



O RACIONAL DA TERAPÊUTICA INTENSIVA NA DIABETES MELLITUS TIPO 1

Filipa Isabel Nazaré Filipe

filipa_filipe@hotmail.com

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Área Científica de Endocrinologia

Realizado sob orientação da Professora Doutora Manuela Carvalheiro

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos de Mestrado Integrado em Medicina

ÍNDICE

RESUMO	5
ABSTRACT	7
INTRODUÇÃO	9
MATERIAL E MÉTODOS	10
REVISÃO	
1. Epidemiologia da Diabetes Mellitus tipo 1	11
2. Etiopatogenia da Diabetes Mellitus tipo 1	13
3. Padrão fisiológico de produção de insulina	16
4. Terapêutica da Diabetes Mellitus tipo 1	17
4.1. Terapêutica farmacológica	19
4.1.1. Insulina humana	19
4.1.2. Análogos de insulina	20
4.1.3. Tipos de regimes	22
4.1.4. Formas de administração	27
4.1.5. Monitorização contínua da glicose	29
4.1.6. Pâncreas artificial	32
4.1.7. Análogos da amilina	34
4.2. Terapêutica não-farmacológica	34
4.2.1. Suporte nutricional e contagem de hidratos de carbono	34
4.2.2. Exercício físico	38
4.2.3. Educação terapêutica	39
4.2.4. Sistemas psicossociais	40
4.2.5. Apoio escolar	41

5.	Objetivos terapêuticos na Diabetes Mellitus tipo 1	41
6.	O racional da terapêutica intensiva na Diabetes Mellitus tipo 1	42
6.1.	Complicações microvasculares	45
6.1.1.	Retinopatia	45
6.1.2.	Nefropatia	47
6.1.3.	Neuropatia	49
6.2.	Doença cardiovascular	50
6.3.	Função cognitiva	52
6.4.	Hipoglicemia	53
	CONCLUSÃO	55
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56

RESUMO

A Diabetes Mellitus tipo 1 caracteriza-se por uma hiperglicemia crônica resultante de uma deficiência total de produção de insulina, em consequência de uma destruição das células beta pancreáticas. Desde a descoberta da insulina em 1921, importantes avanços têm ocorrido no que respeita ao tratamento e vigilância da Diabetes Mellitus tipo 1. Entre eles, de destacar o desenvolvimento de análogos da insulina, a monitorização contínua da glicose (retrospectiva ou em tempo real) e a implementação e aperfeiçoamento das bombas de perfusão de insulina.

Atualmente, a terapêutica convencional cedeu o seu lugar à terapêutica intensiva, cujo fundamento básico é mimetizar, o mais fidedignamente possível, o padrão fisiológico de produção de insulina. Este tipo de terapêutica faz-se por múltiplas injeções diárias ou bomba de perfusão subcutânea de insulina, utilizando análogos de insulina. A terapêutica intensiva de forma a otimizar o controlo metabólico inclui também suporte nutricional, exercício físico e apoio escolar, no contexto de uma equipa multidisciplinar de apoio permanente.

Desde o Diabetes Control and Complications Trial, em 1993, vários estudos científicos têm tornado evidentes os benefícios da terapêutica intensiva na prevenção das complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia), estando ainda por provar o benefício direto nas macrovasculares. Na atualidade, esta terapêutica é o alicerce do controlo metabólico dos doentes com Diabetes Mellitus tipo 1, desempenhando um papel essencial na prevenção do aparecimento e agravamento das complicações crónicas. O atual desenvolvimento tecnológico tem proporcionado melhorias significativas da qualidade de vida destes doentes.

Palavras-chave

Diabetes Mellitus tipo 1, insulina, terapêutica intensiva, bomba de perfusão de insulina, Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), complicações microvasculares, hipoglicemia

ABSTRACT

Type 1 Diabetes Mellitus is defined by a chronic hyperglycemia due to a total absence in insulin production, as a result of pancreatic beta cells' destruction. Since the discovery of insulin in 1921, significant advances occurred in what concerns the treatment and surveillance of type 1 Diabetes Mellitus. Among these advances, the development of insulin analogues, the continuous glucose monitoring (retrospective and in real time) and the implementation and improvement of insulin pumps are some of the most important.

At present, conventional therapy yielded its place to intensive therapy. Intensive therapy basic principle is to mimic, as faithful as possible, the physiological pattern of insulin production. This kind of therapy can be used in a regimen of multiple daily injections or continuous subcutaneous insulin infusion using insulin analogs. Other components of intensive insulin therapy are nutritional management, physical exercise and school assistance, with the permanent support of a multidisciplinary team.

Since the Diabetes Control and Complications Trial, in 1993, several studies highlighted the benefits of intensive therapy in the prevention of microvascular complications (retinopathy, nephropathy and neuropathy) while it remains to prove the direct benefits on macrovascular complications. Currently this therapy is the cornerstone of glycemic control in patients with type 1 Diabetes Mellitus, playing an essential role in preventing the onset and worsening of chronic complications. The technological development has provided significant improvements in quality of life of these patients.

Keywords

Type 1 Diabetes Mellitus, insulin, intensive therapy, continuous subcutaneous insulin infusion, Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), microvascular complications, hypoglycemia

INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica de etiologia múltipla caracterizada por hiperglicemia crônica com distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono (HC), lípidos e proteínas, resultantes de deficiências na secreção e/ou ação da insulina.¹

Na Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), há destruição autoimune das células beta pancreáticas com ausência completa de produção de insulina. A descoberta da insulina em 1921 foi um grande marco na sua terapêutica aumentando a esperança e qualidade de vida dos doentes. Na realidade, tornou-se um fármaco essencial para a sobrevivência dos indivíduos com esta doença. A utilização inicial de insulinas bovinas e porcinas cedeu lugar a insulinas progressivamente mais purificadas e a tecnologia de DNA recombinante permitiu a obtenção de insulinas humanas e posteriormente de análogos de insulina.²

Durante muitos anos, a terapêutica da DM1 efetuou-se de forma convencional, com administração de insulina uma a duas vezes por dia, que permitiu evitar a cetoacidose mas não proporcionando o controlo metabólico adequado. Em 1993, o Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)³ demonstrou que a utilização de regimes intensivos permite proteger os doentes do aparecimento e agravamento das complicações microvasculares associadas à diabetes, nomeadamente à tipo 1 (retinopatia, nefropatia e neuropatia). Outros estudos mais recentes confirmam as conclusões retiradas do estudo DCCT colocando a terapêutica intensiva como parte integrante e fundamental da terapêutica da DM1.

Atualmente, este tipo de terapêutica faz-se com recurso a múltiplas injeções diárias de insulina ou a bomba de perfusão subcutânea de insulina, em esquemas cada vez mais personalizados e adequados a cada doente.

Com esta dissertação pretende-se descrever os diferentes tipos de terapêutica intensiva e algumas das novas tecnologias atualmente disponíveis, bem como exaltar os benefícios a longo prazo do controlo metabólico rigoroso.

MATERIAL E MÉTODOS

A revisão bibliográfica foi efetuada utilizando a base de dados MEDLINE. Os termos de pesquisa introduzidos foram “type 1 Diabetes Mellitus”, “type 1 Diabetes Mellitus treatment”, “insulin therapy”, “intensive treatment”, “DCCT/EDIC study”, “microvascular complications type 1 diabetes” e “management type 1 diabetes”. Os estudos foram selecionados de acordo com a sua relevância e conformidade com o objetivo da revisão, tendo em conta maioritariamente os últimos 10 anos. Ainda assim, para incluir alguns estudos essenciais houve necessidade de prolongar este intervalo de tempo.

1. EPIDEMIOLOGIA DA DIABETES MELLITUS TIPO 1

A DM1 é um distúrbio heterogéneo caracterizado pela destruição das células beta pancreáticas, culminando numa deficiência absoluta de insulina.⁴ Constitui 5-10% do total dos casos de diabetes no mundo e a maior taxa de incidência surge em crianças e adolescentes, contribuindo para mais de 85% do total de casos de diabetes em jovens com menos de 20 anos.⁵

De acordo com o DiaMond⁶ (*WHO Multinational Project for Childhood Diabetes, 1990-1994*), a taxa de incidência da DM1 apresenta uma enorme variabilidade geográfica, com a Sardenha e a Finlândia a constituírem os países com maior taxa, 38,8 casos por 100000 habitantes por ano e 36,5 casos por 100000 habitantes por ano, respetivamente. A menor taxa de incidência é atribuída à China e Venezuela, 0,1 casos por 100000 habitantes por ano. Portugal é considerado um dos países com elevada taxa de incidência e o distrito de Coimbra, entre 1990 e 1994, regista uma taxa de incidência de 9,7 casos por 100000 habitantes por ano. Nos Estados Unidos, o estudo SEARCH⁷ for Diabetes in Youth (2002-2003), demonstrou uma maior incidência em indivíduos não-hispânicos, caucasianos, do sexo feminino, com picos de incidência nos grupos etários 5 a 9 anos e 10 a 14 anos.

A incidência de DM1 aumenta desde o nascimento e atinge o máximo na adolescência (10 a 14 anos). Recentemente a taxa de incidência europeia tem vindo a aumentar em idades mais precoces (0 a 4 anos) e a prevalência é maior no sexo masculino, com um ratio sexo masculino/sexo feminino $\geq 1,5$. Cerca de 25% dos diagnósticos é feito em adultos, podendo corresponder a diabetes autoimune latente do adulto (LADA).⁴

No que diz respeito à realidade portuguesa, de acordo com o Observatório Nacional da Diabetes⁸, em 2011, a DM1 atingia mais de 3 mil indivíduos com idades compreendidas entre os 0 e os 19 anos, ou seja, 0,14% da população portuguesa neste escalão etário. A incidência de DM1 em crianças e jovens tem vindo a aumentar significativamente nos últimos 10 anos em Portugal, apesar da diminuição registada em 2011. Nesse mesmo ano foram detetados 16,3 novos casos de DM1 por cada 100 000 jovens com idade entre os 0 e os 14 anos.

