

ESTADO DA ARTE NA PRESTAÇÃO DE CUIDADOS E TRATAMENTO DA *DIABETES MELLITUS*

Sancho Miguel Balsa Ramalho

Licenciado em Ciências Farmacêuticas
Faculdade de Ciências da Saúde – UFP
10645@ufp.edu.pt

Eliana B. Souto

Professora Auxiliar
Faculdade de Ciências da Saúde – UFP
Instituto de Biotecnologia e Bioengenharia, Centro de Genética e Biotecnologia – UTAD
eliana@ufp.edu.pt

Carla Martins Lopes

Professora Auxiliar
Faculdade de Ciências da Saúde – UFP
Instituto de Biotecnologia e Bioengenharia, Centro de Genética e Biotecnologia – UTAD
cmlopes@ufp.edu.pt

RESUMO

A *Diabetes Mellitus* é um dos maiores problemas mundiais de Saúde Pública. A Diabetes é uma desordem metabólica de etiologia múltipla, caracterizada por uma hiperglicemia crônica com distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, resultantes de deficiências na secreção ou acção da insulina, ou de ambas. O plano de tratamento pode incluir várias estratégias: consciencialização e educação para a adesão à terapêutica, implementação de plano alimentar e recomendações nutricionais, prática de exercício físico, administração de agentes antidiabéticos, insulina e gestão das complicações associadas.

PALAVRAS-CHAVE

Diabetes Mellitus; Classificação; Complicações; Diagnóstico; Terapêutica

ABSTRACT

Diabetes Mellitus is now a major global public health problem. Diabetes is defined as a metabolic disorder of multiple etiologies, characterized by chronic hyperglycaemia with disturbances in the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins, resulting from deficiencies in the secretion or action of insulin, or both. The treatment plan for diabetes can include several strategies: awareness and education of the patient for therapy compliance, implementation of food and nutritional recommendations, exercise, antidiabetic agents administration, insulin, and associated complications management.

KEYWORDS

Diabetes Mellitus; Classification; Complications; Diagnostics; Therapeutic

1. INTRODUÇÃO

A *Diabetes Mellitus* (DM) é hoje um dos maiores problemas de Saúde Pública. A sua incidência e prevalência têm vindo a aumentar nas últimas décadas, particularmente nos países industrializados bem como nos países em vias de desenvolvimento.

A Diabetes aparece hoje como uma das primeiras causas de morbilidade e mortalidade, com elevados custos socioeconómicos na saúde individual e comunitária de todos os povos, raças e idades. Está na lista das cinco doenças com maior índice de morte no mundo. Este problema tende a agravar-se nas próximas décadas devido ao aumento da população mundial, à sua longevidade e aos estilos de vida ligados à urbanização (WHO, 1999).

O estudo da prevalência da DM pode ser obtido através de registos de doentes conhecidos (diagnosticados) ou através de rastreios populacionais. Em Portugal, como exemplos desses estudos citam-se o registo do Guia do Diabético e o Inquérito Nacional de Saúde (INFARMEDA); Ministério da Saúde, 2007).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) e a *International Diabetes Federation* (IDF) estimam que em 2025 existirão mais de 300 milhões de diabéticos em todo o mundo, número este que poderá ascender a 366 milhões até 2030, o que torna esta situação de saúde uma verdadeira pandemia, sendo os países mais afectados a Índia, a China e os Estados Unidos da América (WHO, 1999; Wild et al., 2004). Dados mais recentes, obtidos durante o "*Second International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome*", realizado em Barcelona, em 2007, estimaram que existirão a nível mundial 380 milhões de indivíduos com DM em 2025 (Brito, 2007). Em Portugal, a Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD), com base em resultados obtidos pelo Inquérito Nacional de Saúde, estima que a prevalência na população Portuguesa seja de aproximadamente de 5% de diabéticos (SPD, http://www.spd.pt/index.php?option=com_content&task=view&id=19&Itemid=31).

