

CAPÍTULO 1

A história do diabetes

Donald M. Barnett e Leo P. Krall[†]

O CAMINHO PARA A INSULINA 16

O legado de Lavoisier 17
A busca da causa do diabetes 17
Diabetes pancreático 18
Prêmio Nobel pela descoberta da insulina 18

A ERA DA INSULINA 19

Período de 1922 a 1960 19
Evolução da insulina 19
Estudo do diabetes e desenvolvimento de tratamentos clínicos 20
Manuais para diabéticos e educação sobre diabetes 20
Reconhecimento das complicações do diabetes 21
Papel das equipes no tratamento de diabetes 21

A endocrinologia moderna é antiga 22
Trabalhos iniciais na epidemiologia do diabetes 23
A era contemporânea (de 1960 aos dias atuais) 24
Classificação do diabetes 24
Agentes hipoglicêmicos orais 25
Controvérsias no controle do diabetes 25
Avanços no tratamento do diabetes 26
Avanços no tratamento de complicações diabéticas 27
Avanços na pesquisa sobre diabetes (de 1960 aos dias atuais) 27
Epidemia mundial de diabetes 28
Prevenção do diabetes 29
Crescimento organizacional 29

CONCLUSÃO 29

A publicação do livro *The Treatment of Diabetes Mellitus* por Elliott Proctor Joslin em 1916, há mais de 85 anos, foi a primeira versão do tema no idioma inglês (1). Durante sua longa vida profissional, Joslin foi editor sênior de 10 edições, mantendo o mesmo entusiasmo na medida em que ele e sua equipe continuavam registrando a experiência da Joslin Clinic e, cada vez mais, a experiência de outros pesquisadores. Elliott P. Joslin (1869-1962) (Fig. 1.1) fez parte da última geração de médicos que receberam treinamento de pós-graduação na Europa (2). Depois de sua formatura em 1895, na Harvard Medical School, ele se inspirou nos exemplos das faculdades de medicina francesas e alemãs que buscavam combinar as atividades de laboratório com a medicina clínica. Desde 1898, ano que iniciou sua carreira, continuou atraindo assistentes e estudantes para observar e aprender com ele nos tratamentos de um número crescente de pacientes portadores de uma condição pouco definida até aquela época, o diabetes.

Quinze anos antes da descoberta da insulina, Joslin começou a colaborar com o fisiologista Francis Benedict, do Carnegie Institute, em estudos sobre o equilíbrio metabólico (3). A associação simultânea de Joslin com o jovem pesquisador polímato Frederick Allen, na Harvard Medical School, também foi providencial. Allen, que foi um estudioso atento de toda a literatura existente na época sobre o assunto, foi capaz de traduzir suas idéias, de modelos animais experimentais para seres humanos, com apoio do novo Rockefeller Institute (4). Por volta de 1914, Joslin, preocupado em reduzir a taxa de mortalidade por cetoacidose em pacientes jovens com diabetes, fez uma combinação entre o formato do estudo de equilíbrio de Benedict e dietas em uma ampla faixa de

pacientes humanos, próximos da condição de acidose ou efetivamente com acidose (2). Por volta de 1917, ele se convenceu, progressivamente, de que desenvolvera um regime que poderia aumentar a expectativa de vida dos pacientes portadores de doença fatal (5).

Em seus manuscritos e seminários, Joslin apresentou vários conceitos sobre o diabetes, sendo que dois deles foram de grande importância. Em primeiro lugar, no início de 1920, ele enfatizou a necessidade de conter a “epidemia” da doença através de dietas criteriosas e de exercícios (6); em segundo lugar, foi pioneiro na educação dos pacientes, parte extremamente relevante dos tratamentos. Suas metas eram evitar o início da doença ou retardar sua evolução. Para atingir esses objetivos, criou uma clínica independente dedicada a uma única doença.

O interesse de Joslin em todos os assuntos relacionados à medicina se revela nos retratos na parede de seu consultório, assim como nos painéis de baixo relevo localizados na fachada externa de seu instituto, que exibiam a escultura de retratos de alguns de seus “santos médicos”, como ele costumava dizer, de Thomas Hunter, pai da anatomia comparativa, a Charles Best, “co-descobridor da insulina”. Três pesquisadores do século XIX influenciaram particularmente o mundo de Joslin: Louis Pasteur, Claude Bernard e Rudolf Virchow. Dois eram franceses, Pasteur, que entendeu as contribuições de causa e efeito dos micróbios na patogênese das infecções, e Bernard, que estabeleceu a pesquisa fisiológica moderna. O terceiro pesquisador, Virchow, renomado patologista alemão de sua época, demonstrou que as entidades portadoras de doenças se caracterizam principalmente pela ruptura na integridade da saúde celular normal (7).

A história do diabetes e as datas estão intimamente interligadas na vida de Joslin. Em 1869, ano do nascimento de Joslin, Paul Lan-

[†] Falecido

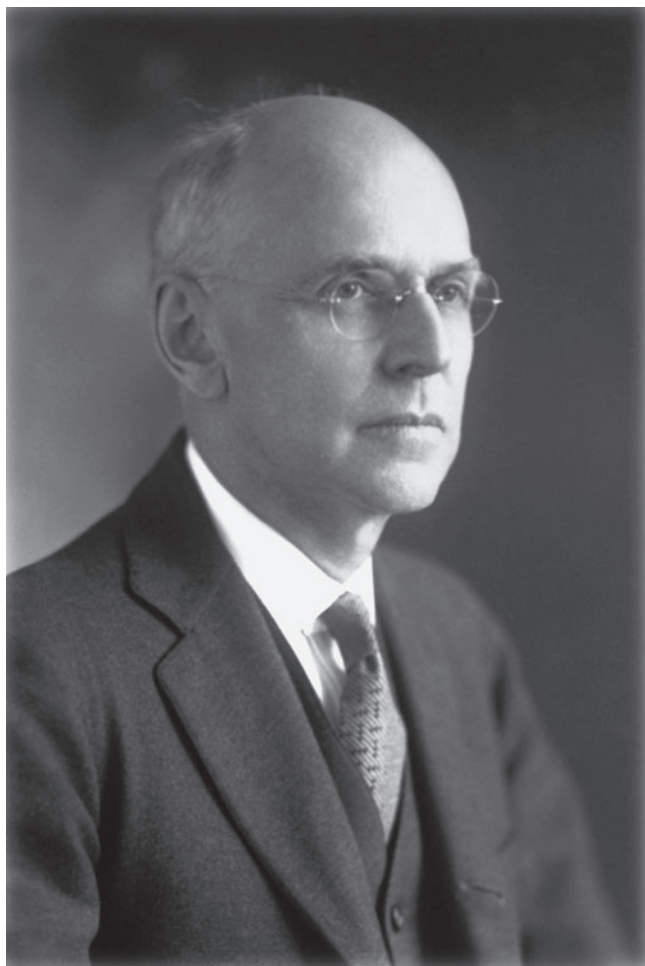


Figura 1.1 Elliott Proctor Joslin aos 60 anos.

gerhans, estudante médico sênior no departamento de Vichow, publicou uma dissertação médica sobre histologia pancreática, na qual apresentou a descrição de “conglomerados de células”, que foram denominados *ilhas de Langerhans*, imediatamente após sua morte prematura em 1888 (8-10). Por volta de 1889, ano em que Minkowski e Von Mering descobriram, em Estrasburgo, Alemanha, o papel central desempenhado pelo pâncreas no diabetes (11, 12), Joslin decidiu fazer o curso de pós-graduação em química fisiológica na Sheffield School of Science, da Universidade de Yale, experiência que despertou seu interesse inicial pelo diabetes. Foi somente no meio da carreira, quando Joslin estava com mais de cinquenta de idade, que a descoberta da insulina encerrou anos de frustração no tratamento de pacientes diabéticos portadores de doenças graves.

Por volta de 1952, os esforços organizacionais em vários países se desenvolveram ao ponto de incentivar a criação da International Diabetes Federation, cujo objetivo era despertar a consciência da doença e promover pesquisas e programas de tratamento em todo o mundo. Elliot Joslin foi eleito presidente honorário da International Diabetes Federation, ratificando seu papel de “papa” internacional na causa do diabetes. Nessa época, ele iniciou a primeira pesquisa de população e estudos de acompanhamento, demonstrando uma taxa de diabetes surpreendentemente alta que predominava em uma população norte-americana típica. O estudo foi realizado em Oxford, Massachusetts, cidade natal de Joslin. Além disso, a taxa predominante quase chegou a ser dividida igualmente entre pessoas em que a doença ainda não havia sido detectada e pessoas com diagnóstico de diabetes (13). Esses

estudos definiram o estágio para os programas de detecção em todo o país, patrocinados pela American Diabetes Association.

Joslin e seus associados se identificaram com o ponto de vista conservador de que “bons” controles evitavam ou retardavam a ocorrência de complicações microvasculares, particularmente no diabetes tipo 1. Essa posição inaugurou um debate intenso de 30 anos em todo o país que se encerrou somente em 1993, depois da publicação dos resultados do Diabetes Control and Complications Trial (14), que apoiava claramente as reivindicações de Joslin.

O CAMINHO PARA A INSULINA

A história do reconhecimento do diabetes e o caminho para a descoberta da insulina está repleta de acontecimentos maravilhosos e de erros notórios, de descobertas felizes e inesperadas e de trabalhos fúteis, de vitórias e derrotas. A primeira grande evidência de uma descrição dos sintomas de diabetes na literatura mundial foi registrada no papiro de Ebers, cuja data é de 1550 a.C.. Esse fato liga a descrição de poliúria a Imhotep, cidadão dedicado à medicina, arquitetura e mágica, que foi alto sacerdote e ministro do Faraó Zoser em 3000 a.C. (15). Dois médicos gregos na Era Romana, Galeno (130-201 d.C.), que praticava em Roma, e Arateus da Capadócia, delinearam a doença posteriormente. Acredita-se que Arateus seja o autor das melhores descrições médicas da literatura antiga, apesar de terem restado apenas fragmentos de seus documentos. Em seu trabalho *Doenças Crônicas e Agudas*, ele criou o termo *diabetes* significando “sifão”, para explicar a “liquefação da carne e dos ossos em urina” (16).

A próxima descrição magistral de diabetes grave de Arateus data de 150 d.C. e representa a soma de todos os nossos conhecimentos até a segunda metade do século XVII (17):

O diabetes é uma afecção maravilhosa, não muito freqüente entre os homens, e se caracteriza pela liquefação da carne e dos membros em urina. Seu curso possui natureza fria e úmida, como na hidropisia. O curso é comum, ou seja, os rins e a bexiga; pois os pacientes nunca param de produzir água e o fluxo é incessante, como na abertura de aquedutos. Portanto, a natureza da doença é crônica, levando um tempo bastante longo para se formar: porém a vida do paciente é curta, se a constituição da doença se estabelecer completamente, pois a liquefação é rápida e a morte mais rápida ainda.

Em 1674, Thomas Willis, médico, anatomista e professor de filosofia natural em Oxford descobriu (pelo sabor) que a urina de indivíduos com diabetes era adocicada (18). Na realidade, esse fato foi uma redescoberta, pois, embora ele desconhecesse na época, um documento Hindu antigo, elaborado por Susruta na Índia, por volta do ano 400 a.C., descreveu a síndrome diabética com características de “urina com sabor de mel” (19). Willis não conseguiu definir com precisão a natureza química da substância “adocicada”, levando em consideração que várias substâncias químicas poderiam ter sabores igualmente doces ao paladar. Matthew Dobson, de Manchester, Inglaterra, foi quem demonstrou, em 1776, que pessoas com diabetes realmente expelem açúcar na urina. Depois de ferver a urina até secar, ele observou que o resíduo, um material cristalino, tinha a aparência e sabor de “açúcar mascavo” (20).

A descoberta de Dobson logo começou a influenciar os médicos em relação às principais causas da doença e aos principais órgãos envolvidos. Naquela época, a visão predominante era dos rins como fonte principal do problema, considerando que os sintomas e os sinais mais surpreendentes eram a freqüência e o grau de micção. Alguns observadores clínicos também observaram uma tendência de aumento da bexiga, que atualmente sabemos resulta da intensa infiltração de adiposidade no órgão em pessoas com diabetes fora de controle. Em um estudo de caso, que também apresentou uma descrição detalhada de descobertas *post mortem*, Thomas Cawley registrou, em 1788 (sem comentários específicos), um caso de pâncreas atrofiado pelo excesso de pedras na autópsia feita em um paciente diabético (21). Essa deve

ter sido a primeira referência publicada sobre o pâncreas em relação ao diabetes em seres humanos, embora não se tenha chegado a qualquer conclusão em relação à etiologia.

John Rollo, Cirurgião Geral da Royal Artillery, foi quem aplicou pela primeira vez, em 1797, a descoberta da glicosúria por Dobson no estudo metabólico quantitativo do diabetes. Auxiliado por William Cruickshank, “boticário e químico da ordenança”, Rollo delineou a primeira abordagem racional sobre o tratamento dietético da doença, mudando a visão predominante na época de que a fonte primária do distúrbio era nos rins, para sua visão que sugeria como fonte o trato gastrointestinal (22). Rollo estudou o Capitão Meredith, um homem corpulento com diabetes de início na vida adulta e glicosúria grave. Rollo fez registros diários sobre a qualidade e a quantidade de alimentos ingeridos por Meredith, pesando o bolo de açúcar obtido por meio da fervura da urina que expelia diariamente. Rollo observou que a quantidade de açúcar expelida variava diariamente, dependendo do tipo de alimento ingerido. Os materiais de origem “vegetal” (pães, grãos, frutas) aumentavam o nível de glicosúria, ao passo que os materiais de origem “animal” (carne, por exemplo) resultavam na excreção relativamente baixa de açúcar. Rollo e Cruickshank concluíram, portanto, que a glicosúria tinha importância secundária no processo de “sacarificação” dos materiais de origem “vegetal” (alimentos contendo carboidratos no estômago e o fluxo de açúcar no corpo), ou seja, o órgão “mórbido” no diabetes não era o rim mas o estômago, que aumentava a produção de açúcar a partir dos materiais de origem “vegetal”. Conseqüentemente, o tratamento indicado foi dieta baixa em carboidratos e alta em gordura e proteínas (22). Essa prescrição dietética sofreu alterações significativas somente com o advento da insulina.

Embora Rollo suspeitasse da presença excessiva de açúcar no sangue de pessoas com diabetes, naquela época não havia provas convincentes da existência de hiperglicemia. William Wollaston (1766-1828), químico e médico renomado, tentou medir o “açúcar” no sangue, porém não obteve sucesso em sua detecção, possivelmente porque presumiu que tivesse as mesmas características químicas que o açúcar usado como adoçante (19). Em 1815, Chevreuil mostrou que o açúcar do sangue se comportava quimicamente como se fosse açúcar de “uva” (dextrose ou glicose) (23). Os métodos específicos de análise utilizados para medir a glicose, como a principal “substância redutora” no soro e na urina (24-26), somente foram desenvolvidos no período de 1914 a 1919. As previsões de Rollo foram confirmadas, ou seja, no diabetes qualquer aumento no nível de açúcar no sangue provoca a excreção de açúcar e a “origem” do diabetes está fora dos rins.