No que diz respeito à utilização das bombas de perfusão de insulina em Portugal, cerca de 693 bombas foram implementadas no ano de 2011 através do Serviço Nacional de Saúde. Aproximadamente 30% destas foram colocadas em doentes entre 0 e 19 anos, 45% em doentes entre os 20 e os 39 anos, 23% entre os 40 e 59 anos e 2% colocadas em doentes com mais de 60 anos (figura 1).

Sistemas de Perfusão Contínua Subcutânea de Insulina (Bombas Infusoras de Insulina) no SNS

	2010	2011
Número de Bombas participadas	501	693
Despesa do SNS	612 205,60 €	842 813,48 €

Fonte: DGS

Bombas Infusoras de Insulina - SNS 2011 Estrutura por Sexo e por Idades dos Utilizadores

	Masculino	Feminino	Global
0 - 19 anos	43%	22%	30%
20 - 39 anos	31%	54%	45%
40 - 59 anos	23%	22%	23%
+ 60 anos	3%	2%	2%

Fonte: DGS

Figura 1 - Dados relativamente à utilização das bombas de perfusão de insulina na população portuguesa

2. ETIOPATOGENIA DA DIABETES MELLITUS TIPO 1

A grande maioria dos casos de DM1 deve-se à destruição autoimune das células beta pancreáticas (tipo 1A), enquanto uma pequena parte resulta de uma destruição idiopática ou falência destas células (tipo 1B).⁴ A insuficiência permanente desta hormona impede a metabolização da glicose e a sua entrada nas células com conseqüente aumento dos seus níveis plasmáticos.⁹

Sabe-se que a doença decorre da combinação entre a predisposição genética e fatores ambientais.¹⁰ Dos múltiplos genes implicados na maior suscetibilidade, o mais importante é o complexo HLA (*Human Leukocyte Antigen*), localizado no cromossoma 6, em particular HLA classe II.⁴ Os haplótipos que conferem maior risco são DR3/4, DQA1*0301-DQB1*0302 e DQA1*0501-DQB1*0201. Existem também haplótipos HLA que conferem proteção, na população caucasiana, como DQA1*0102-DQB1*0602 e moléculas DR, como DRB1*1401.¹¹ Também o gene da insulina, localizado no cromossoma 11, o antígeno 4 dos linfócitos T citotóxicos (*Cytotoxic T-Lymphocyte antigen 4*, CTLA-4), no cromossoma 2q33, e uma variante da proteína tirosina fosfatase (*Protein Tyrosine Phosphatase Non Receptor type 22*, PTPN22) se associam a maior risco de desenvolvimento de DM1.¹² Ainda que 90 a 95% dos jovens com DM1 apresentem haplótipos de suscetibilidade, apenas cerca de 5% desenvolve clínica compatível com a doença.^{11,12}

A associação de DM1 e outras doenças autoimunes, como a tiroidite de Hashimoto, a doença celíaca e a doença de Addison, encontra-se bem estabelecida e está relacionada com o complexo HLA. Cerca de 15 a 30% dos diabéticos tipo 1 apresentam doença tiroideia autoimune (tiroidite de Hashimoto e doença de Graves), 4-9% possuem doença celíaca e 0,5%

têm doença de Addison. O risco de doença autoimune também se encontra aumentado em familiares de doentes com DM1.¹³

Apesar da componente genética, a maior parte dos casos ocorre em indivíduos sem história familiar de DM1.⁴ Alguns dos fatores ambientais implicados incluem toxinas (consumo de nitrosaminas), alimentos (exposição precoce a proteínas do leite de vaca, cereais e glúten) e vírus (rubéola congénita, enterovírus e o vírus Coxsackie).^{11,14}

A ativação anormal da resposta imune celular, mediada por linfócitos T, conduz a uma resposta inflamatória com macrófagos a infiltrar os ilhéus pancreáticos (insulite), enquanto a resposta humoral leva à produção de auto anticorpos.¹¹ Os auto anticorpos atualmente conhecidos incluem o anti-descarboxilase do ácido glutâmico (GAD-65), anti-tirosina fosfatase (IA2 ou ICA52), anti-células dos ilhéus pancreáticos (ICA), anti-insulina (IAA), anti-transportador do zinco (ZnT8).^{4,5} Habitualmente estes anticorpos são detetáveis alguns anos antes do aparecimento de clínica.¹⁵

A primeira alteração metabólica observável em resposta à administração de glicose por via endovenosa é a diminuição da primeira fase de secreção de insulina que culmina no aparecimento de clínica quando aproximadamente 80 a 90% da massa de células beta pancreáticas foi destruída. Esta pode ser estimada pelo doseamento do peptídeo C, produzido de forma equimolar com a insulina, aquando da clivagem da pré-insulina (figura 2).^{15,16} Cerca de 4 em cada 5 jovens com diabetes apresenta ainda função das células beta significativa no primeiro ano após o diagnóstico, e 1 em cada 10 jovens mantém alguma função 5 anos após o diagnóstico.¹⁷

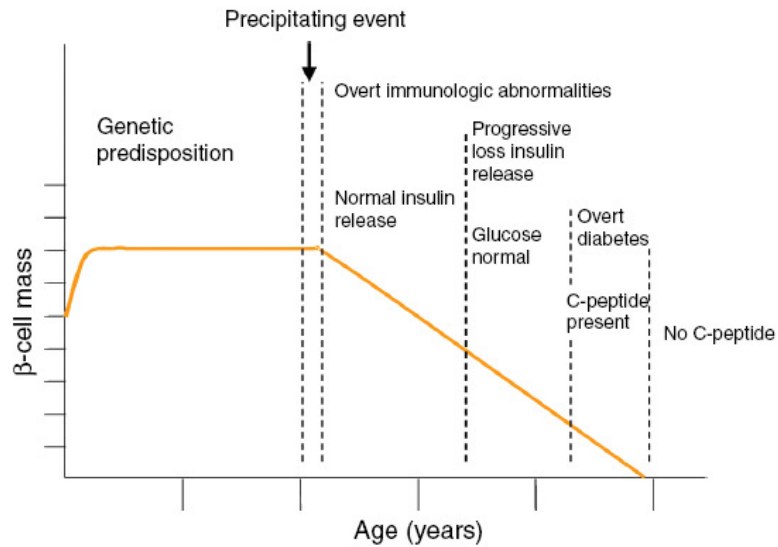


Figura 2 – Estágios do desenvolvimento da DM1

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, os critérios de diagnóstico de diabetes são: glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL (ou $\geq 7,0$ mmol/L) ou sintomas clássicos e glicemia ocasional ≥ 200 mg/dL (ou $\geq 11,1$ mmol/L) ou glicemia às duas horas após PTGO (prova de tolerância à glicose por via oral, utilizando 75g de glicose) ≥ 200 mg/dL ou hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$ (tabela 1).¹⁸

Glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL (ou $\geq 7,0$ mmol/L)
Sintomas clássicos + glicemia ocasional ≥ 200 mg/dL (ou $\geq 11,1$ mmol/L)
Glicemia às duas horas após PTGO ≥ 200 mg/dL
Hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$

Tabela 1 – Critérios de diagnóstico de diabetes de acordo com a Organização Mundial de Saúde

PTGO: prova de tolerância à glicose por via oral, utilizando 75g de glicose

A tríade sintomatológica clássica corresponde a poliúria, polidipsia e perda ponderal. Apresentações clínicas mais graves incluem cetoacidose, coma e morte.¹⁹ Segundo o estudo EURODIAB²⁰ (1989-1994), os sintomas de apresentação mais frequentes foram: poliúria (96%), seguida pela perda ponderal (61%) e fadiga (52%). A duração dos sintomas foi inferior a duas semanas em apenas 25% dos casos e de forma mais acentuada em idades inferiores a 5 anos.⁴

3. PADRÃO FISIOLÓGICO DE PRODUÇÃO DE INSULINA

A homeostasia energética e os mecanismos de controlo da glicemia dependem da ação conjugada de vários órgãos, destacando-se o fígado, tecido adiposo, músculo e cérebro. As alterações da glicemia são responsáveis por desencadear múltiplos sinais neuronais e hormonais, que induzem a absorção de nutrientes e armazenamento de energia, quer sob a forma de gordura, quer sob a forma de glicogénio.²¹

A glicose é o estímulo principal para a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas e desempenha também um papel modulador da atividade neuronal relacionada com o comportamento alimentar, homeostasia energética e contraregulação.²¹ A insulina promove o transporte de glicose ao músculo esquelético e tecido adiposo, bem como a síntese de glicogénio no fígado, por forma a reduzir os níveis plasmáticos. Pelo contrário, o glucagon, produzido pelas células alfa pancreáticas protege o organismo da hipoglicemia, mantendo um nível de glicemia adequado às necessidades do organismo. De entre as suas inúmeras funções,

é responsável por estimular a produção hepática de glicose, promovendo a glicogenólise e a neoglicogênese e simultaneamente inibindo a glicólise.²²

Após a ingestão de glicose, as células beta pancreáticas são capazes de libertar insulina em conformidade, de forma a manter os níveis fisiológicos dentro de limites relativamente estreitos.⁵ Classicamente, a célula beta produz uma resposta que compreende uma primeira e uma segunda fase. Esta resposta bifásica é notoriamente observada quando ocorre uma hiperglicemia aguda, sendo a quantidade de insulina libertada diretamente proporcional ao aumento da glicémia.²³ A primeira fase de secreção de insulina é designada por fase cefálica e resulta da ativação de um reflexo em consequência da presença de alimentos, e particularmente glicose, na cavidade oral.²¹ A produção de insulina nesta primeira fase exerce um efeito inibidor direto e rápido da síntese de glicose a nível hepático. Indiretamente, a insulina inibe a lipólise e reduz os níveis de ácidos gordos livres, diminuindo assim a gliconeogénese hepática.²⁴ Por outro lado, da segunda fase de secreção de insulina resulta uma produção relativamente constante que permite estabilizar os níveis plasmáticos de glicose, atuando não só na síntese de glicose mas também na sua utilização.^{23,24}