2. DIABETES MELLITUS

O corpo humano é composto por milhões de células que necessitam de energia para funcionar. Alguns dos alimentos ingeridos são convertidos num açúcar denominado glicose. Este açúcar chega às células por intermédio do sangue, sendo um dos muitos ingredientes que as células necessitam para produzir energia.

Existem duas condições necessárias para que a glicose possa entrar nas células. A primeira é que existam suficientes receptores nas células e a segunda está relacionada com a presença de insulina.

A insulina é uma hormona produzida pelas células β existentes nos ilhéus de Langerhans do pâncreas. Esta hormona é a principal responsável pela manutenção dos valores adequados de glicose no sangue, ao qual se dá o nome de glicemia. Os níveis de insulina variam de acordo com a glicemia. Quando os hidratos de carbono são ingeridos e absorvidos, a glicemia aumenta. Este aumento constitui um estímulo para a libertação de insulina. A insulina tem como função ligar-se aos receptores existentes nas células, permitindo assim a entrada de glicose para o interior destas, bem como, diminuir a produção de glicose por parte do fígado. Se ocorrer alguma anomalia no funcionamento de uma das etapas deste processo,

a quantidade de glicose no sangue manter-se-á elevada, aparecendo assim o estado de hiperglicemia. Se os valores de glicemia se mantêm elevados, independentemente da sua causa, o diagnóstico de DM é inevitável (Endocrineweb, <http://www.endocrineweb.com/diabetes/2insulin.html>).

Com base nestas considerações, a DM pode ser definida como um grupo de patologias metabólicas que se caracteriza pelo aumento dos níveis de glicose no sangue e pela incapacidade do organismo transformar toda a glicose proveniente dos alimentos.

A OMS define a Diabetes como: “[...] uma desordem metabólica de etiologia múltipla, caracterizada por uma hiperglicemia crónica com distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, resultantes de deficiências na secreção ou acção da insulina, ou de ambas.” (WHO, 1999).

São vários os mecanismos patogénicos envolvidos no desenvolvimento da DM. Estes incluem a destruição das células β do pâncreas, com consequente deficiência na secreção de insulina, e outros que resultam no desenvolvimento de mecanismos de resistência à acção da insulina. Podem também estar ambos os mecanismos envolvidos. Os distúrbios nos metabolismos glucídico, lipídico e proteico devem-se à deficiente acção da insulina nos tecidos alvo. Esta acção deficiente resulta da sua secreção inadequada e/ou da resposta tecidual diminuída à insulina, ao nível de uma ou mais etapas dos mecanismos de acção hormonal. É possível, coexistir no mesmo doente, uma diminuição na secreção de insulina e uma deficiência na acção de insulina, sendo por vezes difícil distinguir qual destas anomalias é a causa primária da hiperglicemia (WHO, 1999). Os sintomas típicos da DM são: poliúria, polidipsia, polifagia, xerostomia, fadiga, visão turva e prurido no corpo (APDP, <http://www.apdp.pt/diabetes.asp>).

3. CLASSIFICAÇÃO

A classificação adoptada actualmente estabelece a existência de quatro tipos etiológicos de DM: Diabetes Tipo 1; Diabetes Tipo 2; *Diabetes Mellitus* Gestacional; e Outros Tipos Específicos (WHO, 1999).

Para além dos tipos etiológicos apresentados, existem os chamados Estádios Clínicos. Os mecanismos que conduzem ao aparecimento da doença podem provocar estádios evolutivos, onde existe uma anomalia da regulação da glicose. Segundo a OMS, a anomalia da regulação da glicose “[...] é um estadio metabólico intermédio entre a homeostase normal da glicose e a diabetes.” (WHO, 1999). Existem dois tipos de anomalias: a Anomalia da Tolerância à Glicose (ATG) e a Anomalia da Glicemia do Jejum (AGJ). Ambos os casos identificam grupos de indivíduos em estádios diferentes de alteração do metabolismo da glicose, para os quais existe um risco aumentado de desenvolver DM, bem como, sofrer complicações cardiovasculares (WHO, 1999; ADA, 2003).

4. COMPLICAÇÕES RESULTANTES DA DIABETES MELLITUS

As complicações resultantes da DM podem ser agrupadas em dois grupos, as agudas e as crónicas (WHO, 1994).