O legado de Lavoisier

Um conjunto de experimentos iniciados no final do século XVIII aprofundou os conhecimentos dos princípios metabólicos básicos da fisiologia humana, com conseqüências de longo alcance para a medicina em geral e para o diabetes em particular. Antoine Lavoisier (1743-1794) criou o conceito de quociente respiratório e, com auxílio de estudos calorimétricos, mediu o consumo de oxigênio em repouso, em diferentes condições, tais como durante a ingestão de alimentos e no trabalho. Entretanto, seus estudos foram interrompidos após sua morte na guilhotina durante a Revolução Francesa. Uma geração depois de Lavoisier, o Barão Justus von Liebig (1803-1873) avançou no campo da química fisiológica, classificando os alimentos em três categorias: proteínas, carboidratos e gorduras. De acordo com a descrição de Rosen (27), Liebig mostrou como as proteínas eram usadas para construir ou reparar o organismo, ao passo que os carboidratos e as gorduras eram usados como combustíveis. Ele calculou a quantidade de oxigênio necessária para queimar as diferentes classes de alimentos e mostrou como a energia era liberada sob a forma de calor. Carl Voit, em um trabalho de 1865, descreveu o trabalho de seu mestre nos seguintes termos: “Liebig foi o primeiro a determinar a importância das transformações químicas no corpo humano. Ele afirmava que fenômenos tais como movimentos e atividades, que chamamos de vida,

resultam da interação entre o oxigênio, os alimentos e os componentes do corpo. Ele percebia claramente a relação entre metabolismo e atividade, e que não somente o calor, mas todos os movimentos derivavam do metabolismo...”. O trabalho de Voit, tal como foi executado por seu discípulo, Max Rubner, na Alemanha, e por seus discípulos norte-americanos, Graham Lusk e W. O. Atwater, possibilitou a realização de estudos mais precisos sobre as atividades metabólicas e a aplicação dos resultados em problemas clínicos e teóricos. Entre 1888 e 1890, Rubner finalmente conseguiu produzir provas experimentais incontestáveis de que o princípio da conservação de energia se aplicava em sistemas vivos. Essa descoberta foi confirmada para seres humanos por Atwater e Benedict em 1903 (28). Em 1874, as únicas respirações observadas na cetoacidose diabética foram descritas por Adolph Kussmaul como profundas e com longas pausas entre a expiração e a inspiração (29).

Em meados do século XIX, os médicos da Inglaterra, França e Alemanha desviaram suas atenções para o pâncreas e descreveram casos de diabetes por meio de descobertas *post mortem* de pâncreas doentes, atrofiados ou cheios de pedras. Apesar das especulações sobre o papel desse órgão no diabetes, as evidências não foram convincentes, pois na grande maioria de pacientes com diabetes o tamanho e a aparência do pâncreas eram normais nas autópsias. Como o pâncreas era considerado apenas uma glândula puramente exócrina, a descoberta de lesões patológicas nesse órgão, em um pequeno grupo de indivíduos com diabetes, foi interpretada apenas como um fenômeno fortuito.

Na França, Claude Bernard tomou conhecimento das descobertas e das especulações sobre o possível papel do pâncreas no diabetes. Para testar essa hipótese, ele ligou dutos pancreáticos de cachorros e/ou os injetou óleo ou parafina para bloquear todas as secreções, provocando uma profunda atrofia da glândula. Considerando que permaneceram apenas alguns filamentos semelhantes a um tecido fibroso sem vida, Bernard presumiu que a atrofia era completa. A despeito desse fato, os animais não apresentaram glicosúria ou qualquer outra indicação da presença de diabetes (30). Esses experimentos também foram realizados por Moritz Schiff, cujos resultados foram negativos. Esse ponto de vista “antipancreático” foi incomensuravelmente reforçado pela opinião competente dos principais fisiologistas da época. As descobertas de Bernard sobre a glicosúria, depois da “punção” no IVº ventrículo, despertaram a atenção para a possibilidade de que alterações no sistema nervoso central pudessem estar relacionadas ao diabetes sob o ponto de vista etiológico. Lesões no cérebro poderiam provocar hiperglicemia através da ação dos nervos “viscerais” sobre o fígado.

A busca da causa do diabetes

Entre 1840 e 1860, estudos fisiológicos sobre o metabolismo em relação ao diabetes começaram a progredir, principalmente na França, sob a liderança de Claude Bernard. A descoberta sensacional de que a glicose do sangue se originava parcialmente do glicogênio, como uma “secreção” do fígado, identificou o fígado como órgão central no diabetes e explicou como um paciente diabético, cujo fígado estava nos estágios finais de cirrose, poderia ser “curado” da hiperglicemia e da glicosúria.

As duas forças exponenciais que participaram das discussões em torno de um fator “pancreático” na etiologia do diabetes foram Apollinaire Bouchardat e E. Lancereaux. Bouchardat, que foi treinado em química orgânica e um pioneiro no estudo da fermentação, além de professor de saúde pública, realizou estudos metódicos de longo prazo sobre o diabetes em seres humanos. Esses estudos tiveram início em 1835 e, em 1875, foram reunidos em um único livro com o título *De la Glycosurie ou Diabète Sucré* (31). Além de seguir os fundamentos essenciais do regime dietético de Rollo no tratamento de diabetes, adicionou um braço terapêutico extremamente importante, incentivando o trabalho físico, observando efeitos benéficos do trabalho muscular sobre a glicosúria e a hiperglicemia. Além disso, sua experiência clínica o ensinou a distinguir pelo menos dois tipos diferentes de diabetes:

o tipo grave em pessoas mais jovens com respostas insuficientes ao regime; e o tipo em pessoas mais velhas e obesas para os quais a terapia de dieta e exercícios físicos funcionou admiravelmente. Com base no comportamento clínico dos dois tipos de diabetes e nas descobertas *post mortem*, Bouchardat concluiu que a forma mais grave era a de origem pancreática.

Lancereaux e seus discípulos chegaram a conclusões idênticas sobre a etiologia e introduziram os termos *diabète maigre* (diabetes dos magros) e *diabète gras* (diabetes dos gordos) para as duas formas clínicas comuns da doença (32). Considerando que o *diabète gras* era o tipo mais freqüente, agora é possível entender porque os danos pancreáticos graves foram encontrados com menor freqüência. Portanto, a etiologia pancreática do *diabète maigre* se tornou um postulado aceitável, mesmo que ainda não fosse possível ter uma noção exata dos mecanismos envolvidos no processo.

O conceito de que o corpo possui glândulas que liberam seus produtos diretamente para o sangue (glândulas sem dutos ou glândulas “sangüíneas”) ganhou terreno substancial por meio do estudo sobre castração de Berthold de 1849 (33), da descrição clínica da doença de Addison, em 1849 (34), e da amputação experimental da glândula supra-renal realizada por Charles Brown-Séquard em 1856 (35).

Diabetes pancreático

O ponto decisivo na história do diabetes foi marcado pelo trabalho experimental de Joseph von Mering e Oscar Minkowski, em 1889 (11,12). Von Mering estava interessado na possível função do pâncreas na digestão e na absorção de gorduras. Com base na literatura disponível na época, principalmente os escritos de Claude Bernard, von Mering chegou à conclusão de que era praticamente impossível um animal sobreviver depois da remoção total do pâncreas. Ele consultou Minkowski, assistente de Albert Naunyn, o mais importante médico europeu especializado em diabetes naquela época. Sem desanimar com os resultados dos experimentos anteriores, von Mering e Minkowski operaram dois cachorros, sendo que ambos sobreviveram a uma pancreatectomia completa. Em menos de um dia, esses animais apresentaram um comportamento inesperado, particularmente micção freqüente e volumosa. A experiência de Minkowski com casos graves de diabetes em seres humanos o incentivou a examinar o açúcar na urina. Durante os dois anos seguintes, Minkowski transformou essa descoberta acidental em um estudo profundo, agora clássico, de diabetes experimental e os respectivos desvios metabólicos. Esse estudo é até hoje um modelo de pesquisa fisiológica científica. Ele demonstrou claramente que o pâncreas era uma glândula de secreção interna e que o implante de uma pequena parte da glândula sob a pele de um cachorro, cujo pâncreas havia sido removido recentemente, evitava o surgimento de hiperglicemia até a remoção do tecido implantado ou de sua degeneração espontânea.

Essas descobertas foram confirmadas rapidamente na França por Hedon e seus colaboradores. Em 1893, Laguesse deu atenção especial às observações originais de Langerhans, quase esquecidas, e sugeriu a colheita de células interacinárias (que chamou de *ilhas de Langerhans*), como uma glândula secretora dentro do pâncreas (36).

Portanto, a moderna endocrinologia, experimental e clínica, se desenvolveu durante a última década do século XIX. O termo *hormônio* foi introduzido por William Bayliss e Ernest Starling, em 1902, para designar um material químico específico elaborado por uma glândula, sem dutos, no sangue que é transportado para outras partes do corpo e produz algum efeito sobre os respectivos tecidos “alvos” (37). Em 1910, Jean de Meyer sugeriu que a secreção pancreática que estava faltando no estado diabético deveria, quando encontrada, se chamar de “insulina”, para denotar sua origem na “insulae” (ilha ou ilhas) de Langerhans (38).

Entre 1895 e 1921, o trabalho experimental se desenvolveu em duas direções. Uma foi o estudo histológico cuidadoso das ilhotas, que resultou na descoberta de vários tipos distintos de células, prenun-

ciando nossos conhecimentos atuais de que as ilhotas de Langerhans são os locais de produção e de secreção de vários hormônios, além da insulina. É digna de nota a descrição de E. L. Opie, em 1900 (39), da hialinização das ilhotas em pessoas com diabetes. Essa hialinização desde então tem sido apresentada como o amilóide geralmente encontrado nas ilhotas de pessoas com diabetes tipo 2, embora essa observação também estabeleça um vínculo entre as ilhotas de Langerhans e o diabetes. Outro fato marcante foi a incessante busca da insulina. Os requisitos para usar a insulina como agente terapêutico potencial eram extremamente rigorosos: (a) a preparação tinha de ter potência consistente; (b) ela deveria inverter as anormalidades metabólicas do animal cujo pâncreas havia sido removido; (c) ela deveria reverter os sinais, os sintomas e as anormalidades químicas do diabetes em seres humanos; e (d) ela não poderia produzir efeitos colaterais.

As primeiras tentativas para isolar a insulina enfrentaram muitas dificuldades. O desconhecimento da natureza química da substância antidiabética postulada era total, o que tornava os procedimentos de extração uma proposta aleatória. Naquela época, as estimativas do teor de açúcar exigiam quantidades excessivas de sangue e o procedimento geralmente não estava disponível. Por causa do desconhecimento dos efeitos profundos sobre os níveis baixos de açúcar no sangue do sistema nervoso (convulsões hipoglicêmicas), eles não foram reconhecidos como tal, sendo inicialmente atribuídos a uma ação “tóxica” do extrato. Além disso, febre e infecções eram seqüelas freqüentes provocadas pelas injeções de extratos. Levando em consideração a natureza protéica do hormônio (que não era ainda conhecida), é evidente que aqueles que usavam administração oral do extrato estavam predestinados ao fracasso. Entre os vários precursores de Banting e Best, os que chegaram mais próximo da marca foram E. L. Scott, Israel Kleiner, Ludwig Zuelzer e Nicolas Paulesco, conforme descreveu Bliss (40). Na realidade, Paulesco, renomado fisiologista romeno, produziu um extrato pancreático que atendia a todos os critérios definidos para a “insulina” em experimentos realizados em animais, porém não obteve sucesso na aplicação no diabetes em seres humanos (41). Consequentemente, o significado dessa contribuição somente foi reconhecido muito tempo depois.

Frederick Banting, um jovem cirurgião; John MacLeod, professor de fisiologia; Charles Best, estudante graduado; e J. B. Collip, químico experiente, obtiveram sucesso nos anos de 1921 e 1922 em atender a todos os critérios da insulina terapeuticamente ativa e produziram a primeira preparação de insulina, consistentemente bem-sucedida, para o tratamento de diabetes em seres humanos. Portanto, finalmente foi determinada a etiologia pancreática do diabetes (42).

Prêmio Nobel pela descoberta da insulina

A concessão do Prêmio Nobel de Medicina em outubro de 1923, dez meses após a divulgação das primeiras notícias sobre a descoberta da insulina, fez parte de uma emocionante história de sucesso, frustração e conflito. A história de Banting, Best, Collip e MacLeod revelou as tensões de um período de seis meses que se iniciou no verão de 1921 e se intensificaram quando o novo extrato corrigiu a acidose metabólica na primeira pessoa a receber a substância, em janeiro de 1922 (Leonard Thompson, 14 anos de idade, no Toronto General Hospital, no Canadá).

O drama iniciou no momento em que Frederick Banting, cirurgião veterano da Primeira Guerra Mundial, que estava precariamente empregado, foi convidado para exercer a função de instrutor de fisiologia na University of Western Ontario, no Canadá, e se inspirou na leitura de um artigo do patologista Moses Barron publicado no outono de 1920. O título do artigo era “A Relação das Ilhotas de Langerhans e o Diabetes com Referência Especial aos Casos de Litíase Pancreática” (43). Armado com essa informação, Banting, então com 29 anos de idade, convenceu o professor MacLeod, da University of Toronto, a conceder espaço e equipamentos para tentar extrair um hormônio pancreático do pâncreas de cachorros. A idéia original de Banting foi extrair uma substância, ou “fermento”, do pâncreas de cachorros depois de ligar os

duto pancreático. Essa idéia não teve sucesso. O sucesso veio apenas com a extração total do pâncreas de vários cachorros de laboratório por meio da injeção do extrato bruto resultante, a fim de demonstrar a correção parcial do nível elevado de açúcar no sangue em cachorros cujos pâncreas haviam sido removidos. Banting trabalhou sozinho, e contou apenas com a ajuda de um estudante graduado (Best), durante os primeiros três meses do projeto, pois MacLeod estava na Europa. Iniciando em agosto de 1921, Banting e Best demonstraram uma queda significativa no nível elevado de glicose em cachorros cujos pâncreas haviam sido removidos, usando o extrato pancreático.

Em novembro, MacLeod percebeu que a habilidade bioquímica era imprescindível para refinar o “hormônio”, que os jovens pesquisadores batizaram de *isletin* (ilhota). No mês seguinte, James Collip, um jovem professor de bioquímica que passava a folga sabática no departamento de MacLeod, se juntou aos três pesquisadores. Em janeiro, a despeito da capacidade de Collip na preparação de um extrato para aplicação no primeiro paciente humano, Leonard Thompson, o sucesso teve curta duração. Na primavera de 1922, Banting e Best, juntamente com Collip, julgaram impossível a reprodução de materiais úteis. As perspectivas para a produção de insulina aumentaram com a colaboração de um estrategista brilhante, George Clowes, na época diretor de pesquisa de uma pequena empresa denominada Eli Lilly, que celebrou um contrato favorável com os administradores da University of Toronto para o desenvolvimento de condições para a produção em larga escala (40). Felizmente, Clowes havia contratado o talento raro naquela época de um engenheiro químico chamado George Walden, que, no outono de 1922, fez a observação crítica de que a manutenção do ponto isoeletrico da insulina permitia maximizar a extração da insulina do pâncreas de gado e de suínos (44). Essa técnica abriu caminho para a produção de insulina suficiente para atender às necessidades imediatas de pacientes e médicos em todo o mundo.

Apesar dos méritos objetivos do trabalho e dos pesquisadores que o desenvolveram, a complexidade da designação de mérito pelo Comitê do Prêmio Nobel somente a Banting e MacLeod mereceu algumas críticas. Em 1951, a Fundação Nobel publicou um comentário histórico sobre seu trabalho, que continha informações sobre o processo de seleção de 1923 (45). Banting e MacLeod, em vez de Best, foram indicados, em cumprimento a um requisito essencial para escolha de laureados com o prêmio Nobel. Além disso, o relatório do Prêmio Nobel admitiu que o comitê examinou somente três apresentações sobre a descoberta da insulina. Esses artigos não incluíam o primeiro artigo escrito por Banting e Best em fevereiro de 1922 (42), embora tenham avaliado o artigo escrito por sete autores em maio de 1922, publicado na *Transactions of the Association of American Physicians* (46). Partindo de seu ponto de vantagem de meados do século XX, o relatório do Prêmio Nobel concluiu que Collip e Best provavelmente eram assistentes e, portanto, não eram os candidatos ao reconhecimento (45).