4. TERAPÊUTICA DA DIABETES MELLITUS TIPO 1

O reconhecimento da diabetes enquanto entidade clínica remonta há cerca de 200 anos e desde então são inúmeros os avanços que têm sido realizados. Desde a compreensão do metabolismo da glicose, a descoberta da insulina e a sua utilização, o estudo da etiopatogenia da diabetes e o acesso a medidas de tratamento e prevenção de complicações, a diabetes é

uma das doenças associada a maior avanço tecnológico. Nos últimos 30 a 40 anos, as insulinas produzidas por engenharia genética, humanas e análogos, as facilidades de monitorização glicêmica através dos aparelhos de auto monitorização e mais recentemente, da monitorização contínua de glicose no líquido intersticial, a avaliação média da glicemia durante três meses, através da hemoglobina glicada, as canetas injetoras e as bombas de perfusão subcutânea contínua de insulina, são alguns dos avanços que possibilitam alcançar um controlo glicémico próximo do fisiológico. Na generalidade, estes progressos têm permitido uma melhoria da qualidade de vida dos doentes com diabetes e um aumento da sua esperança de vida.²

A terapêutica com insulina é fundamental para a sobrevivência dos indivíduos com DM1 pelo que constitui um tratamento contínuo para toda a vida. Esta terapêutica deve ser associada a terapêutica não-farmacológica e apoio psicossocial para aumentar a sua eficácia.²⁵ Os objetivos do tratamento passam por alcançar o controlo metabólico adequado, isto é o mais próximo possível da normalidade, eliminar os sintomas decorrentes de hiperglicemia, prevenir a cetoacidose e as complicações tardias da diabetes, proporcionando simultaneamente um crescimento físico e emocional normais. Para além de possibilitar um crescimento e desenvolvimento pubertário normais, caso o diagnóstico tenha sido feito na infância ou adolescência, a administração de insulina aumenta a capacidade para o exercício físico e diminui a frequência de infeções e a sua gravidade. De uma forma global, a terapêutica com insulina permite aumentar a longevidade e qualidade de vida dos doentes com DM1.²⁶

A quantidade diária de insulina necessária para uma pessoa com diabetes, depende de inúmeros fatores como a idade, o peso, o estágio pubertário, a massa gorda corporal, a

duração e fase da diabetes, a dieta, o exercício físico, a rotina diária, a existência de doença intercorrente, a dose administrada e o local, a temperatura ambiente e corporal. A dose correta é aquela que permite alcançar o melhor controlo glicémico possível, mas sem causar hipoglicemia e proporcionando um crescimento harmonioso.^{26,27} Para tal a dose de insulina deve ter em conta os resultados da auto monitorização glicémica, da quantidade de HC a ingerir por refeição (contagem de HC ou de equivalentes) e da hemoglobina glicada a realizar a cada três meses.

Atualmente existe um grande número de formulações de insulina, variáveis não só na estrutura química (insulina humana e análogos) mas igualmente na duração de ação, o que permite várias opções terapêuticas para as pessoas com DM1. Igualmente existem diferentes tipos de dispositivos para a administração de insulina, seringas, canetas injetoras e as bombas de perfusão contínua subcutânea.²⁶

4.1. TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA

4.1.1. INSULINA HUMANA

A insulina humana sintética, produzida através de tecnologia de DNA recombinante, substituiu há algumas décadas a insulina animal. As formas clássicas incluem insulinas de ação curta (ou regular) e insulinas de ação intermédia.

As insulinas regulares apresentam um início de ação entre 20 e 60 minutos após a administração subcutânea, com efeito máximo às 2 a 3 horas e duração de ação entre 6 e 8

horas (tabela 2). São utilizadas frequentemente em vários regimes, em combinação com insulinas de ação intermédia ou em esquema basal-bólus, utilizadas antes das refeições, em associação a insulinas de ação intermédia ou análogos basais. A sua administração pré-prandial deve ser feita 20 a 30 minutos antes do seu início, de forma a adequar o perfil de ação deste tipo de insulina com o absorção dos HC decorrente da refeição.²⁶

As insulinas de ação intermédia também designadas bifásicas ou NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*), resultam da adição de protamina à insulina regular, com o objetivo de retardar a sua absorção. O seu início de ação acontece 2 a 4 horas após a administração, com pico máximo de ação às 6 a 10 horas e duração de ação entre 10 e 16 horas, (tabela 2) justificando a sua utilização em regime bidiário.²⁶

4.1.2. ANÁLOGOS DE INSULINA

Atualmente, a terapêutica intensiva faz-se com recurso a análogos, moléculas com estrutura modificada em relação à insulina humana permitindo, adequar melhor a administração às necessidades das pessoas com diabetes, com aumento da segurança.²⁷

Os análogos da insulina de ação rápida, incluem a insulina aspartato, lispro e glulisina, e têm um início de ação de aproximadamente 15 minutos, pico de ação às 1 a 3 horas e duração de ação entre 4 e 5 horas. A sua administração pode ser feita imediatamente antes da refeição (5 a 10 minutos) ou pós-prandial se necessário (tabela 2).²⁶ Possuem a vantagem de diminuir a hiperglicemia pós-prandial, bem como a hipoglicemia noturna. Reduzem também o número

total de episódios de hipoglicemia.²⁶ O seu uso é frequentemente associado a análogos de ação prolongada, sendo o tipo de insulina a utilizar nas bombas de perfusão.

Os análogos lentos ou basais compreendem a insulina glargina e a insulina detemir, ambas com duração de ação prolongada e menor variação diária em relação à insulina NPH.²⁷ A insulina glargina tem início de ação 2 a 4 horas após administração, sem pico de ação e com duração total até 24 horas (tabela 2). Por outro lado, a insulina detemir possui um início de ação semelhante mas menor duração de ação eficaz, podendo assim ser administrada uma ou duas vezes por dia.²⁸

Comparativamente com a insulina NPH, a insulina glargina demonstrou eficácia semelhante no controlo glicémico, com menor incidência de hipoglicemia noturna.^{29,30} Relativamente à insulina detemir, a sua administração uma ou duas vezes por dia demonstrou ser tão eficaz como a utilização de insulina NPH ou glargina. Além disso, contrariamente à insulina NPH, a insulina detemir apresenta a vantagem de não se associar a aumento de peso.³¹

De uma forma geral, os análogos basais apresentam superioridade comparativamente com as insulinas humanas uma vez que, estas últimas apresentam um perfil extremamente variável com efeito de acumulação de dose.^{27,32}

Existem também preparações pré-misturadas de proporções fixas entre uma insulina humana rápida e uma insulina intermédia ou um análogo de ação rápida com insulina intermédia. A proporção de insulina rápida humana ou análogo rápido é variável existindo pré misturas com 25, 30 e 50.²⁶ Este tipo de insulinas não está indicado na DM1, exceto em situações muito particulares de fragilidade intelectual e défice de acompanhamento familiar.

Tipo de insulina	Início de ação (minutos)	Pico de ação (horas)	Duração (horas)
Ação curta			
Regular	30 – 60	2 – 3	6 – 8
Ação intermédia			
NPH	120 – 240	6 – 10	10 – 16
Ação rápida			
Lispro, aspartato, glulisina	5 – 15	1 – 3	4 – 6
Ação lenta			
Glargina	120 – 240	-	< 24
Detemir	120 – 240	-	18 – 24

Tabela 2 – Perfil de ação dos principais tipos de insulina

4.1.3. TIPO DE REGIMES

A escolha do regime é função de vários fatores incluindo a idade, duração da doença, estilo de vida, objetivos do controlo metabólico e preferência pessoal ou familiar. Cada um dos regimes deve adaptar-se a cada doente e às suas características individuais.^{26,27}

Atualmente, o conceito basal-bólus apresenta melhor possibilidade de imitar o perfil insulínico fisiológico diário. Os dois tipos de regime intensivo utilizados são as múltiplas injeções diárias e a infusão subcutânea de insulina.²⁹

O regime intensivo com múltiplas administrações diárias deve ser efetuado com insulinas com diferentes tempos de ação. A insulina regular e os análogos rápidos (lispro, aspartato e glulisina) são utilizados antes das refeições, enquanto a insulina NPH, a insulina glargina e detemir são utilizadas como insulina basal, ao deitar. A título de exemplo, um regime possível inclui insulina regular prandial combinada com insulina NPH administrada duas vezes por dia. Um outro regime inclui administração de análogos de insulina rápida antes das refeições em associação à insulina NPH bi-diária (pequeno-almoço e ao deitar).³³

No entanto, tendo em conta as insulinas atuais recomenda-se, que o regime intensivo com múltiplas administrações diárias a utilizar na prática clínica seja realizado recorrendo à administração pré-prandial de análogos de insulina rápida, juntamente com um análogo lento de insulina ao deitar (insulina glargina) ou em duas administrações, uma antes do pequeno-almoço e outra ao deitar (insulina detemir) (figura 3).^{34,35}

O doente deve ser educado (educação terapêutica) no sentido de compreender que a glicemia antes do almoço depende da insulina prandial matinal, a glicemia antes do jantar depende da insulina administrada ao almoço e ao lanche (se necessário) e a glicemia ao deitar depende da insulina prandial administrada ao jantar. A glicemia em jejum é determinada pela insulina basal administrada na noite anterior, pelo que de acordo com os valores de glicemia em jejum obtidos se deve ajustar a dose de insulina basal de forma a obter um valor perto da normoglicemia.³⁶

No entanto, este raciocínio não é completamente linear, já que nos regimes basal-bólus há sempre uma insulina basal circulante durante as 24 horas, resultante da acção do análogo lento ou da insulina NPH administrada.