As complicações agudas surgem no decurso da patologia e incluem situações de hipoglicemia, crises hiperglicémicas e diversos tipos de infecções. A hipoglicemia pode ser causada por insuficiente ingestão de alimentos, exercício físico exagerado ou sobredosagem com agentes orais hipoglicémicos, apresentando sintomas como dor de cabeça, fraqueza, nervosismo, visão turva (WHO, 1999). A cetoacidose é um tipo de crise hiperglicémica que afecta principalmente pessoas com Diabetes Tipo 1. A cetoacidose ocorre por alteração do metabolismo dos lípidos. Neste tipo de crise hiperglicémica existem concentrações aumentadas de lípidos totais, colesterol, triglicéridos e ácidos gordos livres. Náuseas, vômitos, boca seca, alterações na respiração e descida da pressão sanguínea são exemplos de sintomas de uma situação de cetoacidose. O síndrome hiperglicémico hiperosmolar, outro tipo de crise hiperglicémica, ocorre na maior parte das vezes em pessoas com Diabetes do Tipo 2. Sintomas como a desidratação e alterações ao nível mental são característicos desta síndrome. No que diz respeito às infecções, estas podem ser bacterianas, micobacterianas e fúngicas. Os diabéticos não controlados estão mais susceptíveis a desenvolver estes tipos de infecções. Todas as situações anteriormente apresentadas podem conduzir a letargia, coma e, na ausência de um tratamento adequado, à morte (WHO, 1999; APMCG, <http://www.apmcg.pt/files/54/documentos/20080304103500953596.pdf>).

Na maioria das vezes, os sintomas da DM não são perceptíveis, podendo existir uma hiperglicemia mantida por longos períodos de tempo, conduzindo a complicações crónicas em vários órgãos e sistemas. São exemplos de complicações crónicas casos de arteriosclerose, retinopatia (potencial causa de cegueira), nefropatia (com evolução para insuficiência renal), neuropatia (manifestações ao nível do sistema nervoso periférico e autónomo) (Morgan et al., 2000), bem como, ulcerações nos pés, amputações, entre outros. As úlceras e amputações dos pés são as principais causas de morbilidade e de incapacidade, implicando elevados custos emocionais e físicos para os diabéticos. Cada tipo de complicação crónica pode apresentar diferentes manifestações (WHO, 2006).

As pessoas diabéticas têm maior incidência de doença arteriosclerótica cardiovascular, doença vascular periférica e doença vascular cerebral. A hipertensão arterial, a dislipidemia e a doença periodontal também são frequentes.

5. DIAGNÓSTICO

A confirmação do diagnóstico de DM apresenta requisitos diferentes num doente com sintomatologia grave e hiperglicemia marcada comparativamente aos necessários numa pessoa assintomática e com valores de glicemia ligeiramente acima dos valores de referência. Nesta última situação, o diagnóstico da doença nunca pode ser feito com base num único valor anormal de glicemia. Após realizar, pelo menos, mais um teste à glicose no sangue/plasma, a confirmação de DM é feita perante um valor de glicose superior aos valores de referência, quer seja em jejum, após as refeições (pós-pandrial) ou numa prova de tolerância à glicose oral (PTGO) (WHO, 1999).

Os critérios de diagnóstico da DM baseiam-se nos estabelecidos pela OMS, em 1999, e pela *American Diabetes Association* (ADA), em 2003 (ADA, 2003):

- Sintomas de DM (poliúria, polidipsia, e perda de peso inexplicável) associados a uma concentração plasmática de glicose ocasional (a qualquer hora do dia, sem relação com a hora da última refeição) ≥ 200 mg/dl;

- Glicemia plasmática em jejum ≥ 126 mg/dl. O jejum define-se como ausência de ingestão calórica pelo menos durante 8 horas;
- Glicemia plasmática às 2 horas na PTGO com 75g de glicose ≥ 200 mg/dl. Face a uma glicemia elevada devem ser excluídos alguns factores que podem ser responsáveis por essa elevação, sendo eles: jejum inferior a 8 horas ou superior a 16 horas (influência da alimentação); condições de stresse agudo (infeccioso, traumático); gravidez; falta de exercício físico; certos fármacos (tiazidas, ciclosporina) (ADA, 2003).

