

BOLETIM DA FACULDADE DE FARMÁCIA DE COIMBRA



SEPARATA

COMPLICAÇÕES DA DIABETES MELLITUS⁽¹⁾

L.V. FIGUEIREDO* ; M.M. CARAMONA**

Laboratório de Farmacologia
Faculdade de Farmácia de Coimbra

* Assistente

** Professor Associado

RESUMO

A Diabetes é uma doença, cujos sinais e sintomas são devidos a uma deficiência na secreção de insulina ou a uma falência na acção dessa mesma insulina. No presente artigo são apresentadas as inúmeras repercussões clínicas das alterações metabólicas inerentes a essas mesmas causas.

Palavras Chave: Diabetes Mellitus; complicações; infecções; angiopatia diabética; microangiopatia; macroangiopatia; neuropatia diabética; catarata diabética

ABSTRACT

The signs and symptoms of Diabetes mellitus are due to an impaired secretion or deficiency action of insulin. This paper shows the different clinical and metabolic alterations that features in this disease

Key words: Diabetes mellitus; complications; infections; diabetic angiopathy; microangiopathy; diabetic neuropathy; diabetic cataract.

INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença ainda sem cura, que afecta aproximadamente meio milhão de portugueses, dos quais 20 mil são insulino-dependentes. Calcula-se que em todo o Mundo existem cerca de 120 milhões de diabéticos.

Embora se saiba que existe uma predisposição genética multifactorial para a doença, condicionando o aparecimento de um transtorno a nível do metabolismo dos hidratos de carbono, com uma insuficiente formação ou efectividade diminuída da insulina, implicando desta forma o aparecimento de hiperglicémia e glicosúria, a DM apresenta igualmente estreitas relações com o metabolismo dos lípidos e dos prótidos.

As repercussões clínicas destas alterações metabólicas podem dividir-se em complicações de início agudo e em complicações que apenas se tornam aparentes após marcada evolução da doença.

De uma forma resumida, poderemos considerar como complicações da DM: infecciosas, angiopatia - microangiopatia e macroangiopatia -, neuropatia e catarata.

1 - Complicações infecciosas

As infecções ocorrem frequentemente no doente diabético e a coexistência de uma infecção/diabetes implica um controlo rigoroso de ambas. Para além de serem mais frequentes, os fenómenos de cicatrização associados também são demorados, devido essencialmente a uma fraca irrigação sanguínea como consequência da arteriopatia existente [1].

¹ - Artigo adaptado do trabalho de Provas de aptidão Pedagógica e Capacidade Científica intitulado «A Diabetes Mellitus e o Farmacêutico», apresentado em 3-4 de Fevereiro de 1992 pela Licenciada Isabel Vitória Neves de Figueiredo Santos Pereira.

COMPLICAÇÕES DA DIABETES MELLITUS

- Infecções do tracto urinário - apresentam uma frequência bastante elevada, nomeadamente na mulher diabética. A etiologia inclui bactérias Gram - bcn como *Staphylococcus*, *Streptococcus* e fungos.
- Celulites (tecido celular subcutâneo) - por *Streptococcus* ou *Staphylococcus aureus*, ocorrem igualmente com frequência, principalmente em extremidades comprometidas por neuropatia ou insuficiência vascular.
- Infecção da pele - as mais comuns são:
 - piodermites
 - abscessos
 - antrazes
- Pé do diabético - complicação bastante grave no doente diabético, onde as consequências da angiopatia se juntam às da neuropatia e em que um processo infeccioso pode vir a agravar a situação [2].

2 - Angiopatia diabética

Angiopatia diabética define-se como sendo um conjunto de alterações patológicas dos vasos arteriais do diabético[1]. Dependendo do calibre do vaso, ela poderá ser subdividida em:

- microangiopatia
- macroangiopatia

A microangiopatia apresenta como alteração anatomopatológica o espessamento da membrana basal dos vasos, nomeadamente arteríolas e vénulas.

Localiza-se essencialmente:

- *rim* - nefropatia diabética
- *retina* - retinopatia diabética
- *pele* - dermatopatia diabética

A macroangiopatia traduz alterações anatomopatológicas ao nível dos vasos arteriais de maior calibre: artérias cerebrais, aorta, coronárias e artérias dos membros inferiores, principalmente. De entre as lesões anatomopatológicas que exibem, a mais importante é, a *aterosclerose*. A grande incidência e gravidade da aterosclerose na Diabetes é bem conhecida [3]; três territórios são, como já referimos, afectados electivamente:

- artérias coronárias
- artérias cerebrais
- vasos dos membros inferiores

As lesões da arteriopatia diabética dos membros inferiores atingem, habitualmente, vários segmentos vasculares, estando as artérias de pequeno calibre sempre lesadas, o que explica de certa forma a frequência das necrose distais [2,4].