No caso da terapêutica com bomba de perfusão de insulina em que só é utilizado o análogo rápido, calcula-se o débito ou débitos para a perfusão contínua, cabendo à pessoa com diabetes o cálculo do bólus/refeição, acionando a bomba para a sua administração (figura 4). Apesar de tudo, nenhum regime consegue reproduzir completamente a normal fisiologia.^{27,35}

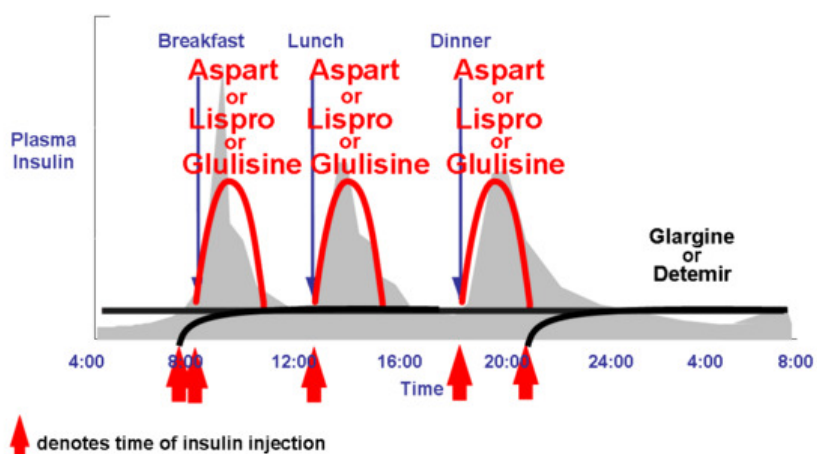


Figura 3 – Representação do regime basal-bólus através de múltiplas injeções diárias, utilizando um análogo rápido (lispro, aspartato ou glulisina) às refeições e um análogo basal ao deitar (glargina ou detemir) em uma ou duas administrações

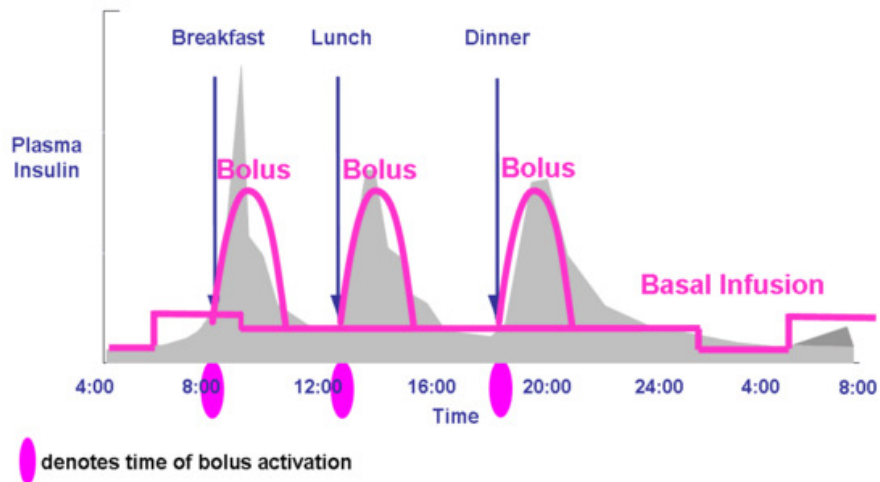


Figura 4 – Representação do regime basal-bólus através de bomba de perfusão. É possível programar a infusão basal para se ajustar ao perfil fisiológico, ou seja, reduzindo a quantidade de insulina entre a meia-noite e as 4 horas (para prevenir a hipoglicemia, fenómeno de pré-Dawn) e aumentando entre as 4 e as 8 horas (para prevenir a hiperglicemia decorrente do fenómeno de Dawn)

A determinação da dose de insulina prandial deve ser feita de acordo com a contagem de HC de cada refeição e com os resultados da auto monitorização glicémica (necessidade ou não de bólus corretor). A possibilidade de ser ou não realizado exercício físico, deve ser ponderada. Desta forma, para o cálculo do bólus de insulina prandial deve atender-se à glicemia do momento, à glicemia-alvo, ao rácio insulina/HC, à contagem total de HC da refeição e ao fator de sensibilidade à insulina.³⁷

O cálculo do rácio insulina/HC pode ser efetuado através da razão entre o valor 500 e a dose total diária de insulina. O resultado corresponde assim à quantidade de HC (expressa em gramas) que é metabolizado por uma unidade de insulina.³⁸

O fator de sensibilidade à insulina define-se como a redução da glicemia (em mg/dL) conseguida por cada unidade de insulina de ação rápida ou curta. Para o seu cálculo efetua-se a razão entre 1800 (para insulina de ação rápida) ou 1500 (para insulina de ação curta) e a dose total diária de insulina. O valor de fator de sensibilidade obtido deve ser entendido como um ponto de partida, que deve ser ajustado de acordo com frequentes medições da glicemia.³⁸

De uma forma genérica, o cálculo da dose de insulina a administrar a cada refeição efetua-se da seguinte forma: cálculo da diferença entre a glicemia determinada no momento e a glicemia-alvo e utilizando o fator de sensibilidade, calcular a quantidade de insulina necessária para corrigir a glicemia. Ao calcular a quantidade de HC de uma refeição e utilizando o rácio insulina/HC, obtém-se a quantidade de insulina que é necessária para metabolizar os HC da refeição. Somam-se estas duas determinações e o total corresponde à dose de insulina prandial que deve ser administrada para corrigir a glicemia pré-prandial e metabolizar os HC da refeição.³⁷

As crianças e jovens que intensificam o regime mais precocemente atingem os objetivos terapêuticos rapidamente e em consequência, a incidência de complicações a longo prazo é menor.³⁹ De acrescentar que o tipo de regime utilizado é fortemente determinado por fatores socioeconómicos, como nível educacional, classe social e etnia. Os jovens com maior grau de educação parental, classe social alta e com seguro de saúde privado desfrutam mais frequentemente da utilização de bomba de perfusão de insulina.⁴⁰

4.1.4. FORMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Relativamente às formas de administração, pode-se recorrer a injeção com seringas, canetas injetoras ou a bomba de perfusão de insulina. A insulina existe comercializada em frasco/ampola, cartuchos ou já inserida em canetas pré-cheias. A prescrição de insulina deve ser por isso adequada ao dispositivo de administração.⁴¹

A terapêutica com canetas demonstrou resultados consistentes na sua utilização, inclusive em regime intensivo recorrendo a análogos da insulina.²⁶ Neste caso, a injeção deve efetuar-se no tecido celular subcutâneo da região ântero-lateral do braço, da face ântero-lateral da coxa, abdómen ou nádegas. É importante variar o local dentro da mesma área escolhida em vez de alternar as áreas a cada injeção, uma vez que induz variações da absorção. A absorção varia consoante a área utilizada, sendo mais rápida no caso do abdómen, seguida do braço e coxa e é menor nas nádegas. A presença de lipodistrofias frequentemente retarda a absorção de insulina enquanto o exercício físico provoca um aumento da absorção, sendo recomendável evitar as zonas do corpo que irão ser exercitadas.^{42,43}

A administração de insulina pré-prandial deve efetuar-se no abdómen pois é a área de absorção mais rápida e a sua ação é necessária para evitar hiperglicemias pós-prandiais. Por outro lado, a administração da insulina basal pode ser feita nos locais de absorção mais lenta (coxa, nádegas ou braço).

A bomba de perfusão de insulina é o melhor meio para mimetizar o perfil fisiológico da insulina e apresenta ainda uma maior conveniência e maior potencial na redução das complicações diabéticas através de um melhor controlo metabólico (figura 5).^{35,44} Trata-se porém de um meio mais dispendioso. O seu mecanismo básico consiste na infusão subcutânea

de insulina a um ritmo basal programado e administração de bólus de acordo com a contagem de HC inerente a cada refeição.^{32,45} Deve sempre utilizar-se análogos rápidos de insulina não havendo diferenças entre os três já referidos existentes no mercado. Comparativamente à terapêutica com canetas injetoras, a bomba de perfusão demonstrou ser preferida pelos doentes, com melhor controlo metabólico, valores de hemoglobina glicada inferiores e menor dose de insulina necessária para obter valores ideais.⁴⁶ Por estas razões, a sua utilização é recomendada em crianças e adolescentes com episódios de hipoglicemia severos, em doentes com mau controlo glicémico e valores de hemoglobina glicada persistentemente acima do objetivo, em crianças que necessitam de doses muito pequenas de insulina, e ainda nas crianças e adolescentes com complicações microvasculares. Esta terapêutica deve ser também utilizada antes (pré conceção) e durante a gestação nas mulheres com DM1 e em qualquer doente independentemente da idade, tendo em conta a melhoria da qualidade de vida.²⁶ Como principais desvantagens de referir maior suscetibilidade a cetoacidose por mau funcionamento ou avaria e maior risco de infeção ou reações alérgicas no local da perfusão. É essencial alertar os doentes para a ocorrência de avarias, de forma a valorizar a necessidade de várias monitorizações de glicemia diárias e terem consigo uma insulina de ação rápida para administração em caso de malfuncionamento.⁴¹



Figura 5 - Diferentes tipos de bomba de perfusão de insulina modernas

1 – Bomba de perfusão Medtronic Minimed Paradigm 722 (já comercializada e integrada no programa em Portugal)

2 – Bomba de perfusão Animas Ping

3 – Bomba de perfusão Insulet Omnipod (também comercializada e integrada no programa português)

4 – Bomba de perfusão Roche Spirit

4.1.5. MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA GLICOSE

Embora muitos doentes com DM1 realizem várias avaliações da glicemia diariamente com um medidor convencional, poucos são aqueles que efetuam a medição pós-prandial ou

noturna, o que limita uma maior intensificação da terapêutica. Nos finais da década de 90, começaram a surgir aparelhos para medição da glicose a nível intersticial. Em condições fisiológicas há uma forte correlação entre a glicemia capilar e a glicose intersticial, apesar dessa correlação ser menor em situações de hipoglicemia ou em períodos de rápida flutuação glicémica.⁴⁷

Existem dois tipos de monitorização contínua: retrospectiva e em tempo real. A monitorização contínua retrospectiva é utilizada na prática clínica pela equipa terapêutica, e tem grande valor para o ajuste das doses de insulina e educação terapêutica das pessoas com diabetes. O mesmo aparelho pode ser colocado em múltiplos doentes. O registo da glicose intersticial é feito a cada 3 a 5 minutos por um período médio de 48 a 72 horas. Estes registos são posteriormente analisados pela equipa terapêutica, com vista a identificar períodos do dia com maior suscetibilidade a hiperglicemia (particularmente pós-prandial) ou períodos com tendência para a hipoglicemia (nomeadamente durante a noite), de forma a otimizar as atitudes terapêuticas (figura 6).^{44,48} Como exemplo deste tipo de aparelhos de monitorização retrospectiva existe o *Continuous Glucose Monitoring System* – CGMS, o *Guardian*, o *iPro*, ...