6. TERAPÊUTICA

O objectivo do tratamento da DM é manter os valores de glicose no sangue dentro de parâmetros considerados normais, ou pelo menos perto da normalidade, para que seja menor a probabilidade de aparecerem complicações, quer sejam temporárias quer a longo prazo.

Uma das principais linhas terapêuticas desta doença consiste no tratamento não farmacológico, baseado numa alimentação correcta e na prática de exercício físico. Ambos os casos devem ser individualizados consoante as condições de cada doente.

Doentes com Diabetes Tipo 2 podem necessitar de agentes orais hipoglicemiantes e/ou administração de insulina, enquanto doentes com Diabetes Tipo 1 necessitam de insulina para sobreviver.

Em algumas das terapêuticas existentes, o controlo glicémico é frequentemente inadequado, uma vez que, este controlo falha com o tempo. Os resultados obtidos no *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS, 1995), um estudo de referência no universo da DM, indicaram uma deterioração uniforme no controlo glicémico. Doentes com Diabetes Tipo 2, controlados intensivamente com sulfonilureias, biguaninas e insulina, continuaram a registar uma deterioração gradual no controlo dos valores glicémicos.

Um plano de tratamento da DM pode incluir várias estratégias: uma consciencialização e educação do doente para a adesão a um tipo de terapêutica, um plano alimentar e recomendações nutricionais, a prática de exercício físico, agentes antidiabéticos, insulina, e uma gestão das complicações associadas (WHO, 2003).

6.1. TERAPÊUTICA NÃO FARMACOLÓGICA - ALIMENTAÇÃO E EXERCÍCIO FÍSICO

A Diabetes é uma doença com um longo período assintomático e sem alterações bioquímicas detectáveis. Esta doença aparece com maior frequência em grupos de risco familiar (genético) e ambientais relacionados com hábitos de sedentarismo, hábitos alimentares excessivos, obesidade, tabaco, álcool e stresse.

A alteração do estilo de vida, pela adopção de medidas alimentares e da prática de exercício físico que conduzam à normalização progressiva do peso, com perdas, mesmo consideradas pequenas desde que mantidas, é fundamental no tratamento da DM e deve ser mantida em todo o percurso terapêutico (ADA, 2005).

Não há uma dieta padrão. Cada diabético deve ter o seu próprio plano alimentar. O regime alimentar deve ser individualizado, consoante cada situação, atendendo a factores como idade, estilo de vida ou estado de nutrição.

No entanto, existem algumas regras básicas a considerar. Segundo Caldeira (2004), as regras básicas da alimentação na DM baseiam-se num fraccionamento de refeições (evitar intervalos de mais de três horas durante o dia e oito horas nocturnas), cumprir as regras básicas da proporção dos nutrientes (50-55% hidratos de carbono (HC), 10-15% de proteínas, sendo a gordura máxima recomendada 30-35%), ter em conta os alimentos com equivalente em HC para o controlo glicémico, bem como as calorias quando houver excesso de peso.

A maioria dos problemas de saúde ligados à alimentação aparece de forma gradual e não com sintomas imediatos e sensíveis, o que diminui potencialmente a percepção da susceptibilidade a uma dieta incorrecta (Hu et al., 2001).

O exercício físico contribui não só para a prevenção primária da DM e das doenças cardiovasculares, mas também aumenta a sensação de bem-estar físico e psíquico quando praticado com regularidade, reduzindo o stresse psico-social (Helmrich et al., 1991).

Todas as pessoas com DM devem ter conhecimento dos benefícios mas também dos riscos associados a um exercício físico não adaptado ao seu estado, pelo que devem efectuar um exame clínico antes de iniciarem a prática do mesmo. O exercício permite ainda uma melhoria do controlo glicémico, uma redução dos factores de risco cardiovascular e contribui para a perda de peso (Helmrich et al., 1991).

