



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

**Diabetes Mellitus Tipo 2 como Doença Inflamatória:
anatomia, fisiopatologia e terapêutica**

Maria Romanciuc

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação do Professor Doutor João Carlos Serafim Varela

2017



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

**Diabetes Mellitus Tipo 2 como Doença Inflamatória:
anatomia, fisiopatologia e terapêutica**

Maria Romanciuc

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação do Professor Doutor João Carlos Serafim Varela

2017

**Diabetes Mellitus Tipo 2 como Doença Inflamatória: anatomia,
fisiopatologia e terapêutica**

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Maria Romanciuc

© 2017 Maria Romanciuc

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Durante 5 anos a Universidade do Algarve foi a minha segunda casa onde passei por experiências únicas e conheci o verdadeiro sentido de espírito académico. Uma das grandes lições que aprendi, é que para além do esforço necessário para alcançar os objetivos propostos, o apoio daqueles que nos rodeiam e nos acompanham é fundamental, pelo que deixo aqui o meu agradecimento a todos aqueles que se cruzaram na minha vida e se aventuraram nesta experiência ao meu lado.

Em primeiro lugar quero deixar o meu agradecimento a todos os professores do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade do Algarve por terem sido excelentes profissionais, por todos os ensinamentos transmitidos e pela inteira disponibilidade em apoiar os alunos.

Ao Professor Doutor João Varela quero deixar o meu sincero agradecimento por ter aceitado orientar-me nesta caminhada, especialmente por toda a sua dedicação, disponibilidade e apoio constante, que foram essenciais para a realização desta dissertação.

Aos meus padrinhos académicos, Catarina Almeida e Jorge Pontes, por todos os bons momentos que me proporcionaram, pela praxe, que foi uma experiência única e em que me diverti imenso e por todos os conselhos ao longo destes 5 anos.

À minha afilhada de curso, Olesya Lychuk, agradeço a confiança que depositou em mim ao escolher-me como madrinha para a orientar neste percurso académico e por todo o carinho que sempre me deu. Para além da minha afilhada é uma grande amiga que levo comigo.

A todos os meus colegas de curso que me acompanharam nesta aventura, em particular à “grupeta” mais verdadeira do curso, da qual fazem parte a Alina Secieru, Ana Bota, Andreia Labaredas, Catarina Carrilho, Catarina Marreiros, Cláudia Reis, Inês Afonso, Inês Pinho, Jéssica Vairinhos e Patrícia Silva, agradeço por se terem cruzado na minha vida, por todos os momentos que partilhamos, as risadas sem fim, os jantares épicos e os caminhos que nos levavam aos arraiais e noites académicas. Gostava de deixar o meu sincero agradecimento à Andreia, Catarina e Jéssica por todo o carinho e empatia que criamos desde o primeiro dia de praxe, por serem as minhas confidentes e grandes amigas. O meu obrigada a todas, por terem marcado de forma positiva e especial o meu percurso académico! Dizem que as amizades da faculdade são para sempre, hoje, não tenho dúvidas que são mesmo e que as levo a todas como grandes amigas.

Ao meu namorado, Filipe Xufre, quero deixar o meu agradecimento especial, por ter sido o meu maior apoio nos bons e maus momentos, pela sua compreensão e permanente dedicação, pela paciência incalculável que teve durante o meu percurso académico, pelas palavras certas e conselhos que me fizeram crescer como pessoa. Obrigada por fazeres parte da minha vida e por todo o amor e a amizade que me dedicas todos os dias!

Por último, quero agradecer à minha família, em especial à minha mãe, ao meu pai e ao meu irmão, que são as pessoas mais importantes da minha vida, que me apoiaram incondicionalmente em todo este caminho, pela educação que me deram e por todo o carinho e amor, que fizeram de mim a pessoa que sou hoje. Obrigada por terem acreditado sempre em mim, pela confiança depositada e espero nunca vos desiludir!

Um muito obrigada a todos que tornaram o meu percurso académico uma aventura inesquecível!

Resumo

A Diabetes Mellitus de tipo 2 (DMT2) é uma doença crônica multifatorial, associada à secreção insuficiente de insulina pelas células β dos ilhéus de Langerhans e ao aumento da resistência à insulina. A DMT2 é a forma mais comum de diabetes e apresenta uma elevada taxa de prevalência, constituindo uma das principais causas de morbidade e mortalidade a nível mundial.

Atualmente, a inflamação foi reconhecida como um processo importante no desenvolvimento e na progressão da DMT2, uma vez que está associada à apoptose das células β e ao aumento do grau de insulinoresistência. O processo inflamatório subjacente à DMT2 é responsável pela sinalização de várias vias inflamatórias, resultando no recrutamento de células imunitárias nos tecidos sensíveis à insulina e na estimulação e secreção de citocinas pró-inflamatórias. As interleucinas IL-1 β , IL-6, o fator de necrose tumoral α (TNF α) e os inflamassomas NLRP3 são as principais citocinas envolvidas na inflamação dos ilhéus pancreáticos e no desenvolvimento de resistência à insulina na DMT2.

A obesidade é uma doença metabólica relacionada a um processo inflamatório de baixo grau, que interfere com a homeostasia de diversas vias metabólicas, nomeadamente com a homeostasia da glicose, constituindo um dos principais fatores de risco da DMT2. A inflamação do tecido adiposo está na base da secreção de uma série de adipocitocinas pró-inflamatórias, que têm um papel fundamental na modulação da inflamação, induzindo à disfunção das células β e à resistência à insulina.

Assim, esta dissertação irá incidir na discussão dos mecanismos subjacentes ao processo inflamatório envolvido na fisiopatologia da DMT2, na caracterização dos fármacos atualmente autorizadas para o tratamento da DMT2 e possíveis estratégias terapêuticas cujo alvo é a inflamação.

Palavras-chave: Células β ; Citocinas pró-inflamatórias; Diabetes Mellitus de tipo 2; Inflamação; Resistência à insulina; Terapêutica.

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (DMT2) is a chronic and multifactorial disease related to an inadequate secretion of insulin by the β -cells present in the islets of Langerhans and also to an increasing resistance to insulin itself. DTM2 is the most common type of diabetes and, due to its high prevalence, it is even considered as one of the main causes of morbidity and mortality worldwide.

Nowadays, the role of inflammation is considered to be very significant in the development and progression of DMT2, mainly because of its association with apoptosis of β -cells and also the growing insulin resistance. The inflammatory process related to the DMT2 is responsible for activating multiple inflammatory pathways, hereby resulting in the incorporation of immune cells in insulin-sensitive tissues and also in the secretion of pro-inflammatory cytokines. Interleukins IL-1 β , IL-6, tumour necrosis factor α (TNF α) and inflammasomes NLRP3 are the major cytokines involved in the inflammation process of the pancreatic islets and the insulin-resistance on DMT2.

In addition, obesity, a metabolic disease related to “low-grade inflammation”, interferes with the homeostasis of different metabolic pathways, including those involved in the regulation of glucose levels. Therefore, this condition has become a major risk factor for DMT2. Adipose tissue inflammation induces the secretion of several pro-inflammatory adipocytokines, which, accordingly, leads to the dysfunction of β -cells and insulin-resistance.

Overall, this thesis aims to discuss the role of the inflammatory pathways and of the inflammatory process itself in the DMT2 physiopathology and explore the use of several drugs recommended for the treatment of this disease and of possible therapeutical strategies whose target is inflammation.

Keywords: β -cells; Inflammation; Pro-inflammatory cytokines; Resistance to insulin; Therapeutics; Type 2 diabetes mellitus.

Índice

ÍNDICE DE FIGURAS	VII
ÍNDICE DE TABELAS	VIII
LISTA DE ABREVIATURAS	IX
1. INTRODUÇÃO	1
2. METODOLOGIA	3
3. DIABETES	4
3.1 EPIDEMIOLOGIA	4
3.2 DIAGNÓSTICO.....	6
3.2.1 Diagnóstico da Diabetes Mellitus	6
3.2.2 Diagnóstico da Diabetes Gestacional.....	6
3.3 ETIOLOGIA	7
3.3.1 Diabetes Mellitus de Tipo 1	8
3.3.2 Diabetes Mellitus de Tipo 2	12
3.3.3 Diabetes Mellitus de Tipo 3	12
4. DIABETES MELLITUS DE TIPO 2	15
4.1 CONTEXTUALIZAÇÃO	15
4.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	16
4.3 ANATOMIA E FISIOPATOLOGIA DA DIABETES MELLITUS TIPO 2	19
4.3.1 Anatomia do pâncreas	19
4.3.2 Homeostasia da glicose	20
4.3.3 Fisiopatologia da Diabetes Mellitus de Tipo 2.....	22
5. DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO DOENÇA INFLAMATÓRIA	28
5.1 A INFLAMAÇÃO METABÓLICA NA DISFUNÇÃO DOS ILHÉUS DE LANGERHANS	28
5.1.1 Deposição de IAPP nos ilhéus de Langerhans	28
5.1.2 Stress Oxidativo	30
5.1.3 Stress do Retículo Endoplasmático e UPR	30
5.2 OBESIDADE, INFLAMAÇÃO E RESISTÊNCIA À INSULINA	31
5.2.1 Adipocitocinas anti-inflamatórias	33
5.2.2 Adipocitocinas pró-inflamatórias	34

5.3	O SISTEMA IMUNITÁRIO E OS MEDIADORES DA INFLAMAÇÃO NA DMT2	37
5.3.1	IL-1 β e inflamassomas NLRP3	37
5.3.2	Linfócitos T Auxiliares (CD4 ⁺): Th1 e Th2	39
6.	ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA DIABETES MELLITUS DE TIPO 2	40
6.1	TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA DIABETES MELLITUS DE TIPO 2	41
6.1.1	Biguanidas	41
6.1.2	Sulfonilureias	42
6.1.3	Inibidores das α -glucosidases intestinais	43
6.1.4	Tiazolidinedionas (TZD)	43
6.1.5	Derivados da D-fenilalanina	44
6.1.6	Agonistas dos recetores do GLP-1	45
6.1.7	Inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DDP-4)	46
6.1.8	Inibidores do co-transportador de sódio e glicose 2 (SGLT ₂)	47
6.1.9	Associações de princípios ativos	48
6.1.10	Normas de orientação terapêutica	48
6.2	FUTURAS PERSPETIVAS NA TERAPÊUTICA DA DIABETES MELLITUS DE TIPO 2	50
6.2.1	Antagonistas do TNF α	50
6.2.2	Antagonistas do recetor IL-1	51
6.3	TERAPÊUTICA NÃO FARMACOLÓGICA	52
6.3.1	Alimentação equilibrada	53
6.3.2	Atividade física	54
7.	PAPEL DO FARMACÊUTICO	55
8.	CONCLUSÃO	57
9.	BIBLIOGRAFIA	58

Índice de Figuras

Figura 3.1. Número estimado de indivíduos com diabetes por região no ano de 2015 e uma estimativa do número de indivíduos diabéticos em 2040. Adaptado de IDF [5].	5
Figura 4.1. Estrutura anatómica de um ilhéu de Langerhans. Adaptado de [31].	19
Figura 4.2. Homeostasia do metabolismo da glicose. Adaptado de [88].	20
Figura 5.1. Mecanismo proposto para a inflamação dos ilhéus de Langerhans induzido por agregados do polipéptido amiloide dos ilhéus pancreáticos (IAPP). Adaptado de [48].	29
Figura 5.2. Representação da atividade dos macrófagos M2 e M1 nos adipócitos. Adaptado de [7].	32
Figura 5.3. Processo de libertação de citocinas inflamatórias pelo tecido adiposo, por intermédio da ação da proteína MCP-1. Adaptado de [51].	36
Figura 5.4. O inflamassoma NLRP3. Adaptado de [7].	38
Figura 6.1. Vendas de antidiabéticos orais (em volume) em Portugal continental, desde 2006 até 2015. Adaptado de [4].	40
Figura 6.2. Fluxograma das normas de orientação terapêutica da DMT2 [18,79].	49

Índice de Tabelas

Tabela 3.1. Critérios de diagnóstico da Diabetes Mellitus. Adaptado da ADA [11].	7
Tabela 3.2. Critérios de diagnóstico da Diabetes Gestacional [6].	7
Tabela 6.1. Associações de classe farmacológicas de antidiabéticos orais comercializados em Portugal [78]......	48

Lista de Abreviaturas

ADA	American Diabetes Association
AdipoR	Recetores transmembranares da adiponectina
AMPK	Proteína cinase ativada por adenosina monofosfato
Anti-GAD	Anticorpo ácido glutâmico descarboxílas
ARA	Antagonistas dos recetores da angiotensina II
ATP	Adenosina trifosfato
ClCr	Clearance da creatinina
CSII	Terapêutica Infusora Subcutânea Contínua com Insulina
DDP-4	Dipeptidil peptidase-4
DGS	Direção-Geral de Saúde
DM	Diabetes Mellitus
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
DMT1	Diabetes Mellitus de Tipo 1
DMT2	Diabetes Mellitus de Tipo 2
DMT3	Diabetes Mellitus de Tipo 3
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FOXO1	<i>Forkhead Box O1</i>
G6PD	Glicose-6-fosfato desidrogenase
GIP	<i>Glucose-dependent insulintropic peptide</i>
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide 1</i>
GLUT	Transportador de glicose
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	Lipoproteínas de alta densidade (<i>High density lipoproteins</i>)
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
IAPP	Polipéptido amiloide dos ilhéus pancreáticos
IDF	International Diabetes Federation
IECA	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
IFN γ	Interferão γ
IKK β	Cinase I κ B
IL	Interleucina
IRS	Substratos dos recetores de insulina
JNK	Cinase c-Jun N-terminal

LDL	Lipoproteínas de baixa densidade (<i>low density lipoproteins</i>)
LPL	Lípase lipoproteica
LPS	Lipopolissacáridos
MCP-1	Proteína quimiotática de monócitos-1
NF-κB	Fator nuclear κB
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NK	<i>Natural killer</i>
OF	Ordem dos Farmacêuticos
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAI-1	Inibidor do ativador do plasminogénio 1
PDX1	<i>Pancreatic and duodenal homeobox 1</i>
PI3	Fosfatidilinositol 3
PKC	Proteína cinase C
PP	Polipéptido pancreático
PPARγ	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor gama</i>
PTGO	Prova de tolerância à glicose oral
SGLT2	Co-transportadores de sódio e glicose tipo 2
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SOCS3	<i>Suppressor of cytokine signaling 3</i>
SPD	Sociedade Portuguesa de Diabetologia
SUR1	Recetor das sulfonilureias
TFG	Taxa de filtração glomerular
Th	Linfócitos T auxiliares
TLR	Recetor <i>Toll-like</i>
TNFR	Recetor do Fator de Necrose Tumoral
TNFα	Fator de Necrose Tumoral α
Treg	Linfócitos T reguladores
TZD	Tiazolidinedionas
UPR	<i>Unfolded protein response</i>

1. Introdução

Em 1550 a.C., os antigos egípcios descreveram pela primeira vez a Diabetes Mellitus (DM) como uma doença rara caracterizada por poliúria e perda de peso. Contudo, a hipótese de que a DM se devia à deficiência de insulina surgiu apenas em 1910 e foi comprovada em 1921 por Frederick Banting e Charles Best, quando conseguiram inverter a DM, que tinha sido induzido nos cães, com células dos ilhéus pancreáticos de cães saudáveis. Posteriormente a esta descoberta, iniciaram-se processos de purificação de hormonas de insulina provenientes de bovinos para serem administradas aos doentes diabéticos. A descoberta da insulina e da sua importância no mecanismo da DM levou ao desenvolvimento rápido de novos tratamentos, aumentando a espera média de vida dos doentes diabéticos [1].

Atualmente, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a DM é uma doença crónica que surge quando não há produção suficiente de insulina pelo pâncreas, ou quando o organismo não consegue utilizar a insulina secretada de forma eficaz [2]. Estes défices que ocorrem a nível da secreção e ação da insulina originam distúrbios metabólicos, com consequente hiperglicemia. A hiperglicemia, resultante da DM não controlada, pode levar a problemas de saúde graves, tais como doenças do foro cardiovascular, com risco acrescido de doença coronária e acidente vascular cerebral, retinopatia com potencial cegueira, nefropatia e neuropatia [3,4].

A diabetes e as suas complicações associadas são as principais causas de morte na maioria dos países, tendo-se registado 14,5% de mortalidade a nível mundial no ano de 2015. Segundo a International Diabetes Federation (IDF), em 2015 a prevalência da DM foi de 8,8% e prevê-se um aumento para 10,4% em 2040 [5]. Em Portugal estimou-se, no ano de 2014, uma prevalência de 13,3% desta patologia na população com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos, representando, assim, um grave problema de saúde pública, com implicações sociais, humanas e económicas. O impacto socioeconómico da DM em Portugal representou um custo de aproximadamente 8-10% da despesa total em saúde [4]. Sendo a DM uma doença crónica, com grande impacto a nível da saúde pública, é fundamental a identificação dos fatores de risco e a implementação de terapêuticas adequadas, cujo objetivo seja a estabilização dos níveis de glicemia, o controlo de comorbilidades e a prevenção de possíveis complicações, de forma a impedir o aumento da prevalência desta patologia e diminuir a morbilidade e mortalidade.

Segundo a International Diabetes Federation, a DM é classificada em Diabetes Mellitus de Tipo 1 (DMT1), Diabetes Mellitus de Tipo 2 (DMT2), Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) e outros tipos de diabetes menos comuns [5]. A DMT2, responsável por 90% dos casos de

diabetes, é caracterizada pela resistência à insulina e/ou por falência das células β , resultando na existência de insulinopenia relativa [6]. A obesidade é o principal fator de risco para o desenvolvimento de DMT2, tendo-se verificado que cerca de 90% dos indivíduos diabéticos, 49,2% apresentam excesso de peso e 39,6% têm obesidade [4]. Durante o desenvolvimento da obesidade ocorrem um conjunto de alterações metabólicas, que interferem com a homeostasia da glicose, provocando estados de hiperglicemia e hiperlipidemia. Atualmente, a obesidade é encarada como uma patologia que tem por base um processo inflamatório de baixo grau, responsável pelo aumento da resistência à insulina nos seus tecidos alvo e pela redução da função das células β dos ilhéus de Langerhans [7,8]. Assim, torna-se importante o estudo minucioso das vias inflamatórias implícitas na progressão da DMT2, de forma a possibilitar o desenvolvimento de novas terapêuticas, cujo alvo seja a redução do processo inflamatório, melhorando o controle glicêmico e a prevenção das complicações diabéticas.

2. Metodologia

Esta dissertação de mestrado consiste numa revisão bibliográfica sobre a Diabetes Mellitus de tipo 2 como doença inflamatória, que se baseia na análise qualitativa de estudos e artigos científicos disponibilizados, cujo fundamento é a obtenção de informação detalhada e concisa sobre a fisiopatologia e terapêutica da doença em questão.

A revisão da literatura para a elaboração desta dissertação consistiu na pesquisa e acesso de artigos e revistas científicas, recorrendo a bases de dados como PubMed, Google Scholar, B-On e Web of Knowledge. A pesquisa bibliográfica teve como base a utilização dos seguintes termos: “type 2 diabetes mellitus”, “inflammatory pathway in type 2 diabetes”, “cytokines in type 2 diabetes mellitus”, “target inflammation in type 2 diabetes”. A informação recolhida incluiu documentação em Português e Inglês, publicados desde 1999 até 2017.

Outras fontes de informação pertinentes ao tema em questão foram livros e páginas de internet de grande relevo na área da saúde, tais como a Organização Mundial de Saúde (OMS), Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed), Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD), entre outros. Para além disso, obtive a colaboração da Dra. Marion Fernandes, farmacêutica comunitária, para a realização do capítulo 7.

Esta dissertação visa apresentar os pontos fulcrais que estão na base da diabetes mellitus de tipo 2 como doença inflamatória, através da citação de estudos desenvolvidos por vários autores, apresentando de forma sucinta os pontos relevantes sobre a temática. A pertinência do desenvolvimento desta temática prende-se pelo facto de ser um tópico atual e de grande impacto na saúde pública a nível mundial. Assim, a comunidade científica tem demonstrado um papel relevante quanto à investigação minuciosa dos fatores implícitos na fisiopatologia da DMT2 e na otimização da terapêutica, através de vários trabalhos recentemente publicados. A ciência é uma área em constante evolução, pelo que é necessária uma frequente renovação de conhecimentos nesta área da diabetologia.

3. Diabetes

De acordo com a OMS, a DM é uma doença metabólica, de etiologia múltipla, caracterizada por hiperglicemia crônica, com défices no metabolismo dos glúcidos, proteínas e lípidos resultantes de distúrbios ao nível da secreção ou ação da insulina, ou de ambas [9,10]. A prevalência desta patologia tem aumentado exponencialmente a nível mundial, devido às mudanças socioculturais, nomeadamente ações prejudiciais para a saúde, como o sedentarismo, o tabagismo, aumentando o risco de obesidade e hipertensão, que são os principais fatores de risco da DM [4].

3.1 Epidemiologia

A OMS estima que, globalmente, a hiperglicemia é o terceiro fator de risco para a mortalidade prematura, seguido da hipertensão e o tabagismo. Nos países desenvolvidos estima-se que de todas as pessoas com diabetes, 87% a 91% têm DMT2, 7% a 12% têm DMT1, e por fim 1% a 3% apresentam outras formas de diabetes. Verificou-se que as rápidas mudanças culturais e sociais, tais como o envelhecimento da população, o aumento da urbanização, a redução da atividade física, o aumento do consumo de produtos com elevadas quantidades de açúcar e a redução da ingestão de legumes e fruta levou a um aumento da prevalência de DMT2 [5].