Dois factores principais são responsáveis pelas lesões de aterosclerose:

- a hiperglicémia
- distúrbios lipídicos plasmáticos associados[4]

A elevação da taxa de glucose sanguínea, em particular quando permanente, desempenha um papel importante na constituição e evolução das lesões vasculares. Com efeito, a hiperglicémia é nefasta para os endotélios, onde produz perturbações osmolares mais ou menos intensas. Por outro lado, a hiperglicémia persistente leva à formação de glicoproteínas específicas que, desta forma, estão na base do espessamento da membrana basal dos vasos; para além destas glicoproteínas poderemos encontrar igualmente colagénio.

As lesões ateroscleróticas que se verificam num doente diabético são semelhantes às encontradas nos doentes não-diabéticos, aparecendo, no entanto, de uma forma mais frequente, rápida e grave. De salientar que, ao mesmo tempo que aparecem estas alterações vasculares e neurológicas, aumentam as dificuldades de irradiação das infecções bacterianas, juntamente com uma falta de irrigação da zona afectada.

COMPLICAÇÕES DA DIABETES MELLITUS

Associada de forma íntima com a aterosclerose encontra-se a doença coronária [5]. A incidência e prevalência das manifestações maiores da doença coronária - *angina de peito, enfarte, morte súbita* - estão aumentadas em doentes com DM.

A prevalência da doença coronária isquémica (DCI) nos doentes diabéticos apresenta uma incidência maior no sexo masculino, aumentando com a idade. A incidência da DCI é duas a três vezes superior entre os diabéticos, sendo o risco absoluto maior nos indivíduos em que a doença cardíaca foi diagnosticada na juventude. Os acidentes agudos são sempre mais graves nos doentes diabéticos, comparativamente à população normal.

Outro aspecto importante refere-se ao facto do risco de doença vascular periférica da DM aumentar com a idade. Na maioria dos estudos efectuados, a gangrena e a amputação são raras em doentes com idade inferior a 40 anos, verificando-se uma idade média de 60 anos para a sua maior incidência [6].

As calcificações vasculares são igualmente influenciadas pela idade bem como pelo tempo de evolução da doença.

A DM é igualmente um factor de risco para o acidente vascular cerebral na medida em que a hipertensão arterial, aterosclerose e dislipidémias são mais frequentes e precoces no doente diabético [7,8]. De facto, as hiperlipoproteinémias são alterações comuns, tanto nos diabéticos como nos não-diabéticos. Caracterizam-se por um descontrolo subjacente do metabolismo lipídico, originando desta forma um aumento dos triglicéridos, colesterol plasmático ou de ambos. Sem dúvida que podemos considerar a aterosclerose acelerada como a consequência mais importante deste metabolismo lipídico anormal, que se manifesta por um aumento do risco de doença arterial coronária, insuficiência cardíaca e morte súbita [9].

Podemos resumir a tradução clínica da macroangiopatia da seguinte forma:

- coronariopatia (arteriopatia das coronárias) com isquémia, angina de peito ou enfarte do miocárdio;
- arteriopatia diabética dos membros inferiores, que se traduz por insuficiência vascular crónica;
- arteriopatia vascular com diversas manifestações clínicas:
 - «esclerose» cerebral
 - acidentes isquémicos transitórios
 - acidentes vasculares cerebrais

As lesões de microangiopatia diabética são geralmente consideradas como específicas da DM. Na prática, apresentam-se essencialmente sob a forma de retinopatia e nefropatia diabéticas.

A retinopatia diabética é, um dos problemas oftalmológicos mais importante e grave do doente diabético [10,11,12]. Pode considerar-se que cerca de 50% dos doentes com DM apresentam um quadro de retinopatia e que, de entre estes, cerca de 2% irão ficar com cegueira total.

A sua evolução é gradual. Numa primeira fase, verifica-se a existência de pequenas dilatações dos vasos retinianos, designadas como microaneurismas. Com a evolução do processo, pode mesmo verificar-se o aparecimento de processos hemorrágicos e exsudativos, com diminuição da acuidade visual. Nesta fase da doença, ainda é possível o seu tratamento através de fotocoagulação. No seu estadió final, verifica-se uma maior incidência de hemorragias e de neoformações vasculares - formação de novos vasos, com uma estrutura frágil e irregular. Para além da proliferação vascular, pode ainda verificar-se o aumento dos elementos do tecido conjuntivo na superfície da retina ou dentro do humor vítreo, originando uma tracção da retina, distorção macular e consequente deslocamento da retina [13].