O historiador Michael Bliss, após a morte de todos os participantes no caso, fez novas pesquisas, principalmente nos arquivos da University of Toronto, e concluiu que todos os quatro pesquisadores desempenharam papel essencial na descoberta, compartilhando da observação de um sábio no início da década de 1920 que ressaltava “glória para todos eles” (40). Da mesma forma, o pesquisador Rachmiel Levine encerrou esse assunto na versão de seu capítulo, publicada em 1993:

Como geralmente ocorre com esse tipo de coisa [a descoberta da insulina em 1921], havia uma tendência de exagerar a interpretação. Em primeiro lugar, todos os casos de diabetes foram atribuídos à deficiência de insulina. O papel dos outros hormônios no controle metabólico, bem como a consciência da desconcertante heterogeneidade da síndrome diabética, pertence a meio século ou mais que se passou desde o importante verão de 1921, em Toronto. Em 1922, Banting e MacLeod receberam o Prêmio Nobel por essa descoberta histórica. Houve imediata controvérsia sobre a omissão de Best e Collip na participação no prêmio – controvérsia que ainda permanece nos dias atuais. Pesquisa histórica recente sobre os detalhes da colaboração de Banting e Best confirma que J. J. R. MacLeod, professor de fisiologia

na University of Toronto, facilitou o máximo possível a realização da pesquisa sugerida por Banting, e foi provavelmente merecedor do Prêmio Nobel [(44)]. Sempre ficou bastante evidente que, entre todos os participantes, MacLeod certamente era o que possuía maiores conhecimentos nos campos de metabolismo de carboidratos e de diabetes melito. O sucesso do trabalho de Banting e Best foi resultado dos conhecimentos básicos de MacLeod, da persistência de Banting e das habilidades específicas de Best e de Collip [(47)].

A ERA DA INSULINA

Período de 1922 a 1960

No período decorrido desde a descoberta da insulina até a década de 1950, os efeitos da disponibilidade do produto foram percebidos de três maneiras notáveis: melhoria na expectativa de vida de pacientes com diabetes tipo 1, surgimento de interesse na compreensão do mecanismo da ação da insulina sobre o metabolismo intermediário e aumento no reconhecimento das síndromes que passamos a avaliar como complicações crônicas do diabetes. Uma combinação de fatores assegurou tempo de vida mais longo para os pacientes acudados pela doença, começando com a quase eliminação dos óbitos causados por coma diabético, que coincidiu com a melhoria nos meios de tratamento das complicações do diabetes. O controle hormonal no metabolismo da glicose foi totalmente esclarecido, com progressos na compreensão do papel desempenhado pelos tecidos hepáticos, adiposos e musculares no estado de diabetes fora de controle. O sucesso na definição de toda a rede endócrina, de maneira especial a demonstração da importância do eixo pituitária-supra-renal, deu ao campo da endocrinologia o *status* de especialidade.

Evolução da insulina

A descoberta da insulina mudou para sempre o tratamento do diabetes. A Tabela 1.1 (48) mostra os resultados dessa descoberta e os desenvolvimentos subsequentes.

A partir de 1923, após a chegada ao mercado de um nível adequado de suprimento de insulina comercial, seguiu-se o desenvolvimento de procedimentos para purificar e padronizar o medicamento. Por volta de 1926, a insulina cristalina, nas concentrações de 10, 20 e 40 unidades por milímetro se tornou disponível em todo o mundo. A tarefa de purificar a insulina continuou durante décadas, iniciando com os esforços para evitar a presença de agentes contaminadores como o glucagon. A partir de 1936, o uso da protamina e do zinco prolongou a ação da insulina (49). Na década de 1970, o automonitoramento da glicose no sangue se tornou um padrão de tratamento. A utilização de ferramentas da biologia molecular viabilizou mudanças posteriores, que permitiram a produção de insulina humana e produtos análogos que alteram as características de absorção. Essas variações na insulina, aliadas ao advento de agulhas mais finas e menos dolorosas, facilitaram os programas de várias injeções, que aprimoraram o controle da glicose. Também foram disponibilizados sistemas de aplicação com bombas. Atualmente, é difícil para os indivíduos envolvidos com o diabetes entender totalmente as mudanças que ocorreram desde a introdução da insulina. O primeiro paciente de Joslin a receber insulina foi Elizabeth Mudge, enfermeira, que foi tratada pela primeira vez em 7 de agosto de 1922, no New England Deaconess Hospital, em Boston. Ela não saía de seu apartamento há nove meses, porém, depois de seis semanas de terapia com insulina, ela conseguia andar quase sete quilômetros diariamente, e ainda viveu 25 anos após o tratamento. Com relação à época da pré-insulina, o Dr. Joslin observou, “Costumava contar os dias que minhas crianças diabéticas viveriam” (50). Esse fato foi enfatizado por um episódio que aconteceu na década de 1940 nos consultórios apinhados de gente da Joslin Clinic, localizado na Bay State Road, quando uma criança começou a fazer um pouco mais de barulho. O Dr. Joslin disse, “Faça todo o barulho que desejar. Nós adoramos crianças barulhentas. Durante vários anos não havia crianças

TABELA 1.1 Evolução da insulina: de 1921 aos dias atuais

1921	Extratos pancreáticos mostraram que é possível baixar os níveis de açúcar no sangue em cachorros diabéticos experimentais (Banting, Best e MacLeod, Toronto).
1922	A insulina foi usada pela primeira vez em um ser humano (Leonard Thompson, Toronto).
1923	O “ponto isoeletrico” produzia maiores quantidades de insulina de maior potência a partir de fontes animais – o suficiente para atender à demanda comercial (Lilly Company).
1925	Definição da primeira unidade internacional de insulina (1 unidade = 0,125 mg de material padrão). As insulinas U40/80 foram lançadas no mercado.
1926	A insulina amorfa cristalizada aumenta a estabilidade da insulina (Abel).
1936	Adição de zinco na insulina de protamina (PZI) para prolongar a duração da ação do hormônio (Scott, Fisher e Hagedorn).
1939	Desenvolvimento da insulina de globina com duração mais curta da ação que a PZI.
1950	NPH (protamina neutra de Hagedorn) – insulina desenvolvida com quantidades controladas de protamina (Nordisk Company).
1951	Insulina lenta desenvolvida através do tamponamento da insulina de zinco com acetato (Novo Company, Hallas-Moller).
1955	Delineamento da estrutura da insulina (Sanger e colaboradores).
1960	Lançamento no mercado do radioimunoensaio da insulina (Berson e Yallow).
1967	Descoberta da pró-insulina (Steiner).
1967	Primeiro transplante de pâncreas (Kelly, Lillehei e colaboradores).
1971	Definição do receptor de insulina (Roth, Cuatrecasas e colaboradores).
1972	A insulina U100 é introduzida no mercado com a finalidade de melhorar a precisão na administração.
1973	O tratamento com pequenas doses intravenosas de insulina para acidose surge como alternativa para o tratamento com grandes doses subcutâneas (Alberti e colaboradores).
1976	O peptídeo C se transforma em uma ferramenta clínica (Rubenstein <i>et al.</i>).
1977	Clonagem do gene da insulina (Ullrich, Rutter, Goodman e outros).
1978	Introdução da insulina de porco purificada de “pico único” (Lilly Company).
1978	Introdução clínica do sistema de administração de insulina subcutânea em “alça aberta”.
1981	Descrição da atividade de quinase do receptor de insulina (Kahn e colaboradores).
1982	Lançamento no mercado da insulina humana recombinante (Lilly Company).
1989	Primeiros transplantes de ilhotas (Lacy e colaboradores).
Década de 1990 (início)	Os dispositivos do tipo canetas para administração de insulina tornam-se populares.
1996	Introdução do análogo de insulina de ação rápida – insulina lispro (Humalog)
2000	O “Protocolo de Edmonton” melhorou os resultados do transplante de ilhotas.
2001	Introdução do análogo de insulina de ação prolongada – insulina glargina (Lantus, Aventis Company).

Adaptação de *History of insulin therapy* de Haycock P. In: Schade DS, Santiago JV, Skyler JS, Rizza RA. *Intensive insulin therapy*. Princeton, NJ: Excerpta Medica, 1983:1-19.

normais. Elas eram muito quietas e, depois de uma ou duas visitas, não retornavam” (L. P. Krall, comunicação pessoal).

Antes do uso da insulina, a maioria dos pacientes jovens com diabetes falecia imediatamente após o diagnóstico. A experiência da Joslin Clinic (51) mostrou que a causa mais comum dos óbitos era a cetoacidose (63,8% até 1914 e 41,5% até agosto de 1921). As melhorias que ocorreram de 1914 a 1921 provavelmente foram o resultado da introdução, por volta de 1915, da terapia de “semi-inanição”, de Frederick Allen. Embora os pacientes com diabetes tipo 1 pudessem, algumas vezes, sobreviver durante anos usando essa forma de terapia de inanição, a maioria morria antes do tempo. Comparativamente, nos países afluentes, a taxa de mortalidade por coma é atualmente um evento raro, embora em alguns países em desenvolvimento as taxas de mortalidade ainda estejam próximas do nível predominante na época da pré-insulina.

Quando Joslin escreveu o prefácio da terceira edição do livro *Tratamento do Diabetes Melito*, no final de 1923, a experiência que ele havia adquirido se baseava em 3.000 casos e o uso da insulina havia se estendido para um ano (52). Ele escreveu: “Em comparação com a última década, atualmente o médico precisa tratar duas vezes mais pessoas com diabetes... Das 48 crianças tratadas nesse período, 46 permanecem vivas... e imagino como Bouchardat, Cantani, Kulz, Lepine e outros santos do diabetes teriam adorado este ano!”.

Estudo do diabetes e desenvolvimento de tratamentos clínicos

Os médicos que participaram do primeiro Comitê de Insulina da University of Toronto foram Elliott P. Joslin, de Boston; Robert Williams, de Rochester, Nova York; Frederick Allen, de Morristown, Nova Jérsei;

Rollin Woodyatt, de Chicago, Illinois; Russel Wilder, da Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; e Richard Geyelin, da Cidade de Nova York (53). Esses cidadãos, cada um à sua maneira, eram líderes no novo tratamento do diabetes, durante a primeira década após a descoberta da insulina. Eles foram os primeiros médicos que registraram o tratamento detalhado de crianças e de adultos que apresentavam acidose metabólica. Com o decorrer do tempo, surgiram novos problemas clínicos na literatura médica na medida em que a primeira década de uso da insulina assegurava vida mais longa aos pacientes. No início da década de 1930, a ocorrência de neurite nas extremidades inferiores estava se tornando mais comum, assim como o número de pessoas com uma combinação de doença de Bright (síndrome nefrótica) e hipertensão. Em 1928, Joslin descreveu a neurite em uma página da quarta edição de 500 páginas (54), embora na oitava edição (1946) o tema tenha evoluído para um capítulo inteiro (55). Durante a Segunda Guerra Mundial, as metas eram claras: em primeiro lugar, evitar óbitos causados por coma diabético; e em segundo lugar, treinar os pacientes para ajudar a diminuir a aparência e o impacto das complicações diabéticas.

Manuais para diabéticos e educação sobre diabetes

A maioria das lideranças médicas das décadas de 1920 e 1930, interessadas no diabetes, produziram manuais de instrução sobre o uso de insulina, manutenção de equipamentos e abordagens de tratamentos para hiperglicemia e hipoglicemia. Entretanto, a maioria dessas versões educativas teve apenas uma edição, com as notáveis exceções dos guias de R. D. Lawrence, de Londres, e de Joslin, que foram revisados aproximadamente a cada quatro anos. O livro de Lawrence recebeu o título sugestivo de *A Vida dos Diabéticos*, que bateu recorde de publicação, atingindo 17 edições em 1965 (56).

Joslin começou a publicar os primeiros guias imediatamente após o lançamento da primeira edição do livro sobre diabetes em 1916 (1) e, por ocasião da publicação da terceira edição em 1923 (52), ele adaptara rapidamente o conteúdo no aguardo da chegada da insulina, mantendo o volume do manual ao redor de 200 páginas. Esse “guia” prático para pacientes atingiu mais pessoas com diabetes na América do Norte do que qualquer outro guia nas décadas que sucederam a introdução da insulina. As primeiras edições receberam o subtítulo *For Mutual Use of Doctor and Patient*, pois os profissionais absorviam os detalhes do novo tratamento juntamente com os pacientes (57). Cada tabela de conteúdo proclamava abertamente o valor do auto-atendimento em assuntos como prevenção de gangrena e constipação, bem como tratamento odontológico adequado. Ele sustentava que o auto-atendimento, com tratamento adequado definido como uma combinação de mais de uma dose diária ajustável de insulina (como regra geral) e restrições dietéticas, juntamente com exercícios planejados e regulares, eram a certeza de uma vida mais longa. Suas previsões de expectativa de vida para pessoas com diabetes ressaltavam o valor desse tipo de orientação e comprovavam melhorias constantes na longevidade.

Joslin era uma pessoa extremamente organizada que se interessava não apenas pela saúde de seus pacientes, mas encontrava tempo para pesquisar detalhes de suas vidas. A partir do primeiro uso da “terapia dietética”, ele passou a reconhecer o valor da internação em hospitais do tipo “chalés” ou em instalações em “salas de aula” que se dedicavam ao tratamento dos pacientes por meio da educação. Mais tarde, esses chalés evoluíram para uma ala de pacientes ambulatoriais que ele chamou de *Unidade de Tratamento de Diabetes*. A expectativa era que, sob supervisão nessa instalação ambulatorial, os pacientes participassem de abordagens em equipe, com o médico e o educador, na escolha das doses de insulina, de acordo com as exigências do programa específico para aquele dia. Entretanto, nos anos recentes, a redução de custos da assistência médica transferiu a educação sobre diabetes para os pacientes ambulatoriais.

Reconhecimento das complicações do diabetes

O registro contínuo de protocolos sobre o tratamento de coma diabético, com melhoria nas taxas de mortalidade, foi o foco da comunicação que a primeira clínica de Joslin publicava com maior frequência. O sócio de Joslin, Howard Root, publicou sob a forma de monografia uma coletânea de artigos sobre diabetes e tuberculose, infecção preocupante cuja incidência começou a diminuir significativamente depois de 1940 (58).

A classificação da neuropatia continuou sendo objeto de estudos nos trinta anos após a publicação por um sócio de Joslin, W. R. Jordan (59), de um dos relatórios mais completos sobre o assunto emergente. Nessa antologia com várias apresentações de neuropatia diabética, surgiu uma das mais antigas observações sobre a neuropatia articular grave, osteoartropatia diabética, que atualmente é mais conhecida por fenômeno dos pés de Charcot. Uma monografia sobre problemas visuais no diabetes, publicado em 1935 por Waite e Beetham (60), serviu de base para os estudos posteriores de Beetham sobre a história natural da retinopatia (61). A vasta experiência adquirida em trinta anos de observações nos pacientes do Joslin permitiu a formulação do valor potencial da fotocoagulação a laser nos tratamentos da retinopatia diabética. Sua visão crítica se baseava na constatação de que nunca ocorrera alterações na retina de pacientes com evidências de coriorretinite (62).

Em 1936, o artigo de Kimmelstiel e Wilson sobre uma lesão nos rins, que aparentemente era patognomônica para o diabetes, ajudou a aperfeiçoar a primeira descrição de complicações diabéticas (63). A presença concomitante de doença macrovascular grave estava implícita em várias discussões constantes dessas monografias, particularmente aquelas sobre patologia, coma diabético e retinopatia. A sugestão de alta incidência de doenças na artéria coronária enfatizada nessas publicações foi consubstanciada claramente no estudo monumental de Bell sobre arteriosclerose (64).