De acordo com os dados epidemiológicos apresentados pela IDF, registou-se que, no ano de 2015, cerca de 415 milhões de pessoas em todo o mundo, ou seja 8,8% da população adulta com idade compreendida entre os 20 e 79 anos, tinham diabetes. Estima-se um aumento para 642 milhões de pessoas, ou seja uma subida até 10,4%, até 2040, de indivíduos afetados por hiperglicemia. A Figura 3.1 representa o número de indivíduos com diabetes por região, no ano de 2015, tendo-se registado o maior número de diabéticos na região do Pacífico Ocidental. Foi estimado pela IDF, que a nível mundial, aproximadamente 46,5% de toda a população com diabetes, desconhecem a sua doença. Na maior parte destes casos trata-se de DMT2, visto que um indivíduo com DMT2 pode viver vários anos sem apresentar sintomas, pelo que a hiperglicemia vai prejudicando o organismo de forma silenciosa [5].

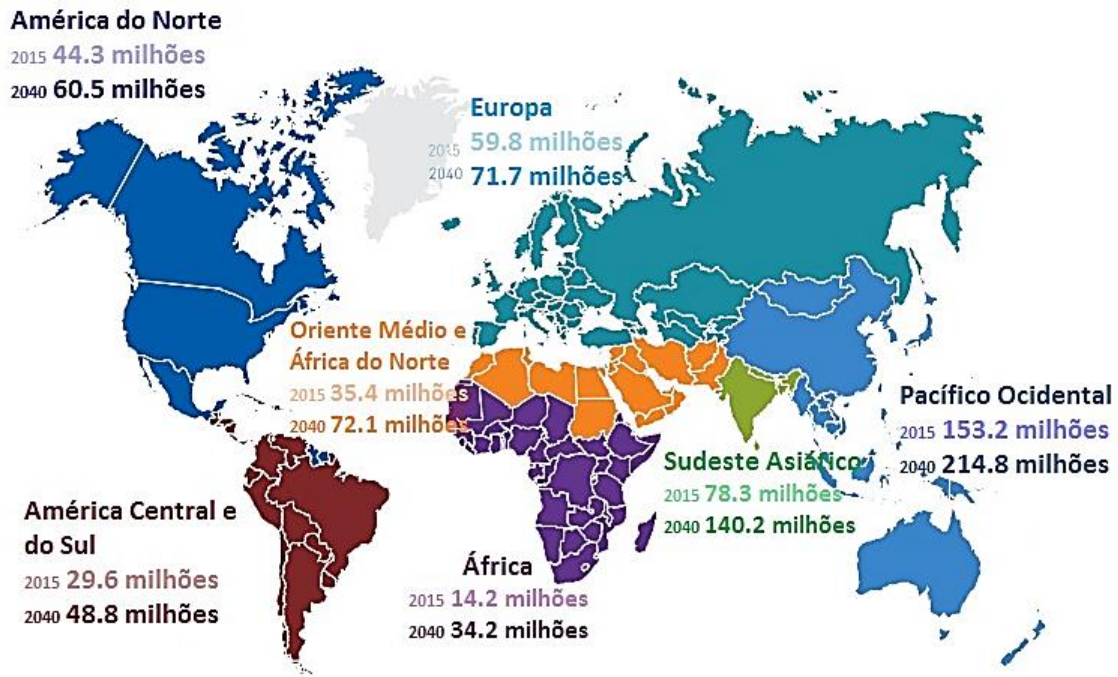


Figura 3.1. Número estimado de indivíduos com diabetes por região no ano de 2015 e uma estimativa do número de indivíduos diabéticos em 2040. Adaptado de IDF [5].

A Diabetes Mellitus e as suas complicações são as principais causas de morte precoce na maioria dos países, sendo a doença cardiovascular uma das maiores complicações da diabetes responsável por cerca de 50% de óbitos em algumas populações. Em 2015, a Diabetes Mellitus foi responsável por cerca de 14,5% de mortalidade global de pessoas com faixa etária compreendida entre os 20 e 79 anos de idade, tendo-se registado um maior número de óbitos por diabetes na China, Índia, EUA e Rússia. De acordo com os dados apresentados pela IDF, em 2015 esta patologia representou um gasto de cerca de 11,6% das despesas totais de saúde a nível mundial [5].

Em Portugal, a prevalência estimada da Diabetes Mellitus, em 2015, foi de 13,3% na população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e 79 anos, dos quais apenas 56% dos indivíduos tinham sido diagnosticados. Segundo o Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 2015, registou-se uma diferença estatisticamente significativa na prevalência da diabetes entre o sexo masculino e o sexo feminino, com 15,9% e 10,9%, respetivamente. A DM é uma patologia com um papel relevante, tanto na qualidade de vida da população, nos gastos do Serviço Nacional de Saúde (SNS) e nas causas de morte, tendo-se registado em Portugal uma despesa de cerca de 8-10% dos gastos em saúde e cerca de 4% do total de óbitos ocorridos no ano de 2015 [4].

3.2 Diagnóstico

3.2.1 Diagnóstico da Diabetes Mellitus

Segundo a Norma DGS nº002/2011 de 14/01/2011, o diagnóstico da diabetes é feito com base nos seguintes critérios: a medição da glicemia em jejum, ou a glicemia ocasional associada a sintomatologia clássica apresentada pelo indivíduo, a medição da glicemia na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) e com base na medição da hemoglobina glicada A_{1c} (HbA_{1c}) [6].

O diagnóstico da DM é efetuado com base nos valores apresentados na Tabela 3.1 e de acordo com esta norma da DGS, deve-se utilizar apenas um dos parâmetros para o diagnóstico da DM. Além disso, outra recomendação sugerida por esta norma é a realização de um segundo exame de confirmação, quando o valor da glicemia de jejum ou de HbA_{1c} se encontra anormal em pessoas assintomáticas, de modo a evitar um diagnóstico errado [7]. Os sintomas mais frequentes associados à DM incluem a sensação contínua de sede e secura da boca, micção frequente, cansaço e perda de peso, visão turva, infecções recorrentes, cicatrização lenta das feridas, sonolência, e coma quando se trata de estados graves [4,9].

3.2.2 Diagnóstico da Diabetes Gestacional

O diagnóstico da diabetes gestacional é realizado de acordo com a medição da glicemia na primeira consulta de vigilância pré-natal e a realização da prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75g de glicose às 24-28 semanas de gestação. Assim, o diagnóstico de DMG é feito com base nos valores apresentados na Tabela 3.2.

Segundo a norma da DGS número 007/2011, de 31/01/2011, um valor de glicemia em jejum ≥ 126 mg/dl (7 mmol/L) ou um valor de glicemia ocasional > 200 mg/dl (11,1 mmol/L), na primeira consulta de gravidez, constitui um importante indicador de existência de diabetes anterior à gravidez [12].

Tabela 3.1. Critérios de diagnóstico da Diabetes Mellitus. Adaptado da ADA [11].

Critérios de Diagnóstico da Diabetes Mellitus	
1. Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl (ou $\geq 7,0$ mmol/l)	
ou	
2. Sintomas clássicos associados a glicemia ocasional ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l)	
ou	
3. Glicemia ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l) após 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75g de glicose	
ou	
4. Hemoglobina glicada A1c (HbA _{1c}) $\geq 6,5\%$	

Tabela 3.2. Critérios de diagnóstico da Diabetes Gestacional [6].

Critérios de Diagnóstico da Diabetes Gestacional	
1. Glicemia de jejum na primeira consulta de gravidez	≥ 92 mg/dl e < 126 mg/dl (ou $\geq 5,1$ mmol/l e $< 7,0$ mmol/l)
2. Se a glicemia de jejum < 92 mg/dl, realiza-se PTGO com 75 g de glicose, às 24-28 semanas de gestação	i. às 0 horas, glicemia ≥ 92 mg/dl (ou $\geq 5,1$ mmol/l); ii. à 1 hora, glicemia ≥ 180 mg/dl (ou $\geq 10,0$ mmol/l); iii. às 2 horas, glicemia ≥ 153 mg/dl (ou $\geq 8,5$ mmol/l).

3.3 Etiologia

Segundo a classificação atribuída pela OMS e pela IDF, existem quatro tipos clínicos de diabetes, etiologicamente distintos, sendo classificadas como Diabetes Mellitus de tipo 1, Diabetes Mellitus de tipo 2, Diabetes Gestacional e, por fim, outros tipos específicos de diabetes menos comuns [5,9].

A DMT1 é uma doença que afeta principalmente a população jovem e caracteriza-se pela destruição das células β pancreáticas, geralmente devido a uma reação autoimune, levando a um déficit parcial ou total de produção de insulina [4].

A DMT2 é a forma mais comum de diabetes e é caracterizada por distúrbios na ação e secreção da insulina. Esta forma de diabetes é caracterizada por um quadro clínico de insulinopenia relativa e insulinoresistência [4,6].

A DMG corresponde a uma anomalia no metabolismo da glicose, identificado e documentado pela primeira vez na gravidez, com diferentes graus de hiperglicemia [6]. A DMG geralmente ocorre a partir da 24ª semana de gravidez. Segundo a norma da DGS nº 007/2011, a estratégia de diagnóstico da DMG deve envolver duas fases distintas, a medição da glicemia na primeira consulta de vigilância pré-natal e a realização da prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75g de glicose às 24-28 semanas de gestação [12]. A hiperglicemia materna pode resultar em complicações para o recém-nascido, nomeadamente macrossomia, termo atribuído ao bebé com tamanho excessivo, traumatismo de parto, hipoglicemia e icterícia. Além disso, a DMG representa um risco aumentado de perturbações metabólicas da glicose na infância e na vida adulta dos descendentes. Assim, o controlo da glicemia na gravidez é fundamental, visto que reduz as complicações maternas e contribui para a diminuição da mortalidade e morbidade perinatais [4,12].

Além destas três classificações atribuídas pela OMS, existem outros tipos específicos de diabetes, com baixa frequência de incidência e que são situações em que a diabetes surge como consequência de um processo patogénico devidamente identificado, como por exemplo defeitos genéticos das células β , defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino, diferentes endocrinopatias, ou indução de diabetes por químicos ou fármacos [6,9]. Atualmente, alguns autores consideram uma nova classificação, Diabetes Mellitus de Tipo 3 (DMT3), que estabelece uma ligação entre a doença de Alzheimer e o surgimento de diabetes como consequência, que será abordado na seção 3.3.3.

3.3.1 Diabetes Mellitus de Tipo 1

Segundo a OMS, a Diabetes Mellitus de Tipo 1 (DMT1) é uma doença crónica que se caracteriza por um processo de destruição das células β dos ilhéus de Langerhans do pâncreas, cuja a principal consequência é a insulinopenia absoluta [9]. Esta forma de diabetes corresponde a 5-10% de todos os casos de diabetes e é geralmente mais comum na infância e adolescência

[6]. A hiperglicemia e a cetoacidose são as primeiras manifestações da DMT1, pelo que a insulino-terapia é imprescindível para a sobrevivência destes doentes [9,10].

A incidência da DMT1 em crianças está a aumentar em muitos países, nomeadamente na Europa central e oriental, estimando-se um aumento anual global de cerca de 3% [5]. Em Portugal, no ano de 2013, 0,16% da população com idades compreendidas entre 0 a 19 anos estavam diagnosticados com DMT1 [13].

A DMT1 é considerada uma doença heterogénea, visto que as primeiras manifestações clínicas podem surgir em qualquer idade, com diferentes graus de resistência à insulina e com velocidade variável de destruição das células β , sendo geralmente mais rápida nas crianças e lenta nos adultos. Além disso, esta forma de diabetes apresenta etiologias distintas resultantes de contribuições genéticas e ambientais, sendo designada por Diabetes Mellitus Autoimune, quando a destruição das células β do pâncreas resulta de um mecanismo autoimune e, Idiopática, quando a etiologia permanece desconhecida [9,14].

A Diabetes Mellitus Autoimune engloba 70-90% de todos os casos de DMT1, sendo marcada por distúrbios imunológicos, nomeadamente por autoanticorpos ou associações genéticas que resultam na destruição autoimune das células β . Dos vários fatores genéticos destacam-se as variantes dos antigénios leucocitários humanos (HLA – *Human Leukocyte Antigen*), uma vez que contribuem para um risco aumentado de vir a desenvolver DMT1 [14-16]. O processo de destruição das células β dos ilhéus de Langerhans do pâncreas inicia-se antes do início clínico da doença, surgindo as primeiras manifestações quando mais de 70-80% das células β não são funcionais [14]. Através da análise do pâncreas, do soro e dos linfócitos do sangue periférico dos diabéticos de tipo 1 é possível detetar um conjunto de constituintes que sugerem distúrbios funcionais ao nível da medula óssea, do timo, do sistema imunitário e das células β , contribuindo coletivamente para a fisiopatologia da doença. Geralmente, na DMT1 Autoimune são detetados vários marcadores imunológicos de destruição das células β , entre os quais salientam-se os anticorpos das células dos ilhéus, anticorpos contra a insulina, anticorpos anti-GAD (*glutamic acid decarboxylase* – ácido glutâmico descarboxilases), anticorpos contra as tirosina fosfatases IA-2 e IA-2 β e anticorpos para o transportador de zinco 8 (ZnT8), e, em regra, pelo menos um destes anticorpos está presente nos indivíduos diagnosticados com esta patologia [15].

Contudo, existem algumas formas de DMT1 cuja etiologia permanece desconhecida, sendo designada como diabetes idiopática. Estes doentes apresentam insulino-penia permanente e tendência para cetoacidose, mas sem evidência de processos autoimunes. Esta forma de diabetes tem uma baixa prevalência, sendo mais comum na população africana e asiática [9,10].

3.3.1.1. Terapêutica da Diabetes Mellitus de Tipo 1

Atualmente a terapêutica para a DMT1 tem como base a reposição insulínica exógena, através de injeções diárias múltiplas de insulina ou por bombas infusoras de insulina [17]. Não existem normas de orientação da DMT1 publicada pela Direção-Geral de Saúde, pelo que na prática clínica procede-se à individualização do regime insulínico para cada doente. Assim, segundo às recomendações da NICE e da Ordem dos Farmacêuticos (OF), deve-se proceder a avaliação prévia do doente, quanto a sua idade, duração da diabetes, alimentação, atividade física, comorbilidades associadas, de forma a definir os objetivos para o controlo metabólico e implementar um regime terapêutico individualizado [18,19].

De acordo com as diretrizes da American Diabetes Association (ADA) e as indicações que constam no formulário dos medicamentos para o tratamento da DMT1 emitido pelo Infarmed, existem três abordagens básicas de insulino terapia:

- Administração de uma, duas ou três injeções diárias de insulinas de curta duração ou análogos de insulina de ação rápida, misturados com insulinas de ação intermédia.
- Insulino terapia intensiva com injeções múltiplas diárias, que passa pela administração de insulinas de curta ação ou análogos de insulina de ação rápida antes das refeições, associados a uma ou mais administrações de insulina de ação intermédia ou de análogos de insulina de longa duração.
- Terapêutica por bombas infusoras de insulina ou também conhecida como a terapêutica Infusora Subcutânea Contínua com Insulina na Diabetes (CSII) [19,20].

A terapêutica CSII está indicada apenas para algumas situações, nomeadamente quando a insulino terapia com múltiplas administrações diárias é insuficiente para o controlo metabólico. Assim, se o doente submetido a insulino terapia intensiva continuar com níveis de hemoglobina glicada superior a 7%, ou se se tratar de fenómeno de Dawn com níveis de glicemia superior a 140-160 mg/dl deverá mudar para a terapêutica de CSII. Além disso, episódios recorrentes de hipoglicemia sem pródromos ou hipoglicemias severas, ou necessidade de flexibilidade no estilo de vida (por ex., viagens e fusos horários em mudança), ou planeamento da gravidez são fatores que podem justificar a alteração da terapêutica para as bombas infusoras de insulina [19].

Vários estudos demonstraram que as bomba infusoras de insulina apresentam benefícios consideráveis em relação às injeções múltiplas diárias, visto que diminuem os episódios de hipoglicemia e reduz a percentagem de hemoglobina glicada, pelo que opta-se cada vez mais por esta abordagem terapêutica [15,21]. A bomba de insulina é um dispositivo portátil, que

possui um reservatório de 200 a 300 unidades de insulina, geralmente análogos de insulina rápida e um ecrã que permite ao doente selecionar o tempo e a dose necessária de insulina. Este dispositivo administra insulina através de uma cânula subcutânea, fornecendo uma taxa basal contínua lenta, bem como bólus de pré-refeição e correção dos níveis de glicose [21,22]. Recentemente, foram comercializados dispositivos de malha aberta, que são constituídos por bombas infusoras de insulina associadas a sistemas de monitorização contínua de glicose. Estes dispositivos são regulados por um sensor de glicose e têm a capacidade de suspender a administração de insulina quando o sensor regista leituras de glicose baixas [22].

No entanto, a insulino terapia não mimetiza o processo fisiológico da secreção de insulina pelo pâncreas, levando a ocorrência de episódios de hipoglicemia, que por sua vez são responsáveis pelas complicações macro- e microvasculares, nomeadamente problemas cardiovasculares, retinopatias, neuropatias e nefropatias. As perspetivas futuras visam optar por estratégias de substituição de células β , através do transplante de ilhéus de Langerhans humanas ou transplante total de pâncreas, células secretoras de insulina manipuladas geneticamente, pâncreas bioartificial e dispositivos médicos automatizados de administração de insulina [17]. O transplante de ilhéus de Langerhans humanas ou do pâncreas, apesar de apresentar uma melhoria ao nível da metabolização da glicose e uma redução significativa dos quadros de hipoglicemia, não é uma abordagem viável devido ao reduzido número de doadores e aos acentuados efeitos adversos da terapêutica farmacológica imunossupressora, sendo reservada apenas para os doentes com DMT1 em estado avançado que serão submetidos a transplante renal [14,17].

A autogestão da DMT1 tornou-se cada vez mais dependente da tecnologia, pelo que o objetivo das indústrias farmacêuticas é apostar em tecnologias complexas que têm como finalidade controlar totalmente e repor de forma automatizada os níveis padrão de glicemia. Atualmente está a ser desenvolvido um sistema integrado de circuito fechado, também chamado pâncreas artificial, que resulta da combinação de bombas de insulina com dispositivos de monitorização contínua de glicose e com algoritmos associados, de forma a possibilitar o cálculo das necessidades de insulina e administração automática com base nos padrões glicémicos. O pâncreas artificial não requer intervenção humana e tem como objetivo mimetizar o processo biológico do metabolismo da glicose [22].

As perspetivas futuras para a terapêutica farmacológica da DMT1 visam a preservação das células β e conseqüentemente a preservação da secreção de insulina, envolvendo para tal terapias intensivas com insulina, tecnologias mecânicas e intervenções imunitárias para impedir a destruição autoimune das células β pancreáticas [15].

3.3.2 Diabetes Mellitus de Tipo 2

A Diabetes Mellitus de tipo 2 (DMT2) está associada a produção insuficiente de insulina pelo pâncreas ou a utilização ineficaz da insulina produzida [4]. Esta forma de diabetes é a mais comum, correspondendo a cerca de 90% de todos os casos, e caracteriza-se pela existência de insulinopenia relativa, com diferentes graus de insulinoresistência. A resistência à insulina no músculo e no fígado e a disfunção das células β são as principais deficiências que ocorrem na DMT2, que é uma patologia complexa do ponto de vista fisiopatológico e é multifatorial, visto que envolve uma interação de fatores genéticos e ambientais, nomeadamente a alimentação inadequada, a sedentariedade, o envelhecimento e a etnia [23,24]. A resistência à insulina surge 10-20 anos antes da manifestação da doença, sendo na maior parte dos casos assintomática e geralmente detetada em exames de rotina [6].

O metabolismo da glicose é regulado por um conjunto de fatores, nomeadamente pelas células β dos ilhéus de Langerhans e os tecidos alvo da insulina, o fígado, o tecido muscular e o tecido adiposo. A sensibilidade dos recetores destes tecidos à insulina afeta a magnitude da resposta das células β . Deste modo, a resistência à insulina exige uma hipersecreção desta hormona por parte das células β , de forma a manter a tolerância normal à glicose. Este mecanismo compensatório leva a falha progressiva das células β , com conseqüente aumento dos níveis de glicose plasmática pós-prandial e aumento da glicose plasmática em jejum. É a progressiva falência das células β que determina a progressão da doença na DMT2 [23,25]. O pâncreas a partir dos 30 anos de idade perde a capacidade de renovação das células β , levando, portanto, a um desequilíbrio na homeostasia da glicose. O número de células β pode ser reduzido em 20-50% nos doentes diagnosticados com DMT2 [26]. Alguns sintomas mais frequentes associados à DMT2 são poliúria, fadiga, polidipsia e perda de visão [5].

3.3.3 Diabetes Mellitus de Tipo 3

A Diabetes Mellitus de Tipo 3 (DMT3) surge como uma nova designação atribuída por alguns investigadores, tratando-se de um transtorno neuroendócrino que representa a progressão da Diabetes Mellitus de tipo 2 para a doença de Alzheimer. A DMT2 é considerada um importante fator de risco para a neurodegeneração e desenvolvimento desta demência [27]. A DMT2 e o Alzheimer são duas doenças que têm muitos fatores de risco em comum, incluindo a predisposição genética, o envelhecimento, a obesidade, dislipidemia e hipertensão. Além disso, ambas as patologias apresentam processos fisiopatológicos semelhantes, nomeadamente o stress oxidativo, a inflamação e a disfunção mitocondrial [28].