Do ponto de vista da intervenção clínica, as actividades a recomendar aos doentes, centradas na promoção do exercício e de um regime alimentar saudável, devem ser baseadas em inquéritos dos hábitos de actividade física (possibilidades, preferências e adequação ao estado clínico) e alimentares (horários, número de refeições e preferências alimentares) para que, utilizando tabelas de alimentos, possam definir em conjunto, médico e doente, hipóteses de regimes alimentares alternativos adaptados ao modo de vida e que contribuam não só para a melhoria do controlo metabólico como para uma melhoria da qualidade de vida (Hu et al., 2001).

6.2. TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA

6.2.1. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO ORAL DA HIPERGLICEMIA

O tratamento farmacológico oral usado na DM pode ser dividido em: secretagogos da insulina ou fármacos insulíntrópicos (sulfonilureias e meglitinidas); sensibilizadores da insulina (glitazonas (tiazolidinedionas) e biguaninas); inibidores das α -glucosidases; análogos das incretinas e inibidores da Dipeptidil Peptidase - IV (DPP-IV); e associações terapêuticas (Inzucchi, 2002; ADA, 2004).

As sulfonilureias actuam no pâncreas, aumentando a secreção endógena de insulina, independentemente do ambiente sanguíneo glicémico (Inzucchi, 2002).

As meglitinidas ou glinidas estimulam a secreção de insulina, de uma forma rápida e durante curto tempo, em presença de glicose e em função dos seus níveis sanguíneos (Inzucchi, 2002).

As glitazonas têm a capacidade de aumentar a captação de açúcar pelas células. Estes fármacos diminuem a insulino-resistência tornando assim os músculos e as células adiposas mais sensíveis à insulina. Também apresentam a capacidade de diminuir a produção hepática de glicose (Miyazaki et al., 2002).

As biguanidas diminuem a produção hepática da glicose e aumentam a captação periférica da glicose mediada pela insulina. Para além disso, elevam os níveis do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) possivelmente aumentando a sua síntese e não por inibição da DPP-IV (Yasuda et al., 2002).

Os inibidores das α -glucosidases têm a capacidade de bloquear a acção destas enzimas, atrasando a digestão e a absorção de açúcares, diminuindo o aumento da glicemia que geralmente ocorre após as refeições (Inzucchi, 2002).

Os análogos das incretinas, também conhecidos como agonistas do receptor da GLP-1, apresentam como principal acção o aumento da secreção de insulina, a inibição da secreção de glucagon e o atraso do esvaziamento gástrico. A exenatide, forma sintética do exendin-4 obtido na saliva do monstro de gila (uma espécie de lagarto), é um exemplo de um análogo da incretina (Eng, 1992). Os inibidores da DPP-IV actuam como potenciadores das hormonas incretinas, conduzindo a um aumento da libertação de insulina e a uma redução da secreção de glucagon. Após uma refeição, o GLP-1 e o polipeptídeo insulínico dependente da glicose (GIP) são libertados pelo intestino. A DPP-IV inactiva a maior parte das incretinas libertadas, antes que estas atinjam o pâncreas. Os inibidores da DPP-IV exercem a sua acção em doentes com Diabetes Tipo 2 pela inibição da enzima, impedindo a degradação das incretinas. Consequentemente, as incretinas activas são capazes de atingir o pâncreas onde ajudam a melhorar a homeostase da glicose. Ao aumentar e prolongar os níveis de incretinas activas, os inibidores da DPP-IV aumentam a síntese e a libertação de insulina e diminuem os níveis de glucagon na circulação, de um modo dependente da glicose (Drucker, 2003).

As associações terapêuticas realizam um sinergismo dos diferentes mecanismos de acção. Têm como objectivo maximizar a eficácia e minimizar os efeitos secundários. As combinações possíveis são diversas, podendo-se realizar uma combinação dupla ou até mesmo uma tripla. São exemplo de combinações uma sulfonilureia com uma biguanida, uma glitazona com uma biguanida, uma sulfonilureia com um inibidor da α -glucosidase, ou ainda, uma sulfonilureia com uma biguanida e com uma glitazona (Yale et al., 2001; Inzucchi, 2002).