Papel das equipes no tratamento de diabetes

O estudo clínico do diabetes nos primórdios do uso da insulina convenceu o Dr. Joslin sobre a necessidade de mudar as estratégias de atendimento aos pacientes. Poucas iniciativas foram incorporadas em seus programas clínicos, sendo que algumas foram amplamente aceitas nas décadas posteriores. O denominador comum desse plano era a formação de equipes de subespecialistas para maximizar os benefícios aos pacientes. Ele adorava citar o valor da “fecundidade da agregação” (65).

A abordagem de equipes no atendimento aos pacientes se restringiu originalmente ao tratamento do coma diabético. O uso de enfermeiras especializadas com experiência na troca de fluidos, na observação permanente de sinais e de sintomas e no monitoramento de resultados laboratoriais foi incentivado por Joslin, antes da troca de fluidos intravenosos e de eletrólitos se transformarem em atividades rotineiras. No final da década de 1930, a inclusão de uma equipe especial de enfermeiras intravenosas para administração de fluidos e para atuar como flebotomistas em pacientes críticos e geralmente desidratados foi um avanço pioneiro.

Em 1928, paralelamente à publicação pelo cirurgião L. S. McKittrick e o interno H. Root, da primeira monografia intitulada *Diabetic Surgery*, Joslin criou uma “equipe especializada em pés” (66). Esse grupo reconhecia a necessidade de enfermeiras especializadas em calçar sapatos, na aplicação de curativos para evitar o progresso de lesões nos pés provocadas por lesões neuropáticas, isquêmicas ou “mistas”. Além das reuniões de cirurgões e internos, o programa de reuniões diárias e semanais da equipe era também da maior relevância, com inclusão de um quiropodista (podiatra) para dar atendimento preventivo aos pés, com uso de sapatos adequados.

Mantendo sempre sua característica pioneira, Joslin indicou Priscilla White para participar de sua equipe “com a missão de estudar e atender crianças com diabetes” (65) (Fig. 1.2). Ela percebeu rapidamente a necessidade de melhorar o controle preventivo do retardamento do crescimento que causava sofrimentos nas crianças com hiperglicemia crônica. Mais tarde, enquanto as adolescentes amadureciam, o desejo de engravidar foi o maior desafio enfrentado por White. Ela era a favor da ênfase sobre a “gravidez complicada pelo diabetes” e não o contrário (67). Em 1937, depois de trabalhar nesses problemas por mais de uma década, ela implantou uma abordagem de equipe para o aten-



Figura 1.2 Priscilla White.

dimento pré-natal de mulheres grávidas com diabetes. O início de 1928 marcou a introdução de cesarianas na 37ª semana de gestação para, de um lado, evitar o perigo de edema no feto e, de outro lado, o estresse respiratório. Sua experiência com variações na resposta à gravidez em mulheres com espectro de diabetes (de diabetes gestacional à gravidez complicada pela síndrome diabética nefrótica) permitiu que formulasse em 1949 a classificação de gravidez diabética, aceita em todo o mundo, e conhecida até hoje como classificação de White (68).

Uma decisão ousada introduzida por Joslin no tratamento de jovens com diabetes surgiu na época em que a insulina era fornecida quando ainda existiam enfermeiras “itinerantes” ou “temporárias”, cuja função era atender famílias e ajustar a nova insulina às atividades diárias e alterar as necessidades dietéticas de crianças em fase de crescimento (69). Essas enfermeiras supervisionavam os esforços iniciais de campo enviados por Joslin. Nas últimas três décadas, outros tipos de profissionais, além de médicos e enfermeiras, passaram a fazer parte das equipes de educação, incluindo nutricionistas, psicólogos e treinadores físicos. Atualmente, o *status* dos educadores de diabéticos se fortaleceu por meio de processos rigorosos de credenciamento, resultando na designação “educadores certificados para diabetes” (ECD) (70). Além disso, o diabetes se tornou um campo que inclui logicamente profissionais de enfermagem e assistentes físicos como membros de equipes de tratamento.

A missão dos educadores se estenderia em todas as áreas, desde o período de recuperação, após uma doença crítica, até os programas de acampamento, que se iniciaram com a criação, em 1932, do Clara Barton Birthplace Camp for Girls, em Oxford, Massachusetts. As experiências em acampamentos de verão tinham a dimensão de educação em diabetes, considerando que os programas diários eram divididos igualmente entre atividades típicas do acampamento e oportunidades de instrução sob orientação das equipes.

A endocrinologia moderna é antiga

A endocrinologia, como especialidade médica, se desenvolveu tardiamente, em comparação com a maioria dos outros campos. A endocrinologia teve início no século XIX com relatórios descrevendo condições de excesso de hormônios, como no caso da doença de Graves, e deficiências, como na doença de Addison. Por volta de 1891, realizou-se o primeiro exemplo de tratamento com tireóide dessecada que foi divulgado como terapia de “troca” efetiva nos casos de “deficiência” da tireóide (71). Entretanto, os avanços fantásticos na química e na terapia envolvendo uma ampla faixa de distúrbios endócrinos e vitamínicos somente foram observados nas décadas que anteciparam a chegada da insulina, quando foram definidos da mesma forma como os entendemos atualmente. A título de exemplo, o início do século XX presenciou as primeiras descrições de um número significativo de deficiências nutricionais, iniciando como trabalho de Hopkins e Funk, na Inglaterra, com seis vitaminas do complexo B (denominadas “aminas vitais” e abreviadas como “vitaminas”). Os prêmios Nobel de 1937 foram concedidos a Szent-Györgyi, pela elucidação do ácido ascórbico, e, em 1934, para três norte-americanos, Minot, Whipple e Murphy, que foram os líderes do sucesso espetacular com a terapia do fígado nos casos de anemia perniciosa (16). George Minot (1885-1950) foi caracterizado por seu médico, Elliott Joslin, como “salvo” pela insulina, quando ela foi lançada no mercado em 1922, evitando uma descendência quase letal para o jovem hematologista, permitindo que ele desenvolvesse uma carreira brilhante no campo da pesquisa (72).

Na terceira década do século XX, havia desenvolvimentos em tópicos como o equilíbrio da água e do sal no corpo, as funções digestivas e o metabolismo intermediário que permitiam reconhecer o papel dos integradores transportados humoralmente, termo usado originalmente para descrever os hormônios (72). O advento da insulina certamente se tornou um dos principais propulsores do crescimento, no desenvolvimento da endocrinologia durante o período seguinte que durou 35 anos. O ponto central dessa nova Era no estudo do metabolismo foi o trabalho de Bernardo Houssay, na Argentina, laureado com

o Prêmio Nobel. A perspectiva de 30 anos no campo do metabolismo, imediatamente após a descoberta da insulina, foi resumida na alocução de Houssay à dedicação do novo Banting and Best Institute em Toronto, em 1952 (73).

Durante meu trabalho com Biasotti percebi que, em cachorros, as hipofisectomias diminuam a gravidade do diabetes através da pancreatectomia. A implantação de *pars distalis* (lóbulo anterior dos mamíferos) aumenta a gravidade do diabetes. Assim, foi possível demonstrar o efeito diabetogênico da hipófise. Os sintomas graves do diabetes pancreático resultam de dois fatores: (a) presença de um hormônio hipofisário; e (b) ausência de secreção de insulina. Em 1932, o efeito diabetogênico do extrato hipofisário em mamíferos foi demonstrado simultaneamente em três laboratórios: no Evan, no Marine e no meu. Ainda em 1932, tive oportunidade de induzir o diabetes em caráter permanente em cachorros previamente submetidos a uma pancreatectomia parcial, através do tratamento hipofisário. Em 1937, Young obteve esse efeito em cachorros com pâncreas intactos.

O trabalho de Houssay se transformou no fulcro necessário para avanços no entendimento de toda a rede endócrina que conhecemos hoje. Nos 10 anos que se seguiram ao lançamento no mercado, Houssay teve a oportunidade de estudar a ação da insulina aplicando suas pesquisas anteriores sobre os efeitos de ablações na tireóide, na supra-renal e na pituitária. Para Houssay e seus contemporâneos, o diabetes se transformou em um parâmetro conveniente e mensurável no estudo do metabolismo.

Durante a década de 1930, houve um grande aumento de informações sobre o controle hormonal no metabolismo intermediário. Carl Cori (74) e Hans Krebs (75) foram os líderes nas etapas de definições no processo de controle da glicose. Os desenvolvimentos no campo da farmacologia lideraram os avanços no isolamento clínico de hormônios. Um pioneiro norte-americano nesse campo, J. J. Abel (1857-1938), isolou a epinefrina e, posteriormente, produziu insulina cristalina, avanço que facilitou a produção de insulina para uso terapêutico (76).

A glândula supra-renal continuou sendo o foco da pesquisa, com auxílio do trabalho de Cushing sobre patologia adrenal humana, realizado no início da década (77). O trabalho de Long sobre o efeito dos hormônios supra-renais no metabolismo de carboidratos foi um passo decisivo na compreensão do controle do açúcar no sangue em estados saudáveis e em estados doentes como o diabetes (78).

Como Harvey ressaltou no trabalho “*Classics in Clinical Science*”, Dana Atchley e Robert Loeb deram, em sua época, uma grande contribuição para o entendimento e o tratamento da acidose diabética (79).

Em Nova York, no início da década de 1930, Atchley e Loeb desenvolveram estudos sobre alterações na acidose diabética em sua “unidade de estudos” metabólicos. Atchley sugeriu hospitalizar pacientes com diabetes sob controle e acompanhar as alterações metabólicas sequenciais depois de interromper o uso de insulina. Eles selecionaram três pacientes: no primeiro, quando a insulina foi retirada, o diabetes era tão fraco que houve apenas pequenas alterações; o segundo apresentou um quadro mais grave de diabetes; e o terceiro apresentou um quadro extremamente grave de diabetes, ficando gravemente doente algumas horas depois da interrupção da aplicação de insulina. As observações quantitativas demonstraram perda progressiva de água, sódio e potássio no corpo. Esses excelentes estudos de equilíbrio representam uma das contribuições clássicas na evolução de nosso entendimento sobre as alterações eletrolíticas que ocorrem no diabetes melito.

Foi necessária uma década e meia para a efetiva implementação prática da troca correta de eletrólitos na acidose diabética. A maior disponibilidade de soluções intravenosas, sem risco de infecções, foi crucial para otimizar o tratamento de pacientes com diabetes agudo. O advento, em 1948, do fotômetro de chama para determinar mais rapidamente os níveis de potássio concentrou a atenção na necessidade de substituir esse eletrólito quase em todos os casos de acidose diabética.

Sob a ótica atual, o último grande avanço no tratamento do coma diabético surgiu na década de 1970 com o uso de infusões de insulina intravenosa. Desde 1980, a fórmula para corrigir o *déficit* de insulina

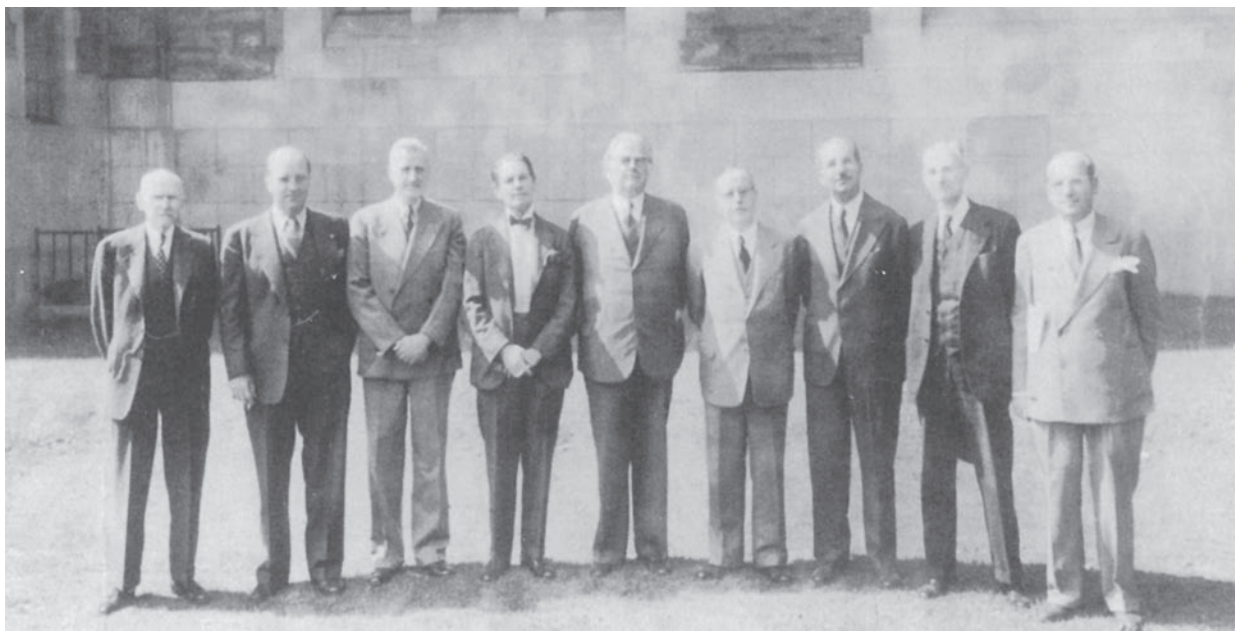


Figura 1.3 Dirigentes e convidados ilustres na comemoração do 25º aniversário da descoberta da insulina, em Toronto, de 16 a 18 de setembro de 1946. Da esquerda para a direita: Elliot P. Joslin, Boston, presidente honorário, American Diabetes Association; Charles H. Best, Toronto, co-descobridor da insulina; Russell M. Wilder, Rochester, Minnesota, presidente eleito, American Diabetes Association; Robert D. Lawrence, Londres, fundador da Diabetic Association; H. C. Hagedorn, Dinamarca, descobridor da insulina de protamina; B. A. Houssay, Buenos Aires, pesquisador, “fenômeno de Houssay”; Joseph H. Barach, Pittsburgh, presidente, American Diabetes Association. Eugene L. Opie, Nova York, descobridor da patologia das ilhotas de Langerhans; Cecil Striker, Cincinnati, primeiro presidente, American Diabetes Association.

em pacientes com cetoacidose foi mencionada em apenas meia página da orientação de tratamentos da American Diabetes Association (80). Essa abreviação no tratamento da acidose diabética assemelha-se à queda acentuada na mortalidade observada nas últimas décadas.

A Figura 1.3 mostra os principais colaboradores que marcaram a comemoração do 25º aniversário da insulina em 1946. Essa amostra de pesquisadores, bem como os respectivos campos de atuação, ilustra o início do que se transformou em um exército virtual de disciplinas científicas diferentes, que, atualmente, são utilizadas no estudo do diabetes. Best, Houssay e Hagedorn eram fundamentalmente cientistas; Wilder foi pioneiro na endocrinologia clínica; Opie era patologista; e Joslin, Lawrence, Barach e Striker eram diabetologistas eminentes.

Trabalhos iniciais na epidemiologia do diabetes

O interesse de Joslin na epidemiologia, perseguido com diligência ao longo de 60 anos de vida profissional, se baseava em três áreas: primeira, manutenção da estatística vital de seus pacientes com diabetes; segunda, promoção de estudos epidemiológicos; e terceira, coleta e armazenamento de informações das estatísticas e dos estudos para transformar princípios na prática em pacientes.

Desde o início de sua carreira, Joslin criou um registro de pacientes com diabetes e esforçou-se para acompanhá-los durante suas vidas. Gradativamente, esses “livros negros” foram aumentando e se transformaram em um sistema de dados estatísticos vitais de seus pacientes, que foram se ampliando durante décadas até se transformarem no maior sistema de registros médicos dedicado ao diabetes em todo o mundo. Ele colaborou com o diretor médico da Metropolitan Life Insurance Company para que suas compilações fossem aprimoradas por especialistas do setor estatístico (81).