A glicose é a principal fonte de energia utilizada pelo cérebro e é essencial para manter a função cerebral. Os neurónios sensíveis à glicose desempenham um papel importante na homeostasia da glicose, visto que medeiam um conjunto de funções, particularmente a secreção de insulina pelas células β pancreáticas, produção de glicose pelo fígado e o comportamento alimentar [27].

Apesar de o mecanismo exato que liga a DMT2 e a doença de Alzheimer ser ainda desconhecido, sabe-se que a insensibilidade à insulina central e a hiperglicemia são dois fatores preponderantes que comprometem a função neuronal. A insulina, para além de atuar nos tecidos periféricos, como o tecido adiposo, tecido muscular e no fígado, esta hormona tem capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica onde tem um papel relevante sobre a aprendizagem e a memória. Na região do hipotálamo existe uma elevada concentração de recetores de insulina, onde a insulina atua na regulação da homeostasia da glicose periférica, na homeostasia do metabolismo lipídico, na ingestão de alimentos e na regulação da temperatura corporal. Contudo, existem ainda recetores de insulina no córtex e no hipocampo, que são as zonas do cérebro responsáveis pela atividade cognitiva e pela memória. O transporte de glicose através da barreira hematoencefálica é mediada pelo transportador de glicose, GLUT1, que é altamente expresso em microvasos cerebrais. O transporte de glicose é feito de acordo com o gradiente de concentração entre a glicose plasmática e a glicose cerebral, por uma via independente da insulina. Porém, existe outras formas de transporte, mediadas pela insulina, que consiste na absorção de glicose pelos neurónios, através do transportador de glicose, GLUT3, que é o transportador mais amplo nos neurónios [27,29,30].

Verifica-se que os indivíduos com DMT2 e Alzheimer têm depósitos de β -amiloide tanto no pâncreas como no cérebro. A produção de insulina e de polipéptido amiloide dos ilhéus pancreáticos (IAPP) por células β aumenta em resposta à resistência à insulina periférica. Estes IAPP foram observados no cérebro de indivíduos com DMT2 e com défice cognitivo. Este polipéptido não é sintetizado no cérebro, pelo que surge a hipótese de que o polipéptido amiloide cerebral deriva das células β pancreáticas durante a progressão da DMT2, sendo transportado para o Sistema Nervoso Central (SNC) através da circulação sanguínea. Esta hipótese é sustentada pela presença de depósitos de IAPP nas paredes dos vasos sanguíneos e espaços pericapilares no cérebro. Os oligómeros IAPP têm capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, induzindo citocinas inflamatórias de forma a destruir a integridade da barreira hematoencefálica. Os agregados de IAPP, para além dos efeitos tóxicos que têm nas células β pancreáticas, interferem com a homeostase de iões de Ca^{2+} , levando a morte neuronal.

Assim sendo, os agregados cerebrais de oligómeros IAPP desempenham um papel relevante quanto à progressão da doença de Alzheimer nos indivíduos diabéticos [28].

Portanto, é necessário continuar a investigação sobre o mecanismo que interrelaciona a doença de Alzheimer e a DMT2 e explorar as estratégias que visam a inibição da agregação de IAPP, de forma a minimizar o processo inflamatório que ocorre a nível cerebral e consequentemente minimizar a apoptose dos neurónios [28].

4. Diabetes Mellitus de Tipo 2

4.1 Contextualização

As características clínicas da diabetes foram reconhecidas desde a antiguidade e tinha como descrição o estado poliúrico no papiro de Ebers (1550 a.C.). A palavra “diabetes” foi atribuída pelo Aretaeus da Capadócia, médico da Grécia antiga, no século II d.C. e foi o primeiro médico a dar uma descrição clínica desta patologia, que incluía o aumento do fluxo urinário, a perda de sede e de peso como os principais sintomas. No século VI, houve uma distinção empírica da diabetes, onde se verificou que a forma mais comum desta patologia estava associada a pessoas idosas e/ou com excesso de peso, e a forma mais rara de diabetes predominava nos indivíduos magros, levando a sua morte repentina. Este último tipo de diabetes era descrito como sendo o mais letal. Esta divisão empírica, atualmente assume uma classificação oficial atribuída pela OMS, como DMT2 e DMT1 [26,31].

O termo “mellitus” foi atribuído por John Roll, em 1809, devido a presença de glicose na urina e no soro. Posteriormente, no ano de 1869, Paul Langerhans foi o primeiro a descrever pequenos grupos de células constituintes do pâncreas, mas sem identificar as suas funções fisiológicas. O trabalho de Paul Langerhans foi concluído por Edouard Laguesse, em 1893, onde identificou que os ilhéus pancreáticos eram responsáveis pela secreção de uma hormona com um papel fundamental na redução da glicose, tendo atribuído a designação de ilhéus de Langerhans. Esta hormona, atualmente denominada por insulina, foi descoberta em 1921, na Universidade de Toronto, Canadá, por Frederick Grant Banting em colaboração com John James Rickard Macleod, James Bertram Collip e Charles Herbert Best. Estes investigadores isolaram extratos pancreáticos de bovino com posterior administração em cães pancreatectomizados e verificaram uma diminuição da concentração de glicose na circulação. Em 1922, administrou-se pela primeira vez insulina purificada a um paciente diabético, Leonard Thompson com 14 anos de idade, tendo como resultado uma diminuição da hiperglicemia, o que permitiu melhorar a sua condição. A partir desse caso de sucesso, em 1923, desenvolveu-se um processo de extração de insulina comercialmente viável, tornando-se amplamente disponível na América do Norte e na Europa [26,31].

Ao longo dos anos, o método de purificação da insulina tem vindo a ser melhorado, contribuindo para o desenvolvimento de novas formulações de insulina. A primeira insulina de ação prolongada, protamina-zinco, foi introduzida no mercado em 1930 e os primeiros antidiabéticos orais para tratar a DMT2 foram comercializados em 1950. Na mesma década,

vários médicos e investigadores concluíram que, apesar da melhoria da hiperglicemia por intermédio da administração de insulina, as complicações diabéticas que ocorrem em vários tecidos continuavam a desenvolver-se nos pacientes que eram tratados apenas com insulina. Contudo, em 1993 e 1998 houve a divulgação de vários estudos realizados, que indicavam que a normalização da glicemia constituía o primeiro passo na prevenção e prorrogação das complicações diabéticas [26,31].

4.2 Manifestações clínicas

A DMT2 é uma patologia associada a uma série de complicações, principalmente lesões ao nível do sistema cardiovascular, do sistema nervoso periférico, dos olhos e dos rins, devido a um conjunto de disfunções metabólicas que interferem com a homeostasia. Além disso, existem complicações metabólicas agudas associadas a DMT2, tais como a cetoacidose metabólica e coma, que podem levar a mortalidade [4,32].

A cetoacidose metabólica é caracterizada por hiperglicemia, hipercetonemia e acidose metabólica, com subseqüentes anomalias eletrolíticas e um estado de desidratação grave. Outra emergência diabética é o estado de hipoglicemia, resultante de um tratamento intensivo ou inadequado com insulina exógena e/ou com antidiabéticos orais, nomeadamente a classe farmacológica das sulfonilureias. Assim, o objetivo do tratamento da diabetes deve incluir, para além da estabilização dos níveis de glicemia, o controlo das comorbilidades e a prevenção de complicações diabéticas [4,32,33].

4.2.1. Doenças Cardiovasculares

Existe um risco aumentado para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares nos doentes diabéticos, que incluem angina de peito, enfarte do miocárdio, doença arterial periférica, insuficiência cardíaca congestiva e acidente vascular cerebral (AVC) [5,32]. A hiperglicemia, a dislipidemia e a hipertensão arterial são fatores de risco predominantes para o aumento das doenças cardiovasculares, que são a principal causa de morbidade e mortalidade em indivíduos com diabetes [5,34]. Foi demonstrado que estes fatores interferem com a homeostasia vascular, uma vez que interferem com os fatores vasoativos, tais como o monóxido de azoto (NO) e a angiotensina II, que controlam a permeabilidade e integridade do endotélio, contribuindo para o desenvolvimento de uma doença arterial periférica, a aterosclerose [32]. As concentrações elevadas de glicose levam a ativação do fator nuclear kB (NF-kB), que tem como função aumentar a transcrição de vários genes nas células endoteliais, principalmente nos

monócitos e nas células endoteliais do musculo liso vascular. A oxidação da glicose, induzida pelo stress oxidativo, promove a formação de várias espécies reativas de oxigénio, que danificam o tecido endotelial arterial, originando várias complicações macrovasculares. Além disso, existem diversas vias fisiopatológicas que contribuem para a progressão de doenças cardiovasculares nos indivíduos diabéticos, como por exemplo a dislipidemia e a inflamação crónica no endotélio, que está associado a sinalização de vias inflamatórias por intermédio dos monócitos do endotélio [35,36].

4.2.2. Nefropatia

A nefropatia é uma complicação diabética e ocorre em 20-40% dos pacientes diagnosticados com diabetes, sendo a principal causa de doença renal terminal. A microalbuminúria é um dos principais marcadores do desenvolvimento de nefropatia diabética [11]. A nefropatia diabética caracteriza-se pelo desenvolvimento de proteinúria, que conduz a um declínio gradual na taxa de filtração glomerular durante um longo período de tempo, sendo a hiperuricemia uma condição fisiopatológica resultante da falha renal. A doença renal precoce é um fator de risco para o desenvolvimento e progressão de doenças cardiovasculares em indivíduos diabéticos. A hiperglicemia crónica afeta várias células renais, nomeadamente as células endoteliais, as células epiteliais glomerulares viscerais, células do sistema tubular e coletor, células inflamatórias e miofibroblastos [32].

No início da DMT2 ocorrem alterações hemodinâmicas na microcirculação renal, que leva a um estado de hiperfiltração glomerular e, portanto, a alterações estruturais no glomérulo. A proteinúria inclui principalmente a proteína albumina e está relacionada com as alterações hemodinâmicas renais e alterações na barreira de filtração glomerular, particularmente nas células epiteliais glomerulares viscerais. A hipertrofia do glomérulo e do túbulo proximal tem como consequência a hiperfiltração, que resulta numa acumulação de glicose, aminoácidos, lípidos, citocinas e outras moléculas nos filtros renais. Esta deposição de matriz extracelular nos túbulos renais desencadeia uma série de reações, que estão implícitas no desenvolvimento de fibrose tubulointersticial, contribuindo para a diminuição da função renal [32]. Um controlo glicémico rigoroso pode prevenir o desenvolvimento de nefropatia, embora quando o paciente já apresenta esta patologia a intervenção clínica mais adequada é a redução da pressão arterial através do bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, por intermédio dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) ou dos antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA) [31].

4.2.3. Neuropatia

A neuropatia diabética surge como uma manifestação clínica da DM e consiste na perda progressiva das fibras nervosas do sistema nervoso periférico somático e autónomo. Mais de 50% dos indivíduos diagnosticados com diabetes desenvolvem neuropatia, sendo que aproximadamente metade desses pacientes geralmente são assintomáticos. A neuropatia é uma complicação da diabetes e salienta-se pelo seu papel determinante na deterioração da cicatrização de feridas, que pode ter como consequência a amputação dos membros inferiores, na disfunção erétil e nas doenças cardiovasculares. A neuropatia inicia-se pela atrofia das fibras nervosas, resultando em sintomas clínicos como a dormência, perda da percepção sensorial, disestesia e dor noturna. A hipotensão ortostática, taquicardia, hipoglicemia, gastroparésia, disfunção erétil surgem como principais sintomas de um funcionamento anómalo do sistema nervoso autónomo. O pé diabético é uma consequência da neuropatia diabética periférica e em caso de ulceração grave pode levar a sua amputação [4,32,37].

Em Portugal, o número de cirurgias para a remoção dos membros inferiores tem diminuído progressivamente, sendo que em 2015 houve um registo de 1250 pacientes diabéticos submetidos a amputações [4].

4.2.4. Retinopatia

A retinopatia diabética é uma das principais causas de cegueira e envolve um conjunto de lesões na retina, tais como as mudanças na permeabilidade vascular, microaneurismas e neovascularização ocular. A retinopatia diabética tem duas manifestações clínicas distintas, sendo primeiramente não proliferativa, progredindo para o estado proliferativo. Numa fase inicial a hiperglicemia é responsável por um conjunto de mecanismos fisiológicos, que levam a um aumento da permeabilidade da barreira hemato-retiniana, provocando uma oclusão e posterior degeneração dos capilares da retina. Este processo isquémico induz a libertação de fatores angiogénicos, essenciais para a ativação da neovascularização. Esta fase proliferativa está na origem do edema macular, que tem como consequência a perda de visão [32,37].

4.3 Anatomia e Fisiopatologia da Diabetes Mellitus tipo 2

4.3.1 Anatomia do pâncreas

O pâncreas é um órgão com dupla função, composto por células exócrinas responsáveis pela secreção e libertação de enzimas digestivas no lúmen gastrointestinal e por células endócrinas que se encontram nos ilhéus de Langerhans e são fundamentais para a produção de hormonas reguladoras de processos metabólicos [38]. Em adultos, os ilhéus de Langerhans representam 1-2% da massa pancreática total e são constituídos maioritariamente por células β (60-80%) que são responsáveis pela secreção de insulina, por células α (20-30%) produtoras de glucagon, células δ (5-15%) e células do polipéptido pancreático (PP) [39]. Os ilhéus de Langerhans são inervados por fibras nervosas autónomas, sendo que a enervação parassimpática do nervo vago estimula a libertação de insulina, enquanto que a enervação por parte do sistema simpático adrenérgico inibe a produção de insulina e estimula a secreção de glucagon (Figura 4.1) [31].

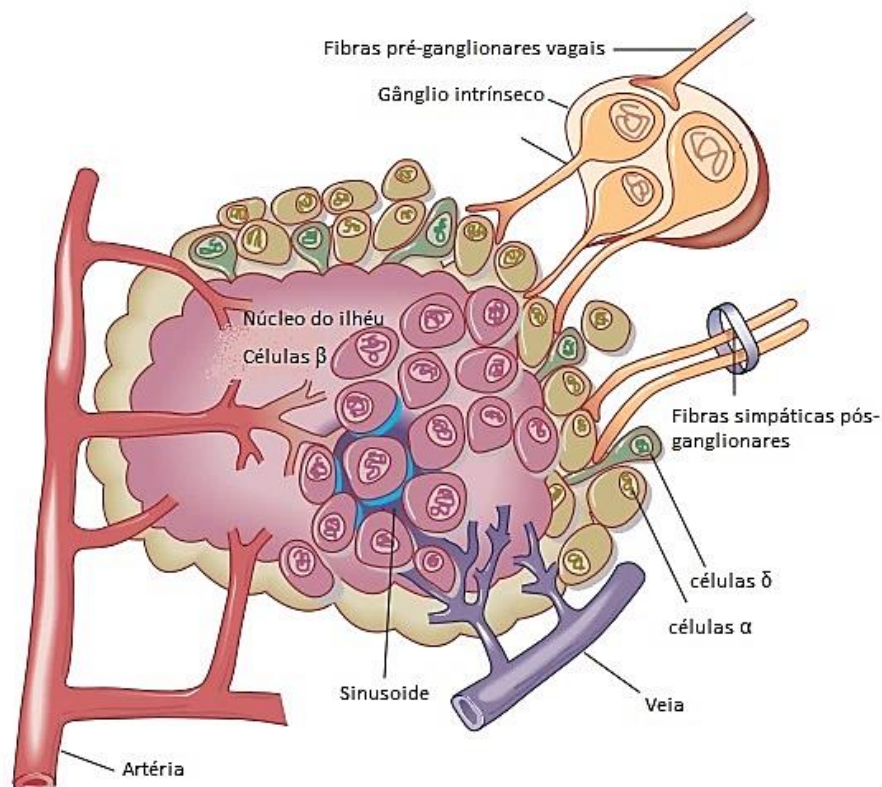


Figura 4.1. Estrutura anatómica de um ilhéu de Langerhans. Adaptado de [31].

4.3.2.1. Insulina e Glucagon

A homeostasia da glicose depende da atividade de várias hormonas, nomeadamente da insulina, glucagon, catecolaminas e da atividade do sistema nervoso simpático. O cortisol, hormonas de crescimento, fatores nutricionais, atividade física também têm um papel relevante na regulação da glicose plasmática. A insulina e o glucagon, secretados pelas células β e α , respetivamente, nos ilhéus de Langerhans do pâncreas, são duas hormonas vitais para a manutenção dos níveis de glicose no sangue. Enquanto a insulina promove o armazenamento de energia através de processos anabólicos, o glucagon promove o catabolismo através da via da glicogenólise e gliconeogénese, fornecendo glicose para os tecidos, na ausência deste monossacárido [27,31].

A insulina é uma hormona peptídica produzida pelas células β dos ilhéus de Langerhans do pâncreas e é a principal hormona responsável pela regulação do metabolismo da glicose. Diariamente, o pâncreas produz aproximadamente 30 unidades de insulina em adultos saudáveis. A secreção de insulina é estimulada por refeições ingeridas ou por administração de glicose por via intravenosa, resultando numa resposta de insulina bifásica. A primeira fase corresponde a um início de secreção de insulina rápida, com pico acentuado e duração de aproximadamente 10 minutos e a segunda fase está associada a um período de tempo prolongado de secreção de insulina, que dura tanto quanto a glicemia plasmática permanecer elevada. Nos doentes diagnosticados com DMT2 esta primeira fase de secreção de insulina apresenta-se disfuncional [26].

Numa fase pós-prandial, verifica-se um aumento dos níveis de glicose na corrente sanguínea, pelo que a secreção de insulina é estimulada e a secreção de glucagon é inibida. A insulina atua ligando-se aos seus recetores no fígado, nos rins, no tecido adiposo e no músculo, sinalizando a ativação da cascata de proteínas cinases e proteínas reguladoras, nomeadamente as IRS-1 e IRS-2. Assim, quando esta via de sinalização é ativada, há supressão da libertação de glicose por parte do fígado e dos rins, promovendo um aumento da captação periférica de glicose, nomeadamente para o tecido muscular e adiposo. A glicose é, portanto, o estímulo mais potente para a secreção de insulina, mas não é o único fator determinante. Existem quatro fatores principais responsáveis pela regulação da secreção de insulina, tais como a concentração plasmática de nutrientes (glicose, aminoácidos e lípidos), a atividade do sistema nervoso autónomo que enerva os ilhéus de Langerhans, o funcionamento do sistema endócrino hormonal (por ex., glucagon) e a própria interação entre os ilhéus de Langerhans [26].

Pelo contrário, em situações de hipoglicemia, devido ao jejum prolongado ou atividade física intensa, a secreção de insulina é inibida e a secreção de glucagon é aumentada, promovendo a liberação de glicose a partir das reservas hepáticas. O glucagon é produzido pelas células α dos ilhéus de Langerhans e atua exclusivamente no fígado, onde se liga aos seus receptores nos hepatócitos, resultando na inibição da glicólise e na ativação da glicogenólise hepática e da gliconeogênese, de modo a aumentar os níveis plasmáticos de glicose. As reservas de glicogênio hepático ficam esgotadas num período de 60 horas, pelo que a partir desse momento a liberação de glicose endógena deve-se à via da gliconeogênese. Em situações de hipoglicemia, os níveis plasmáticos de insulina diminuem, aumentando a concentração de glucagon, catecolaminas, hormonas de crescimento e cortisol, de forma a manter a homeostasia do metabolismo da glicose [26].

4.3.2.2. Incretinas

As incretinas são hormonas peptídicas produzidas no trato gastrointestinal e têm um papel fundamental na homeostasia do metabolismo da glicose. As duas incretinas com maior relevância nos seres humanos são o GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) e a GIP (*glucose-dependent insulintropic peptide*), sendo que a GLP-1 exerce uma maior atividade insulínica. Estas hormonas são libertadas para a circulação durante a absorção de nutrientes pelo trato gastrointestinal, promovendo desta forma o aumento da secreção de insulina de acordo com a concentração de glicose plasmática. O GLP-1 além de aumentar a secreção de insulina, suprime a secreção de glucagon e aumenta a motilidade gastrointestinal. Além disso, a estimulação do GLP-1 tem efeitos diretos nas células β , uma vez que promove a proliferação de células β e diminui a apoptose celular. Nos indivíduos com DM2 os níveis de GLP-1 encontram-se diminuídos [26,31].

4.3.3 Fisiopatologia da Diabetes Mellitus de Tipo 2

Numa fase inicial da DM2 as células β aumentam a secreção de insulina para compensar a resistência à insulina. Nesta fase, a tolerância à glicose permanece normal. Este mecanismo compensatório leva a falha progressiva das células β e consequentemente a progressão da doença. A DM2 desenvolve-se quando a capacidade de secreção de insulina pelas células β não é suficiente para superar o grau de resistência dos tecidos à insulina [39].

4.3.3.1 Disfunção das células β

Foram propostos vários mecanismos que induzem a apoptose das células β , tais como a glicolipototoxicidade, a deposição de polipéptido amiloide dos ilhéus pancreáticos (IAPP) nas células β , o stress oxidativo, stress do retículo endoplasmático, a disfunção mitocondrial, a libertação de citocinas inflamatórias e a disfunção da autofagia. Vários estudos sugeriram que um conjunto de mecanismos em simultâneo são responsáveis pela disfunção e apoptose das células β [40].