Figura 6 - Aparelho de monitorização retrospectiva da glicose – *Continuous Glucose Monitoring System* (CGMS)

Os aparelhos em tempo real possibilitam, como o nome diz, uma observação em tempo real, isto é o resultado da glicose intersticial é visualizado no monitor a cada 3 a 5 minutos. Os sensores têm duração variável de acordo com a marca sendo a sua durabilidade média de cerca de 6 dias. Estes aparelhos são para serem utilizados pela pessoa com diabetes (cada pessoa tem de ter o seu aparelho).^{35,48} Como exemplo deste tipo de aparelho de monitorização em tempo real existe o *Guardian RT*, o *Freestyle Navigator*, *DexCom Seven Plus*, ...

Para além disso, encontram-se equipados com alarmes sonoros para assinalar uma possível tendência para hiperglicemia ou hipoglicemia ainda antes de esta se manifestar. O doente, analisando os valores obtidos e mediante orientação médica pode atuar em conformidade para evitar grandes variações da glicemia (figura 7 e 8).⁴⁹



Figura 7 - Aparelho de monitorização contínua da glicose em tempo real – *Guardian RT*; à esquerda a sua colocação num doente com DM1 e à direita, o monitor, sensor e transmissor

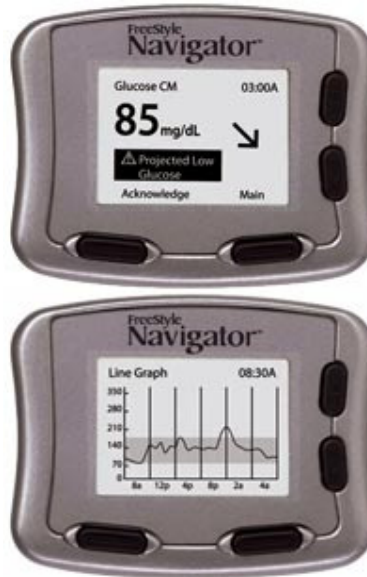


Figura 8 - Visualização geral do ecrã do *FreeStyle Navigator* (aparelho de monitorização da glicose em tempo real)

Estudos recentes permitem afirmar que a monitorização contínua da glicose associa-se a menores valores de hemoglobina glicada, apesar de ser menos evidente nos indivíduos adultos jovens dada a menor adesão em termos de gestão da sua doença. Esta tecnologia pode possibilitar uma melhoria do controlo da DM1 mas apenas deve ser aplicado em indivíduos adultos motivados.⁵⁰

4.1.6. PÂNCREAS ARTIFICIAL

Na atualidade já existem, embora ainda com caráter experimental, sistemas combinados que reúnem a monitorização contínua da glicose e a bomba de perfusão de insulina, em

circuito fechado designados por pâncreas artificial.¹⁹ A conexão entre os níveis de glicose e a administração de insulina assemelha-se ao mecanismo de resposta da célula beta. Os níveis de glicose intersticiais são avaliados a cada 1 a 15 minutos e a infusão de insulina ocorre de acordo com os valores obtidos (figura 9), por oposição à bomba de perfusão clássica cuja quantidade de insulina basal a administrar já se encontra pré-programada. Este sistema permite uma abordagem eficaz da hiperglicemia, particularmente pós-prandial e do exercício físico, associando-se a menor incidência de hipoglicemia.⁵¹

A sua aplicação no dia-a-dia, com as vicissitudes que cada indivíduo apresenta, ainda se encontra em estudo, nomeadamente em termos de segurança e eficácia.⁵²

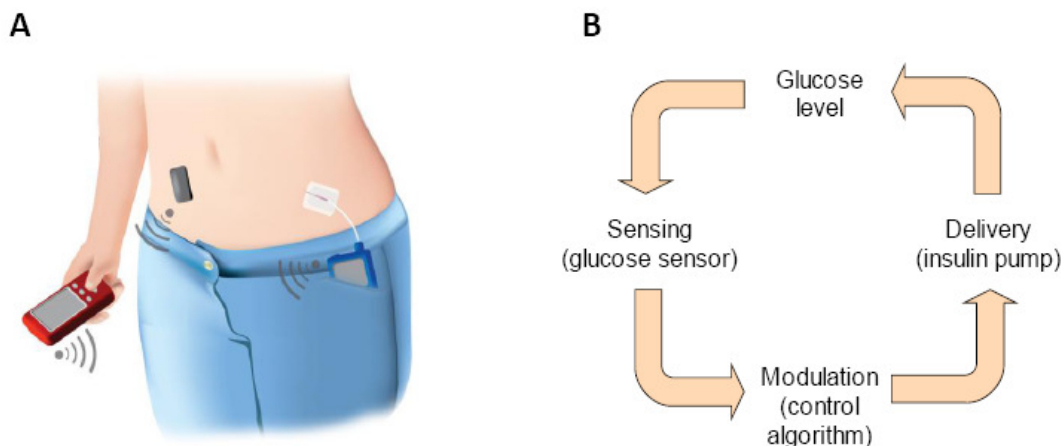


Figura 9 – Pâncreas artificial

A – Um sensor transmite informação dos níveis de glicose intersticiais para um sistema portátil (vermelho) e calcula, através de um algoritmo, a quantidade de insulina de ação rápida a ser administrada subcutaneamente pela bomba de perfusão (azul)

B – Esquema representativo do modo de funcionamento e da sua semelhança com a fisiologia da célula beta

4.1.7. ANÁLOGOS DA AMILINA

A amilina é uma hormona polipeptídica, sintetizada pelas células beta pancreáticas em quantidades equimoleculares com a insulina. O pramlintide é um análogo sintético da amilina cujo mecanismo de ação consiste em diminuir a produção prandial de glucagon, atrasar o esvaziamento gástrico e aumentar a sensação de saciedade. Pode ser administrado por via subcutânea antes das refeições juntamente com a insulina e condiciona uma discreta melhoria da hiperglicemia pós-prandial, reduzindo a dose de insulina necessária. Além disso, utilizado como terapêutica adjuvante à insulina, não induz aumento de peso nem dos episódios de hipoglicemia severa.^{53,54}

4.2. TERAPÊUTICA NÃO-FARMACOLÓGICA

4.2.1. SUPORTE NUTRICIONAL E CONTAGEM DE HC

A terapêutica nutricional é um componente essencial do regime intensivo e inclui-se no objetivo de atingir glicemias próximas do normal, mas também combater comorbidades como a dislipidemia, hipertensão e obesidade.

Em regra, os HC devem constituir 50-55% da ingestão total de energia diária, sendo de aconselhar o uso de HC complexos. A ingestão de gordura deve ser 30-35% da energia total diária (a gordura saturada deve ser menos de 7%, segundo a *American Diabetes Association*)⁹, enquanto as proteínas devem corresponder apenas a 10-15%. Recomenda-se o consumo de carnes magras, peixe, gordura mono e polinsaturada e consumo de alimentos com grande

quantidade de fibras (frutas, legumes) que aumentam a saciedade e suprimem a ingestão de alimentos com maior teor calórico.²⁵

Na generalidade, as recomendações dietéticas são hábitos saudáveis que devem ser aplicados a todos os membros da família e todos os membros devem mudar os seus hábitos, de forma a aumentar a adesão e eficácia destas medidas.²⁵ Ainda assim, a adesão dos jovens com DM1 a estas recomendações é muito variável e uma grande parte desta população não consome frutas, vegetais ou cereais, ou consome gorduras saturadas em excesso.⁹

A contagem de HC é uma parte fundamental da terapêutica nutricional intensiva. O conceito surgiu em 1920 e é utilizado na Europa desde 1935. Constituiu uma das quatro ferramentas de planeamento alimentar utilizadas no DCCT.⁵⁵

A contagem de HC baseia-se no fato destes serem o principal nutriente que afeta a resposta glicémica pós-prandial e as necessidades de insulina.^{38,56} Embora este método possa ser utilizado em diabéticos tipo 1 em regime de terapia insulínica convencional, a sua maior utilidade é nos doentes envolvidos em terapêutica intensiva, com múltiplas injeções diárias ou bomba de perfusão.⁵⁵

O objetivo essencial é otimizar o controlo glicémico em função das menores variações da glicemia.⁵⁵

O método da contagem de HC apresenta três níveis de complexidade. O nível 1, ou básico, introduz o conceito da contagem através da identificação dos alimentos que contêm HC e estimula a incorporação de quantidades constantes deste nutriente a cada refeição e snack. O conteúdo de HC total de cada refeição e snack é mais importante do que o tipo de HC consumido. Porém, também o tipo afeta a glicemia pós-prandial. É também fundamental que

os pacientes compreendam que gordura e grandes quantidades de proteínas podem atrasar a absorção dos HC e resultar num pico glicémico mais tardio.³⁸

Para a quantificação dos HC das refeições existem dois métodos que são os mais utilizados: método de gramas de HC e método de substituições ou equivalentes de HC. No primeiro método, os HC de cada refeição são contabilizados em função da quantidade total de alimentos consumidos e, sob orientação de um nutricionista, o doente pode utilizar qualquer alimento segundo a sua preferência. O método de substituição ou equivalentes de HC baseia-se na divisão dos alimentos em grupos e, em cada grupo são definidas porções equivalentes com uma quantidade média de HC conhecida e semelhante, geralmente entre 10 e 15 gramas de HC por cada porção. Assim, os HC são medidos em gramas e agrupados em tabelas de equivalentes que correspondem a tabelas de alimentos com teores de HC conhecidos.⁵⁷ Este último método é mais simples mas não tão preciso. O método de contar HC por gramas é mais trabalhoso mas permite uma melhor adaptação a cada refeição. A escolha do método deve ajustar-se a cada doente em particular, sendo que muitas vezes estes métodos podem ser utilizados em simultâneo.⁵⁸ Em Portugal, o teor de HC dos equivalentes glicídicos não está estabelecido de forma consensual, embora a maioria dos centros de tratamento utilize o teor de equivalentes de 10 gramas.⁵⁹ A informação relativa à quantidade de HC de cada alimento pode ser obtida através de tabelas de referência, tabelas de alimentos, pesagem dos alimentos, livros, informação na Internet, rótulos das embalagens ou medidas caseiras (chávenas, colheres,...).