6.2.2. INSULINA

A insulina, à semelhança de outras hormonas, é uma proteína de pequenas dimensões, sintetizada pelas células β dos ilhéus de Langerhans, inicialmente como pró-hormona (pré-pró-insulina), seguindo-se a pró-insulina e, após uma clivagem, origina a insulina. É secretada continuamente em resposta à subida da glicemia ou por acção de estimulantes (Duarte, 1997).

A insulina exógena, obtida através da técnica de DNA recombinante, é absorvida após injeção subcutânea (via subcutânea) directamente para a corrente sanguínea a uma velocidade dependente de factores tais como local de injeção, temperatura ambiente e tipo de insulina. A insulina pode também ser administrada por via intravenosa ou por perfusão contínua (INFARMED b)).

Existem diversos tipos de insulina. A sua divisão baseia-se na farmacocinética, isto é, na velocidade de início de acção, no tempo para atingir a concentração plasmática máxima e na duração de acção. Assim, existem quatro tipos de insulina: insulina de acção ultra curta ou ultra rápida; insulina de acção curta ou rápida; insulina de acção intermédia; e insulina de longa duração de acção ou acção lenta (INFARMED b)).

Em tratamento convencional, a administração de insulina realiza-se duas vezes ao dia. No caso de tratamento intensivo, a administração pode ser feita três ou mais vezes por dia.

O tratamento com o recurso da insulina deve ser adaptado a cada pessoa, dependendo de diversos factores como a idade, hábitos alimentares, horários de trabalho, estabilidade da DM, entre outros. Existem vários esquemas possíveis, mas o objectivo principal a atingir é que o doente tenha um bom controlo da Diabetes.

7. CONCLUSÃO

A Diabetes é uma doença crónica progressiva. O estabelecimento e manutenção do controlo glicémico constituem os principais objectivos do tratamento da DM.

Apesar dos avanços científicos disponibilizarem aos doentes diabéticos um vasto conjunto de soluções terapêuticas que lhes permitem ter hoje uma melhor qualidade de vida, é fundamental que cada vez mais se aposte na prevenção, de modo que a detecção da doença seja feita o mais cedo possível. Fundamental é reconhecer os sinais precoces da DM e iniciar o tratamento para prevenir as complicações associadas à doença.

BIBLIOGRAFIA

- ADA - AMERICAN DIABETES ASSOCIATION.** (2003). Clinical Practice Recommendations. *In: Diabetes Care*, 26, Supplement 1, S1-S105.
- ADA - AMERICAN DIABETES ASSOCIATION.** (2004). Standards of Medical Care in Diabetes. *In: Diabetes Care*, 27, Supplement 1, S15.
- ADA - AMERICAN DIABETES ASSOCIATION.** (2005). Clinical Practice Recommendations. *In: Diabetes Care*, 28, Supplement 1, S1-2.
- APDP - ASSOCIAÇÃO PROTECTORA DOS DIABÉTICOS DE PORTUGAL.** [Em linha]. Disponível em <http://www.apdp.pt/diabetes.asp>. [Consultado em 11/01/2009].
- APMCG - ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DOS MÉDICOS DE CLÍNICA GERAL.** [Em linha]. Disponível em <http://www.apmcp.pt/files/54/documentos/20080304103500953596.pdf>. [Consultado em 11/01/2009].
- BRITO, C.** (2007). Prevenção da Diabetes Tipo 2: Consenso da "International Diabetes Federation". *In: Revista Portuguesa de Diabetes*, 2, Nº 2, pp. 34-37.
- CALDEIRA, J.** (2004). Tópicos da Diabetes. 8ª Ed. Lisboa, Novo Nordisk.
- DUARTE, R.** (1997). Insulina. *Diabetologia Clínica*. 2ª Ed. Lisboa, Editora Lidel.
- DRUCKER, D.** (2003). Enhancing Incretin Action for the Treatment of Type 2 Diabetes. *In: Diabetes Care*, 26, Nº 10, pp. 2929-2940.
- ENDOCRINEWEB.** [Em linha]. Disponível em <http://www.endocrineweb.com/diabetes/2insulin.html>. [Consultado em 09/01/2009].