Uma das hipóteses da disfunção e falência das células β é a hiperglicemia crónica, ou também designado por glicotoxicidade, que surge como consequência secundária. A hiperglicemia progressiva na DMT2 desencadeia vários mecanismos oxidativos, libertando espécies reativas de oxigénio e azoto, que por sua vez vão provocar stress oxidativo nas células β , tendo como consequência a disfunção e a apoptose das mesmas. As espécies reativas de oxigénio interferem negativamente na síntese e secreção de insulina, visto que diminuem a expressão dos principais fatores de transcrição, PDX1 (*pancreatic and duodenal homeobox 1*) e MafA, que regulam a expressão genética de vários fatores relacionados às células β , inclusive a insulina [41-43]. Existem evidências de que a lipotoxicidade surge na presença de hiperglicemia crónica. A absorção progressiva de ácidos gordos livres e um defeito no metabolismo destes nas células β tem como consequência a deposição de lípidos nos ilhéus de Langerhans, contribuindo para o declínio da secreção de insulina na DMT2. A glicolipototoxicidade é sustentada por vários estudos e experiências, que demonstraram que uma infusão aguda de glicose e uma elevada carga lipídica interfere com o funcionamento normal das células β . Além disso, verificou-se que uma redução aguda da glicolipototoxicidade com intervenção a tratamentos intensivos com insulina e com uma restrição energética induz a restauração significativa da função das células β [41].

O IAPP é armazenado nos grânulos secretores de insulina, que se localizam no interior das células β e é co-secretado com a insulina. Uma vez que o IAPP é co-armazenado e co-secretado com a insulina, uma hipersecreção compensatória de insulina associada à resistência à insulina resulta também na hipersecreção IAPP. O IAPP em condições fisiológicas normais apresenta-se como um monómero solúvel. Quando é secretado em excesso pode sofrer polimerização e originar oligómeros insolúveis tóxicos, que se depositam nos ilhéus, formando placas amiloides pancreáticas. A deposição de placas de IAPP nas células β interfere com a passagem de nutrientes, hormonas e glicose para as células, levando assim a disfunção e apoptose das células β [26,44].

A grande atividade biossintética das células β e necessidade de oxigênio, pode levar a uma maior produção de espécies reativas de oxigênio e azoto, que surgem como produtos secundários do metabolismo mitocondrial. Uma sobreprodução destas espécies reativas, como os radicais livres, $\text{NO}\bullet$, $\text{O}_2\bullet^-$, $\text{OH}\bullet$, desencadeiam stress oxidativo e stress do retículo endoplasmático, promovem a ativação do NF- κ B, induzem danos no DNA e na membrana mitocondrial, levando a apoptose das células β . O stress oxidativo e o stress do retículo endoplasmático têm vários mecanismos fisiológicos adjacentes que levam a sinalização da via inflamatória ativando os macrófagos, células dendríticas, linfócitos T, microblastos e células endoteliais presentes nos ilhéus e também promove o transporte de leucócitos da circulação sanguínea para o interior das células β [41].

O stress oxidativo está também associado a amplificação da sinalização de citocinas inflamatórias, nomeadamente as interleucinas IL-1 β , IL-17, IL-23, IL-24, IL-33 e IFN γ , que são potentes indutores do stress do retículo endoplasmático dos ilhéus, contribuindo para a disfunção das células β . Apesar de as citocinas contribuírem para a perda progressiva da função das células β , estudos recentes indicam que algumas citocinas específicas podem ter efeitos benéficos na homeostasia das células β no início da doença. A IL-1 β , apesar de ter um papel fundamental no stress oxidativo das células β , em baixas concentrações promove a proliferação das células β . A IL-6 é uma interleucina que mostrou recentemente ser benéfica ao estimular a secreção de GLP-1, aumentando a secreção de insulina. A IL-10 e IL-22 inibem o desenvolvimento do stress oxidativo e do retículo endoplasmático causado pelas interleucinas pró-inflamatórias, protegendo desta forma as células β [41].

4.3.3.2 Resistência à insulina

A resistência à insulina é um fator predisponente significativo para o desenvolvimento da DMT2, sendo considerado a principal causa desta patologia. Para um indivíduo ser considerado resistente à insulina tem de apresentar vários critérios, como hiperinsulinemia e hiperglicemia em jejum, aumento da hemoglobina glicada (HbA_{1c}), hiperglicemia pós-prandial, dislipidemia, tolerância à glicose alterada e tolerância à insulina diminuída, aumento da produção de glicose hepática, perda da primeira fase de secreção da insulina e aumento dos marcadores inflamatórios no plasma. A resistência à insulina caracteriza-se pela deficiência na absorção de glicose nos tecidos sensíveis à insulina, principalmente no tecido muscular esquelético, tecido adiposo e fígado. Quando se verifica resistência à insulina, as células β são estimuladas para produzir uma elevada quantidade desta hormona de forma a manter os níveis de glicemia dentro

dos parâmetros normais. Existem vários mecanismos possíveis subjacentes a esta condição, como por exemplo a obesidade, o processo inflamatório, a disfunção mitocondrial, a hiperinsulinemia, lipotoxicidade, alterações na componente genética, o stress do retículo endoplasmático, o stress oxidativo e o próprio envelhecimento [45]. Contudo, os três alvos mais importantes que estão envolvidos na resistência à insulina são os próprios recetores da insulina, os substratos dos recetores de insulina 1 e 2 (IRS-1 e IRS-2) e a cinase do fosfatidilinositol 3 (PI3), fundamental para o transporte de glicose para os tecidos sensíveis à insulina (26,44). A PI3 é ativada pela ligação aos IRS-1 e IRS-2 fosforilados e é essencial para a translocação de isoformas transportadores de glicose, como o GLUT-4, e para a ativação da glicogénio sintase. A insulina estimula a translocação de GLUT-4 do meio intracelular para a membrana plasmática, ativando o sistema de transporte de glicose, nomeadamente no tecido muscular, cardíaco e nos adipócitos, que são os locais que expressam o GLUT-4. Nos indivíduos com DMT2, verifica-se um défice quanto à translocação do transportador de glicose GLUT-4 até a membrana plasmática [26].

O recetor da insulina é uma glicoproteína constituída por duas subunidades α extracelulares e duas subunidades β intracelulares. A subunidade β tem atividade intrínseca de tirosina cinase, sendo fundamental para a sinalização normal do recetor de insulina. A ligação da insulina à subunidade α do seu recetor gera uma mudança conformacional, que ativa a atividade da tirosina cinase da subunidade β , estimulando a cascata de transdução de sinal mediada por esta hormona. A ligação da insulina ao seu recetor tem como consequência a autofosforilação do mesmo, possibilitando a ligação dos IRSs ao complexo hormona-recetor. Na DMT2 verificou-se um défice na autofosforilação do recetor de insulina, indicando que nesta patologia a atividade da tirosina cinase do recetor de insulina encontra-se comprometida. Assim, a hiperinsulinemia e hiperglicemia são duas consequências da DMT2, que interferem com o processo de sinalização da insulina, com o reconhecimento de hormonas e com a ativação da tirosina cinase do recetor de insulina, contribuindo para resistência à insulina [26].

▪ **Resistência à insulina no tecido muscular**

O musculo esquelético é o principal tecido alvo da insulina e, portanto, o principal tecido alvo de ação da insulina no estado pós-prandial. No estado pós-prandial a produção de glicose hepática é suprimida e 75-80% da absorção da glicose ocorre no tecido muscular esquelético. Na DMT2 verifica-se diminuição da absorção de glicose muscular e anomalias na supressão da

produção de glicose hepática estimulada pela insulina, condições fisiopatológicas que levam a hiperglicemia pós-prandial [46].

O armazenamento excessivo de lípidos intramiocelulares pode estar associado à acumulação de moléculas de sinalização intracelular, como a ceramida, diacilglicerol e a proteína cinase C (PKC), inibindo a atividade de PI3 cinase associada ao IRS-1. Assim, o recetor da insulina vai perder as suas funções, traduzindo-se numa falha de sinalização da insulina com consequente resistência à insulina no tecido muscular [39]. Desta forma, a glicose ingerida não é absorvida pelo tecido muscular, pelo que é direcionada para o fígado, onde é utilizado como substrato para a lipogénese hepática, aumentando a síntese de triacilgliceróis (vulgo “triglicéridos”) no fígado. Este processo metabólico leva a um aumento da concentração de triacilgliceróis no plasma e a uma diminuição dos níveis de HDL (*High Density Lipoproteins*) [47].

▪ **Resistência à insulina no tecido hepático**

Vários estudos demonstraram que indivíduos com lipodistrofia generalizada apresentam um elevado grau de resistência à insulina muscular e hepática, devido à acumulação ectópica de lípidos no tecido muscular e nos hepatócitos. A acumulação de diacilgliceróis nos hepatócitos ativa a proteína cinase C (PKC), que inibe a ativação do recetor de insulina tirosina cinase. Assim, a presença de diacilgliceróis hepáticos e de PKC são fatores determinantes para o desenvolvimento de resistência hepática à insulina [47].

▪ **Resistência à insulina no tecido adiposo**

A insulina desempenha dois papéis importantes ao nível do tecido adiposo, sendo estes a promoção da re-esterificação dos ácidos gordos em triacilgliceróis e inibição da lipólise. Assim, a resistência à insulina no tecido adiposo tem um papel relevante na fisiopatologia da DMT2, resultando numa libertação excessiva de ácidos gordos livres na circulação sanguínea, contribuindo para o início da resistência à insulina periférica e hepática. Verificou-se que uma elevada concentração de ácidos gordos livres e de lípidos intracelulares inibem a sinalização da insulina, levando a uma diminuição da translocação do transportador GLUT-4 para o tecido muscular e, consequente, redução do transporte de glicose muscular. Além disso, a presença de elevadas concentrações de ácidos gordos livres no fígado contribui para a hiperglicemia, com consequente antagonização dos efeitos da insulina na produção endógena de glicose [39].

A obesidade é uma patologia associada a um estado inflamatório de baixo grau e é considerada um ponto crucial no desenvolvimento de resistência à insulina. Devido à sobrecarga calórica há uma expansão do tecido adiposo com consequente infiltração de células do sistema imunitário e liberação de adipocitocinas. A ativação das vias inflamatórias por adipocitocinas inibem a transdução do sinal de insulina, causando vários distúrbios metabólicos, nomeadamente a fosforilação dos IRS-1 nos tecidos sensíveis à insulina. Os ácidos gordos livres que se observam em indivíduos obesos estimulam a resistência à insulina nos tecidos por vários mecanismos, que serão descritos detalhadamente na secção 5.2. [46,47].

Em síntese, a base fisiopatológica da DMT2 consiste no aumento da produção de glicose hepática basal e pós-prandial, devido ao aumento da gliconeogénese, que resulta da diminuição da ação da insulina no fígado. A hiper-glucagonemia é outro mecanismo fisiológico que ocorre nos indivíduos diabéticos, nomeadamente nos estados de jejum e pós-prandial e é uma manifestação da diminuição da ação da insulina nas células α pancreáticas. Assim, o excesso de produção de glicose pelo fígado, a diminuição da ação da insulina no fígado e a secreção inadequada de glucagon contribuem para a patogénese da hiperglicemia na DMT2 [44].

5. Diabetes Mellitus tipo 2 como doença inflamatória

A inflamação crónica e a ativação do sistema imunitário estão envolvidas no desenvolvimento à resistência à insulina e na apoptose das células β dos ilhéus de Langerhans, sendo alvos de vários estudos sobre a abordagem da DMT2 como doença inflamatória. A obesidade é uma condição fisiopatológica considerada como um fator de risco para o desenvolvimento de DMT2, uma vez que o aumento da concentração de ácidos gordos livres induz vários distúrbios metabólicos, através da ativação de vias de sinalização do processo inflamatório [7,8].

5.1 A inflamação metabólica na disfunção dos ilhéus de Langerhans

Vários estudos demonstraram que a deposição de IAPP nos ilhéus de Langerhans, a infiltração de macrófagos nos ilhéus juntamente com citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, o stress oxidativo e o stress no retículo endoplasmático contribuem para a redução da secreção de insulina e posterior apoptose das células β [7].

5.1.1 Deposição de IAPP nos ilhéus de Langerhans

Os depósitos de IAPP nos ilhéus de Langerhans induz a transcrição da interleucina IL-1 β nos macrófagos residentes e nas células β , contribuindo para a inflamação nos ilhéus e a apoptose das células β . A sinalização da IL-1 β é mediada através do recetor IL-1 de tipo 1 (IL-1R1), que é altamente expresso nas células β . A hiperglicemia, a hiperlipidemia e a formação de IAPP são fatores que contribuem para o aumento dos níveis de IL-1 β e para o processo inflamatório dos ilhéus de Langerhans. O antagonista endógeno do recetor IL-1, IL-1Ra, é um inibidor natural das interleucinas IL-1 β e IL-1 α , e é secretado a partir de várias células, nomeadamente os monócitos, os macrófagos e as células β . Das quatro isoformas do IL-1Ra, uma delas atua por inibição competitiva do recetor IL-1R1. Estudos recentes constataram que nos indivíduos com DMT2 os níveis de IL-1Ra encontram-se reduzidos, levando a uma maior atividade do recetor IL-1R1 com consequente sinalização e secreção da IL-1 β , sugerindo, desta forma, uma possível ligação entre as alterações no IL-1Ra e a apoptose das células β [8,48].

No estudo elaborado por Hui *et al.* [48] investigou-se as potenciais alterações nos níveis de IL-1Ra durante a formação de depósitos de IAPP nos ilhéus de Langerhans e se a modulação do equilíbrio IL-1 β e IL-1Ra pode prevenir a apoptose das células β . Esta investigação foi realizada através de estudos *in vitro* com ilhéus pancreáticos de 10 doadores cadáver. Os

resultados obtidos indicaram que a formação de aglomerados de IAPP nas células β induz o desequilíbrio entre a IL-1 β e IL-1Ra, com redução do IL-1Ra e um aumento da interleucina pró-inflamatória IL-1 β , ou seja, verificou-se um aumento da razão IL-1 β / IL-1Ra, contribuindo para a disfunção e apoptose das células β (Figura 5.1). Além disso, apurou-se que o bloqueio da ação da IL-1 β , por intermédio do tratamento dos ilhéus isolados com anticorpo IL-1 β neutralizante, inibiu a expressão do recetor de superfície celular, Fas, que está envolvido na apoptose das células β , diminuindo a formação de depósitos de IAPP e a apoptose dos ilhéus. Por fim, este estudo sugere que a modulação do equilíbrio IL-1 β / IL-1Ra pela neutralização da via IL-1 β pode constituir uma abordagem terapêutica na DMT2, uma vez que o bloqueio da IL-1 β demonstrou ter um papel significativo quanto à prevenção da disfunção e apoptose das células β [48].

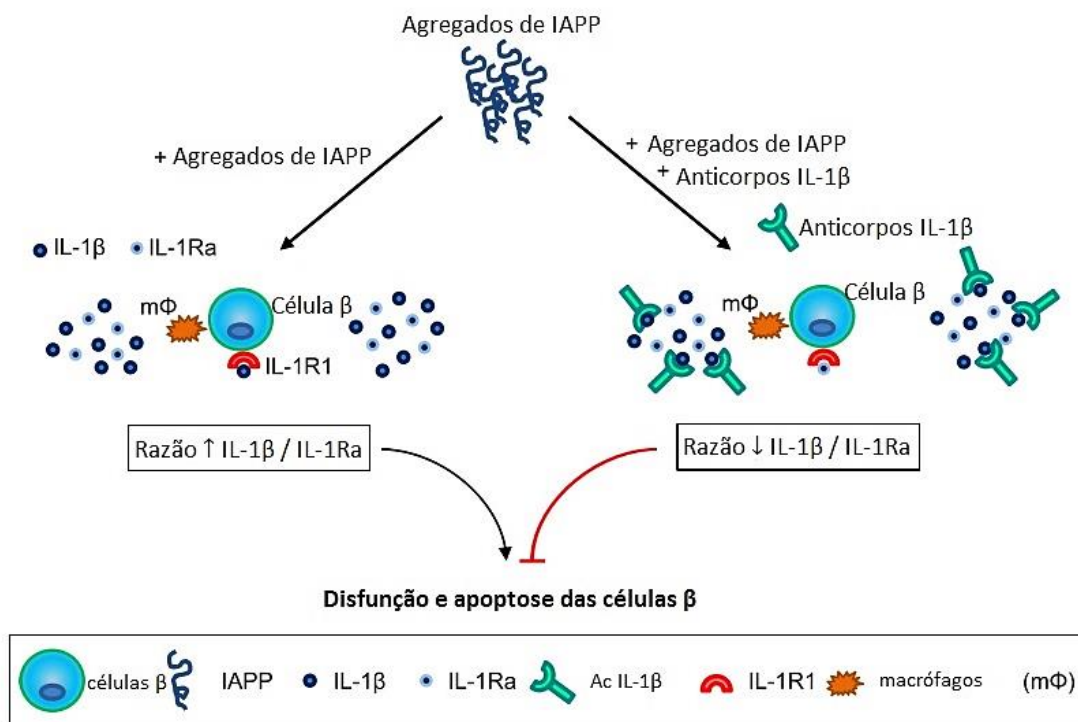


Figura 5.1. Mecanismo proposto para a inflamação dos ilhéus de Langerhans induzido por agregados do polipéptido amiloide dos ilhéus pancreáticos (IAPP). A formação dos agregados de IAPP e a sua deposição nas células β estimula a secreção de IL-1 β e a redução dos níveis de IL-1Ra nos ilhéus, levando a um aumento da razão IL-1 β /IL-1Ra, que constitui um fator determinante na inflamação e apoptose das células β . O bloqueio da sinalização das IL-1 β por ação de anticorpos IL-1 β tem como consequência uma diminuição da razão IL-1 β /IL-1Ra e, portanto, uma redução do processo inflamatório a nível das células β . Os anticorpos IL-1 β constituem potenciais estratégias terapêuticas, visto que bloqueia o efeito dos agregados de IAPP, impedindo a disfunção das células β dos ilhéus de Langerhans. Adaptado de [48].

5.1.2 Stress Oxidativo

As células β dos ilhéus de Langerhans, em condições de hiperglicemia, promovem a detecção exógena de glicose com posterior absorção para o meio intracelular das células β através do transportador GLUT-2. O aumento da concentração de glicose intracelular tem como resultado um incremento da atividade mitocondrial, devido a oxidação endógena da glicose, potenciando a formação de espécies reativas de oxigênio. As espécies reativas de oxigênio nas células β ativam várias vias de sinalização inflamatórias, destacando-se a via da cinase NH₂-terminal c-JUN (JNK), que tem um papel interventivo na diferenciação dos linfócitos T e na apoptose celular. Além disso, as células β são suscetíveis ao stress oxidativo, pelo fato de apresentarem baixos níveis de enzimas antioxidantes, como a catalase e a glutathiona peroxidase, tornando estas células vulneráveis aos efeitos tóxicos dos radicais livres. Estas conclusões são sustentadas pela presença de marcadores do stress oxidativo na urina e no plasma dos indivíduos com DMT2 e pela diminuição dos níveis de glutathiona peroxidase nos hematócitos. Deste modo, vários estudos concluíram que a presença de espécies reativas de oxigênio nas células β interferem com a secreção normal de insulina, o que desencadeia um estado de insulinoresistência na DMT2 [8,49,50].

5.1.3 Stress do Retículo Endoplasmático e UPR

O retículo endoplasmático é um organelo essencial para a o enrolamento correto de proteínas, fornecendo um sistema de controlo de qualidade, como a resposta a proteínas desnaturadas (*unfolded protein response*; UPR), que tem como função a detecção e remoção de proteínas com défices na aquisição da sua forma nativa, de modo a atenuar o stress oxidativo no retículo endoplasmático. Quando a via da UPR é ativada, esta pode desencadear sinais inflamatórios nas células β através das vias de sinalização, JNK e NF- κ B. Estas vias de sinalização promovem uma maior expressão de citocinas pró-inflamatórias, principalmente as interleucinas IL-6, IL-8, os MCP-1 e o TNF α , que exercem um efeito prejudicial sobre as células β . Relativamente à via de NF- κ B, esta demonstrou incitar o inflamassoma NLRP3, que favorece a secreção de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente as interleucinas IL-1 β e IL-18, por intermédio da ativação da caspase-1. A inflamação induzida por citocinas pró-inflamatórias dependentes do inflamassoma pode desencadear um estado de resistência à insulina e/ou causar apoptose das células β , contribuindo para o desenvolvimento de DMT2 [50].

5.2 Obesidade, inflamação e resistência à insulina

A hiperlipidemia e hiperglicemia provocadas por um excesso de gorduras ingeridas, pela lipólise e gliconeogênese, induzem uma disfunção mitocondrial, stress do retículo endoplasmático e stress oxidativo, estimulando vias de sinalização da inflamação, tais como o JNK e IKK β . A obesidade é uma patologia caracterizada pela produção excessiva de adipocitocinas inflamatórias, sendo uma das principais causas subjacentes da DMT2 e de doenças cardiovasculares [38,49,51].

