças quantitativas quando em comparação com pacientes não-diabéticos, no entanto, do ponto de vista qualitativo, se distingue por perfil de elevada aterogenicidade através de maior proporção das partículas pequenas e densas da lipoproteína de baixa densidade (LDL).

2. ESTUDOS CLÍNICOS DE REDUÇÃO LIPÍDICA EM PACIENTES DIABÉTICOS

Dois estudos recentes têm sugerido que a terapia com estatina pode ser apropriada para

indivíduos diabéticos, o Heart Protection Study (HPS)⁽¹⁾ e o Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)⁽²⁾. O HPS envolveu pouco mais de 5.960 indivíduos acima de 40 anos apresentando níveis de colesterol total > 135mg/dl. Nos pacientes em uso de sinvastatina na dose de 40mg/dia, houve redução de 22% na taxa de eventos vasculares maiores quando em comparação com o grupo placebo, com significância estatística. Essa redução ocorreu em todos os pacientes diabéticos do grupo em uso de sinvastatina, mesmo naqueles com LDL-C basal < 116mg/dl e/ou sem doença vascular identificada. Já o CARDS envolveu pouco mais de 2.830 indivíduos diabéticos entre 40 e 75 anos de idade e sem história de DCV, com níveis de LDL-C < 160mg/dl e triglicérides (TG) < 600mg/dl, além de pelo menos um dos seguintes quadros: retinopatia, albuminúria, tabagismo ou hipertensão. Esse estudo comparou a redução nos eventos macrovasculares em pessoas diabéticas utilizando atorvastatina 10mg/dia *versus* placebo. O término desse estudo foi antecipado em dois anos, uma vez que os pacientes em uso da atorvastatina com seguimento médio de 3,9 anos já apresentavam uma redução de 37% nos eventos cardiovasculares maiores em relação ao grupo placebo, diferença estatisticamente significativa. Vários outros estudos clínicos utilizando estatinas têm demonstrado reduções pronunciadas nos eventos macrovasculares.

No tocante aos fibratos, dois estudos se destacam na população diabética. Um deles é o Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT)⁽³⁾. Nele, o uso de genfibrosil foi associado à redução significativa de 24% nos eventos macrovasculares em pacientes diabéticos sem DCV prévia, baixo HDL-C (< 40mg/dl) e discreta hipertrigliceridemia.