A retinopatia diabética pode preceder os sinais de evidência clínica de alteração do metabolismo dos hidratos de carbono mas, quase invariavelmente, ela está associada à DM declarada e de longa duração [10]. A sua incidência aumenta com a idade e com o tempo de evolução da doença. É considerada como a primeira manifestação clínica da microangiopatia uma vez que, enquanto que a nefropatia é sempre acompanhada de retinopatia, o contrário não se verifica. Os distúrbios oculares podem ser os únicos sintomas da doença que se manifestam prontamente.

Ao contrário da retinopatia, a nefropatia diabética não se relaciona directamente com o tempo de evolução da doença e atinge apenas uma certa percentagem de doentes: cerca de 35% dos doentes com DM tipo I e 25-50% dos doentes com DM tipo II [11,14]. Na maior parte dos diabéticos com alguns anos de evolução da doença, é frequente encontrar lesões renais difusas que, na sua maioria, não evoluem de forma a provocarem alterações da função renal [14,15] mas, numa pequena minoria desses doentes, podem ser encontrados outros tipos de lesões, com evolução accentuada, apresentando espessamento da membrana basal, fibrose e destruição progressiva dos glomérulos, comprometedoras da função renal, uma vez que originam um aumento da taxa de filtração glomerular (TFG) dos

COMPLICAÇÕES DA DIABETES MELLITUS

restantes glomérulos. Nestas condições patológicas, a membrana basal torna-se, por mecanismos de natureza ainda controversa, mais permeável. Por esta razão, o primeiro sinal de microangiopatia a nível renal manifesta-se por um aumento da permeabilidade glomerular, com o consequente aparecimento de microproteinúria [14].

Sabe-se hoje que o factor que melhor se correlaciona com a nefropatia diabética, num quadro de DM tipo I, é, sem dúvida, a hipertensão arterial - HTA [7,8]. A incidência da HTA é paralela à da nefropatia, ocorrendo ambas em cerca de 30% dos casos de DM tipo I, podendo considerar-se a nefropatia como um marcador específico e precoce da hipertensão arterial. Quando não existe nefropatia, de um modo geral, o doente diabético é normotenso. Podemos considerar a HTA como sendo secundária à nefropatia mas, quando presente, acelera a deterioração da função renal.

Quanto à patogenia da angiopatia diabética, esta é ainda discutível, mas pensa-se que haja uma relação estreita entre o controlo metabólico e a angiopatia. Verifica-se mesmo que, a um controlo metabólico mais efectivo corresponde uma menor frequência e intensidade das lesões angiopáticas.

Quando os valores de glicémia são muito elevados e/ou persistentes, as enzimas normalmente implicadas no metabolismo da glucose encontram-se saturadas. Desta forma, existe a necessidade de recorrer a outras vias que permitam a metabolização desta glucose em excesso. Recorde-se a via do poliol ou do sorbitol:



Nesta via, a glucose é transformada em sorbitol e frutose, polióis dificilmente metabolizáveis e fracamente difundidos através das membranas celulares. Esta reacção é independente da insulina e está directamente relacionada com a concentração de glucose existente. De referir que estas duas reacções são catalizadas por duas enzimas distintas: a aldose-redutase (1) e a sorbitol-desidrogenase (2). Os únicos tecidos em que se encontra a aldose-redutase, em quantidades apreciáveis, são:

- células epiteliais do cristalino
- capilares da retina
- células de Schwann dos nervos periféricos
- papila renal
- células dos ilhéus de Langerhans do pâncreas
- paredes dos grandes vasos

Desta forma, a acumulação destes polióis nestes tecidos irá provocar um aumento de osmolaridade intracelular, ou seja, uma agressão de natureza osmótica, com edema, e alterações de natureza electroquímica, bem como a diminuição da Na^+/K^+ ATPase. São estas alterações que contribuem seriamente para a génese da angio e neuropatia diabética [16].