As adipocitocinas são secretadas pelo tecido adiposo e atuam em diferentes órgãos, nomeadamente no tecido adiposo, cérebro, fígado, tecido muscular e no endotélio. As adipocitocinas, de acordo com a sua ação, são classificadas em adipocitocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, e englobam um amplo conjunto de mediadores bioativos, como a adiponectina, leptina, resistina, visfatina, fator de necrose tumoral α (TNF α), IL-6, IL-1, inibidor do ativador do plasminogénio 1 (PAI-1), proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1), que por sua vez incitam a resistência à insulina através da diminuição da expressão de IRS-1, GLUT-4 e *peroxisome proliferator-activated receptor gama* (PPAR γ). Além das adipocitocinas, os macrófagos do tecido adiposo também são uma fonte fundamental de libertação de citocinas pró-inflamatórias. A obesidade, sendo uma condição crónica, estimula uma ativação crónica da imunidade inata, afetando a homeostasia de diversas vias metabólicas [38,49,51].

As respostas imunes inflamatórias no tecido adiposo são um dos principais mecanismos na resistência à insulina, uma vez que a alteração da composição das células do sistema imunitário regula o processo inflamatório. O tecido adiposo é constituído por uma diversidade de células, destacando-se os adipócitos, macrófagos, linfócitos, fibroblastos e células endoteliais. Um dos processos inflamatórios que já foi estudado é a presença de macrófagos no tecido adiposo, que tem um papel crucial na ativação da cascata da inflamação e consequentemente no desenvolvimento de resistência à insulina. Os macrófagos podem ser ativados por duas vias distintas, dando origem a duas populações de macrófagos com funcionalidades diferenciadas. Assim, a ativação dos macrófagos pela via clássica é estimulada pela presença de INF γ e TNF α e dá origem a macrófagos do tipo 1 (M1), que induzem a secreção de várias citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, IL-1 β e TNF α . Por outro lado, a ativação dos macrófagos de tipo 2 (M2) são ativados pela via alternativa, que é mediada pela interleucina IL-4 e IL-13 (Figura 5.2). Estes macrófagos induzem a produção de interleucinas anti-inflamatórias, como por exemplo a IL-10, pelo que pode representar um possível efeito

protetor quanto à resistência à insulina [7,38]. O $TNF\alpha$, induzido pela presença de M1, permite aumentar a expressão de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias em adipócitos e induz a fosforilação dos resíduos de serina dos IRS-1, que são fatores determinantes para a resistência à insulina. Vários estudos comprovaram que, tanto em ratos transgênicos como em seres humanos, a resistência à insulina associada à obesidade está relacionada com a ativação do processo inflamatório no tecido adiposo [38].

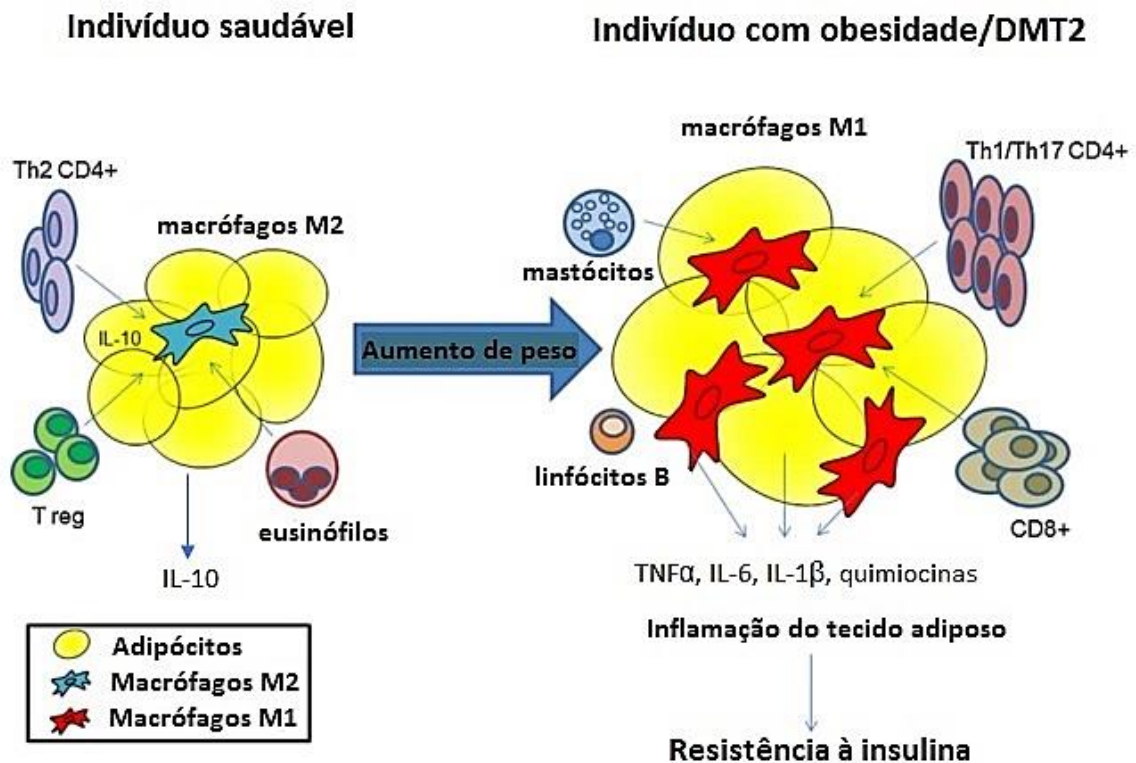


Figura 5.2. Representação da atividade dos macrófagos M2 e M1 nos adipócitos. No tecido adiposo magro de um indivíduo saudável os linfócitos T auxiliares 2, os linfócitos T reguladores e os eosinófilos promovem a secreção de macrófagos de tipo 2 (M2), que são responsáveis pela manutenção do estado anti-inflamatório. Na obesidade verifica-se uma hipertrofia dos adipócitos, que tem como consequência o recrutamento de mastócitos, linfócitos citotóxicos CD8+, linfócitos auxiliares 1 e 17, estimulando a secreção de macrófagos de tipo 1 (M1), com atividade pró-inflamatória. Os macrófagos M1 induzem a produção de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias ($TNF\alpha$, IL-6, IL-1 β), induzindo a inflamação sistêmica e resistência à insulina. Adaptado de [7].

5.2.1 Adipocitocinas anti-inflamatórias

5.2.1.1. Adiponectina

A adiponectina é uma proteína sintetizada principalmente pelos adipócitos e os seus níveis circulantes correlacionam-se inversamente com o grau de resistência à insulina e com a percentagem de gordura corporal. Esta proteína tem atividade anti-inflamatória, uma vez que um dos seus mecanismos é inibir o TNF α , por intermédio da inibição da via NF- κ B, que é induzido por lipopolissacáridos (LPS) em macrófagos. Além disso, a adiponectina estimula a secreção de IL-10, que é uma interleucina com ação anti-inflamatória e promove a diferenciação de macrófagos do tipo 2 (M2), que são os macrófagos com ação anti-inflamatória. Assim, esta proteína constitui um fator importante para a atenuação do processo inflamatório, uma vez que modula a ativação dos linfócitos T e a função inflamatória das células *Natural Killer* (NK). Vários estudos demonstraram que um aumento agudo da concentração de adiponectina desencadeia uma diminuição da glicose basal, por inibição da produção de enzimas gliconeogénicas hepáticas e pela redução da taxa de produção de glicose endógena, aumentando desta forma a sensibilidade à insulina [49,51].

Os recetores transmembranares da adiponectina, AdipoR1 e AdipoR2, também têm um papel crucial na prevenção da DMT2, podendo constituir possíveis alvos terapêuticos no futuro. O recetor AdipoR1 é expresso maioritariamente no músculo esquelético, tendo como função estimular a proteína cinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK), promovendo a absorção de glicose nos miócitos, através da translocação de transportadores GLUT-4 para a membrana celular. Além disso, este recetor induz a inibição da enzima hepática fosfoenolpiruvato carboxilase, bloqueando o processo da gliconeogénese no fígado. O recetor AdipoR2 encontra-se expresso predominantemente no fígado e a interação da adiponectina ao seu recetor AdipoR2 promove a ativação da PPAR α e PPAR γ , levando a um aumento da absorção de glicose pelos tecidos e a uma diminuição da quantidade de triacilgliceróis no músculo esquelético e no fígado, melhorando desta forma a sensibilidade à insulina. Além destas vias de sinalização direta da adiponectina, esta proteína pode aumentar indiretamente o IRS-1 hepático, por intermédio da via da interleucina IL-6 derivada dos macrófagos, contribuindo para o aumento da sensibilidade à insulina e diminuição da resistência à insulina [49,51].

Posto isto, o papel das adiponectinas é reconhecido pela sua ação benéfica tanto na DMT2, como na prevenção do desenvolvimento de doenças, nomeadamente a aterosclerose, esteatose hepática e fibrose hepática [38]. Em vários estudos científicos *in vivo* verificou-se que

a administração exógena de adiponectinas em ratinhos transgênicos levou a uma melhoria quanto à sensibilidade à insulina, enquanto que em ratinhos transgênicos submetidos a uma dieta rica em gordura verificou-se um decréscimo dos níveis de adiponectina e o desenvolvimento do processo inflamatório com consequente resistência à insulina. Elevados níveis de células pró-inflamatórias e uma sobrecarga de ferro no interior dos adipócitos inibe a expressão das adiponectinas nos indivíduos obesos, por intermédio da *Forkhead Box O1* (FOXO1), pelo que pode concluir-se que existe uma relação entre a obesidade e a DMT2 [38].

5.2.2 Adipocitocinas pró-inflamatórias

5.2.2.1. Leptina

A leptina é uma adipocitocina característica do tecido adiposo e a sua concentração é diretamente proporcional a percentagem de massa gorda corporal, pelo que na obesidade verifica-se elevados níveis de leptina. A leptina ativa os monócitos e macrófagos, que por sua vez induzem a secreção de $TNF\alpha$, IL-6, IL-12, CCL2 e o fator de crescimento endotelial vascular em células perissinusoidais. A leptina aumenta a produção de linfócitos T auxiliares 1 (Th1) a partir de linfócitos T CD4+, que induzem a secreção de $INF\gamma$, IL-2 e o $TNF\alpha$ e suprime a produção de citocinas anti-inflamatórias como o T auxiliar 2 (Th2) [38]. As células β expressam recetores de leptina, pelo que a leptina pode inibir diretamente a biossíntese e secreção de insulina. Além disso, no musculo esquelético, esta adipocitocina pode interferir com a translocação do transportador da insulina GLUT-4, resultando em resistência à insulina. Assim, vários estudos demonstraram que a hiperleptinemia é uma condição fisiológica que constitui um forte elo de ligação entre a obesidade e a resistência à insulina [51].

5.2.2.2. Fator de Necrose Tumoral ($TNF\alpha$)

O $TNF\alpha$ é principalmente expresso nos monócitos e macrófagos como uma proteína transmembranar. Esta citocina pró-inflamatória está aumentada nos indivíduos obesos e está na origem do desenvolvimento de resistência à insulina [38]. Na obesidade ocorre infiltração de macrófagos no tecido adiposo, que são a principal fonte de $TNF\alpha$ nos adipócitos. Nos adipócitos, o $TNF\alpha$ reduz a secreção de adiponectina, reduz a expressão do transportador GLUT-4 e reduz a atividade da enzima lípase lipoproteica (LPL), levando à resistência à insulina e a dislipidemia. A interação do $TNF\alpha$ com os seus recetores, TNFR1 e TNFR2, medeia uma série de mecanismos fisiológicos como a apoptose, a lipólise, a inibição do transporte da

glicose e a inibição da autofosforilação dos recetores de insulina. O $\text{TNF}\alpha$ danifica a sinalização de insulina nos adipócitos e hepatócitos através da ativação de proteínas cinases relacionadas com o stress oxidativo, JNK-1, e através da ativação da via $\text{IKK}\beta/\text{NF-}\kappa\text{B}$ [51,52].

5.2.2.3. Resistina

A resistina é uma citocina pró-inflamatória produzida por monócitos, macrófagos e adipócitos. Este polipéptido tem uma baixa concentração na circulação sanguínea, aumentando nos indivíduos com obesidade, DMT2 e síndromes metabólicas. Os níveis de resistina aumentam à medida que ocorre proliferação de adipócitos. A resistina produzida e libertada pelos adipócitos pode, através de uma interação parácrina, inibir a absorção de glicose nos adipócitos [53]. A resistina contribui para o processo inflamatório, uma vez que induz a produção de IL-6 e $\text{TNF}\alpha$, sinalizando a via $\text{NF-}\kappa\text{B}$. Além disso, a resistina ativa a via JNK e p38 MAPK para induzir a resistência à insulina através da ligação TLR4 no hipotálamo [38].

5.2.2.4. Interleucina IL-6

A interleucina IL-6 é considerada uma adipocitocina inflamatória, uma vez que é libertada por adipócitos em indivíduos obesos. A interleucina IL-6 abrange um conjunto de moléculas, tais como as IL-6, IL-11, IL-27, IL-31 e está associada a indução da cascata da inflamação, interligando a obesidade a um estado inflamatório de baixo grau. Determinou-se que os níveis de IL-6 cronicamente elevados estão relacionados a distúrbios metabólicos, como por exemplo uma diminuição da absorção de glicose pelo tecido muscular. Contudo, a IL-6 está na origem de um conjunto amplo de mecanismos fisiológicos, podendo apresentar várias funções de acordo com o tecido alvo onde atua, com a duração do estímulo ou mesmo com a fonte da interleucina. Por exemplo, a atividade física promove a secreção aguda de IL-6 no músculo esquelético, que conseqüentemente induz o aumento de absorção de glicose e a oxidação de ácidos gordos livres nos miócitos [51].

5.2.2.5. MCP-1

A proteína MCP-1 está envolvida no processo de recrutamento de leucócitos para os locais de inflamação. A interação da MCP-1 com o seu recetor, CCR2, é fundamental para o

recrutamento de macrófagos para o tecido adiposo e o desenvolvimento de resistência à insulina induzida pela obesidade [51].

Os adipócitos são uma fonte importante de MCP-1, que ativam a inflamação do tecido adiposo mesmo na ausência de macrófagos. Verificou-se que a ativação do CCR2 tem um contributo na via da inflamação, uma vez que promove o recrutamento de monócitos para o tecido adiposo, que são responsáveis pela secreção de $TNF\alpha$, IL-6 e MCP-1, favorecendo a inflamação crónica do tecido adiposo e a resistência à insulina, através de interações autócrinas e parácrinas entre os monócitos e os adipócitos [51].

Na obesidade há uma expansão significativa do tecido adiposo com um consequente aumento de MCP-1, que é um dos principais fatores na indução da infiltração dos macrófagos neste tecido, com produção de adipocitocinas, IL-6 e $TNF\alpha$ assistindo-se também a uma diminuição de adiponectinas (Figura 5.3) [51]. Em suma, pode concluir-se que a obesidade é uma patologia associada a uma inflamação crónica subjacente que está na origem da progressão da DMT2.

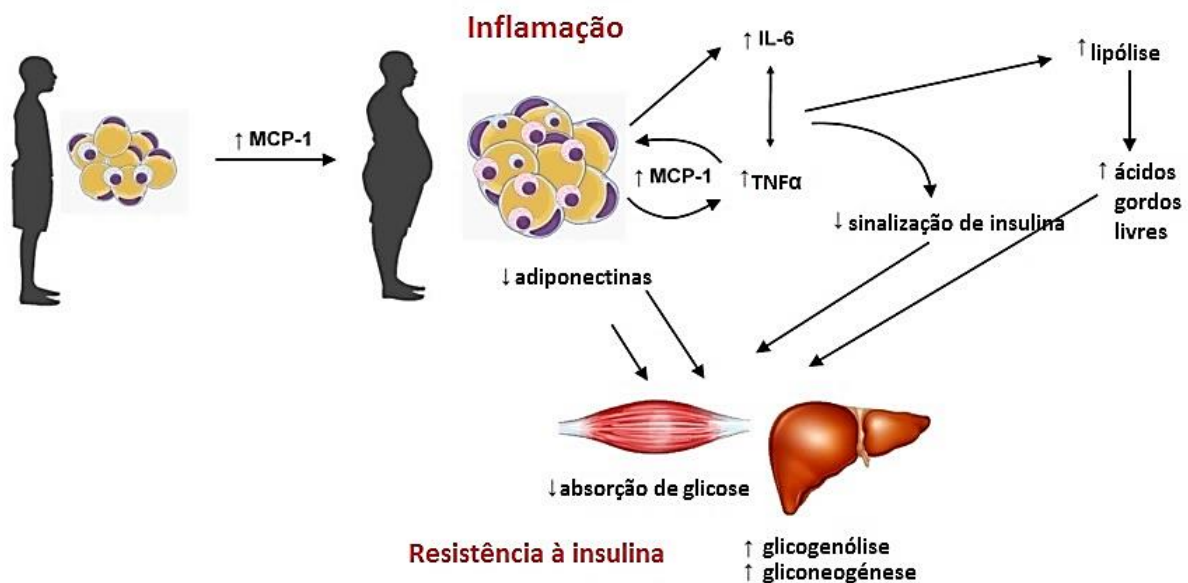


Figura 5.3. Processo de libertação de citocinas inflamatórias pelo tecido adiposo, por intermédio da ação da proteína MCP-1. A expansão do tecido adiposo na obesidade induz um aumento de MCP-1, que por sua vez, ao interagir com o seu recetor, promove o recrutamento de monócitos para os adipócitos, induzindo a produção de IL-6 e $TNF\alpha$ e a supressão de adiponectina no tecido adiposo obeso. Em conjunto, estas características levam a uma menor absorção de glicose pelo tecido muscular diminuindo a sinalização de insulina. No tecido hepático é estimulado o processo de glicogenólise e gliconeogénese. Estes fatores contribuem para a resistência à insulina e desenvolvimento da DMT2. Adaptado de [51].

5.3 O sistema imunitário e os mediadores da inflamação na DMT2

A sinalização da via inflamatória tem como princípio a infiltração de células do sistema imunitário, nomeadamente macrófagos, monócitos e linfócitos, nos tecidos sensíveis à insulina, que por sua vez induzem a secreção de um conjunto de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente TNF α , IL-6 e IL-1 β . Estas citocinas interferem na sinalização de insulina em tecidos periféricos, de forma autócrina e parácrina, estimulando as vias de JNK e NF- κ B, que são essenciais na ativação do processo inflamatório [7]. A TNF α é produzida por macrófagos e regula várias funções, como a imunidade inata, a inflamação, a diferenciação celular, a proliferação, o metabolismo energético e a apoptose. O polipéptido IL-1 pertence a uma família de citocinas que são secretadas principalmente por macrófagos, monócitos e células dendríticas responsáveis pela mediação de reações imunológicas e de inflamação. O IL-1 β é uma das citocinas pró-inflamatórias com maior relevância, uma vez que ativa o JNK/AP1 e o IKK/NF- κ B, levando à regulação da sua própria transcrição genética e à transcrição de outras citocinas como por exemplo o TNF α , aumentando a intensidade da resposta inflamatória. Assim, o IL-1 β demonstrou ter um papel relevante na DMT2, na resistência à insulina e na obesidade. A interleucina IL-6 é produzida por um conjunto de células, que incluem os adipócitos, fibroblastos, células endoteliais e macrófagos e está envolvida em vários processos fisiológicos, particularmente na resposta imunitária, na inflamação e regeneração tecidual. No tecido adiposo e no fígado, a IL-6 possui propriedades pró-inflamatórias, que induzem a expressão do SOCS3, levando a um défice na fosforilação do recetor da insulina e do IRS-1. A produção crónica de IL-6 tem um efeito significativo na DMT2 e na obesidade [7,8].

Para além dos macrófagos, que são os leucócitos mais abundantes na expansão do tecido adiposo, o sistema imune adaptativo também pode contribuir para o processo de inflamação induzido pela obesidade. As infiltrações dos linfócitos no tecido adiposo contribuem no processo inflamatório, uma vez que modificam a quantidade e o estado de ativação dos macrófagos nos adipócitos. Após várias investigações em modelos de ratos obesos, verificou-se que um aumento dos linfócitos CD8 $^{+}$ induziu o recrutamento e ativação de macrófagos no tecido adiposo, desencadeando as cascatas pró-inflamatórias [7].

5.3.1 IL-1 β e inflamassomas NLRP3

A IL-1 β é uma das principais citocinas pró-inflamatórias produzida por macrófagos. A sinalização desta interleucina ocorre por intermédio do recetor da interleucina IL-1, que induz a via NF- κ B, com conseqüente libertação de mediadores inflamatórios TNF α e IL-1 β . A

produção da interleucina IL-1 β depende de duas vias de sinalização. O primeiro sinal pró-inflamatório estimula a transcrição do gene IL-1B, que origina uma interleucina inativa, a pró-IL-1 β , com posterior armazenamento intracelular. O segundo sinal consiste na clivagem da forma inativa da interleucina pró-IL-1 β para a sua forma ativa, IL-1 β , por intermédio da caspase-1, que é uma enzima proteolítica ativada por um complexo multiproteico citoplasmático, designado por “inflamassoma” (Figura 5.4). O aumento da expressão dos componentes do inflamassoma NLRP3, da atividade da caspase-1 e da interleucina IL-1 β no tecido adiposo correlaciona-se diretamente com o aumento da resistência à insulina, contribuindo para vários distúrbios metabólicos, principalmente para o desenvolvimento e progressão da DMT2 [7].