O nível 2, ou intermédio, foca as relações entre os alimentos, a insulina e a atividade física e introduz a necessidade de equilibrar estas variáveis de acordo com os valores de glicemia.⁶⁰

O nível 3, avançado, incide no ajuste entre a insulina prandial e a quantidade de HC consumida a cada refeição. É apropriado a quem faz insulino terapia intensiva, quer com múltiplas injeções diárias quer com bomba de perfusão de insulina, permitindo maior flexibilidade nas refeições e nos horários. Os análogos de ação rápida foram considerados o tipo de insulina que em associação à contagem de HC se associam a melhores resultados em termos de controlo metabólico.⁶⁰

A maior flexibilidade das refeições decorrente da contagem dos HC permite melhorar a adesão à terapêutica nutricional de forma global.³⁸

As pessoas com diabetes tipo 1, em regime de terapêutica intensiva e com aprendizagem da contagem associam menores valores de hemoglobina glicada e melhor controlo metabólico.⁶¹ O DCCT suporta o conceito que o teor total de HC da refeição é determinante na dose de insulina administrada às refeições, demonstrando que indivíduos que ajustaram a dose de insulina prandial baseados no conteúdo de HC dessas refeições apresentavam um decréscimo dos valores da hemoglobina de 0,5%.³ No Reino Unido, o estudo DAFNE (*Dose Adjustment For Normal Eating*) demonstrou melhorias significativas no controlo glicémico, nas capacidades de autogestão, na qualidade de vida e liberdade alimentar para doentes com DM1 com educação intensiva em contagem de HC e ajuste na dose de insulina prandial.⁶²

Alguns doentes consideram que se trata de um regime complexo, com alterações frequentes e requerendo capacidade numérica e analítica que nem todos os doentes referem possuir.⁶³

4.2.2. EXERCÍCIO FÍSICO

A prática de exercício físico é também de extrema importância na aplicação de um regime intensivo e qualquer tipo de exercício, com duração mínima de 30 minutos, é eficaz e permite reduzir a quantidade de insulina necessária. Embora os indivíduos com DM1 apresentem maior suscetibilidade a hipoglicemia durante e após o exercício, esta não deve constituir um entrave à sua prática, uma vez que, pode ser facilmente controlada com pequenos ajustes na dose da insulina e suplemento alimentar.^{64,65}

Os jovens com DM1 apresentam alterações precoces do perfil lipídico que conferem maior potencial aterogénico.⁶⁶ A atividade física permite melhorar o perfil lipídico através do aumento do colesterol-HDL e redução do colesterol-LDL e triglicédeos. Aparentemente ocorre um decréscimo da apolipoproteína B, que é aterogénica e se associa a mortalidade prematura na DM1 e um aumento da apolipoproteína A-I, de propriedades anti-aterogénicas. De entre os benefícios, destaque ainda para o controlo do peso corporal, redução dos fatores de risco cardiovascular, aumento da vitalidade e prevenção da depressão (figura 10).⁶⁵

Encontram-se ainda por provar outros benefícios diretos, nomeadamente na doença microvascular, na osteoporose, no cancro e na função das células beta pancreáticas.

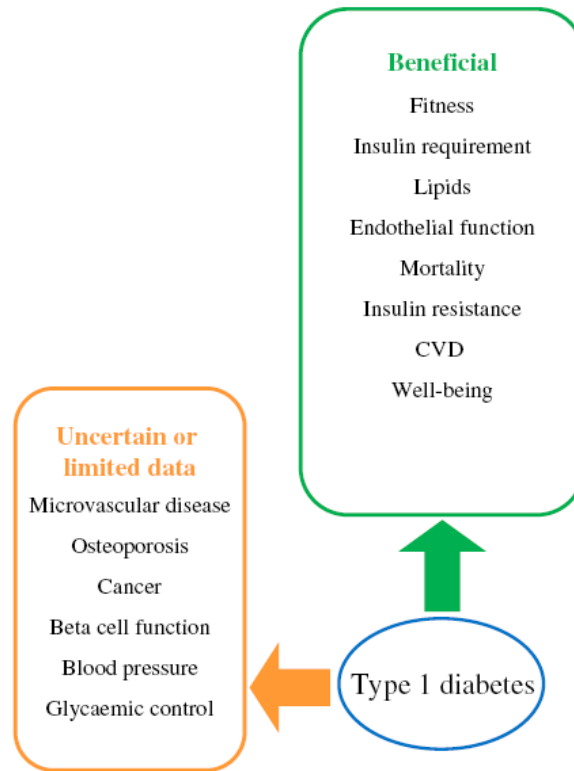


Figura 10 – Benefícios do exercício físico na DM1

4.2.3. EDUCAÇÃO TERAPÊUTICA

O doente com DM1 deve contar com uma equipa multidisciplinar, a incluir o próprio doente, a equipa médica composta por um endocrinologista, um psiquiatra ou psicólogo, um podólogo e um dietista, suportada por uma equipa de enfermagem competente e aliada ao apoio de familiares e amigos. A equipa deve atuar de forma coordenada e todos os membros devem partilhar e trabalhar para alcançar os mesmos objetivos terapêuticos.⁶⁷

O objetivo principal da educação terapêutica é proporcionar conhecimentos e estimular o desenvolvimento de técnicas para o manejo da DM1, de forma a capacitar o doente para gerir a sua diabetes com vista a melhorar a qualidade de vida e prevenir as complicações crónicas.. Em particular, deve estimular a incorporação de hábitos alimentares saudáveis, proporcionar a compreensão do mecanismo de ação da insulina e promover a monitorização da glicemia, ensinar a aplicação adequada da insulina, fomentar o ensino da contagem de HC, desenvolver comportamentos para evitar o risco de complicações agudas e crónicas e manter o equilíbrio emocional do doente com DM1.⁶⁸

Os profissionais de saúde desta área em particular devem compreender que é necessário mais do que conhecimento teórico em relação à doença. A atualização constante dos conhecimentos é fundamental de forma a lidar com os diferentes tipos de doentes, os seus hábitos de vida, necessidades e dificuldades.

4.2.4. SISTEMAS PSICOSSOCIAIS

Os doentes com DM1 são um grupo de risco para depressão, cuja incidência é duas a três vezes superior, relativamente à população não-diabética. A combinação das duas patologias é responsável por distúrbios sociais, maiores dificuldades na aprendizagem, na convivência familiar e no próprio controlo da glicemia.⁶⁵ As adolescentes e mulheres são especialmente propensas a estes distúrbios, nomeadamente aquelas com distúrbios alimentares que tendem a omitir algumas tomas de insulina de forma a perderem peso.⁶⁷

4.2.5. APOIO ESCOLAR

Tendo em conta a idade de diagnóstico da DM1 é fundamental que as escolas tenham conhecimento dos casos de doença e estejam motivadas para contribuir para o bem-estar da criança e adolescente enquanto parceiros da sociedade civil. A utilização dos medidores de glicemia e da insulina deve ser livre, as idas à casa de banho devem ser facilitadas, mesmo no horário de aula e a participação em atividade extracurriculares é de extrema importância.²⁵ A informação sobre o reconhecimento das situações agudas, nomeadamente a hipoglicemia e as formas de a prevenir e combater são fundamentais.

5. OBJETIVOS TERAPÊUTICOS NA DIABETES MELLITUS TIPO

1

Segundo a *American Diabetes Association* (ADA), nas suas recomendações clínicas de 2013⁶⁹, os objetivos da terapêutica na DM1 são hemoglobina glicada <7%, glicémia pré-prandial entre 70 e 130 mg/dL (3,9-7,2 mmol/L) e glicemia pós-prandial (1 a 2 horas após o início da refeição) <180 mg/dL (<10,0 mmol/L). A pressão arterial deve ser inferior a 140/80 mmHg e o perfil lipídico recomendado inclui LDH <100 mg/dL (<2,6 mmol/L), triglicéridos <150 mg/dL (<1,7 mmol/L) e HDL >40 mg/dL (>1,0 mmol/L) no sexo masculino e >50 mg/dL (>1,3 mmol/L) no sexo feminino (tabela 2).

Controlo glicémico
Hemoglobina glicada <7%
O objetivo deve ser adequado a cada doente em particular com base na duração da diabetes, idade e outras co morbilidades
Glicemia pré-prandial 70-130 mg/dL (3,9-7,2 mmol/L)
Glicemia pós-prandial <180 mg/dL (<10,0 mmol/L)
Pressão arterial
<140/80 mmHg
Perfil lipídico
LDH <100 mg/dL (<2,6 mmol/L)
Idealmente <70 mg/dL (<3,9 mmol/L)
Triglicérideos <150 mg/dL (<1,7 mmol/L)
HDL >40 mg/dL (>1,0 mmol/L) no sexo masculino ou >50mg/dL (>1,3 mmol/L) no sexo feminino

Tabela 3 – Objetivos terapêuticos na DM1 segundo a ADA

6. O RACIONAL DA TERAPÊUTICA INTENSIVA NA DIABETES MELLITUS TIPO 1

O objetivo fulcral da terapêutica intensiva é alcançar a normoglicemia, de forma a diminuir o risco das complicações microvasculares inerentes à DM1.⁷⁰ As complicações microvasculares incluem a retinopatia diabética, nefropatia e neuropatia. As complicações macrovasculares dizem respeito à aterosclerose, doença coronária e cerebrovascular e, embora

o seu aparecimento seja mais tardio, a sua prevenção deve ser feita desde o diagnóstico. Na população com diabetes, são ainda comuns os problemas de disfunção erétil e as infecções cutâneas, do trato genital feminino e urinário, bem como as complicações oculares (glaucoma e cataratas).^{71,72} Embora a base fisiopatológica relativa às complicações da diabetes seja multifatorial e complexa, a hiperglicemia parece desempenhar um papel fundamental. Desde a década de 90 têm sido múltiplos os estudos que demonstraram uma associação bastante forte entre o nível de glicemia e a ocorrência de complicações.⁷⁰

Dois grandes estudos foram levados a cabo com o objetivo de comprovar os benefícios da terapêutica intensiva na Diabetes Mellitus tipo 1: o Diabetes Control and Complications Trial³ (DCCT, 1993) e o Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications⁷³ (EDIC).