Um outro aspecto que também pode estar relacionado com a patogénese da angiopatia é a alteração do metabolismo proteico, nomeadamente a glicosilação, a qual se encontra aumentada. Esta glicosilação é independente de qualquer reacção enzimática, estando dependente unicamente da concentração de glucose livre existente. Nos últimos anos, tem sido dada muita atenção para a glicosilação não-enzimática da hemoglobina. Sendo assim, a glucose reage independentemente de qualquer enzima e de uma forma irreversível, com o radical terminal da cadeia β da Hemoglobina A (HbA), para formar glico-hemoglobina (HbA_{1c}), [17,18,19] cuja avaliação tem sido utilizada no controlo da DM, uma vez que os seus valores se encontram significativamente aumentados em relação aos indivíduos normais. Ela representa a integração dos valores de glicémia durante o período de vida normal dos glóbulos vermelhos. No que diz respeito à sua relação com as complicações da DM, esta hemoglobina é considerada de pouca utilidade, em termos de hematose, uma vez que liberta uma quantidade muito menor de oxigénio para os tecidos; existe hipóxia, que poderá estar relacionada com o desenvolvimento de microangiopatia.

Resumindo, podemos afirmar que a angiopatia é a causa mais frequente de morbilidade e mortalidade nos doentes diabéticos.

COMPLICAÇÕES DA DIABETES MELLITUS

3 - Neuropatia diabética

A neuropatia diabética é uma das complicações mais frequentes da DM [20]. Representa um conjunto de síndromes com etiologia, patologia, evolução e expressividade clínica diversas [1]. Ela envolve os nervos do Sistema Nervoso Periférico - sensitivos e motores -, alguns pares cranianos e o Sistema Nervoso Autónomo. Verifica-se a existência de um processo de desmielinização segmentar, que resulta numa anomalia generalizada, mas não uniforme, nas células de Schwann. A neuropatia diabética é sempre acompanhada de uma diminuição da velocidade de condução nervosa, podendo ser provocada pela própria angiopatia, pelas alterações metabólicas resultantes da via do sorbitol, ou ainda por uma deficiente irrigação sanguínea.

Esta complicação da DM caracteriza-se pela alteração da sensibilidade superficial - dolorosa e térmica - , que precede, muitas vezes, a perda da sensibilidade profunda - táctil e vibratória -, e pela abolição dos reflexos motores. A lesão do neurónio pode mesmo levar a uma atrofia dos pequenos músculos. Este problema coloca-se essencialmente a nível dos pés, podendo originar deformações: dedos em martelo ou em garra, desvio dos metatarsos e outras posturas deformadas. Podem, deste modo, desenvolver-se pontos de elevada pressão, com o conseqüente espessamento da pele, formação de calosidades, destruição dos tecidos subjacentes e conseqüente ulceração. Para além disto, verifica-se uma diminuição da sudorese, o que conduz a uma pele seca, com hiperqueratose, que facilmente origina o aparecimento de soluções de continuidade epitelial - gretas, fissuras, ulcerações - se não forem tomadas medidas preventivas [2].

Quando o Sistema Nervoso Autónomo é afectado, os sinais e sintomas estão dependentes do órgão envolvido, podendo traduzir-se por retenção urinária, ou melhor, diminuição da frequência das micções, e esvaziamento incompleto da bexiga (bexiga neurogénica), alterações da motilidade intestinal ou ainda impotência sexual.

4 - Cataratas

As cataratas, no diabético, podem ser de dois tipos: metabólicas e senis [15].

O tipo metabólico tende a aparecer em doentes insulino-dependentes, podendo correlacionar-se com o grau de controle da Diabetes obtido. Estas lesões assemelham-se a «flocos de neve», localizando-se preferencialmente na região sub-capsular do cristalino.

O tipo senil é mais frequente nas pessoas idosas, e a sua incidência não parece ser maior nos diabéticos do que na população em geral, sendo no entanto possível que a Diabetes favoreça o seu «amadurecimento».

Nas cataratas de origem metabólica verifica-se o aparecimento de edema a nível do cristalino, devido a fenómenos de hiper-hidratação. À medida que a acumulação aquosa aumenta, surgem a liquefacção e ruptura das fibras, com o aparecimento de fissuras múltiplas. A quantidade de água/edema das fibras do cristalino é também proporcional à acumulação dos polióis (via do sorbitol). A perda súbita do equilíbrio osmótico origina a entrada pronta e maciça de água e de sódio, o que implica o desenvolvimento de opacificações em «flocos de neve» a nível do cristalino.