A ativação do inflamassoma NLRP3 depende da presença de múltiplos fatores, como a hiperglicemia, hiperlipidemia e intermediários lipídicos, tais como as ceramidas e o ácido úrico, resultando na libertação da interleucina IL-1 β e na indução de um conjunto amplo de citocinas e quimiocinas. Verificou-se que a inibição dos inflamassomas tem efeitos benéficos relativamente à sinalização de insulina nos seus tecidos alvo e à secreção de insulina pelo pâncreas. Os ácidos gordos livres, característicos da obesidade, induzem a cascata da inflamação em macrófagos e adipócitos, através da ativação de várias vias, inclusive a ativação dos inflamassomas NLRP3. Também foi demonstrado que os ácidos gordos insaturados exercem uma função anti-inflamatória, o que contribui para o aumento da sensibilidade dos tecidos à insulina na DMT2 e na obesidade [7].

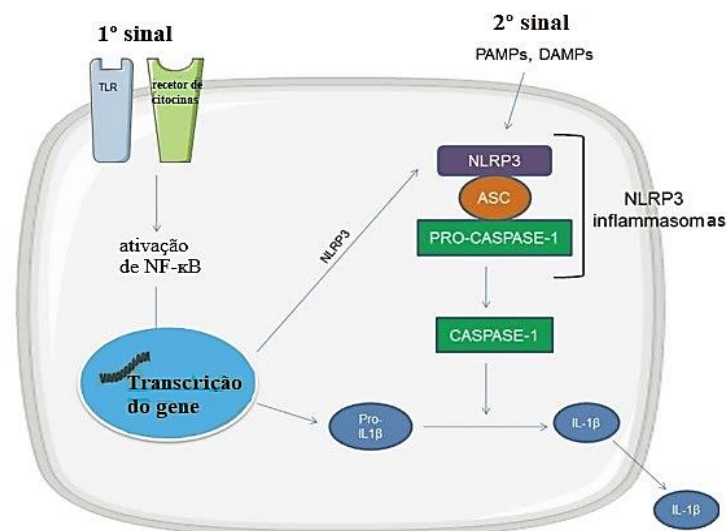


Figura 5.4. O inflamassoma NLRP3. A ativação do complexo multiproteico intracelular inflamassoma NLRP3 requer um processo de duas etapas. O primeiro sinal atua em receptores de TLR ou citocinas, ativando a via de NF-κB, que por sua vez induz a transcrição dos genes de componentes inflamassomáticos, incluindo NLRP3 e pro-IL-1 β . O segundo sinal induz diretamente a formação de inflamassoma NLRP3, estimulando ativação da caspase-1, responsável pela clivagem da pró-IL-1 β na sua forma biológica ativa, IL-1 β . Adaptado de [7].

5.3.2 Linfócitos T Auxiliares (CD4⁺): Th1 e Th2

Os linfócitos T desempenham um papel dominante na promoção e manutenção de processos inflamatórios, nomeadamente na DMT2, uma vez que induzem citocinas pró-inflamatórias em órgãos e tecidos metabolicamente ativos, como o tecido adiposo, tecido muscular, o fígado e o pâncreas. Os linfócitos T ativam os macrófagos, que são as principais células inflamatórias no tecido adiposo, podendo aumentar até 50% nos indivíduos com excesso de peso. Os linfócitos T CD4⁺ podem ser subdivididos em células pró-inflamatórias, como os linfócitos T auxiliares 1 (Th1) e T auxiliares 17 (Th17), e em linfócitos com ação anti-inflamatória T auxiliar 2 (Th2) e linfócitos T reguladores (Treg). Os linfócitos Th1 e Th2 são fundamentais na regulação do processo inflamatório, uma vez que os linfócitos Th1 induzem a produção de IFN γ , TNF α e IL-2, através da indução da proliferação de macrófagos M1, e os linfócitos Th2 induzem a produção de um conjunto de interleucinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e IL-13, promovendo a diferenciação de macrófagos em macrófagos do tipo 2. Verificou-se que em indivíduos obesos a concentração de linfócitos Th1 e T CD8⁺ encontra-se aumentada, enquanto que a concentração de linfócitos Th2 e Treg está reduzida. Estudos recentes verificaram que existe um outro subtipo de linfócitos T CD4⁺ com atividade pró-inflamatória associado à DMT2, os Th17, que têm um papel ativo no desenvolvimento das complicações diabéticas, nomeadamente a nefropatia diabética [54]. Os Th17 são uma importante fonte de secreção de IL-17 e IL-22, sendo que a produção destas citocinas leva a uma exacerbação da inflamação por intermédio da amplificação da secreção de IL-1 β por macrófagos. Além da ação pró-inflamatória da interleucina IL-17, esta interleucina pode afetar a homeostase metabólica, uma vez que inibe a adipogénese, o que leva a uma acumulação de ácidos gordos na circulação, constituindo um fator importante no aumento da resistência à insulina [55].

No estudo de Ip *et. al.* [56], analisou-se a presença de células Th17 no sangue recolhido de um grupo de indivíduos com DMT2 e um grupo controlo com indivíduos saudáveis, recorrendo ao método da citometria de fluxo. Neste estudo verificou-se que nos indivíduos com DMT2 existe uma maior quantidade de citocinas das células T CD4⁺ no sangue periférico de células mononucleadas, com destaque para as células pró-inflamatórias Th17 e a citocinas associadas IL-17A, IL-17F, IL-21, que foram produzidas em maiores concentrações do que nos indivíduos saudáveis. As células Th17 induzem a secreção de TNF α , que é a primeira citocina implícita na relação da obesidade e a DMT2 [56].

6. Abordagem Terapêutica da Diabetes Mellitus de tipo 2

O tratamento farmacológico da DMT2 tem como objetivo o controlo e a manutenção dos níveis de glicose plasmática dentro dos valores recomendados, a prevenção e a redução do risco de complicações diabéticas, o controlo da sintomatologia e a redução da mortalidade. A escolha da terapêutica deve ser feita de forma individualizada, com ponderação em diversos fatores, como por exemplo a duração da patologia, o risco de hipoglicemia, comorbilidades associadas e os próprios recursos económicos do indivíduo [57]. Assim, os antidiabéticos orais constituem a base farmacológica da terapêutica da DMT2 e incluem oito classes farmacológicas comercializadas em Portugal: as biguanidas, as sulfonilureias, os inibidores das alfa-glucosidases intestinais, as tiazolidinedionas (TZD), derivados da D-fenilalanina, os agonistas dos recetores da GLP-1, os inibidores de dipeptidil peptidase-4 (DDP-4) e os inibidores dos co-transportadores de sódio e glicose tipo 2 (SGLT2). Estas classes farmacológicas podem ser utilizadas em monoterapia ou em terapia combinada (terapia dupla ou tripla), dependendo das linhas orientadoras propostas pela DGS, que têm em consideração os objetivos terapêuticos e as comorbilidades [19,58].

Com o aumento da prevalência da DMT2 o consumo de antidiabéticos orais tem vindo a aumentar ao longo dos anos em Portugal, verificando-se um acréscimo das vendas destes fármacos (Figura 6.1) [4].

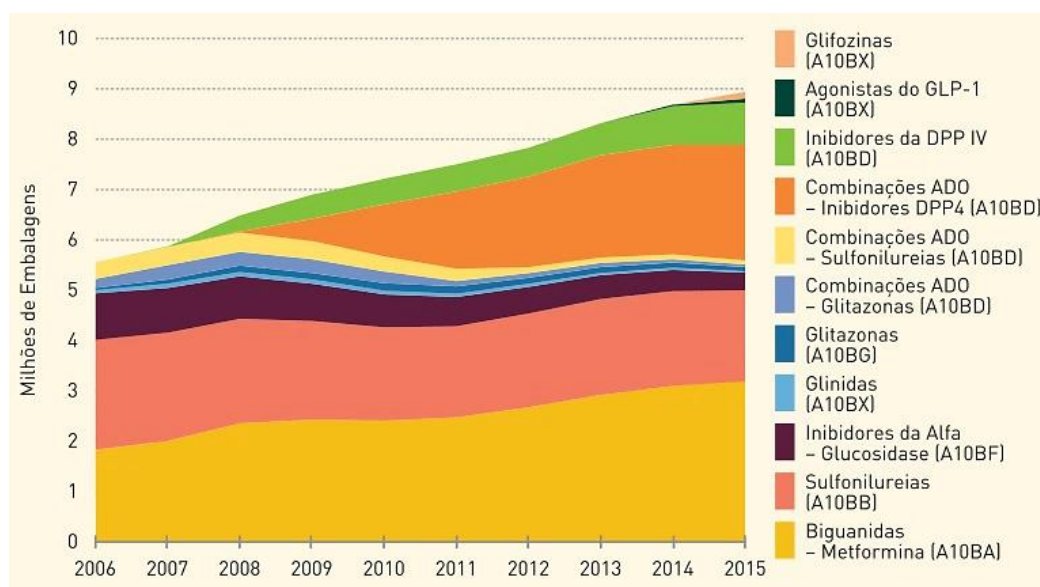


Figura 6.1. Vendas de antidiabéticos orais (em volume) em Portugal continental, desde 2006 até 2015. Adaptado de [4].

6.1 Terapêutica farmacológica da Diabetes Mellitus de Tipo 2

6.1.1 Biguanidas

A metformina é um fármaco pertencente a classe das biguanidas e constitui uma opção terapêutica de primeira linha na DMT2. Este fármaco caracteriza-se pelo seu efeito anti-hiperglicemiante, que permite reduzir a glicose plasmática basal e pós-prandial. A metformina só é eficaz quando administrada a doentes com pâncreas endócrino funcionante, uma vez que atua na presença de insulina endógena. Como este fármaco não estimula a secreção de insulina, não induz situações de hipoglicemia. O principal mecanismo de ação consiste na ativação da proteína cinase ativada pelo AMP (AMPK), que leva a redução da produção hepática de glicose, por inibição da gliconeogénese e glicogenólise. Além disso, esta classe farmacológica retarda a absorção de glicose a nível gastrointestinal, aumenta a conversão de glicose para lactato nos enterócitos e aumenta a sensibilidade à insulina nos tecidos alvo, melhorando a captação e utilização de glicose periférica [19,33,59-62].

A metformina é absorvida principalmente no intestino delgado e é excretada por via renal na sua forma original, visto que este fármaco não é sujeito a metabolização hepática. A sua biodisponibilidade é de aproximadamente 50-60% em indivíduos saudáveis, sendo que o restante fármaco não absorvido, 20-30%, é encontrado nas fezes. A concentração máxima da metformina é atingida em aproximadamente 2,5 horas e as concentrações plasmáticas em estado estacionário são apreendidas entre as 24 a 48 horas. O seu tempo de semivida ($t_{1/2}$) é de 1,5 a 3 horas [19,33,59-62].

Este fármaco tem como principal indicação o tratamento da DMT2, principalmente em doentes que apresentam excesso de peso, uma vez que exerce efeitos benéficos no metabolismo lipídico. A administração de metformina a longo prazo demonstrou reduzir a hipercolesterolemia, nomeadamente o LDL e os níveis de triacilgliceróis. Num estudo prospetivo aleatório (UKPDS) verificou-se que o uso de metformina a longo prazo em doentes com DMT2, para além de reduzir os níveis de glicose e de colesterol, tem um efeito benéfico quanto à redução significativa de risco absoluto de enfarte de miocárdio. Assim, demonstrou-se que o tratamento prolongado com metformina reduz as complicações macro- e microvasculares associadas a DMT2 [19,33,59-62].

Os efeitos secundários mais frequentes associados a terapêutica com metformina são gastrointestinais, nomeadamente vómitos, náuseas, desconforto abdominal, diarreia, anorexia, atingindo cerca de 20% dos pacientes. Geralmente estes sintomas tendem a ocorrer no início do tratamento e são transitórios. É necessária uma avaliação prévia da taxa de filtração

glomerular (TFG) antes do início do tratamento, sendo contraindicada nos doentes com TFG inferior a 30 ml/min. Nos pacientes que estejam submetidos a uma terapêutica anti-hipertensiva, com IECAs ou diuréticos, a sua função renal deve ser monitorizada [33,59-62].

6.1.2 Sulfonilureias

As sulfonilureias são uma classe de fármacos hipoglicemiantes utilizados no tratamento da DMT2 como segunda linha terapêutica. A glibenclamida, gliclazida, glimepirida e glipizida são os fármacos que constituem esta classe farmacológica, e exercem a sua função hipoglicemiante por estimulação da secreção de insulina endógena no pâncreas. As sulfonilureias atuam por dois mecanismos de ação distintos, como a secreção e libertação de insulina pelas células β e a redução dos níveis séricos de glucagon. O primeiro mecanismo consiste na ligação da sulfonilureias ao seu recetor específico, SUR1, na membrana das células β pancreáticas, resultando num bloqueio dos canais de potássio sensíveis ao ATP (K_{ATP}). Este encerramento dos canais de K_{ATP} resulta numa despolarização da célula β , que induz a abertura dos canais de cálcio, promovendo o influxo de cálcio e a libertação de insulina por exocitose. O segundo mecanismo de ação ainda não está bem definido, porém o efeito supressor das sulfonilureias nos níveis de glucagon está associado ao aumento de libertação de insulina e somatostatina, visto que estas hormonas inibem a secreção das células α [60-64]. Para além destas funções, a glimepirida tem uma atividade extrapancreática, que consiste numa melhoria da sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina e uma diminuição da captação desta hormona pelo fígado [63].

Quanto à farmacocinética das sulfonilureias, estas são absorvidas pelo trato gastrointestinal e possuem uma elevada afinidade plasmática (90-95%), ligando-se particularmente a albumina. A sua ação hipoglicemiante pode ser potenciada pelo excesso de atividade física, pelo stress, pela ingestão de álcool ou por fármacos que alterem a ligação das sulfonilureias às proteínas plasmáticas. As sulfonilureias são metabolizadas pelo fígado e eliminadas pelos rins, pelo que são contraindicadas nos doentes com insuficiência hepática e renal. Esta classe farmacológica atinge as concentrações séricas máximas (C_{max}) em aproximadamente 2,5 horas após a ingestão do fármaco e possui um tempo de semivida de eliminação elevado, que varia entre 12 a 20 horas [60,61].

A principal desvantagem da terapêutica com sulfonilureias é o risco de hipoglicemia, contudo efeitos gastrointestinais, nomeadamente diarreia, vómitos, doença do refluxo gastroesofágica e náuseas podem ocorrer no tratamento com esta classe farmacológica.

Geralmente estes sintomas são ligeiros e a sua gravidade depende da dose administrada. A terapêutica oral com sulfonilureias está contraindicada na presença de cetoacidose e em doente com deficiência em glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), visto que pode levar ao desenvolvimento de anemia hemolítica [60,63,64].

6.1.3 Inibidores das α -glucosidases intestinais

A acarbose é o único fármaco desta classe farmacológica aprovado em Portugal e atua a nível do trato intestinal. O seu mecanismo de ação consiste na inibição das enzimas α -glucosidases intestinais, que são responsáveis pela degradação de dissacáridos, oligossacáridos e polissacáridos. Assim, os inibidores das α -glucosidases intestinais retardam a digestão do amido e da sacarose provenientes de uma refeição, retardando a libertação de glicose, pelo que será mais lentamente absorvida pela circulação. Esta absorção gradual de glicose pela circulação reduz significativamente a subida de glicose pós-prandial. Assim, este fármaco é indicado especialmente em doentes que apresentam hiperglicemia pós-prandial predominante. Esta classe farmacológica está indicada como adjuvante da terapêutica da DMT2, sendo associada a outros agentes hipoglicemiantes, como a metformina, sulfonilureias, ou insulinas [60-62,65].

Vários estudos comprovaram que a utilização de acarbose em indivíduos pré-diabéticos foi benéfica, visto que melhorou a função das células β , impedindo a evolução de pré-diabetes para diabetes em cerca de 25% dos casos. Além disso, este fármaco reduziu a incidência de eventos cardiovasculares, nomeadamente de enfarte de miocárdio [60,61,65].

Os distúrbios a nível gastrointestinal, tais como a flatulência, aerofagia, diarreia e distensão abdominal são os efeitos colaterais mais comuns da acarbose. É necessário a avaliação clínica prévia do doente, para verificar a sua função renal e principalmente a sua função intestinal, pois este fármaco está contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina inferior a 25 ml/min) e na presença de doenças intestinais crónicas, hérnias e úlceras intestinais [60,61,65].

6.1.4 Tiazolidinedionas (TZD)

As tiazolidinedionas atuam principalmente no tecido adiposo aumentando a sensibilidade periférica dos tecidos alvo à insulina. O fármaco que faz parte desta classe é a pioglitazona e encontra-se comercializada em Portugal. A pioglitazona é um ligando de alta afinidade para o

(PPAR γ), que se encontra maioritariamente no tecido adiposo. A ativação do recetor PPAR γ promove a formação de um heterodímero, por ligação a outro recetor nuclear, o recetor retinoide-X. Este heterodímero liga-se a sequências de DNA específicas nos genes responsáveis pelo metabolismo da glicose e dos lípidos, regulando a transcrição e síntese de transportadores de glicose (GLUT) e de ácidos gordos. Deste modo, as TZD aumentam a captação de glicose para o tecido muscular, adiposo e fígado, diminuindo a resistência à insulina. Além disso, a ativação do recetor PPAR γ no tecido adiposo por intermédio das TZD, estimula a libertação de adiponectinas, com consequente aumento da proteína cinase AMPK, induzindo a absorção de glicose para os seus tecidos alvo [60,61,66,67].

As TDZ são utilizadas como segunda ou terceira linha terapêutica da DMT2, indicada particularmente em doentes com excesso de peso, visto que demonstrou uma diminuição dos níveis de triacilgliceróis. A pioglitazona tem como contraindicações doentes com insuficiência cardíaca, devido ao aumento da retenção de líquidos, doentes com insuficiência hepática, pela possibilidade de lesão hepatocelular, doentes que apresentem cetoacidose, cancro da bexiga e hematúria macroscópica não investigada. Para além disso, este fármaco está associado a um risco elevado de fraturas ósseas, sendo as mulheres o grupo mais suscetível [19,66].

Quanto à biotransformação, a pioglitazona sofre metabolização hepática, por ação das isoenzimas CYP2C8 e CYP3A4 do citocromo P450. A biodisponibilidade do fármaco é de aproximadamente 80% e as concentrações séricas máximas são atingidas dentro de 2 horas. O tempo de semivida da pioglitazona é de 7 horas e dos seus metabolitos ativos corresponde a 24 horas, sendo eliminada por excreção biliar e renal [33].

6.1.5 Derivados da D-fenilalanina

A nateglinida, derivado da D-fenilalanina, é um secretagogo de insulina oral rápido de ação curta e atua por indução da secreção de insulina. O seu mecanismo de ação consiste no bloqueio dos canais de potássio ATP-dependentes (K_{ATP}) na membrana das células β pancreáticas, promovendo a libertação de insulina. A nateglinida é administrada antes das refeições de forma a restabelecer a primeira fase de secreção de insulina, que se traduz numa redução da glicose pós-prandial e da HbA_{1c} [19,61,68].

Relativamente à farmacocinética da nateglinida, verifica-se que tem uma rápida absorção, sendo a sua concentração sérica máxima alcançada num período de tempo inferior a 1 hora. Este fármaco é predisposto a metabolização hepática, através das isoenzimas CYP2C9 e CYP3A4. O tempo de semivida da nateglinida é de 1 horas e a duração do seu efeito terapêutico

é de aproximadamente 4 horas. A nateglinida é excretada maioritariamente por via renal, cerca de 83%, sendo a restante fração de fármaco excretado através das fezes [19,61,68].

Esta classe farmacológica tem como contraindicações os doentes com insuficiência hepática grave e cetoacidose diabética. Tratando-se de um secretagogo de insulina, apresenta um risco de hipoglicemia em doentes com DMT2, que é acrescido pelo exercício físico intenso e pela ingestão de álcool. Outros efeitos adversos da nateglinida verificam-se a nível gastrointestinal, tais como diarreia, dispepsia e náuseas [19,61,68].

6.1.6 Agonistas dos recetores do GLP-1

Esta classe farmacológica atua ao nível dos recetores do GLP-1, promovendo a secreção de insulina e a diminuição da secreção de glucagon. O exenatido, o liraglutido, o albiglutido, o dulaglutido e o lixisenatido são os fármacos que fazem parte desta classe farmacológica; contudo, apenas os dois primeiros fármacos estão comercializados em Portugal.

O exenatido e o liraglutido são análogos do GLP-1 e as suas sequências de aminoácidos são parcialmente idênticas à da GLP-1 humana, com um grau de semelhança de 53% e 97%, respetivamente. Estes fármacos ligam-se aos recetores GLP-1, potenciando a secreção de insulina dependente de glicose, a partir das células β pancreáticas, e inibição da secreção de glucagon. Deste modo, quando a concentração sanguínea de glicose está elevada, há estimulação da secreção de insulina e redução da secreção de glucagon. Estes análogos do GLP-1 demonstraram também ter um papel fundamental no atraso do esvaziamento gástrico, na redução do peso corporal, aumento da sensação de saciedade e diminuição da necessidade de aporte energético. Este conjunto de mecanismos melhora o controlo glicémico, através da redução da hiperglicemia em jejum, da hiperglicemia pós-prandial e da HbA_{1c}, em doentes com DMT2 [19,61,69,70].

O exenatido é indicado para o tratamento da DMT2 em combinação com outra classe farmacológica, tais como a metformina, sulfonilureia e tiazolidinediona. Este princípio ativo encontra-se sob a forma farmacêutica injetável, tendo duas apresentações disponíveis no mercado: exenatido de libertação imediata e exenatido de libertação prolongada. Este fármaco está contraindicado na DMT1, cetoacidose diabética e insuficiência renal grave (depuração de creatinina inferior a 30 ml/min). Estudos não clínicos demonstraram que o exenatido é excretado maioritariamente por filtração glomerular com subsequente degradação proteolítica [69].