- ENG, J., KLEINMAN, W., SINGH, L., SINGH, G. E RAUFMAN, J.P. (1992). Isolation and characterization of exedin-4, an exedin-3 analogue from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *In: Journal of Biological Chemistry*, 26, Nº 11, pp. 7402-7405.
- HELMRICH, S., RAGLAND, D., LEUNG, R., E PAFFENBARGER, R.S. (1991). Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *In: The New England Journal of Medicine*, 325, Nº 3, pp. 147-152.
- HU, F., MANSON, J., STAMPFER, M., COLDITZ, G., LIU, S., SOLOMON, C.G. E WILLET, W.C. (2001). Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *In: The New England Journal of Medicine*, 345, Nº 11, pp. 790-797.
- INFARMED, PROGRAMA CONTROLO DIABETES MELLITUS. [Em linha]. Disponível em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS/PROGRAMA_CONTROLO_DIABETES_MELLITUS. [Consultado em 01/03/2009]. a)
- INFARMED, PRONTUÁRIO. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/prontuario/frameprimeiracapitulos.html>. [Consultado em 26/02/2009]. b)
- INZUCCHI, S. (2002). Oral Antihyperglycemic Therapy for Type 2 Diabetes: Scientific Review. *In: Jama*, 287, Nº 3, pp. 360-372.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007. [Em linha]. Disponível em <http://www.min-saude.pt/portal/conteudos/a+saude+em+portugal/noticias/arquivo/2007/7/guia+diabetes.htm>. [Consultado em 06/01/2009].
- MIYAZAKI, Y., MAHANKALI, A., MATSUDA, M., MAHANKALI, S., HARDIES, J., CUSI, K., MANDARINO, L.J. E DEFRONZO, R.A. (2002). Effect of Pioglitazone on Abdominal Fat Distribution and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetic Patients. *In: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87, Nº 6, pp. 2784-2791.
- MORGAN, C., CURRIE, C., STOTT, N., SMITHERS, M., BUTLER, C.C. E PETERS, J.R. (2000). The prevalence of multiple diabetes-related complications. *In: Diabetic Medicine*, 17, Nº 2, pp. 146-151.
- SPD - SOCIEDADE PORTUGUESA DIABETOLOGIA. [Em linha]. Disponível em http://www.spd.pt/index.php?option=com_content&task=view&id=19&Itemid=31. [Consultado em 06/01/2009].
- UKPDS - U. K. PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. (1995). United Kingdom Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *In: Diabetes*, 44, Nº 11, pp. 1249-1258.
- WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. (1994). Prevention of Diabetes Mellitus, Report of a WHO Study Group Technical Report Series, No 844.
- WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. (1999). Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications, Report of a WHO Consultation.
- WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2003). Diet, nutrition and prevention of chronic diseases. Report of a joint WHO/FAO expert consultation. Who Technical Report Series, No. 916.
- WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2006). Guidelines for the prevention, management and care of diabetes mellitus.
- WILD, S., ROGLIC, G., GRENN, A., SICREE, R. E KING, H. (2004). Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *In: Diabetes Care*, 27, Nº 5, pp. 1047-1053.
- YALE, J., VALIQUETT, T., GHAZZI, M., OWENS-GRILLO, J.K., WITHCOMB, R.W. E FOYT, H.L. (2001). The effect of a thiazolidinedione drug, troglitazone, on glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus poorly controlled with sulfonylurea and metformin: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *In: Annals of Internal Medicine*, 134, Nº 9, pp. 737-745.
- YASUDA, N., INOUE, T., NAGAKURA, T., YAMAZAKI, K., KIRA, K., SAEKI, T. E TANAKA, I. (2002). Enhanced secretion of glucagon-like peptide 1 by biguanide compounds. *In: Biochemical and Biophysical Research Communications*, 298, Nº 5, pp. 779-784.