O aumento na incidência do diabetes durante as cinco últimas décadas é um dos melhores exemplos na medicina da emergência de uma doença crônica como uma ameaça para a humanidade. Elliott

Joslin fez uma avaliação da epidemiologia, mesmo nos estágios iniciais de sua carreira, iniciando, em 1898, com o relatório pioneiro sobre os 75 anos de registros médicos de pacientes diabéticos no Massachusetts General Hospital (um dos sistemas de registros hospitalares mais antigos dos Estados Unidos) (82). O relatório revelou um panorama desanimador para pacientes com diabetes nesse período de tempo. Em 1921, ele avaliou o conceito de epidemiologia e chegou a aplicar o termo “epidêmico” ao diabetes (6), fazendo o seguinte comentário:

Em uma cidade do interior da Nova Inglaterra... na *Main Street* tranqüila e com uma alameda de olmos, havia três casas, uma ao lado da outra, confortáveis e atraentes como qualquer outra do vilarejo. Nessas três casas viviam quatro mulheres e três homens – chefes de família – e desse grupo, todos sucumbiram subsequentemente ao diabetes, menos uma pessoa... Embora seis entre sete pessoas que moravam nessas casas adjacentes tenham falecido por causa de uma simples queixa, ninguém mencionou a palavra epidemia. Comparem a reação do posto de saúde local e estadual se esses óbitos tivessem sido provocados por febre escarlatina, febre tifóide ou tuberculose. Imaginem as medidas que teriam sido adotadas para descobrir a fonte do surto e para evitar a recorrência. Como a doença era o diabetes, e porque as mortes ocorreram dentro de um intervalo de tempo considerável, as fatalidades passaram despercebidas (6).

O sistema de Joslin registrou a experiência realizada com 1.000 casos de diabetes na época em que ele tinha acesso ao seu próprio teste de cinco anos com o regime de “subnutrição” de Allen. Portanto, em 1916, armado com evidências que comprovavam o aumento no período de vida de curto prazo para seus pacientes com diabetes tipo 1, seguindo o regime de subnutrição de Allen, ele sentiu-se justificado ao publicar uma monografia definitiva sobre todos os fatos conhecidos relacionados à doença, que continha uma grande riqueza de informações epidemiológicas (1).

Em 1928, quando tinha cinco anos de experiência em tratamentos com insulina, Joslin implantou planos de acompanhamento do estado médico de todos seus pacientes. Geralmente, ele enviava mensagens pessoais aos pacientes por meio de um formulário e registrava as respostas sobre a saúde e a doença nas respectivas fichas. Usando esse dispositivo, Joslin fortaleceu um relacionamento que já era bastante íntimo, permitindo que criasse, naquela época, o mais abrangente conjunto de dados médicos sobre o diabetes. Por volta de 1980, esse recurso resultou em uma série valiosa de análises das complicações de três grupos de pacientes com diabetes tipo 1 a partir de 1939, 1949 e 1959 (83). Esse tipo de pesquisa serviu para esclarecer as mudanças ocorridas no aparecimento da síndrome do diabetes crônico, particularmente após o surgimento de problemas renais.

De certa forma, esse livro era um tratado epidemiológico que precisou ser atualizado continuamente em cada edição, com base nas informações coletadas no sistema de “acompanhamento” das fichas de registros médicos de Joslin. O Oxford Study, de 1947, incentivado por Joslin, foi o resultado da primeira pesquisa realizada na cidade sobre a incidência do diabetes. Esse estudo estabeleceu a taxa de predominância de 4% para o diabetes nos Estados Unidos, ressaltando que não foi possível detectar a doença na metade da população-alvo (84).

Posteriormente, Joslin se envolveu em alguns trabalhos de campo sobre a predominância do diabetes. Em 1940, no estado do Arizona, ele registrou sua experiência e corrigiu a percepção de que a incidência do diabetes era menor que aquela observada na região oriental dos Estados Unidos (85). Joslin não observou a alta predominância do diabetes nos índios americanos, talvez porque, em 1930, uma grande parte da população provavelmente ainda estivesse ativa nas atividades agrícolas. Por exemplo, os dados predominantes que foram levantados em uma pesquisa realizada em uma população de índios Pima, em uma reserva localizada no Novo México, revelaram que mais de 50% da população acima de trinta anos de idade eram diabéticos (86).

A era contemporânea (de 1960 aos dias atuais)

As quatro últimas décadas testemunharam grandes avanços no tratamento e nos conhecimentos sobre o diabetes. O campo foi muito

apoiado pelo acordo organizacional sobre a utilização de uma terminologia atualizada, necessária para classificar a heterogeneidade da síndrome do diabetes.

No final do século XX, o debate “ressentido” a longo prazo sobre o valor de um controle satisfatório do diabetes foi solucionado com os resultados de vários estudos clínicos bem estruturados e executados com eficiência. Entretanto, a despeito das grandes melhorias nas opções de tratamento e da profundidade das pesquisas em áreas afluentes, esse progresso é ofuscado pelo desafio de uma crescente epidemia de diabetes em todo o mundo entre as populações menos favorecidas, dentro e fora dos Estados Unidos.

Classificação do diabetes

O grande passo no reconhecimento mundial e na confirmação do diabetes como um problema grave de saúde foi o desenvolvimento de critérios refinados para o diagnóstico e a classificação dos tipos de diabetes, especialmente para o diabetes tipos 1 e 2. A Tabela 1.2 mostra esses desenvolvimentos (55, 87, 88, 89).

No passado, na melhor das hipóteses, a definição do diabetes foi um processo de escolha. Em 1893, o pai da medicina moderna, Sir William Osler (1849-1919), compôs o texto de um único autor sobre a medicina interna, enquanto aguardava a primeira classe de estudantes na Johns Hopkins University Medical School em Baltimore, Maryland. Ele colocou o diabetes sob o tópico “Doenças Constitucionais” e partiu do pressuposto de que era de origem “familiar” (90). A época do livro de Osler quase coincidiu com a descoberta de Minkowski e de von Mering de que o pâncreas era o fulcro da doença. Lancereaux, aluno do clínico francês Bouchardat, dividiu o diabetes nas categorias “magra” e “gorda” (31). Desde aquela época, vários adjetivos foram usados para classificar e descrever o diabetes (Tabela 1.2). Na década de 1960 ficou evidenciado que seria necessário utilizar critérios distintos para o diabetes gestacional (91). Em meados da década de 1970, essas descrições e alguns critérios de diagnósticos se tornaram impraticáveis. O National Diabetes Data Group Committee, de 1979, com uma ampla assembléia de epidemiologistas e de estudiosos da doença, chegou a um consenso sobre novas definições (87). Embo-

TABELA 1.2 Como entender o diabetes: um século de esforços para classificar a doença (de 1880 aos dias atuais)

Tipo 1 (diabetes melito dependente de insulina; DMDI)	
Era da pré-insulina	<i>Diabète maigre</i> (magro) Diabetes verdadeiro (Naunyn) Tipo astênico/ <i>Unterdruk</i>
Era da insulina	Tipo com início na juventude (JODY = diabetes de início juvenil do adolescente) Com predisposição à cetose Diabetes lábil
Tipo 2 (diabetes melito não dependente de insulina; DMNDI)	
Era da pré-insulina	<i>Diabète gras</i> (gordo) Tipo estênico/ <i>Überdruk</i>
Era da insulina	Tipo com início na vida adulta Diabetes de início na maturidade Diabetes resistente à cetose Diabetes estável (MODY = diabetes de início na maturidade do jovem)
Diabetes melito gestacional (DMG)	Estabelecida definitivamente em 1964: O'Sullivan e Mahan (91)
Intolerância à glicose (IG)	
Glicemia de jejum alterada (GJA)	
Outros tipos (associados a doenças pancreáticas, endocrinopatias de remoção, síndromes genéticas)	Diabetes secundário

Texto extraído de Joslin EP, Root H, White P et al. *The treatment of diabetes mellitus*, 8ª edição, Filadélfia: Lea & Febiger, 1946:310-313, National Diabetes Data Group. Classificação do diabetes melito e outras categorias de intolerância à glicose. *Diabetes*, 1979;28:1039-1057; Fajans SS, Cloutier MC, Crowther R. Banting Memorial Lecture. Clinical and etiologic heterogeneity of idiopathic diabetes mellitus. *Diabetes* 1978;27:1112-1125. Relatório do Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002;25[Supl. 1]:S5-S20.

ra fosse apenas um compromisso, foi aceito pelos seguintes órgãos: National Institutes of Health, da American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Diabetes Federation e Organização Mundial de Saúde.

Sob a perspectiva histórica, a classificação de 1979 “institucionalizou” o conceito de que a resistência à insulina é importante (91a). O investigador britânico H. P. Himsworth deveria ser considerado o responsável pela formulação inicial do assunto há 50 anos (92). Himsworth afirmou profeticamente: “O diabetes melito é uma doença em que a lesão essencial é a redução na capacidade dos tecidos em utilizar a glicose... [essa doença] se refere à deficiência de insulina ou à insensibilidade à insulina, embora seja possível que os dois fatores ocorram simultaneamente”. O conceito das duas formas de diabetes, o tipo 1 [anteriormente conhecida por diabetes de início na juventude ou diabetes melito dependente de insulina (DMDI)] e o tipo 2 [anteriormente conhecida por diabetes de início na vida adulta ou diabetes melito não dependente de insulina (DMNDI)], se tornou aceito e foi uma grande ajuda nas comunicações sobre o assunto. Embora a comunicação com leigos e profissionais tenha sido intensificada, essa terminologia simplista ignora a complexidade da síndrome diabética. Em 1978, a revisão clássica feita por Fajans *et al.* indicou a variabilidade da síndrome que essa doença pode apresentar aos médicos e aos pesquisadores (88).

A evolução dos critérios para o diagnóstico e a classificação do diabetes teve continuidade com o acúmulo de novos conhecimentos. O relatório de 1979 foi atualizado em 1997 pelo Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus e modificado em 1999, a fim de incluir algumas alterações no diagnóstico do diabetes gestacional (89). Atualmente, as principais categorias incluem o diabetes tipos 1 e 2, descritos por algarismos arábicos em vez de algarismos romanos. Os “outros tipos específicos” incluem várias causas genéticas, endocrinopáticas, induzidas por medicamentos e infecciosas. O diabetes gestacional possui critérios específicos. Uma categoria particularmente importante é a intolerância à glicose (IG), que hoje é geralmente substituída pelo termo glicemia de jejum alterada (GJA). Uma das principais mudanças feitas em 1997 foi a maior ênfase nos níveis de glicose plasmática no jejum, reduzindo o valor do corte para diabetes de 140 mg/dL (7,7 mM) para 126 mg/dL (7,0 mM).

Os esforços para atualizar a classificação e esclarecer os critérios de diagnósticos tiveram prosseguimento, na tentativa de incentivar a divulgação de informações sobre esse tópico. Todo mês de janeiro, o departamento clínico da American Diabetes Association prepara um suplemento para a revista *Diabetes Care* com o título “Recomendações para a prática clínica”. Esse tema contém opiniões e um resumo das revisões das recomendações práticas da associação.

Agentes hipoglicêmicos orais

A introdução de agentes de sulfoniluréia, em 1955, apresentou uma opção valiosa de tratamento em pacientes que recebiam usar a insulina, bem como uma nova ferramenta de pesquisa. As primeiras sulfoniluréias abriram caminho para a segunda e a terceira gerações de agentes (Capítulo 41). Em 1957, em um simpósio sobre esses agentes, realizado na New York Academy of Sciences, Rachmiel Levine enterrou o passado e previu o futuro com o seguinte trecho de suas observações conclusivas (93). “Na minha opinião, o aspecto mais importante da pesquisa nesse campo é o estímulo para a realização de novos trabalhos na etiologia do diabetes melito, na síntese, na estocagem e no controle da liberação da insulina. Poderíamos afirmar que, além de estimular as células β , as sulfoniluréias incentivaram os pesquisadores”. Outros agentes orais surgiram logo em seguida, como a metformina, biguanida, que substituiu a fenformina, a qual caiu em descrédito por causa da preocupação com a acidose láctica. Os inibidores à base de α -glicosidase (acarbose e miglitol) passaram a ser usados em larga escala na década de 1980. As tiazolidinodionas foram introduzidas na década de 1990, embora a troglitazona (Rezulin) te-

nha sido retirada imediatamente do mercado por causa da toxicidade hepática. Entretanto, atualmente a pioglitazona e a rosiglitazona estão sendo usadas em larga escala. Outros lançamentos recentes incluem as não sulfoniluréias, repaglinida e nateglinida, que atuam através de caminhos semelhantes aos das sulfoniluréias, embora tenham meias-vidas mais curtas.

Controvérsias no controle do diabetes

Depois da descoberta da insulina, qualquer história sobre o diabetes seria incompleta se não explicasse as controvérsias sobre o controle e as complicações [consulte os Capítulos 48 e (94)]. A primeira geração de médicos posterior ao advento da insulina, muitos dos quais trataram pacientes agonizantes durante a década anterior a 1923, percebeu que o controle do diabetes pela determinação do nível de glicose no sangue e na urina era da mais alta relevância. Na década de 1920, Joslin, que naquela época se interessava pelo diabetes tanto quanto qualquer outro médico, imaginava que o tratamento cuidadoso do diabetes poderia resultar na remissão parcial da condição. No período entre 1915 e 1923, ele percebeu que restrições nutricionais eram extremamente úteis para prolongar a vida de alguns pacientes, e que essas medidas dietéticas deveriam se estender, com modificações, na Era da insulina. Entretanto, outros profissionais perceberam que, com o advento do tratamento com insulina, a dieta poderia ser liberada. Portanto, a dieta “diabética” se tornou alvo de debates acirrados nos primórdios do uso da insulina.

Os membros fundadores da American Diabetes Association se polarizaram rapidamente em torno desse assunto. Por exemplo, Joslin, juntamente com H. Ricketts, de Chicago, geralmente debatiam o tema com H. Mosenthal e E. Tolstoi, da Cidade de Nova York (95). Na realidade, por ocasião do 25º aniversário da insulina, Tolstoi escreveu uma monografia que foi um libelo sobre tratamentos “puramente sintomáticos” do diabetes (96). Alguns dos melhores resumos podem ser encontrados nos debates publicados em 1966 (97) e 1974 (98) com o título *Controversies in Internal Medicine*. O debate anterior sobre diabetes, cujo título era “Are the Complications of Diabetes Preventable?”, colocou lado a lado Alexander Marble, da Joslin Clinic e da Harvard Medical School, e Philip Bondy, da Yale Medical School. Como de costume, apesar de acirradas, essas discussões não chegavam a ser conclusivas. O consenso era que essa área receberia ajuda de estudos prospectivos a serem realizados no futuro.

As considerações sobre o valor de “aumentar” ou “diminuir” o controle resultaram no desenvolvimento de um teste clínico prospectivo de longo prazo, bem intencionado, porém malsucedido, com insulina, agentes orais e dieta, conhecido por University Group Diabetes Program (UGDP). Esse estudo, concluído em 1970, não conseguiu provar que a “otimização do controle” poderia evitar ou retardar o desenvolvimento de complicações (99). Essas descobertas chamaram a atenção de toda a comunidade médica em 1970 e foram subsequentemente debatidas e discutidas na literatura quase *ad infinitum* (100, 101). Embora o estudo realizado pelo UGDP tenha sido uma tentativa louvável, se fosse nos dias atuais, o protocolo sem dúvidas seria bem diferente. Entretanto, como não feito nenhum esforço para repetir o estudo, hoje as conclusões são ignoradas, embora o capítulo do pacote sobre as sulfoniluréias afirme que elas deveriam ser usadas com algum cuidado.