Segundo dados da Associação Protectora do Diabético em Portugal, o número de consultas a nível do seu Departamento de Prevenção da Cegueira - A.P.D.P. - tem vindo a aumentar progressivamente, podendo ser apreciados alguns dos dados existentes, referentes ao período 1983-1990 (Tabela 1)

Tabela 1 - Exames oftalmológicos efectuados pela A.P.D.P.

| Ano | Exames Oftalmológicos | Angiografias | Fotocoagulação Nº de doentes | Nº de Sessões |
|------|-----------------------|--------------|---------------------------------|---------------|
| 1983 | 268 | | | |
| 1984 | 634 | 204 | | |
| 1985 | 753 | 267 | 90 | 327 |
| 1986 | 983 | 352 | 146 | 650 |
| 1987 | 1242 | 654 | 223 | 783 |
| 1988 | 1722 | 878 | 343 | 1292 |
| 1989 | 1868 | 1067 | 415 | 1524 |
| 1990 | 2335 | 1265 | 421 | 1598 |

COMPLICAÇÕES DA DIABETES MELLITUS

Em conclusão:

Tendo como pano de fundo todas estas complicações, devemos ter em atenção e evitar as consequências imediatas do déficit em insulina, incluindo a hiperglicémia sintomática, cetoacidose e síndrome hiperosmolar não cetósico.

É importante limitar as complicações da própria doença a longo prazo. Existem evidências de que complicações tardias da DM resultam de alterações metabólicas e de que o controle da hiperglicémia pode reduzir de forma significativa a sua incidência.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - RUAS, A.M.M. - Diabetologia clínica. *O Médico*. 1991, (124), 505-514
- 2 - BOAVIDA, J. et Matos, L. - Pé do Diabético. *Geriatrics*. 1988, (1), 33-34
- 3 - Diabetes Mellitus: Conceitos Correntes e Lesões Vasculares (renais e retinianas). *Terapêutica*. 1969, (104), 81-87
- 4 - MIROUZE, J. [et al] - Diabetes e Doença Arterial. *Jornal do Médico*. 1977, (94), 622-623
- 5 - SILVA, F.L. - Macroangiopatia e Diabetes Mellitus no Doente Idoso. *Geriatrics*. 1988, (1), 23-26
- 6 - CORRÊA, J.N. - Diabetes Mellitus e suas complicações nas idades avançadas. *Geriatrics*. 1988, (1), 20-22
- 7 - CARRILHO, F.M. - Hipertensão arterial na Diabetes Mellitus. *O Médico*. 1990, (123), 395-400
- 8 - PASSA, P.H. - Diabetes e Hipertensão Arterial. *Jornal do Médico*. 1980, (104), 153-157
- 9 - ZAROUKIAN, M.H. - Hiperlipoproteinémia na Diabetes Mellitus: Mecanismos e Tratamento. *Momento Médico*. 1990, (30), 25-31
- 10 - Diabetes Mellitus: Retinopatia Diabética. *Terapêutica*, 1969, (105), 121-133
- 11 - AGARDEH, E. [et al] - Retinopathy and Nephropathy in Insulin-dependent Diabetes: an inconsistent relationship. *Diabetic Medicine*. 1987, (4), 248-250
- 12 - HOCKADAY, T.D.R. - Diabetic maculopathy. *British Medical Journal*. 1983, (286), 915-916
- 13 - CARREIRAS, F. - Complicações Microangiopáticas da Diabetes do Idoso. *Geriatrics*. 1988, (1), 27-28
- 14 - MATHIESEN, E.R. [et al] - Incipient nephropathy in type 1 (insulin-dependent) Diabetes. *Diabetologia*. 1984, (26), 406-410
- 15 - OSTERBY, H.R. [et al] - Diabetic glomerulopathy. Structural characteristics of the early and advanced stages. *Diabetes*. 1983, (32), 79-82
- 16 - SALCEDO, I. - A Importância da Via Metabólica do Sorbitol na Diabetes Mellitus. *Jornal do Médico*. 1977, (94), 144-148
- 17 - MOTA, M.C. [et al] - Hemoglobina glicosilada na Diabetes Mellitus. *Coimbra Médica*. 1982, (3), 9-11
- 18 - MARTINS, J.M. - Hemoglobinas glicosiladas e Diabetes «Mellitus». *Jornal do Médico*. 1984, (116), 145-162
- 19 - GOUVEIA, A. - Hemoglobina glicosilada. Caracterização, determinação laboratorial e utilidade clínica. *O Médico*. 1989, (121), 404-410
- 20 - AGARDEH, C.D. - Diabetic Neuropathy. In *Treatment of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Workshop. Sweden, 1990*, cap 4, 33-38