Outros estudos como o Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS, 1993) e o Microalbuminuria Collaborative Study Group (MCSG, 1995) realizados com objetivo semelhante não permitiram extrair conclusões significativas, dado o reduzido tamanho da amostra no caso do SDIS e o curto período de tempo do estudo no caso do MCSG.⁷²

A terapêutica intensiva, tal como definida nestes estudos, consistia em três ou mais injeções diárias de insulina ou tratamento com bomba de perfusão e ajustamentos de dose com base em pelo menos quatro monitorizações de glicemia diárias, ingestão alimentar e exercício físico. Os objetivos glicémicos eram de 70-120 mg/dl antes das refeições e picos até 180 mg/dl após as refeições. Por oposição, a terapêutica convencional consistia em uma a duas injeções de insulina diariamente, sem objetivos em termos de glicemia exceto aqueles necessários para prevenir sintomas de hiperglicémia ou hipoglicémia.^{3,74}

Os grupos submetidos a terapêutica intensiva e convencional no DCCT foram expostos a diferentes graus de controlo glicémico durante 6,5 anos, em média. No final do estudo, o grupo envolvido na terapêutica intensiva foi encorajado a continuar, enquanto o grupo da terapêutica convencional foi estimulado a adotar uma abordagem mais intensiva.⁷⁵

O estudo EDIC constitui um estudo observacional prospetivo da *coorte* do DCCT, para o qual transitaram 95% dos doentes que se haviam submetido ao DCCT.⁷⁶ O seu objetivo era descrever os efeitos a longo-prazo da terapêutica intensiva comparativamente à convencional, em termos de desenvolvimento e progressão das complicações microvasculares e doença cardiovascular.⁷⁷ Os dois grupos originais, provenientes do DCCT, envolveram-se num estudo com duração de 8 anos aproximadamente.^{73,75}

Aquando do término do estudo DCCT a hemoglobina glicada média era significativamente menor no grupo que havia sido submetido a terapêutica intensiva, sendo que estas diferenças se foram esbatendo progressivamente e após 5 anos já não existiam quaisquer diferenças em termos de hemoglobina glicada entre os dois grupos de terapêutica.

Ainda assim, o conjunto de indivíduos que tinham sido submetidos a terapêutica intensiva manteve uma incidência cumulativa de retinopatia e nefropatia inferior à terapêutica convencional. Este fenómeno que valoriza a controlo glicémico anterior foi denominado de “memória metabólica”.⁷⁸ A hiperglicemia tem efeitos crónicos a longo prazo na fisiopatologia das complicações microvasculares e a melhoria do controlo metabólico carece de tempo para reverter os efeitos da hiperglicemia crónica.⁷⁶

Desta forma, o controlo glicémico intensivo deve ser iniciado o mais precocemente possível, particularmente antes do aparecimento de quaisquer complicações, sendo desejável

estabelecer um objetivo que passa por uma hemoglobina glicada menor ou igual a 7%.^{72,76} Para além do adequado controlo glicémico, a hipertensão e a dislipidémia são também importantes fatores de risco cardiovascular e devem constituir também alvos terapêuticos nos doentes com DM1.

6.1. COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES

As complicações continuam a ser a maior causa de morbilidade nos doentes com DM1 mas a doença cardiovascular é a principal causa de morte (contabilizando cerca de 70% da mortalidade total).^{4,72}

A fisiopatologia das complicações microvasculares inerentes à DM1 ainda se encontra por esclarecer na sua totalidade, mas a hiperglicemia é um dos fatores mais implicados. Este conjunto de fatores inclui também a formação de AGEs (Advanced Glycation End Products), aumento das espécies reativas de oxigénio, aumento da atividade da proteína cinase C, formação excessiva de polióis (como o sorbitol), excesso local ou deficiência de óxido nítrico, produção excessiva de fatores de crescimento, ou interações entre todos estes fatores. O estudo DCCT favorece a hipótese do mecanismo AGEs.⁷⁶

6.1.1. RETINOPATIA

Na avaliação da retinopatia, o estudo DCCT definiu duas *coortes*, sendo a primeira composta por indivíduos sem retinopatia e a segunda de indivíduos com diferentes graus de

retinopatia para interpretar de que forma a terapêutica intensiva poderia atrasar a progressão de lesões de retinopatia precoce.³

Na primeira *coorte*, os resultados foram semelhantes entre os dois grupos até aos 3 anos de terapêutica, sendo que a partir dos 5 anos, a incidência de retinopatia era significativamente menor, cerca de 50%, no grupo submetido a terapêutica intensiva. Em termos globais, a terapêutica intensiva permitiu diminuir o risco de retinopatia em 76%. Os resultados obtidos com a segunda *coorte* demonstraram uma redução da progressão da retinopatia de 54% no grupo da terapêutica intensiva (figura 11).³

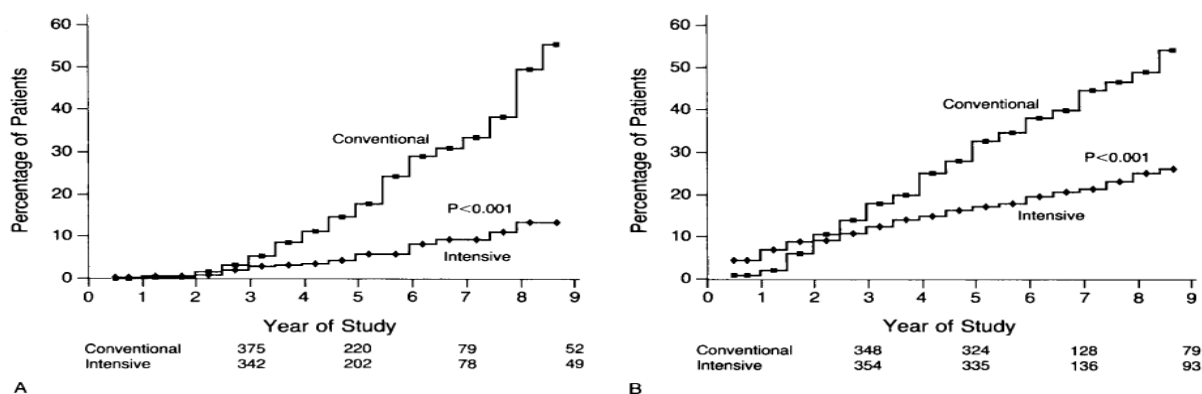


Figura 11 – Incidência cumulativa da retinopatia em pacientes com DM1 envolvidos no estudo DCCT submetidos a terapêutica convencional e a terapêutica intensiva

A – na primeira *coorte*, a terapêutica intensiva permitiu reduzir em 76% o desenvolvimento de retinopatia em comparação com a terapêutica convencional ($p < 0,001$)

B – na segunda *coorte* de indivíduos, a terapêutica intensiva permitiu diminuir a progressão da retinopatia em 54% comparativamente com a terapêutica convencional ($p < 0,001$)

Durante o estudo EDIC manteve-se a demonstração das vantagens da terapêutica intensiva, sendo o controlo glicémico anterior no DCCT fundamental para os resultados obtidos durante o estudo EDIC (anos 4 e 10), com progressão de retinopatia significativamente menor no grupo submetido a terapêutica intensiva ($p < 0,001$).⁷⁹⁻⁸¹

Os maiores indicadores de progressão para retinopatia diabética proliferativa são o controlo metabólico e a duração da doença. O diagnóstico antes da puberdade é considerado um fator de risco adicional.⁸² Alguns resultados recentes permitem afirmar que a utilização de bombas de perfusão e monitorização contínua da glicose, em detrimento do regime de múltiplas injeções diárias apresenta menor risco de retinopatia.⁸³

6.1.2. NEFROPATIA

Da mesma forma que na retinopatia, a avaliação da nefropatia no estudo DCCT revelou uma clara redução da microalbuminúria e albuminúria em ambas as *coortes* no grupo sujeito a terapêutica intensiva. A redução da microalbuminúria foi de 34% ($p=0,04$) na primeira *coorte* e 43% ($p=0,001$) na segunda (figura 12).³

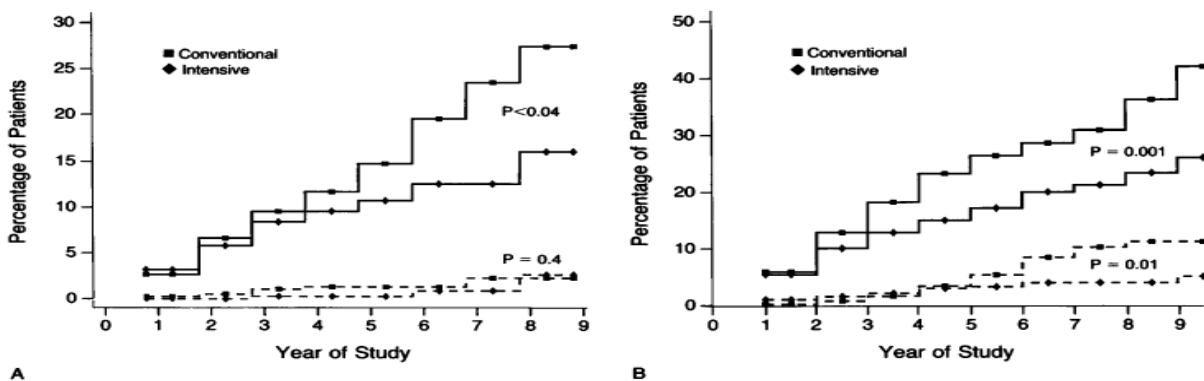


Figura 12 - Incidência cumulativa da albuminúria, $\geq 300\text{mg}/24\text{h}$ (linha tracejada) e microalbuminúria, $\geq 40\text{mg}/24\text{h}$ (linha contínua) em pacientes com DM1 envolvidos no estudo DCCT submetidos a terapêutica convencional e a terapêutica intensiva