Uma década mais tarde, o National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases desenvolveu um estudo denominado Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), cujo foco era a terapia com insulina e limitou suas análises somente aos pacientes com diabetes tipo 1 (14). Em 1993, os resultados obtidos pelo DCCT foram divulgados, com a descoberta notável de que quase todos os 1.441 pacientes de 29 centros concluíram o estudo. A conclusão mais importante foi que o controle intensivo do nível de açúcar no sangue, no intervalo de um estudo que durou sete anos, não apenas reduziu o progresso de retinopatias, nefropatias e neuropatias diabéticas, mas resultou também no risco três vezes maior de hipoglicemia grave.

A relação entre controle e complicações no diabetes tipo 2 foi avaliada no United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (102, 103). Esse estudo, que durou 14 anos, relacionou mais de 5.000 pacientes com diagnóstico recente de diabetes, que foram acompanhados, em média, durante uma década. O estudo concluiu que para cada redução de 1% na hemoglobina glicada A_{1c} (HbA_{1c}), havia uma redução de 35% no risco de ocorrência de complicações microvasculares. Embora com significado estatístico marginal, os efeitos na redução dos níveis de glicose em complicações macrovasculares mostraram claramente a importância das melhorias na pressão sanguínea, decorrentes de eventos cardiovasculares.

Esses dois estudos, considerando que foram divulgados no final do século XX, deram aos pacientes com diabetes, bem como às equipes de atendimento, sólida confirmação dos benefícios de controles adequados, encerrando, assim, quase 50 anos de diferenças de opinião e de confusão nesse tema central no tratamento da doença.

Avanços no tratamento do diabetes

Os avanços no tratamento médico do diabetes nos últimos 50 anos teve grande impacto na aplicação de controles glicêmicos mais adequados. Igualmente importante é o esforço recente em aportar recursos financeiros para cobrir os custos dos suprimentos médicos para diabéticos, incluindo as unidades de bombeamento de insulina, assim como o reembolso de orientações aos pacientes (104). Durante as duas últimas décadas, esses ganhos econômicos e técnicos facilitaram os regimes que simulam padrões normais de ação da insulina com grande precisão, permitindo que alguns pacientes atinjam um nível de controle quase fisiológico (105).

AUTOMONITORAMENTO DA GLICOSE NO SANGUE

A substituição dos testes de urina pelo automonitoramento da glicose no sangue (AMGS), que teve início no final da década de 1970, representa o avanço simples mais importante para promover melhorias no tratamento de diabetes, desde a introdução da insulina. O teste de urina de "Benedict", introduzido em 1911 pelo químico S. R. Benedict (1884-1936), era uma preparação que consumia muito tempo e tinha um forte odor. Com o avanço das tiras impregnadas com glicose oxidase ou os tabletes "Clinitest" introduzidos na década de 1950, o uso de medições da glicose na urina permaneceu, na melhor das hipóteses, um indicador grosseiro de controle. O AMGS, introduzido inicialmente pelo método das tiras impregnadas com glicose oxidase, foi um avanço significativo nos tratamentos, contribuindo sobremaneira para o senso de controle do tratamento dos pacientes. Nos últimos anos, uma grande quantidade de modelos foi lançada no mercado norte-americano e europeu por algumas empresas especializadas em tecnologia médica. Algumas das melhorias incluíam exigência de menores quantidades de sangue, leituras mais rápidas e armazenagem dos resultados das leituras em computadores. Abordagens mais recentes, porém não comprovadas, de automonitoramento da glicose incluem um dispositivo parecido com relógio, com capacidade para medir a glicose em fluidos movimentados através da pele, pelo processo de iontoforese (106) e um dispositivo com agulha subcutânea com a extremidade impregnada com glicose oxidase que permite fazer medições contínuas dos níveis de glicose (107). As duas abordagens necessitam de calibrações frequentes e exigem refinamento posterior.

HEMOGLOBINA GLICADA

No final da década de 1970, os ensaios com hemoglobina glicada entraram rapidamente em aplicação. O uso dessa propriedade da glicose para se ligar com a hemoglobina foi observado acidentalmente em 1968, quando um pesquisador percebeu que um subgrupo de pessoas com diabetes apresentava uma diferença marcante na fração menos importante de hemoglobina, durante uma análise de eletroforese (108, 109). A fração de hemoglobina usada com maior frequência é a HbA_{1c} .

Essa propriedade fornece meios práticos e objetivos para avaliar os níveis médios de glicose no sangue em períodos de dois meses, além de, comprovadamente, ser um acessório bastante útil na aplicação do AMGS.

APLICAÇÃO DA INSULINA

O desenvolvimento de agulhas finas (até calibre 29) facilitou para muitos pacientes a mudança para a terapia de várias injeções de insulina, o que é especialmente útil no caso de crianças. Imediatamente após sua introdução no início da década de 1980, a popularidade das infusões subcutâneas contínuas de insulina (ISCI) por meio de bombas era pequena (110). Porém, recentemente, elas tornaram-se menores e mais sofisticadas, o que aumentou seu nível de aceitação.

NOVAS INSULINAS

Nos últimos quinze anos, houve um acirramento na concorrência para conquistar a fidelidade dos pacientes às marcas novas de insulina. A empresa europeia Novo comprou a Nordisk, sua concorrente, transformando-se na Novo Nordisk, para penetrar nos Estados Unidos e disputar o mercado norte-americano com a Eli Lilly. As duas empresas tentaram ampliar sua participação no mercado de várias maneiras, incluindo vários sistemas de aplicação de "canetas de insulina", com a conveniência das características "de seleção de dose". Posteriormente, a Aventis entrou na concorrência, com introdução da insulina glargina de ação prolongada, um análogo recombinante da insulina, cuja popularidade está crescendo cada vez mais. Outros produtos análogos da insulina incluem a lispro e a asparte, insulinas de ação curta, cuja finalidade é complementar as refeições. Essas insulinas facilitaram o uso de abordagens mais intensivas, com várias injeções, quando não houver bomba disponível ou ela não for adequada.

DIETA

A despeito do crescimento epidêmico da obesidade em todo o mundo, as opções dietéticas para pessoas com diabetes se diversificaram, com o surgimento de uma ampla variedade de alimentos menos calóricos. Os refrigerantes sem carboidratos e os alimentos com baixo teor de gordura são opções para o planejamento do cardápio de cidadãos norte-americanos conscientes da necessidade de manter a saúde. A dieta estilo "Mediterrâneo", com predominância de peixes, massas e azeite de oliva, vem ganhando a preferência das pessoas, especialmente em substituição às carnes com baixo teor de gordura, nos regimes conhecidos por dieta "Ocidental". Entretanto, publicações recentes têm ressaltado um aumento de três vezes na obesidade infantil, nos últimos 30 anos, com o aumento concomitante na ocorrência do diabetes tipo 2. Um dos fatores observados é o descuido com a antiga orientação de dietas "controladas", ironicamente não por causa do temido teor de "açúcar" dos cardápios do início da Era da insulina, mas por ênfase igual sobre o consumo de calorias nas refeições (111). Os restaurantes e os estabelecimentos de *fast-food* têm feito tentativas esporádicas para oferecer seleções de baixo teor calórico e "saúdáveis ao coração", assim como a indústria alimentícia tem sido compelida a melhorar o rótulo dos alimentos. O uso de regimes intensivos de insulina, tais como "contagem de carboidratos", para auxiliar o planejamento das doses de insulina antes das refeições, tem se tornado cada vez mais difundido (consulte o Capítulo 36).

Resumindo, nas últimas décadas esses avanços vêm estimulando mudanças no comportamento das pessoas diabéticas, de "pacientes" dependentes para participantes ativos no controle do tratamento da doença. Essas melhorias tecnológicas também mudaram para uma atitude de "consumidor", na medida em que as comparações de custo e de qualidade das dietas e dos equipamentos médicos se tornaram evidentes. Estimativas recentes de gastos com assistência médica revelaram que os custos do tratamento de pessoas com diabetes são três vezes superiores ao das pessoas sem diabetes (112). Apesar do raciocínio na cobertura do seguro de saúde pelas organizações assis-

tenciais nos últimos 20 anos, que geralmente limitaram o pagamento para educação diabética e suprimentos, os grupos de defesa dos direitos dos pacientes venceram em várias legislaturas estaduais, forçando as seguradoras a dar cobertura a esses serviços. Outra tendência encorajadora é o lançamento de padrões de atendimento, de maneira geral desenvolvidos pela American Diabetes Association, que foram adotados por vários planos de saúde.

Avanços no tratamento de complicações diabéticas

A complementação dos acessórios aos tratamentos práticos, extremamente úteis ao controle glicêmico do diabetes, tem sido uma melhoria contínua no tratamento das complicações. As operações de desvio arterial para salvar membros estão se tornando mais eficazes, assim como os procedimentos de angioplastia e ponte coronária. Atualmente, é muito comum vermos pacientes diabéticos octogenários, com fatores de risco cardíaco, fazerem cirurgia femoroarterial, que se tornou mais fácil através do uso da anestesiologia moderna e de melhorias no tratamento pós-operatório. A revolução farmacológica na área de hipertensão cardiovascular se tornou um grande benefício para pacientes com comprometimento vascular e diabetes.

O tratamento de doenças renais em estágio final, para grupos de todas as faixas etárias, é outro exemplo de avanços extraordinários no tratamento de complicações diabéticas com risco de vida. Um passo muito importante foi dado em 1972, com aprovação de legislação pelo Congresso estipulando que os problemas renais crônicos teriam cobertura comparável às deficiências pelo Medicare (113), permitindo que pessoas com diabetes fossem tratadas com diálise ou transplante.

Uma das melhorias mais marcantes na qualidade de vida das pessoas com diabetes foi o desenvolvimento de tratamentos a laser para a retinopatia diabética. Esse avanço seguiu tratamentos complexos e menos eficazes como a ablação pituitária e o uso inútil de vários medicamentos. A terapia a laser passou rapidamente da fase de pesquisa para a fase de aceitação e uso. O estudo multicêntrico Diabetes Retinopathy Study teve início em 1971 e, em 1975, chegou à conclusão de que a terapia a laser era muito eficaz para preservar a visão e evitar a cegueira (114). Além disso, o Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study, concluído em 1990, mostrava claramente que os tratamentos a laser poderiam preservar a visão nos pacientes com edema macular (115). Consequentemente, os tratamentos a laser, juntamente com os novos dispositivos e acessórios que ajudam os deficientes visuais, têm grande impacto na vida de pessoas com diabetes.

Avanços na pesquisa sobre diabetes (de 1960 aos dias atuais)

O desenvolvimento, em 1960, do radioimunoensaio para a insulina criou aspectos importantes na secreção de insulina e ajudou a esclarecer algumas diferenças entre os diabetes tipos 1 e 2 (116). Alguns anos depois, chegou-se à conclusão de que a pró-insulina foi precursora biossintética da insulina, dando uma visão fundamental sobre como as células processam as proteínas, abrindo o caminho do radioimunoensaio para os peptídeos C. O gene da insulina foi clonado em 1977, disponibilizando a insulina humana para uso clínico e levando as pesquisas sobre o diabetes para uma nova Era da biologia molecular. Essa tecnologia recombinante possibilitou também o desenvolvimento de produtos análogos à insulina, amplamente utilizados nos dias atuais. Durante os últimos 40 anos, as instituições de pesquisa ao redor do mundo se dedicaram a estudos com impacto na causa, prevenção e melhoria no tratamento do diabetes, fomentando avanços em várias áreas.

BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR

As novas tecnologias nas áreas de biologia molecular, bioquímica e biologia celular aumentaram significativamente os conhecimentos sobre o funcionamento das células em um nível básico. Esse fato apro-

fundou a avaliação de áreas como a ação da insulina; o transporte de glicose; a função das células musculares, adiposas, do fígado e das ilhotas; o crescimento e a diferenciação celular; e a bioquímica das complicações do diabetes.

METABOLISMO

Houve avanços importantes nos conhecimentos sobre o metabolismo de todo o corpo humano. A maior parte desses avanços foi possível por causa do uso de tecnologias como a dos isótopos estáveis, imagens por ressonância magnética, tomografia de emissão de pósitrons e análises avançadas de espécimes de biópsia. Houve melhorias na compreensão dos fluxos de fluidos entre os órgãos, permitindo delinear as contribuições da gliconeogênese, glicogenólise, lipogênese e lipólise. Surgiram novas visões importantes nas áreas de exercícios físicos e manutenção do peso. Foi possível conhecer com maior profundidade as contribuições complexas do sistema nervoso central, do sistema nervoso autônomo e do trato intestinal para o metabolismo.

FISIOPATOLOGIA E GENÉTICA DE TIPOS DIFERENTES DE DIABETES E OBESIDADE

Os trabalhos realizados nos últimos 30 anos deixaram claro que a causa do diabetes tipo 1 é um processo auto-imune, com fortes determinantes genéticos, principalmente do sistema de antígenos do leucócito humano (HLA) (117). Os anticorpos contra antígenos das células β são comprovadamente marcadores úteis de auto-imunidade, permitindo a identificação do processo, muitos anos antes do início da hiperglicemia, bem como a adoção de medidas preditivas, abrindo caminho para testes com foco na prevenção (118). Para o diabetes tipo 2, a opinião geral atual é que seu desenvolvimento depende de dois processos importantes: resistência à insulina resultante da combinação de um estilo de vida sedentário, de alimentação abundante e falha das células β em prover compensações adequadas. A genética desempenha papel importante na suscetibilidade ao diabetes tipo 2. Além do diabetes tipos 1 e 2, encontram-se em fase de definição outras formas discretas da doença. Isso inclui as formas MODY (diabetes de início na maturidade do jovem) cuja maioria é provocada por defeitos genéticos em fatores de transcrição importantes para o desenvolvimento e a função das ilhotas. Outra forma de MODY (MODY 2) é provocada por mutações do gene da glicoquinase. Outra forma de diabetes, cujo conhecimento melhorou no nível molecular, é provocada por mutações no DNA mitocondrial, causando problemas nas funções das células β . Houve uma explosão de estudos sobre a obesidade, com identificação de vários mediadores peptídeos que aparentemente são muito importantes para o controle da ingestão de alimentos, incluindo os seguintes produtos: leptina, melanocortina, grelina, peptídeo YY (PYY) e neuropeptídeo Y (NPY).

BIOLOGIA CELULAR VASCULAR E COMPLICAÇÕES

Houve avanços importantes na compreensão da base molecular das doenças em vasos grandes e pequenos, bem como nos conhecimentos sobre a patogênese da neuropatia e nefropatia diabéticas. Foi possível conhecer mais detalhadamente o processo da aterosclerose e muito se tem aprendido sobre as anormalidades na reatividade vascular que ocorrem entre os estágios iniciais da doença. Atualmente, aumentaram de maneira significativa os conhecimentos sobre o metabolismo dos lipídios e, aparentemente, há grande impacto no uso generalizado de drogas estatina para baixar o nível do colesterol lipoproteína de baixa densidade (LDL). Um exemplo importante do progresso no conhecimento da fisiopatologia e na genética da hipertensão é o uso extensivo dos inibidores de enzimas conversoras da angiotensina (ECA) no tratamento de hipertensão, em problemas de congestionamento cardíaco e na nefropatia diabética. Atualmente, encontra-se em fase de definição o papel do fator de crescimento vascular endotelial e da quinase C no desenvolvimento de doenças microvasculares.

TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO DAS CÉLULAS β

Muita atenção tem sido dada ao potencial da terapia de substituições das células β , que pode ser importante para os tipos de diabetes 1 e 2. O primeiro transplante bem-sucedido do pâncreas foi executado na década de 1960 e, durante os anos 1980, o tratamento se tornou disponível em vários centros médicos. A expectativa é que o transplante somente de ilhotas substituirá o transplante de órgãos inteiros, considerando que a morbidade associada ao transplante de ilhotas é bem menor. Depois do sucesso inicial com transplante de ilhotas em roedores, na década de 1970, o primeiro transplante sério de ilhotas ocorreu nos anos 1990, sendo que poucos receptores se tornaram dependentes de insulina. Os resultados bem-sucedidos registrados em Edmonton, Canadá, em 2000, deram nova energia a esse campo. Aparentemente, o motivo desse sucesso foi o regime de imunossupressão sem esteróides, o uso de rapamicina e o suprimento de uma quantidade suficiente de ilhotas de alta qualidade. Para tanto, foram necessários dois ou mais pâncreas, cujos doadores eram cadáveres. O maior problema no transplante de ilhotas é a falta de células produtoras de insulina, devido ao pequeno número de cadáveres doadores. Muitos pesquisadores estão, atualmente, se juntando na busca de um suprimento abundante de células produtoras de insulina, com esperança no potencial de células-tronco adultas e embrionárias.

A PESQUISA DO DIABETES COMO EMPREENDIMENTO

O interesse da comunidade do diabetes em aumentar o aporte de recursos financeiros para a pesquisa da doença intensificou-se no final da década de 1990, resultando no planejamento e na tentativa de aprovar projetos em várias frentes. Em 1999, um grupo de pesquisa do diabetes formado no Congresso americano publicou o relatório *Conquering Diabetes: A Strategic Plan for the 21st Century* (119). Esse grupo descreveu o estágio atual dos conhecimentos sobre a doença e desenvolveu um plano de prioridades para as áreas de pesquisa que ne-

cessitavam maior atenção. Reconhecendo o ônus do diabetes, ou seja, custos financeiros que ultrapassavam US\$ 100 bilhões em termos anuais e excelentes oportunidades de pesquisa, o grupo recomendou um aumento nos gastos com pesquisa do diabetes no orçamento de US\$ 442,8 do National Institutes of Health (NIH), no ano fiscal de 1999. No ano fiscal de 2001, os gastos do NIH com diabetes atingiram US\$ 720,5 milhões. A Juvenile Diabetes Research Foundation também reavaliou suas prioridades e as estratégias de levantamento de recursos. Intensificando o foco de suas metas, aumentou as contribuições para pesquisas do diabetes de US\$ 27,7 milhões em 1997 para US\$ 115 milhões em 2001. A American Diabetes Association também enfatizou o levantamento de fundos para pesquisas do diabetes, assim como várias fundações privadas importantes. Além do trabalho que está sendo realizado em laboratórios acadêmicos norte-americanos, instituições de vários outros países estão priorizando as pesquisas sobre o diabetes. Além disso, a indústria fez grandes investimentos no desenvolvimento de novos tratamentos para diabéticos.

Epidemia mundial de diabetes

Atualmente, o censo de 2000, realizado nos Estados Unidos, serve como alerta sobre as raças e sua relação com o diabetes (120). A população hispânica nos Estados Unidos cresceu 61% nos últimos 10 anos, atingindo o patamar de 25 milhões, e a população afro-americana cresceu 20%. Esses números prevêem forte pressão nos orçamentos com atendimento médico, considerando que o diagnóstico de diabetes é mais predominante nesses grupos étnicos. Além disso, em vários países, principalmente nos Estados Unidos, as pessoas estão se tornando mais pesadas, mais sedentárias e mais velhas, o que aumenta a predominância do diabetes tipo 2. O aumento no diabetes tipo 2 em crianças é uma tendência ainda mais assustadora (Fig. 1.4) (111). Os relatórios da Organização Mundial de Saúde (OMS) da última década identi-

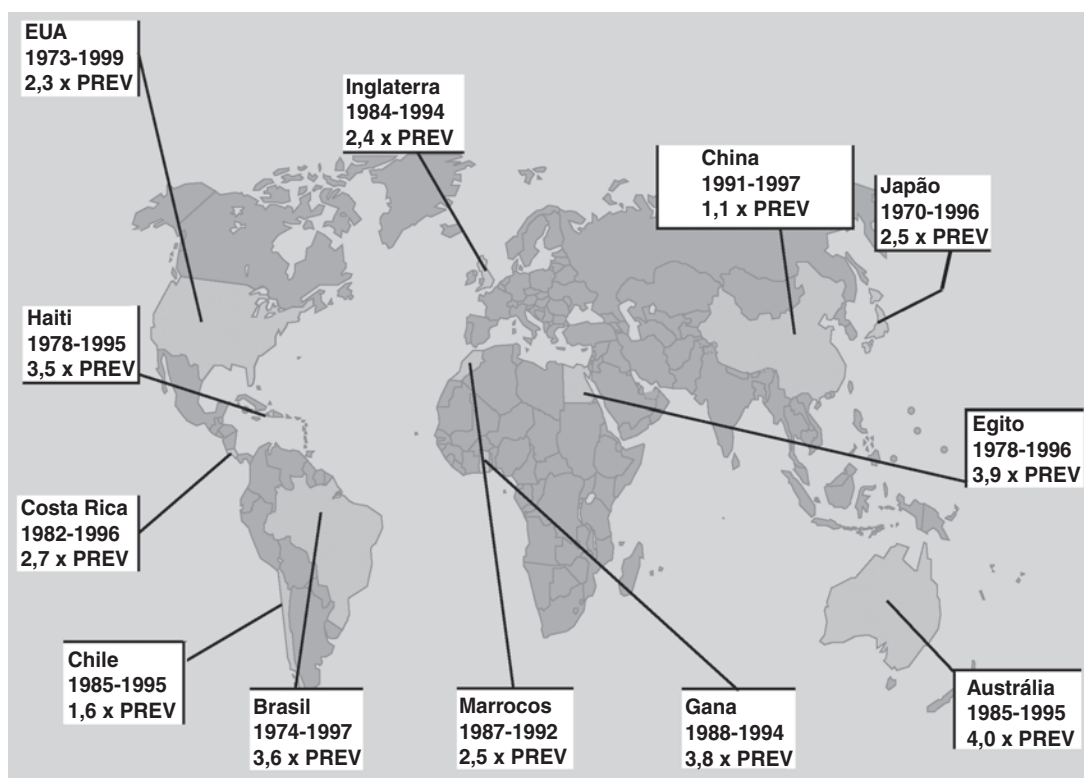


Figura 1.4 Aumento mundial na prevalência (PREV) da obesidade infantil – indicador do diabetes tipo 2 na infância. (Modificada de Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: Public-health crisis, common sense cure. *Lancet* 2002; 360:476).

caram um avanço na predominância do diabetes em nível mundial de 100 milhões, há uma década, para 135 milhões em 1995, 151 milhões em 2000 e uma projeção de 221 milhões para 2010 (121-123).

Prevenção do diabetes

Depois da Segunda Guerra Mundial, uma combinação de fatores promoveu a compreensão sobre o diabetes como um problema de saúde em ascensão em todo o mundo. Seguindo o exemplo da British Diabetes Association, em 1934, outras organizações preocupadas com o diabetes foram fundadas rapidamente, incluindo a OMS, em 1948 e a International Diabetes Federation, em 1952. Na década de 1980, com a colaboração dessas duas últimas organizações, foi realizado o lançamento de três documentos de referência de padrões internacionais sobre os aspectos de saúde pública do diabetes. Juntamente com esse desenvolvimento, uma grande variedade de grupos de estudos, sob os auspícios da OMS, iniciou a coleta de dados relacionados a vários aspectos das complicações diabéticas. Esses desenvolvimentos deram iniciativa a programas de tratamentos preventivos em nível regional (121). Imediatamente após a divulgação do Oxford Study de 1947, a American Diabetes Association lançou um dispositivo de detecção que se tornou um componente popular da meta anual de educação de leigos da associação.

Nos anos 1970, durante a administração do Presidente Nixon, os Estados Unidos participaram de várias “cruzadas” contra doenças importantes. Uma decisão do congresso resultou na criação, em 1976, da National Commission on Diabetes, que publicou um amplo relatório sobre o diabetes e criou centros de fomento de pesquisas e de esclarecimentos das descobertas para a população de diabéticos (124).

Houve um crescimento significativo na avaliação da relação do diabetes com fatores sociais e genéticos. Um dos denominadores comuns responsáveis pelo crescimento da população de diabéticos é a migração de pessoas das áreas rurais para os centros urbanos, durante tempos de guerra ou de desenvolvimento industrial. A inatividade resultante, juntamente com a obesidade, sem dúvida, foi responsável por grande parte do aumento na incidência de diabetes.

As intervenções no estilo de vida vêm sendo estudadas em pessoas “pré-diabéticas” com tolerância à glicose diminuída. Pequenas reduções de peso e aumentos nos exercícios físicos reduziram substancialmente o desenvolvimento do diabetes (125, 126). O surgimento do diabetes foi também retardado pelo uso do agente farmacológico metformina (126).

O Serviço Postal Norte-Americano lançou produziu recentemente o selo *Diabetes Awareness Stamp* (127) (Fig. 1.5) e divulgou o fato de que 8% da população atual (18 milhões) são portadores de diabetes (127). A Figura 1.5 representa o diabetes nos Estados Unidos com um número que é o dobro das estimativas apresentadas no estudo de Jos-

lin de 1947, em Oxford, Massachusetts (84), subestimando a verdadeira extensão da epidemia de diabetes nos Estados Unidos.

Crescimento organizacional

A organização e a mobilização de recursos em nível mundial na luta contra o diabetes por pesquisadores, médicos e pessoas portadoras da doença foram os avanços mais marcantes nas últimas décadas. Em 1935, a British Diabetes Association foi fundada com o patrocínio de duas celebridades que eram portadores da doença: H. G. Wells, escritor; e R. D. Lawrence, médico, que foi uma das primeiras pessoas no país a receber aplicação de insulina. A organização foi principalmente um esforço leigo. Em 1937, um grupo de médicos norte-americanos interessados em diabetes se reuniu em Nova Orleans, durante uma reunião do American College of Physicians (128) e, depois de muitas discussões, fundaram, em 1941, a American Diabetes Association (ADA). A primeira reunião, realizada em Cleveland, Ohio, em 1º de junho de 1941, contou com a participação de cerca de 300 médicos que discutiram os aspectos científicos do diabetes. Cecil Striker, de Cincinnati, foi o fundador e primeiro presidente. A ADA cresceu rapidamente e, por volta de 1960, havia mais de 25.000 membros. A organização, que no início era apenas um grupo de médicos, reconheceu que seus objetivos somente poderiam ser atingidos com a admissão de leigos, particularmente pessoas com diabetes, além de outras partes interessadas.

O crescimento vigoroso continuou e a ADA está atualmente à frente de todos os assuntos relacionados ao diabetes, com mais de 9.000 membros profissionais e 250.000 membros não-profissionais. A ADA gera fundos para pesquisas, promove reuniões, publica quatro periódicos e se envolve em todos os aspectos do bem-estar das pessoas portadoras de diabetes. Uma de suas publicações mais importantes é o periódico *Diabetes Forecast*, que iniciou com uma circulação de 50.000 exemplares, em 1948, e atualmente tem uma circulação mundial de 275.000 exemplares.

A necessidade de maior ênfase no levantamento de recursos financeiros para pesquisas criou também, em 1970, a Juvenile Diabetes Research Foundation, cuja meta principal é a prevenção e cura do diabetes em adolescentes. Esse mesmo movimento em prol da pesquisa e da educação ocorreu também na Europa, com a criação, em 1965, da European Association for the Study of Diabetes, com propósitos semelhantes. Simultaneamente a esses desenvolvimentos, os educadores em diabetes criaram a American Association of Diabetes Educators, que desempenhou papel importante nas atividades de treinamento e certificação.

Levando em consideração que o diabetes é praticamente um problema em todas as nações, a necessidade de dar atenção especial à doença foi amplamente reconhecida. Em junho de 1949, o presidente da Belgium Diabetic Association, J. P. Hoet; seu colega na Inglaterra, R. D. Lawrence; e 75 médicos e pacientes de 11 países discutiram seus respectivos problemas. Em outra reunião, realizada em Amsterdam, em 1950, foi fundada a International Diabetes Federation (IDF) (129), com um delegado leigo e um delegado médico de cada país. O primeiro congresso da organização realizou-se em Leiden, na Holanda, em 1952, atraindo 241 representantes de 20 países. As reuniões recentes, realizadas em Helsinki (1997) e na Cidade do México (2000) receberam mais de 8.000 participantes. A IDF é uma confederação de aproximadamente 85 associações mundiais de diabetes, das quais a maior é a ADA, que desenvolveu vários programas de educação e de serviços em todo o mundo.

CONCLUSÃO

No início de um novo milênio, os editores de publicações médicas, especialmente de textos como este, podem refletir sobre eventos passados que fizeram “diferença” na vida de pessoas portadoras de doenças. O *New England Journal of Medicine* fez uma avaliação do progresso na medicina clínica nos últimos mil anos e ressaltou que a maioria dos



Figura 1.5 *Diabetes Awareness Stamp* (Selo de Consciência do Diabetes), lançado pela primeira vez em 16 de março de 2001, pelo Serviço Postal Norte-Americano. Estados Unidos: taxa de prevalência de 8% (122), taxa de 4% em 1947 (84).

avanços ocorreu no último século. De maneira especial, os 12 exemplos mencionados, que deram o “maior benefício para a humanidade” sob a forma de uma vida mais longa, incluíam o tratamento de diabetes (130).

Esses avanços coincidiram com o intervalo de 87 anos desde a publicação, em 1916, da primeira edição da primeira monografia de Joslin, e ajudou a explicar a necessidade de um livro desse porte para descrever a condição diabética. Quando alguém vê o espectro do progresso apresentado nessa visão geral histórica, desde um entendimento mais profundo sobre a fisiopatologia do diabetes até os avanços permanentes na prevenção e no tratamento da doença e suas complicações, o adágio “conhecer o diabetes é conhecer a medicina” se torna axiomático (47).

O século XXI continuará focalizando a premissa de que o estado diabético pode ser realmente *evitado* ou *curado* através do poder da ciência moderna, direcionando intervenções para as pessoas geneticamente propensas, visando à correção de anormalidades essenciais, antes que elas surjam. Esses avanços devem colocar a medicina em um patamar nunca idealizado por Elliott Joslin, um verdadeiro pioneiro nesse campo.