O liraglutido é um injetável e tem como indicação terapêutica o tratamento da DMT2 em monoterapia ou em terapia combinada. Tem como principais contraindicações indivíduos com

DMT1, com cetoacidose diabética, insuficiência renal e hepática grave. A absorção do fármaco, após administração subcutânea, é relativamente lenta, atingindo uma concentração máxima entre 8 a 12 horas após a administração. A biodisponibilidade do liraglutido é de aproximadamente 55% e apresenta uma elevada afinidade para as proteínas plasmáticas (>98%) [70].

As reações adversas mais frequentes associadas a terapêutica com agonistas dos recetores do GLP-1 estão associadas ao trato gastrointestinal, nomeadamente náuseas, vômitos e diarreia. Além disso, a administração destes fármacos tem sido associada ao risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Existe um aumento do risco de hipoglicemia, quando estes fármacos são administrados concomitantemente com sulfonilureias [61,69,70].

6.1.7 Inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DDP-4)

A linagliptina, sitagliptina, saxagliptina, vildagliptina e alogliptina são fármacos inibidores da enzima DDP-4 utilizados na terapêutica da DMT2. O principal modo de ação desta classe farmacológica consiste na ligação reversível e seletiva às enzimas DDP-4, inibindo a sua atividade fisiológica. A enzima DDP-4 tem como função a inativação das incretinas, GLP-1 e GIP, que são hormonas gastrointestinais libertadas após uma refeição e estão envolvidas na regulação fisiológica da homeostasia da glicose. Deste modo, estes fármacos promovem o aumento das GLP-1 e GIP na circulação, que subsequentemente estimulam a biossíntese e libertação de insulina pelas células β e reduzem a secreção de glucagon pelas células α pancreáticas, sendo ambos os processos dependentes da glicose. Assim, os inibidores da DDP-4 melhoram o controlo glicémico por redução dos níveis de glicose em jejum e pós-prandial em doentes com DMT2 [19,61,71].

Esta classe de fármacos apresenta como principais efeitos colaterais infeções no trato respiratório superior, nasofaringite, cefaleias, dor abdominal, doença do refluxo gastroesofágico e afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos, nomeadamente prurido e erupções cutâneas. Estes fármacos não devem ser utilizados em doentes com DMT1 ou com cetoacidose diabética. Existe um risco acrescido de estados de hipoglicemia quando estes fármacos são utilizados em associação com sulfonilureias ou com agonistas dos recetores GLP-1. Além disso, existem relatórios com notificações de reações adversas pós-comercialização dos fármacos desta classe, que inclui o possível desenvolvimento de pancreatite aguda, reações anafiláticas, angioedema e doenças esfoliativas da pele, incluindo síndrome Stevens-Johnson e eritema multiforme [57,61,71-74].

6.1.8 Inibidores do co-transportador de sódio e glicose 2 (SGLT₂)

Os inibidores do SGLT₂ são uma classe farmacológica relativamente recente destinada ao tratamento da DM2. A dapagliflozina, a empagliflozina e a canagliflozina são os fármacos inibidores do SGLT₂, sendo comercializados em Portugal somente os dois primeiros. Os co-transportadores SGLT₂ apresentam uma elevada expressão no rim e são responsáveis pela reabsorção de glicose a partir do filtrado glomerular para a circulação sanguínea. O mecanismo de ação desta classe farmacológica consiste na inibição do SGLT₂, com consequente bloqueio da reabsorção de glicose no túbulo renal proximal, diminuindo a concentração de glicose sanguínea. Este mecanismo leva a uma maior excreção de glicose na urina, promovendo deste modo perda calórica e consequentemente redução de peso corporal. Além disso, a glicosúria, associada aos inibidores do SGLT₂, induz uma ligeira diurese osmótica, o que poderá contribuir para a diminuição da pressão arterial. A ação destes fármacos é independente da função das células β pancreáticas e do metabolismo da glicose, pelo que podem ser administrados em qualquer fase da doença. Em todos os ensaios clínicos efetuados, verificou-se que os três fármacos apresentaram melhorias significativas, nomeadamente a redução dos valores de HbA_{1c}, da concentração de glicose em jejum e pós-prandial, do peso corporal e da tensão arterial sistólica e diastólica. No estudo EMPA-REG mostrou-se que o tratamento com empagliflozina está associada numa redução do risco de enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral em 14% [75-77].

Uma vez que esta classe farmacológica atua a nível renal, é necessária uma avaliação prévia da função renal do doente. Desde modo, não deve ser iniciada a terapêutica com inibidores do SGLT₂ em doentes com taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 60 ml/min/1,73 m² ou ClCr inferior a 60 ml/min. A empagliflozina e a dapagliflozina não devem ser administrados em doentes com doença renal terminal ou em doentes submetidos a diálise. Os efeitos secundários característicos dos inibidores do SGLT₂ são especialmente infeções do aparelho geniturinário, tais como candidíase vaginal, balanite, vulvovaginite e infeções do trato urinário. Estas reações adversas devem-se a glicosúria, que proporciona um ambiente favorável para o desenvolvimento de infeções fúngicas e bacterianas. A administração de diuréticos da ansa e IECAs é desaconselhada na terapêutica com inibidores de SGLT₂, visto que pode conduzir a depleção de volume, aumentando o risco de desidratação e hipotensão [75-77].

6.1.9 Associações de princípios ativos

Existem atualmente associações de classes farmacológicas de antidiabéticos orais, que são indicadas para a terapia dupla ou tripla da DMT2, quando o controlo glicémico não é estabilizado apenas com a monoterapia. Em Portugal, estão comercializados nove medicamentos cuja composição farmacêutica consiste na associação de dois fármacos indicados para o tratamento da DMT2 (Tabela 6.1) [78].

6.1.10 Normas de orientação terapêutica

A implementação de uma terapêutica não farmacológica, através da adoção de um estilo de vida saudável, uma alimentação equilibrada, controlo do peso e aumento da atividade física, constituem a base do tratamento da DMT2 em todas as fases da patologia.

Às medidas de correção de estilos de vida é implementado um tratamento farmacológico em monoterapia, com metformina, pois é o fármaco de eleição para o tratamento inicial da DMT2. Caso se verifique alguma contraindicação ou intolerância para a metformina, opta-se pela escolha de uma sulfonilureia (gliclazida, glimepirida ou glipizida), visto que constitui a segunda opção terapêutica. Como terceira linha terapêutica para o tratamento da DMT2 são indicados os inibidores da DDP-4 ou o inibidor das α -glucosidases (acarbose), optando-se por estes fármacos nos doentes que apresentam história documentada de hipoglicemia (<70 mg/dl), ou hipoglicemia grave, ou contraindicações à utilização de sulfonilureias [18,79].

Tabela 6.1. Associações de classe farmacológicas de antidiabéticos orais comercializados em Portugal [78].

Classes farmacológicas	Princípios ativos
Biguanidas + Sulfonilureias	metformina + glibenclamida
Biguanidas + Tiazolidinedionas	metformina + pioglitazona
Biguanidas + Inibidores da DDP-4	metformina + saxagliptina
	metformina + sitagliptina
	metformina + vildagliptina
	metformina + linagliptina
	metformina + alogliptina
Biguanidas + Inibidores da SGLT₂	metformina + dapagliflozina
Sulfonilureias + Tiazolidinedionas	glimepirida + pioglitazona

A terapia dupla é implementada quando, num período de 3 meses, o controlo glicémico não é estabilizado ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$) pela monoterapia em associação com as medidas não farmacológicas. Nestas situações deverá adicionar-se um outro fármaco antidiabético oral, como por exemplo a nateglinida, em diabéticos com estilo de vida errático, ou a acarbose, ou um inibidor da DDP-4, ou a pioglitazona particularmente nos doentes com resistência marcada à insulina [18,79].

O tratamento com terapia tripla é iniciado em doentes medicados com dois fármacos antidiabéticos que, ao fim de 3 a 6 meses, não apresentam um controlo glicémico metabolicamente estável. Deste modo, dependendo da redução do nível de HbA_{1c} , é adicionado à terapêutica um terceiro fármaco antidiabético oral ou a administração de insulina exógena. Nos doentes diagnosticados com DMT2 e que apresentam hiperglicemia marcadamente sintomática, glicemia elevada com valores entre 300 a 350 mg/dl, ou um valor de HbA_{1c} elevado ($>10\%$) deve ser implementada uma insulino terapia, podendo iniciar a terapêutica com antidiabéticos orais quando o seu estado metabólico apresentar melhorias [18,79]. Segue-se na Figura 6.2 o fluxograma das normas de orientação terapêutica da DMT2, efetuada com base na norma nº 052/2011 da DGS: “Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto”, e com base nas normas de orientação terapêutica propostas pela Ordem dos Farmacêuticos.

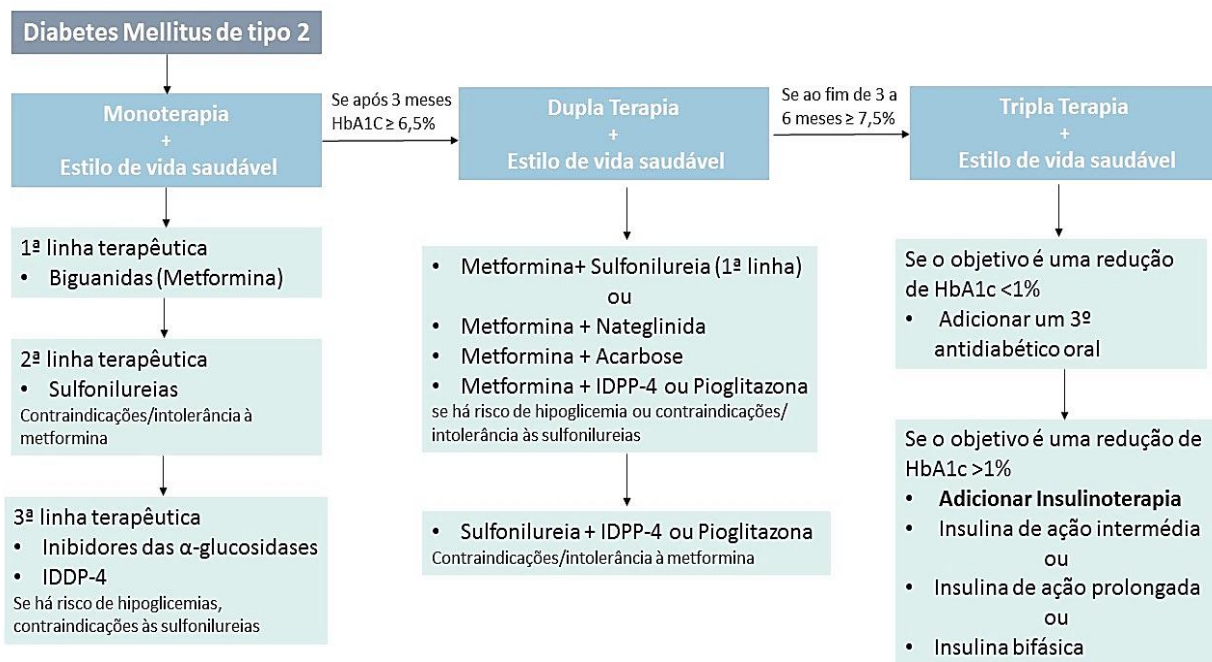


Figura 6.2. Fluxograma das normas de orientação terapêutica da DMT2 [18,79].

6.2 Futuras perspectivas na terapêutica da Diabetes Mellitus de Tipo 2

Atualmente, evidências crescentes demonstraram que a inflamação crônica está envolvida no desenvolvimento e progressão da DMT2, nomeadamente na resistência à insulina associada a obesidade, diminuição da secreção de insulina pelas células β dos ilhéus de Langerhans e no desenvolvimento de complicações cardiovasculares. Estudos recentes sugerem que tratamentos com imunomoduladores pode melhorar o controlo glicémico, por diminuição da resistência à insulina nos tecidos periféricos e aumentar a função das células β , retardando a progressão da DMT2 e as suas complicações associadas. Contudo, o maior inconveniente na terapêutica imunomoduladora é a não especificidade, visto que não se limita apenas aos tecidos envolvidos na fisiopatologia da DMT2. A não seletividade da terapêutica imunomoduladora pode resultar em múltiplos efeitos adversos, pelo que é necessário mais investigação e estudos científicos de forma a avaliar a relação de benefício-risco.

6.2.1 Antagonistas do TNF α

Vários estudos observacionais demonstraram que o tratamento de indivíduos não diabéticos com doenças inflamatórias, como por exemplo a doença de Crohn, artrite reumatoide ou psoríase, com antagonistas do TNF α melhora o controlo glicémico, reduzindo o risco de desenvolvimento de DMT2. O etanercept é uma proteína de fusão do recetor p75 Fc do TNF α e o infliximab e adalimumab são anticorpos monoclonais específicos utilizados como terapêutica anti-TNF α . Porém, apesar dos seus benefícios na redução da inflamação, têm como principais efeitos adversos o risco elevado de desenvolvimento de infeções graves, pelo que o efeito benefício-risco deve ser avaliado [80]. No estudo de Stanley et.al. [81], investigou-se os efeitos da imunoneutralização do TNF α com etanercept durante um período de 6 meses numa população restrita de 34 indivíduos. Os critérios de inclusão no estudo foram a presença de obesidade (IMC \geq 30 kg/m²), valores de glicemia em jejum entre 110-125 mg/dl, valor de triacilgliceróis elevado (>150 mg/dl) e pressão arterial igual ou superior a 140mmHg/90mmHg. Neste estudo duplamente cego um grupo de indivíduos foram tratados com 50 mg de etanercept 2 vezes por semana, durante 3 meses, passando posteriormente a uma toma semanal por mais 3 meses. O grupo controlo foi tratado com placebo. No final do estudo verificou-se que houve uma redução de 13 mg/dl nos valores de glicemia do grupo submetido à terapêutica com etanercept em comparação com o grupo placebo e um aumento dos níveis de adiponectina. Contudo, devido ao número reduzido de participantes e ao curto prazo de tratamento com

etanercept, não é possível tirar conclusões definitivas. É necessário a realização de mais estudos para se apurar os benefícios da utilização de antagonistas do TNF α na DMT2 [81].

6.2.2 Antagonistas do recetor IL-1

A família das interleucinas IL-1, especialmente a IL-1 β , desempenham um papel importante na inflamação associada à obesidade e na secreção de insulina pelas células β , constituindo um possível alvo terapêutico na DMT2. A anacinra é um antagonista do recetor do IL-1 e está aprovado para o tratamento da artrite reumatoide moderada a severa. Num estudo duplamente cego, que incluiu 70 indivíduos com DMT2, foram tratados com 100 mg por dia de anacinra, tendo demonstrado uma redução de 0,46% do nível de HbA_{1c}, após 13 semanas. Além disso, noutro estudo posterior, foram incluídos 67 indivíduos com DMT2 submetidos a terapêutica com anacinra durante 39 semanas. Os resultados demonstraram que a inibição da IL-1 reduz os marcadores inflamatórios, melhora a glicemia e função secretora das células β . Vários estudos realizados concluíram que a terapêutica com anacinra está associada ao aumento de secreção de insulina de primeira fase nos indivíduos com DMT2, mas não apresenta nenhum efeito quanto ao índice de sensibilidade dos tecidos à insulina [80].

Outros estudos independentes realizados com anticorpos anti IL-1 β , gevokizumab, canakinumab, obtiveram resultados benéficos quanto aos parâmetros metabólicos, nomeadamente uma diminuição dos níveis de HbA_{1c}, diminuição dos marcadores inflamatórios, com consequente aumento da sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina e aumento da função das células β [82]. Num estudo duplamente cego de Fase IIb, que incluiu 556 indivíduos com DMT2 e com elevado risco cardiovascular, foram selecionados os doentes de forma aleatória para o tratamento com canakinumab em doses de 5, 15, 50 ou 150 mg por mês ou com placebo. O canakinumab comparativamente ao placebo não apresentou efeitos significativos na alteração dos níveis de HbA_{1c} e do valor de glicemia em jejum, após 4 meses de seguimento. Todavia, verificou-se uma redução significativa de marcadores inflamatórios, como por exemplo IL-6, indicando que este fármaco é um potente anti-inflamatório. Assim, os parâmetros glicémicos não mostraram alterações significativas com a terapêutica de canakinumab [80].

Relativamente a um estudo clínico realizado para verificar a segurança do tratamento com gevokizumab, determinou-se que a redução da inflamação nos doentes com DMT2 apresentavam uma maior secreção e ação da insulina, melhorando os parâmetros glicémicos. O tratamento com este anticorpo monoclonal levou a uma diminuição significativa dos níveis de HbA_{1c}, ao aumento de secreção de insulina, aumento da sensibilidade dos tecidos à insulina e

a uma redução das citocinas inflamatórias. O gevokizumab pode abrir novas perspectivas para tratar, não apenas doenças reumáticas inflamatórias, mas também outras doenças como DMT2 e doenças cardiovasculares, visto que têm uma forte componente inflamatória subjacente [80].

A diacereína é um fármaco utilizado no tratamento da artrite reumatoide, por diminuição dos níveis de IL-1 β . Nos indivíduos com DMT2 o tratamento anti-inflamatório com diacereína levou a uma redução dos níveis de IL-1 β e de TNF α , melhorando o perfil glicêmico, por aumento da secreção de insulina e diminuição de HbA_{1c} [7,82]. Num estudo randomizado duplamente cego, cujo objetivo foi avaliar a eficácia, a segurança e o controle glicêmico da diacereína em pacientes com DMT2, demonstrou reduzir a glicemia pós-prandial e os níveis de HbA_{1c}. Neste estudo verificou-se que o grupo submetido à terapêutica com diacereína apresentou uma redução média de 0,35% (P=0,038) do valor de HbA_{1c}. Quanto à glicemia em jejum, não houve diferenças significativas entre o grupo controle e o grupo submetido ao tratamento com diacereína, o que pode indicar que a diacereína não interfere no processo de gliconeogênese noturna. Este fármaco pode constituir uma opção terapêutica nos indivíduos com DMT2 e artrite reumatoide, devido a sua maior segurança no sistema cardiovascular e renal. Porém, a diacereína tem como principais efeitos adversos a diarreia grave, que causou interrupção no tratamento de 16% dos participantes e a hepatotoxicidade [83].

Em suma, estes estudos recentes têm demonstrado um papel benéfico dos tratamentos imunomoduladores na DMT2, abrindo caminhos para futuras investigações e possíveis abordagens terapêuticas. Contudo, há ainda questões importantes que devem ser avaliadas, nomeadamente a segurança e o custo destes tratamentos. É necessária uma melhor compreensão da base inflamatória na DMT2 de forma a intervir com novas abordagens farmacológicas e não farmacológicas na prevenção desta patologia.

6.3 Terapêutica não farmacológica

A abordagem não farmacológica no tratamento da diabetes tem como objetivos implementar um estilo de vida saudável, que inclui uma alimentação equilibrada associada à realização de atividades físicas. A terapêutica não farmacológica constitui a base do tratamento da DMT2 e é transversal a todas as fases do tratamento [18,79].

6.3.1 Alimentação equilibrada

Não existe um plano alimentar padrão único para os indivíduos com diabetes, pois cada um tem necessidades nutricionais diferentes de acordo com a sua condição física, pelo que é indicado uma terapia nutricional individualizada. A terapia nutricional individualizada é um componente fundamental na prevenção e educação da autogestão da diabetes, tendo demonstrado uma redução de 0,5-2% do nível de HbA_{1c} em indivíduos com DMT2. A adesão à terapêutica nutricional representa uma grande efetividade não só a nível do controlo glicémico, mas também na prevenção e redução do risco de doenças cardiovasculares, que é uma complicação diabética de grande impacto. A obesidade, sendo um fator de risco para o desenvolvimento de várias doenças metabólicas, nomeadamente DMT2 e doenças cardiovasculares, o regime alimentar nestes indivíduos terá como principal objetivo o aumento dos níveis de HDL, redução dos níveis de triacilgliceróis, redução do índice de massa gorda e diminuição da pressão arterial [34].

A monitorização da ingestão de glúcidos é essencial para o controlo glicémico nos indivíduos diabéticos. A fonte de glúcidos aconselhada está na base dos vegetais, fruta, cereais integrais, alimentos ricos em fibra e produtos lácteos. É recomendado a substituição de glúcidos com elevado índice glicémico por alimentos que contenham glúcidos com índice glicémico reduzido, pois estes últimos são absorvidos lentamente para a circulação, aumentando a concentração de glicose de forma progressiva e moderada. Relativamente a quantidade de proteínas, esta é dependente das necessidades da pessoa, e aparenta ter um efeito sinérgico na resposta de insulina sem aumentar a concentração de glicose plasmática. A dieta mediterrânea, rica em ácidos gordos monoinsaturados, demonstrou benefícios nos indivíduos com DMT2 a nível do controlo glicémico e do perfil lipídico. Assim, quanto à ingestão de lípidos, deve optar-se por alimentos cuja composição seja à base de ácidos gordos de cadeia longa (EPA e DHA) e ácido gordos insaturados em detrimento dos ácidos gordos saturados [34].