REFERÊNCIAS

- Joslin EP. *The treatment of diabetes mellitus*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1916.
- Barnett DM. Joslin Elliott Proctor. *American national biography*. North Carolina: Oxford University Press, 1999:282–283.
- Benedict FG, Joslin EP. *The study of metabolism in severe diabetes*. Washington, DC: Carnegie Institution of Washington, 1912:176.
- Allen FM, Stillman E, Fitz R. *Total dietary regulation in the treatment of diabetes*. Monographs of the Rockefeller Institute for Medical Research, no. 11. New York: Rockefeller Institute, October 15, 1919.
- Joslin EP. Present-day treatment and prognosis in diabetes. *Trans Assoc Am Physicians* 1915;XXX:2.
- Joslin EP. The prevention of diabetes mellitus. *JAMA* 1921;76:79–84.
- Nuland S, Virchow R. *Doctors—the biography of medicine*. New York: Knopf, 1988.
- Langerhans P. Beitrage zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldruse. *Med Diss (Berlin)*, 1869.
- Morrison H. Translation and introductory essay. Langerhans P. Contributions to the microscopic anatomy of the pancreas. *Bull Inst Hist Med* 1937;5:259–269.
- Laguesse GE. Sur la formation des îlots de Langerhans dans le pancreas. *Compte Rendus Société de Biologie*, 1893.
- Von Mering J, Minkowski O. Diabetes Mellitus nach Pankreasextirpation. *Zentralbl Klin Med* 1889;10:393–394.
- Minkowski O. Historical development of the theory of pancreatic diabetes (introduction and translation by R. Levine). *Diabetes* 1989;38:1–6.
- Joslin EP, Krall LP. The incidence of diabetes. In: Joslin EP, Root HF, White P, Marble A, eds. *Treatment of diabetes mellitus*, 10th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1959:35–37.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–986.
- Shafir E. History and perspective of diabetes illustrated by postage stamps. Freund Publishing House Ltd, 1999 [Reprinted by Joslin Diabetes Center, Publication Dept., Boston MA. March 2001].
- Porter R. *The greatest benefit to mankind, a medical history of humanity*. New York: WW Norton, 1997:71.
- Major RH. II. Diseases of metabolism. In: *Classic descriptions of disease with biographical sketches of authors*, 3rd ed, 5th printing. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1959:235–237.
- Willis T. Pharmaceutica rationalis sive diatriba de medicamentorum operationibus in humano corpore. 2 vols. London, 1674–1675.
- Schadewaldt H. The history of diabetes mellitus. In: Van Englehardt D, ed. *Diabetes, its medical and cultural history*. Berlin: Springer Verlag, 1987:43–100.
- Dobson M. Experiments and observations on the urine in diabetes. In: *Medical observations and inquiries by a society of physicians in London*, Bd. 5, London, 1776:S.298–316.
- Cawley T. A singular case of diabetes, consisting entirely in the quality of the urine; with an inquiry into the different theories of that disease. *London Med J* 1788;9:286–308.
- Rollo J. *An account of two cases of the diabetes mellitus, with remarks as they arose during the progress of the cure*. London: Dilly, 1797.
- Chevreuil ME. Note sur le sucre de diabète. *Ann Chim (Paris)* 1815;95:319.
- Benedict SR. A modification of the Lew-Benedict method for the determination of sugar in the blood. *J Biol Chem* 1918;34:203–207.
- Folin O, Wu H. A system of blood analysis. *J Biol Chem* 1919;38:81–110.
- Epstein AA. An accurate microchemical method of estimating sugar in the blood. *JAMA* 1914;63:1667–1668.
- Rosen G. The conservation of energy and the study of metabolism. In: Chandler McC, Brooks C, Cranefield PF, eds. *The historical development of physiological thought*. New York: Hafner Publishing Company, 1959:243–263.
- Shor EN. Benedict, Francis Gano. *American National Biography*. North Carolina: Oxford University Press, 1999:555–556.
- Major RH. Adolph Kussmaul. In: *Classic descriptions of disease with biographical sketches of authors*, 3rd ed, 5th printing. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1959:245–248.
- Bernard C. Du suc pancréatique et de son rôle dans les phénomènes de la digestion. *C R Soc Acad Sci (Paris)* 1850;1849:99–119.
- Bouchardat A. *De la glycosurie ou diabète sucré*. Paris, 1875.
- Lancereaux E. Le diabète maigre: ses symptômes, son évolution, son pronostic et son traitement; ses rapports avec les altérations du pancréas. *Union Med (Paris)* 1880;29:161–168.
- Chandler McC, Brooks C, Levey HA. Humorally-transmitted integrators of body function and the development of endocrinology. In: Chandler McC, Brooks C, Cranefield PF, eds. *The historical development of physiological thought*. New York: Hafner Publishing Company, 1959:184.
- Major RH. II. Diseases of metabolism. In: *Classic descriptions of disease with biographical sketches of the authors*, 3rd ed, 5th printing. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1959:290–294.
- Brown-Sequard CE. Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrenales. *C R Acad Sci* 1856:43:422.
- Laguesse E. Structure et développement du pancréas d’après les travaux récents. *J Anat (Paris)* 1894;30:591–608.
- Starling EH. The Croonian Lectures on the chemical correlation of the functions of the body. *Lancet* 1905;2:339–341, 423–425, 501–503, 579–583.
- De Meyer J. Contribution à l’étude de la pathogénie du diabète pancréatique. *Archive Internationale de Physiologie* 1909:121–180.
- Opie EL. The relation of diabetes mellitus to lesions of the pancreas: hyaline degeneration of the islets of Langerhans. *J Exp Med* 1900;5:527–540.
- Bliss M. *The discovery of insulin*. Chicago: University of Chicago Press, 1982.
- Paulesco NC. Action de l’extrait pancréatique injecté dans le sang, chez un animal diabétique. *C R Soc Biol* 1921;85:555–559.
- Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* 1922;7:251–266.
- Barron M. The relations of the islets of Langerhans to diabetes with special reference to cases of pancreatic lithiasis. *Surg Gynecol Obstet* 1920;31:437–448.
- Eli Lilly Company. Archives File, Indianapolis, Indiana, McCormick reference 3B, 6.
- Nobel Foundation. *Nobel, the man and his prizes*. Oklahoma: University of Oklahoma Press, 1951:221–223.
- Banting FG, Best CH, Collip JB, et al. The effect produced on diabetes by extracts of pancreas. *Trans Assoc Am Physicians* 1922:1–11.
- Levine R, Krall L, Barnett D. The history of diabetes. In: Kahn CR, Weir GC, eds. *Joslin’s diabetes mellitus*, 13th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994:1–14.
- Haycock P. History of insulin therapy. In: Schade DS, Santiago JV, Skyler JS, et al. *Intensive insulin therapy*. Princeton, NJ: Excerpta Medica, 1983:1–19.
- Deckert T. Protamine insulin. In: H.C. Hagedorn and Danish insulin. Hening, Denmark: Poul Kristensen Publishing Co, 2000:175–194.
- White P. *Diabetes in childhood and adolescence*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1932.
- Marble A, Krall LP, Bradley RF, et al, eds. *Joslin’s diabetes mellitus*, 11th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1971:362.
- Joslin EP. *The treatment of diabetes mellitus, with observations based upon three thousand cases*, 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1923.
- Colwell AR. The Banting memorial lecture 1968: fifty years of diabetes in perspective. *Diabetes* 1968;17:599–610.
- Joslin EP. Preface. In: *Treatment of diabetes mellitus*, 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1928.
- Joslin EP, Root H, White P, et al. *The treatment of diabetes mellitus*, 8th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1946:310–313.
- Lawrence RD. *The diabetic life, its control by diet and insulin and oral treatment by sulphonyl-urea, a concise practical manual*, 17th ed. London: J. & A. Churchill Ltd, 1965.
- Joslin E. *A diabetic manual for mutual use of doctor and patient*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1918.
- Root HF. The association of diabetes and tuberculosis: epidemiology, pathology, treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1934;210:1–13.
- Jordan WR. Neuritic manifestations in diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1936;57:307–66.
- Waite JH, Beetham WP. The visual mechanism in diabetes mellitus: a comparative study of 2002 diabetics, and 457 non-diabetics for control. *N Engl J Med* 1935;212:429–443.
- Beetham WP. Visual prognosis of proliferating diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1963;6:611–619.
- Aiello L, Beetham W, Balodimos, et al. Ruby laser photocoagulation in treatment of diabetic proliferating retinopathy: preliminary report. In: *Symposium on the treatment of diabetic retinopathy*. Airlie House Conference. Public Health Service publication no. 1890. Washington, DC: US Department of Health, Education and Welfare, 1968:437–463.
- Kimmelstiel P, Wilson C. Inter-capillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am J Pathol* 1936;12:83–97.
- Bell ET. A postmortem study of vascular disease in diabetics. *Arch Pathol* 1952;53:444–455.

65. Barnett DM. *Elliott P. Joslin, MD: a centennial portrait*. Boston: Joslin Diabetes Center, 1998:43–57.
66. McKittrick LS, Root HF. *Diabetic surgery*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1928.
67. White P. Pregnancy and diabetes. In: Marble A, White P, Bradley RF, Krall LP, eds. *Joslin's diabetes mellitus*, 11th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1971:584–593.
68. White P. Classification of pregnant diabetics in treatment of diabetes mellitus. In: Joslin EP, Root HG, White P, Marble A, eds. *Joslin's diabetes mellitus*, 10th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1959:702–703.
69. Joslin EP. The nurse and the diabetic. Address reported in the 1924 New England Deaconess Hospital Annual Report, 16–21.
70. American Association of Diabetes Educators, 20 years Yesterday, Today and Tomorrow... Diabetes Educators Making a Difference. Chicago: Stenson Publications, 1994.
71. Murray GR. Note on the treatment of myxedema by hypodermic injection of an extract of the thyroid gland of a sheep. *BMJ* 1891;2:796–797.
72. Brooks C, Chandler McC, Levey HA. Humorally-transported integrators of body function and the development of endocrinology. In: Chandler McC, ed. *The historical development of physiological thought*. New York: Hafner Publishing Company, 1959:185–186.
73. Houssay B. Memorable experiences in research. In: Banting and Best Research Institute inaugural dedication program, Toronto, 1952:31–32.
74. Cori CF. Enzymatic reactions in carbohydrate metabolism. *Harvey Lectures* 1945–1946;41:243–272.
75. Krebs HA. The intermediate metabolism of carbohydrates. *Lancet* 1937;2:736–738.
76. Abel JJ. Crystalline insulin. *National Academy Society Proceedings* 1926;12:132.
77. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp* 1932;50:50–137.
78. Long CNH. The Banting Lecture: the endocrine control of the blood sugar. *Diabetes* 1952;1:11.
79. Harvey AM. Classics in clinical science: the electrolytes in diabetic acidosis and Addison's disease. *Am J Med* 1980;68:322–324.
80. American Diabetes Association. *The physician's guide to type 1 diabetes (IDDM): diagnosis and treatment*. Alexandria, VA: American Diabetes Association, 1988.
81. Joslin EP, Dublin LI, Marks HH. Studies, characteristics and trends in diabetic mortality throughout the world. *Am J Med Sci* 1937;193:8.
82. Fritz RH, Joslin EP. Diabetes mellitus at the Massachusetts General Hospital for 1824 to 1898. A study of the medical records. *JAMA* 1898;31:165–171.
83. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, et al. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 1985;78:785–794.
84. Wilkerson HLC, Krall LP. Diabetes in a New England town: a study of 3,516 persons in Oxford, Mass. *JAMA* 1947;135:209–216.
85. Joslin EP. The universality of diabetes, a survey of diabetic morbidity in Arizona. *JAMA* 1940;115:2033–2038.
86. Knowler WC, Bennett PH, Hamman RF, et al. Diabetes incidence and prevalence in Pima Indians: a 19-fold greater incidence than in Rochester, Minnesota. *Am J Epidemiol* 1978;108:497–505.
87. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039–1057.
88. Fajans SS, Cloutier MC, Crowther R. Banting Memorial Lecture. Clinical and etiologic heterogeneity of idiopathic diabetes mellitus. *Diabetes* 1978;27:1112–1125.
89. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002;25[Suppl 1]:S5–S20.
90. Osler W. Diabetes mellitus. In: *The principles and practice of medicine*. New York: D. Appleton and Company, 1893:295–230.
91. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278.
- 91a. Reaven GM. Banting Memorial Lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595–1607.
92. Himsworth HP. The Goulstonian lectures on the mechanism of diabetes mellitus. *Lancet* 1939;2:1,65,118,171.
93. Levine R. Concluding remarks: the effects of the sulfonyl-ureas and related compounds in experimental and clinical diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 1957;71:291.
94. Nathan DM. The long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328:1676.
95. Born DM, ed. *The journey and the dream (a history of the American Diabetes Association)*. Alexandria, VA: American Diabetes Association, 1990:16,57.
96. Tolstoi E. *The practical management of diabetes*. Springfield, IL: Thomas Publications, 1953.
97. Are the complications of diabetes preventable? In: Ingelfinger FJ, Relman AS, Finland M, eds. *Controversies in internal medicine*, Vol 1. Philadelphia: WB Saunders, 1966:489–514.
98. Management of adult-onset diabetes. In: Ingelfinger FJ, Ebert RV, Finland M, Relman AS, eds. *Controversies in internal medicine II*. Philadelphia: WB Saunders, 1974:387–417.
99. University Group Diabetes Program. *Diabetes* 1970;19[Suppl 2]:747–830.
100. Prout TE. A prospective view of the treatment of adult-onset diabetes: with special reference to the University Group Diabetes Program and oral hypoglycemic agents. *Med Clin North Am* 1971;55:1065–1076.
101. Bradley RF. Oral hypoglycemic agents are worthwhile. In: Ingelfinger FJ, Ebert RV, Finland M, Relman AS, eds. *Controversies in internal medicine II*. Philadelphia: WB Saunders, 1974:408–415.
102. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853.
103. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–865.
104. Massachusetts Legislature Acts of 2000. The Diabetes Cost Reduction Act.
105. Beaser RS. Using insulin to treat diabetes—general principles (Chapter 8). In: *Joslin's diabetes deskbook*. Boston: Joslin Diabetes Center, 2001:203–232.
106. Tamada JA, Garg SK, Jovanovic L, et al. Non-invasive subcutaneous insulin monitoring: comprehensive clinical results. *JAMA* 1999;282:1839–1844.
107. Gross TM, Bode BW, Einhorn D, et al. Performance evaluation of the Minimed® continuous glucose monitoring system during patient home use. *Diabetes Technol Ther* 2000;2:49–59.
108. Rahbar S. An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. *Clin Chim Acta* 1968;22:296–298.
109. Bunn HF, et al. Further identification of the nature and linkage of the carbohydrate in hemoglobin A1c. *Biochem Biophys Res Comm* 1975;67:103–109.
110. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion: improved blood-glucose and intermediary-metabolite control in diabetics. *Lancet* 1979;1:1255–1257.
111. Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: public-healthcrisis, common sense cure. *Lancet* 2002;360:476.
112. Rubin RJ, William M, et al. Health care expenditures for people with diabetes mellitus: 1992. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:809A–809F.
113. Evans RW, Blagg CR, Bryan FA. Implications for health care policy: a social and demographic profile of hemodialysis patients in the United States. *JAMA* 1981;245:487–491.
114. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. The Diabetic Retinopathy Study. *Am J Ophthalmol* 1976;91:383–396.
115. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report no. 4. *Int J Ophthalmol* 1987;27:265–272.
116. Yalow RS. Remembrance project: origins of RIA. *Endocrinology* 1991;129: 1694–1695.
117. Gale EA. The discovery of type 1 diabetes. *Diabetes* 2001;50:217–226.
118. Srikanta S, Ganda OP, Rabizadeh A, et al. First-degree relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. Islet cell antibodies and abnormal insulin secretion. *N Engl J Med* 1985;313:461–464.
119. A report of the congressionally established Diabetes Research Group. *Conquering diabetes, a strategic plan for the 21st century*. Washington, DC: National Institutes of Health, publication no. 99-4398, 1999.
120. US Census Report, March 2001.
121. World Health Organization Study Group. *Prevention of diabetes mellitus*. Technical report 844. Geneva: World Health Organization, 1994.
122. Gan D, ed. Regional estimates for diabetes for the year 2000. *Diabetes atlas 2000*. Brussels: International Diabetes Federation, 2000:9,11.
123. Zimmet P, Albert KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782–787.
124. National Commission on Diabetes, United States. The long-range plan to combat diabetes: 1976 update. Bethesda, MD: National Institutes of Health. Department of Health Education and Welfare publication no. NIH 77-1229.
125. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343–1350.
126. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.
127. U.S. Postal Service. First day of issue—Diabetes Awareness Stamp. March 16, 2001.
128. Striker C. The American Diabetes Association. *Med Clin North Am* 1947;31:483–487.
129. Krall LP. A prescription for world diabetes. In: Serrano-Rios M, Lefebvre PJ, eds. *Diabetes* 1985. Amsterdam: Elsevier, 1986:2–24.
130. Looking back on the millennium in medicine [Editorial]. *N Engl J Med* 2000;342:42–49.