Estudos clínicos e experimentais recentes associaram o consumo de mirtilo a vários benefícios de saúde, nomeadamente melhorias no desenvolvimento de obesidade, DMT2 e na inflamação crónica. O mirtilo é um fruto com elevado teor fitoquímico, que contém um conjunto de componentes bioativos, como ácido ascórbico, ácido fenólico, antocianinas, entre outros, que exercem efeitos protetores, quanto ao stress oxidativo e à diminuição dos níveis inflamatórios das citocinas, melhorando o controlo glicémico e o perfil lipídico. Os antioxidantes deste fruto, polifenóis e antocianinas, têm propriedades anti-inflamatórias, podendo levar a uma redução das citocinas pró-inflamatórias e estimular a secreção de

adiponectinas. Verificou-se que a forte atividade antioxidante dos mirtilos contribui para a redução do processo inflamatório, diminuindo o stress oxidativo e a ativação da via NF- κ B. Para além deste efeito anti-inflamatório, estudos em modelos animais e estudos clínicos demonstraram que a suplementação com os compostos bioativos do mirtilo causa alterações no metabolismo da glicose, aumentando a sensibilidade à insulina [84].

6.3.2 Atividade física

A prática de exercício físico regular é fundamental para o plano de autogestão da diabetes, visto que melhora o controlo glicémico, reduz o risco de doenças cardiovasculares, promove a redução do índice de massa gorda e contribui para o bem-estar generalizado. Segundo as diretrizes do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA é recomendada a prática de atividade física de cerca de 60 minutos por dia para todas as crianças, particularmente nas crianças com pré-diabetes ou diabetes diagnosticada. Em indivíduos diabéticos com idade superior a 18 anos é aconselhado 150 minutos de exercício físico moderado por semana ou 75 minutos por semana de atividade física aeróbia intensa. Nos adultos com idade superior a 65 anos a prática de atividade física deve iniciar-se de forma gradual, aumentando progressivamente o tempo de treino, de acordo com a sua resistência. Vários estudos clínicos demonstraram uma redução dos níveis de HbA_{1c} na DMT2 na prática de treinos de resistência. Deste modo, recomenda-se a realização de 2 treinos semanais de resistência, com envolvimento dos grandes grupos musculares, nos indivíduos com DMT2 e na ausência de contra-indicações [34].

Verificou-se que o exercício físico regular tem um papel importante da redução do processo inflamatório subjacente a DMT2 e complicações cardiovasculares. Vários estudos demonstraram que a prática de atividade física está relacionada com um aumento da produção de IL-6, que se deve a contração muscular esquelética. A duração do exercício é o fator determinante da resposta sistémica da IL-6, pois quanto maior a duração do exercício, maior será a quantidade de IL-6 no plasma, pós exercício. A IL-6 ativa o AMPK no músculo esquelético e no tecido adiposo, aumentando a absorção de glicose periférica nesses respetivos tecidos. Além disso, a produção em grande quantidade de IL-6 em resposta ao exercício físico, estimula a secreção de hormonas GLP-1 intestinais e a proliferação de células β , resultando numa maior secreção de insulina [85].

7. Papel do Farmacêutico

A profissão farmacêutica é multivalente e transversal, com aplicação em diversas áreas da saúde, desde a farmácia comunitária, farmácia hospitalar, indústria farmacêutica, ensino e investigação científica, até ao desenvolvimento e inovação tecnológica. De acordo com o código deontológico dos farmacêuticos, artigo 78º, o farmacêutico é um profissional de saúde, cujo principal dever é “para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo privilegiar o bem-estar destes em detrimento dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança” [86].

A DMT2 é uma doença metabólica que exige um controlo regular e permanente dos níveis de glicemia, um controlo nutricional individualizado e uma série de intervenções farmacêuticas, de forma a prevenir os fatores de risco e as comorbilidades nos doentes diabéticos. Relativamente à intervenção do farmacêutico na farmácia comunitária, este tem um papel ativo centrado no doente e, segundo o testemunho da Dra. Marion Fernandes [87], o farmacêutico deve ter em consideração 3 pontos essenciais: 1) a realização de testes bioquímicos, nomeadamente de glicemia, para o controlo e despiste de doentes diabéticos; 2) a monitorização da terapêutica, que visa explicar aos doentes a toma correta da sua medicação, a importância da adesão à terapêutica, a educação do doente para a autogestão da diabetes, principalmente nos idosos que, por norma, apresentam dificuldades na utilização das máquinas mediadoras de glicemia; 3) acompanhamento do doente, reencaminhando-o, sempre que necessário, para consulta médica, consultas de nutrição, no caso dos doentes que necessitam de um regime alimentar restrito e consultas frequentes de podologia, de forma a controlar o pé diabético, evitando o risco de feridas nos pés e consequentes amputações. O farmacêutico, como agente de saúde, deve promover ações educacionais dirigidas à comunidade, como por exemplo rastreios e campanhas de sensibilização da DMT2 e os seus fatores de risco, de forma a prevenir o desenvolvimento e a progressão desta patologia. Além disso, o farmacêutico pode incentivar e participar em ações de educação em instituições e escolas, promovendo o estilo de vida saudável, como a prática de atividades físicas e uma dieta saudável, com o objetivo de sensibilizar a faixa etária mais jovem, diminuindo a taxa de incidência de DMT2 e outras patologias.

A investigação e a indústria farmacêutica são duas áreas em constante evolução científica, nas quais o farmacêutico desempenha um papel crucial na investigação de novos fármacos, cujo perfil seja uma maior eficácia e segurança, promovendo deste modo a otimização da terapêutica

da DMT2. Além disso, com a recente descoberta do processo inflamatório subjacente à DMT2, têm sido realizadas investigações, cujo foco é a procura de alvos específicos da inflamação, que estão envolvidos tanto na resistência à insulina, bem como na inflamação e consequente disfunção das células β . Deste modo, o farmacêutico pode ser uma peça fundamental no estudo de novas abordagens terapêuticas, que têm como finalidade a síntese de fármacos direcionados a inibir as vias de sinalização da inflamação associada a DMT2, melhorar a função secretora das células β dos ilhéus de Langerhans e aumentar a sensibilidade dos tecidos alvo à ação da insulina.

Quanto à farmácia hospitalar, o papel do farmacêutico é colaborar, no âmbito das suas competências, com outros profissionais de saúde, para proporcionar um tratamento de qualidade ao doente. A implementação de ensaios clínicos nos hospitais é fundamental para a verificação de efeitos clínicos, farmacocinéticos e farmacodinâmicos de medicação experimental, como por exemplo de futuros fármacos para o tratamento da DMT2, sendo o farmacêutico responsável por todo o processo de armazenamento e dispensa da medicação, acompanhando todas as etapas do ensaio clínico. O farmacêutico hospitalar também desempenha um papel importante no controlo e fornecimento de material de penso para os serviços de enfermagem, que são posteriormente utilizados nas feridas dos diabéticos. Para além disso, existem outras intervenções farmacêuticas a nível hospitalar, visando a monitorização da terapêutica do doente e outras ações educacionais.

Assim, o papel do farmacêutico é crucial não só na monitorização do tratamento do doente diabético, mas também na promoção da adesão à terapêutica, na educação do próprio e da população em geral, exercendo um papel pró-ativo na saúde pública.

8. Conclusão

A DMT2 é uma doença crônica complexa, de etiologia múltipla, cuja taxas de prevalência e incidência estão em permanente crescimento, atingindo cerca de 415 milhões de pessoas a nível mundial. Esta patologia é uma das principais causas de morbidade e mortalidade, constituindo um grave problema de saúde pública. A DMT2 manifesta-se principalmente por dois mecanismos base reconhecidos na comunidade científica, com início no aumento da resistência à insulina nos tecidos alvo e posterior disfunção e apoptose das células β dos ilhéus de Langerhans, levando a défices na secreção e ação da insulina. Estes distúrbios metabólicos interferem com a homeostasia da glicose, resultando num quadro clínico de hiperglicemia crónica. A hiperglicemia crónica não controlada está associada a um elevado risco de ocorrências de complicações diabéticas.

Nas últimas duas décadas a investigação científica foi crucial no estudo de novos mecanismos fisiopatológicos implícitos na progressão e desenvolvimento da DMT2, no qual o processo inflamatório demonstrou ter um papel significativo. Atualmente, reconhece-se que a inflamação crónica de baixo grau, com consequente ativação do sistema imunitário, estão envolvidos na secreção de citocinas inflamatórias, que interferem com a sinalização da insulina nos tecidos periféricos e induzem a apoptose das células β , levando a abordagem da DMT2 como uma doença inflamatória. A inflamação do tecido adiposo desempenha um papel central na inflamação local e sistémica, sendo considerado um ponto crucial na resistência à insulina e disfunção das células β induzidas pela obesidade. Apesar da identificação e estudo de uma série de citocinas inflamatórias envolvidas na DMT2, é necessário continuar a investigação científica para detetar novas citocinas e analisar as suas funções fisiológicas, de forma a compreender melhor o mecanismo fisiopatológico e inflamatório subjacente à DMT2.

Assim, apesar das evidências que suportam a DMT2 como uma doença inflamatória, é necessário continuar a investigação científica para determinar os mecanismos exatos que desencadeiam e promovem a ativação da cascata inflamatória na DMT2. Para além disso, é necessário a realização de estudos detalhados e direcionados para a descoberta de novos alvos terapêuticos associados à via inflamatória. O desenvolvimento de associações de fármacos antidiabéticos, cuja base tenha diferentes mecanismos de ação, inclusive um inibidor da via de sinalização inflamatória na DMT2, poderá constituir uma futura abordagem terapêutica da DMT2.

9. Bibliografia

1. Polonsky KS. The Past 200 Years in Diabetes The Role of the Pancreas and the Discovery of Insulin. *The New England Journal of Medicine*. 2012;1332–8.
2. Diabetes - Health topics [Internet]. World Health Organization. [cited 2017 Jan 18]. Available from: http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/en/
3. Definição, Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus [Internet]. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. [cited 2017 Jan 18]. Available from: <http://www.spd.pt/index.php/grupos-de-estudo-mainmenu-30/classificacao-da-diabetes-mellitus-mainmenu-175>
4. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: Factos e Números – O Ano de 2015. 2016.
5. Cho NH, Whiting D, Forouhi N, Guariguata L, Hambleton I, Li R. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. David C, João F da R, Lydia M, Ogurtsova K, Webber S, editors. *International Diabetes Federation*. 2015. 12-104 p.
6. Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. *Norma da Direção Geral da Saúde*. 2011;1–13.
7. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2014;105(2):141–50.
8. Coope A, Torsoni AS, Velloso LA. Mechanisms in endocrinology metabolic and inflammatory pathways on the pathogenesis of type 2 diabetes. *European Journal of Endocrinology*. 2016;174(5):R175–87.
9. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. 1999.
10. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33:62–9.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care*. 2010;33.
12. Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico e conduta na Diabetes Gestacional. *Norma da Direção - Geral Da Saúde*. 2011;1(1):4.
13. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: Factos e Números - Portugal 2014. 2014.
14. Pozzilli P, Maddaloni E, Buzzetti R. Combination immunotherapies for type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015;1–6.
15. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *The Lancet*. 2014;383:69–82.
16. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: A scientific statement of jdrf, the endocrine society, and the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1964–74.

17. Zamboni F, Collins MN. Cell Based Therapeutics in Type 1 Diabetes Mellitus. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;521:346–56.
18. Grupo de Farmacoterapia da Ordem dos Farmacêuticos. Normas de Orientação Terapêutica. *Ordem dos Farmcêuticos*. 1^a. 2011;40–1.
19. Infarmed. Formulário: Medicamentos para o tratamento da Diabetes Mellitus. 2013.
20. American Diabetes Association. 7. Approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care*. 2016;39:52–8.
21. Pickup JC, Phil D. Insulin-Pump Therapy for Type 1 Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine*. 2012;1616–22.
22. Gonder-frederick LA, Shepard JA, Grabman JH, Ritterband LM. Psychology, Technology, and Diabetes Management. *American Psychological Association*. 2016;71(7):577–89.
23. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: Perspectives on the past, present, and future. *The Lancet*. 2014;383:1068–78.
24. D’Adamo E, Caprio S. Type 2 Diabetes in Youth: Epidemiology and Pathophysiology. *Diabetes Care*. 2011;34:S161–5.
25. R. A. DeFronzo, E. Ferrannini, P. Zimmet GA. *Diabetes Mellitus*. 4th ed. Ralph A. DeFronzo, Ele Ferrannini, K. George M.M. Alberti PZ, editor. Wiley-Blackwell; 2015. 1240 p.
26. Jacek Zajac, Anil Shrestha M.D., Parini Patel M.D., Leonid Poretsky M.D. (auth.) *Principles of Diabetes Mellitus*. 2nd ed. Poretsky L, editor. New York: Springer US; 2010. 869 p.
27. Tups A, Benzler J, Sergi D, Ladyman SR, Williams LM. Central Regulation of Glucose Homeostasis. *Comprehensive Physiology*. 2017;7:741–64.
28. Zhang Y, Song W. Islet amyloid polypeptide: Another key molecule in Alzheimer’s pathogenesis? *Progress in Neurobiology*. 2016;1–13.
29. Li X, Song D, Leng SX. Link between type 2 diabetes and Alzheimer’s disease: From epidemiology to mechanism and treatment. *Clinical Interventions in Aging*. 2015;549–60.
30. Jayaraman A, Pike CJ. Alzheimer’s disease and type 2 diabetes: multiple mechanisms contribute to interactions. *Current diabetes reports*. 2014;14:476.
31. Bilous R, Donnelly R. *Handbook of Diabetes*. 4th ed. A John Wiley & Sons, Ltd. 2010. 5-40 p.
32. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *American Physiological Society*. 2013;137–88.
33. Sweetman SC, editor. *Martindale: The Complete Drug Reference* Editor: 36^a. London • Chicago: Pharmaceutical Press; 2009. 431-465 p.
34. George Bakris M, Lawrence Blonde, MD F, Andrew J.M. Boulton M, Mary de Groot P, Eddie L. Greene M, Robert Henry M, et al. Standards of Medical Care in Diabetes - 2015. *The Journal of CLinical and Applied Research and Education*. 2015;38:99.

35. Lorber D. Importance of cardiovascular disease risk management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2014;169–83.
36. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *The Lancet*. 2008;371:1800–6.
37. American Diabetes Association. 9 . Microvascular Complications. *Diabetes Care*. 2016;39:72–80.
38. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Frontiers in endocrinology*. 2013;4:1–13.
39. Gastaldelli A. Role of beta-cell dysfunction , ectopic fat accumulation and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2011;61–4.
40. Saisho Y. β -cell dysfunction : Its critical role in prevention and management of type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes*. 2015;6(1):109–17.
41. Hasnain SZ, Prins JB, MCGUCKIN MA. Oxidative and endoplasmic reticulum stress in β -cell dysfunction in diabetes. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2016;33–54.
42. Kaneto H, Miyatsuka T, Fujitani Y, Noguchi H. Role of PDX-1 and MafA as a potential therapeutic target for diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2007;127–37.
43. Poitout V, Robertson RP. Glucolipotoxicity : Fuel Excess and β -Cell Dysfunction. *The Endocrine Society*. 2008;29:351–66.
44. Kalin MF, Goncalves M, John-kalarickal J, Fonseca V. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus 15. *Springer International Publishing*. 2017;267–77.
45. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Frontiers in Medicine*. 2013;7:14–9.
46. Tripathy D, Chavez AO. Defects in Insulin Secretion and Action in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Current diabetes reports*. 2010;184–91.
47. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance : integrating signaling pathways and substrate flux. *The Journal of Clinical Investigation*. 2016;126(1):12–9.
48. Hui Q, Asadi A, Park YJ, Kieffer TJ, Ao Z, Warnock GL. Amyloid formation disrupts the balance between interleukin-1 b and interleukin-1 receptor antagonist in human islets. *Molecular Metabolism*. 2017;1–12.
49. Carneiro J, Casimiro LG, Miranda M, Mendes MA, Caridade T, Monteiro T, et al. Insulino-Resistência e Síndrome Metabólica : perspectiva imunológica Insulin resistance and the metabolic syndrome: an immunological perspective. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2011;91–100.
50. Hasnain SZ, Prins JB, MCGUCKIN MA, Montane J, Saisho Y, Westwell-roper C, et al. Stress and the inflammatory process: a major cause of pancreatic cell death in type 2 diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2014;6(1):25–31.
51. Lima LCF, Braga VDA, França S De, Lambert E. Adipokines , diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association. *Frontiers in Physiology*. 2015;6:1–15.

52. Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2016;14:1–8.
53. Chakraborti CK. Role of adiponectin and some other factors linking type 2 diabetes mellitus and obesity. *World Journal of Diabetes*. 2015;6(15):1296–306.
54. Xia C, Rao X, Zhong J. Role of T Lymphocytes in Type 2 Diabetes and Diabetes-Associated Inflammation. *Journal of Diabetes Research*. 2017;1–7.
55. Pirola L, Ferraz JC, Unit I. Role of pro- and anti-inflammatory phenomena in the physiopathology of type 2 diabetes and obesity. *World Journal of Biological Chemistry*. 2017;8(2):120–9.
56. Ip B, Cilfone NA, Belkina AC, Defuria J, Jagannathan-Bogdan M, Zhu M, et al. Th17 cytokines differentiate obesity from obesity-associated type 2 diabetes and promote TNF α production. *Obesity Journal*. 2016;24(1):102–12.
57. Infarmed. A Diabetes Mellitus em Portugal: Relevância da Terapêutica Farmacológica Adequada. *Reuniões de Reflexão da Revista Portuguesa*. 2016;44–53.
58. Duarte R, Melo M, Nunes JS. Recomendações da SPD para o tratamento da hiperglicemia na diabetes tipo 2 - Proposta de actualização (adaptação do recente “update” 2015 da declaração de posição conjunta ADA/EASD). *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2015;10:40–8.
59. Infarmed. Resumo das características do medicamento - Metformina. 2017 p. 11.
60. Goodman, Gilman. *Manual of Pharmacology and therapeutics*. Brunton LL, L PK, Blumenthal DK, Buxton ILO, editors. 11th. McGraw-Hill Companies; 2008. 1037-1058 p.
61. Katzung G. Bertram, editor. *Basic & Clinical Pharmacology*. 12th ed. McGraw-Hill Companies; 2011. 743-767 p.
62. Caramona M, Esteves AP, Gonçalves J, Macedo T, Mendonça J, Osswald W, et al. *Prontuário Terapêutico-11*. Infarmed-Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP. 2013. 361-370 p.
63. Infarmed. Resumo das características do medicamento - Glimepirida. 2016 p. 14.
64. Infarmed. Resumo das características do medicamento - Diamicron LM 30 mg. 2016 p. 11.
65. Infarmed. Resumo das características do medicamento - Acarbose. 2008 p. 10.
66. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report Pioglitazone Teva. 2012.
67. Davidson MA, Mattison DR, Azoulay L, Krewski D, Davidson MA, Mattison DR, et al. Thiazolidinedione drugs in the treatment of type 2 diabetes mellitus : past , present and future. *Critical Reviews in Toxicology*. 2017;1–40.
68. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento - Starlix. 2006 p. 1–25.
69. European Medicines Agency. Resumo das características do medicamento - Bydureon. 2010 p. 1–29.

70. European Medicines Agency. Resumo das características do medicamento - Victoza. 2010 p. 1–39.
71. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento - Linagliptina. 2016 p. 1–15.
72. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento - Januvia. 2012 p. 1–49.
73. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento - Onglyza. 2014 p. 1–39.
74. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento - Vipidia. 2013 p. 1–35.
75. Ana P. Inibidores das janus associated kinases na terapêutica farmacológica. *Boletim do Centro de Informação do Medicamento*. 2017;1–4.
76. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento - Forxiga. 2017 p. 1–45.
77. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento - Jardiance. 2014 p. 1–29.
78. Infarmed. Pesquisa de Medicamentos - Infomed [Internet]. [cited 2017 Sep 2]. Available from: <http://app7.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>
79. Direcção-Geral da Saúde. Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto. Norma da Direcção-Geral da Saúde. 2015;28.
80. Esser N, Paquot N, Scheen AJ. Anti-inflammatory agents to treat or prevent type 2 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2014;24:1–25.
81. Stanley TL, Zanni M V, Johnsen S, Rasheed S, Makimura H, Lee H, et al. TNF- α Antagonism with Etanercept Decreases Glucose and Increases the Proportion of High Molecular Weight Adiponectin in Obese Subjects with Features of the Metabolic Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96:146–50.
82. Pollack RM, Donath MY, LeRoith D, Leibowitz G. Anti-inflammatory Agents in the Treatment of Diabetes and Its Vascular Complications. *Diabetes Care*. 2016;39:244–52.
83. Claudia R.L. Cardoso, Nathalie C. Leite, Fernanda O. Carlos, Andréia A. Loureiro, Bianca B. Viegas GFS. Efficacy and Safety of Diacerein in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2017;1–8.
84. Shi M, Loftus H, Mcainch AJ, Su XQ. Blueberry as a source of bioactive compounds for the treatment of obesity , type 2 diabetes and chronic inflammation. *Journal of Functional Foods*. 2017;30:17–26.
85. Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control. *European Journal of Clinical Investigation*. 2017;47:600–7.
86. Sacadura P, Portas C. Diário da República , 1.^a série — N.º 173. 2015 p. 7023.
87. Fernandes M. Farmacêutica Adjunta. Comunicação pessoal. 22 Set 2017.

88. Streetman, B. E. N. G., & Banerjee, S. K. (2013). IDF Diabetes Atlas 6th edition. (L. Guariguata, T. Nolan, J. Beagley, U. Linnenkamp, & O. Jacqmain, Eds.), *International Diabetes Federation*, p. 27.