A – na primeira *coorte*, a terapêutica intensiva permitiu reduzir em 34% o desenvolvimento de microalbuminúria em comparação com a terapêutica convencional ($p < 0,04$)

B – na segunda *coorte* de indivíduos, a terapêutica intensiva permitiu diminuir o risco de albuminúria em 56% ($p = 0,01$) e o risco de microalbuminúria em 43% ($p = 0,001$) comparativamente com a terapêutica convencional

Durante o estudo EDIC (anos 7 ou 8), a incidência de microalbuminúria revelou-se maior no grupo sujeito a terapêutica convencional (15,8% neste e 6,8% no grupo da terapêutica intensiva). Quanto aos casos novos de albuminúria, também no estudo EDIC (anos 7 ou 8), estes aconteceram em 1,4% dos participantes envolvidos na terapêutica intensiva e em 9,4% daqueles que estavam com terapêutica convencional. Relativamente à clearance da creatinina, revelou-se inferior a 1% no grupo da terapêutica intensiva, comparativamente a 4% no grupo da terapêutica convencional. Da mesma forma, a incidência de concentração da creatinina superior a 2 mg/dl revelou-se significativamente inferior no grupo submetido a terapêutica intensiva relativamente ao da terapêutica convencional. Dos indivíduos da terapêutica convencional com creatinina superior a 2 mg/dl, 11 necessitaram de diálise ou transplante. No

que diz respeito à hipertensão arterial, embora não se tenham registado alterações significativas durante o DCCT, estas emergiram durante o estudo EDIC. Após 8 anos de follow-up, a pressão sistólica média revelou-se significativamente menor no grupo da terapêutica intensiva, tal como a pressão arterial média. Nesta altura, a prevalência de hipertensão no grupo intensivo foi de 29,9% e de 40,3% no grupo da terapêutica convencional.⁷⁵

De certa forma, a microalbuminúria e a albuminúria constituem melhores indicadores de nefropatia e possíveis precursores da doença renal terminal, uma vez que a clearance da creatinina e a pressão arterial são tão pouco frequentes que não permitem avaliar corretamente as diferenças entre os dois grupos terapêuticos.⁷⁵ A microalbuminúria é considerada um marcador precoce de nefropatia diabética, muito embora apenas uma parte dos indivíduos com microalbuminúria progrida para doença renal avançada, enquanto noutros a microalbuminúria regride espontaneamente.^{84,85}

6.1.3. NEUROPATIA

Na primeira *coorte* de indivíduos envolvidos no DCCT, indivíduos sem neuropatia, a terapêutica intensiva reduziu o seu desenvolvimento em 69% ($p=0.006$). Na segunda *coorte* ocorreu uma diminuição semelhante, no grupo da terapêutica intensiva, cerca de 57% ($p<0.001$).³

As avaliações realizadas ao oitavo ano de EDIC permitem afirmar os benefícios do controlo metabólico ao nível da neuropatia, confirmando a hipótese da memória metabólica.⁸⁶

Da mesma forma, nos anos 13 e 14 do estudo EDIC observou-se uma prevalência de neuropatia significativamente menor ($p < 0,001$) no grupo sujeito a terapêutica intensiva.⁷⁸

No entanto, os resultados relacionados com a incidência cumulativa de neuropatia não são animadores, com uma elevada percentagem de doentes a demonstrar indicadores de neuropatia, particularmente aqueles com uma maior duração da doença. Aparentemente a terapêutica intensiva parece ter um papel importante mas insuficiente no desenvolvimento e atraso da progressão da neuropatia diabética, podendo o controlo glicémico ser considerado o fator preditor de neuropatia mais significativa.⁷⁸

O estudo EURODIAB Prospective Complications Study comprova também que a duração da doença e o controlo metabólico são os fatores de risco mais importantes de neuropatia. Adicionalmente, a incidência associa-se a fatores de risco potencialmente modificáveis como a hipertrigliceridemia, o índice de massa corporal, o tabagismo e a hipertensão.⁸⁷

6.2. DOENÇA CARDIOVASCULAR

A doença cardiovascular não é específica da DM1 mas é mais prevalente nos indivíduos portadores desta doença comparativamente aos indivíduos saudáveis. A DM1 associa-se a um incremento em termos de incidência de doença cardiovascular de, pelo menos 10 vezes, comparativamente à população sem diabetes com a mesma idade.⁷⁰ Os indivíduos do sexo feminino apresentam um maior risco de doença cardiovascular relativamente ao que seria expectável, por razões que ainda não se encontram completamente explicadas mas

relacionadas com a maior prevalência dos fatores de risco cardiovascular clássicos (dislipidemia, hipertensão, obesidade, tabagismo).⁸⁸

Durante o estudo DCCT, observou-se que a terapêutica intensiva possibilita diminuir o risco de qualquer doença cardiovascular em 41% e o risco de enfarte do miocárdio ou morte por doença cardiovascular em 57%. De realçar que o número total de eventos cardiovasculares neste estudo permaneceu relativamente baixo e alguns eventos, como seja a necessidade de revascularização, dependem da opinião de cada profissional de saúde.^{3,70}

Apesar do controlo glicémico intensivo permitir reduzir as complicações cardiovasculares não as elimina por completo e a sua ocorrência não é completamente explicada pela hiperglicemia nem pelos habituais fatores de risco cardiovascular.⁸⁸

A hipertensão arterial é um fator de risco modificável de doença cardiovascular e a sua incidência é particularmente elevada em doentes com DM1. A terapêutica intensiva permite atenuar o risco a longo-prazo de desenvolvimento de hipertensão.⁸⁹

A neuropatia cardíaca autonómica é consequência de uma disfunção neuronal progressiva, em resultado da hiperglicemia crónica e pode mesmo ser considerada a complicação mais frequente da DM1. Associa-se a um aumento do risco de desenvolver arritmias e morte súbita, possivelmente relacionado com maior prevalência de enfarte do miocárdio silencioso e condiciona assim, aumento do risco de mortalidade cardiovascular. Em termos sintomatológicos pode condicionar diminuição da perceção de hipoglicemia, impotência masculina e sensação de enfartamento pós-prandial. Durante o DCCT a terapêutica intensiva demonstrou reduzir a incidência de neuropatia cardíaca autonómica em cerca de 31%, embora os resultados obtidos sejam maioritariamente explicados pelas diferenças da hemoglobina

glicada existentes entre os dois grupos. Também durante o estudo EDIC, anos 13-14, os resultados foram semelhantes com a incidência de neuropatia cardíaca autonómica a manter-se significativamente inferior ($p=0,018$) no grupo de terapêutica intensiva.⁷⁷ Globalmente, o EDIC mostrou igualmente redução da doença cardiovascular de acordo com o efeito de memória metabólica.

A espessura da íntima-média da artéria carótida é considerada uma medida de aterosclerose, constituindo um marcador sensível de doença coronária e cerebral nos doentes com DM1.⁹⁰ A terapêutica intensiva durante o estudo DCCT produziu uma redução da progressão da espessura da íntima-média da artéria carótida, 6 anos após o final do estudo, sendo que as diferenças da hemoglobina glicada permitem explicar 96% das diferenças observadas.⁹⁰ De forma semelhante, a calcificação da artéria coronária (avaliada por tomografia computadorizada, TC) constitui uma medida importante de aterosclerose.⁹¹ A prevalência de calcificação da artéria coronária revelou-se significativamente inferior no grupo da terapêutica intensiva, 7% no grupo intensivo e 9.9% no grupo convencional.⁹¹

A conclusão é de que a terapêutica intensiva permite diminuir a incidência de doença cardiovascular, nomeadamente quando este tipo de terapêutica é implementado tão cedo quanto possível (imediatamente a seguir ao diagnóstico) nos doentes com DM1.^{70,74}

6.3. FUNÇÃO COGNITIVA

A disfunção cognitiva nos doentes com DM1 associa-se predominantemente a parâmetros como a eficácia psicomotora, inteligência, capacidade de atenção, velocidade de

processamento da informação, flexibilidade cognitiva e percepção visual. A fisiopatologia associada a estas alterações não se encontra completamente esclarecida.⁹²

A história de hábitos tabágicos contribui de forma moderada para a diminuição da aprendizagem, memória, processamento de informação espacial e eficácia psicomotora. A hipertensão arterial relaciona-se também com uma lentificação psicomotora, da mesma forma que a hemoglobina glicada e a existência de nefropatia e retinopatia se associam a diminuição da eficácia psicomotora.⁹²

Em conclusão, em indivíduos com Diabetes tipo 1 sem complicações relevantes, durante um seguimento de 18,5 anos, o controlo metabólico e as complicações microvasculares encontram-se associados a um declínio da função cognitiva, nomeadamente no que diz respeito aos parâmetros de eficácia psicomotora.⁹² Estes efeitos desenvolvem-se de forma insidiosa e subtil e são apenas aparentes após uma longa duração da doença.⁹³

6.4. HIPOGLICEMIA

A hipoglicemia severa é o principal fator limitante do controlo rigoroso da glicemia em crianças e é causa de morbilidade significativa e rara mortalidade. Frequentemente, o medo da hipoglicemia é maior que o medo das complicações a longo prazo. O cérebro em desenvolvimento parece ser particularmente suscetível aos efeitos adversos da hipoglicemia severa.⁵²

Os resultados obtidos com o estudo DCCT permitiram concluir que o controlo glicémico intensivo associa-se a, pelo menos, três vezes maior risco de hipoglicemia severa em relação à terapêutica convencional ($p < 0,001$).⁷² É necessário consciencializar doentes e família que a hipoglicemia severa pode ser causa de acidentes, coma, morte, problemas familiares, falta de comparência à escola ou ao trabalho, falhando assim os objetivos definidos para a terapêutica intensiva.⁹⁴

Na atualidade, o recurso a bombas de perfusão e a utilização de análogos de insulina permitiram reduzir a incidência de hipoglicemia.⁶⁷ A incidência de hipoglicemia severa com a utilização de bomba de perfusão revelou-se três vezes menor em relação a múltiplas injeções diárias. Desta forma, a utilização de bomba de perfusão é ainda mais benéfica em doentes com mau controlo metabólico e hipoglicemias frequentes.⁶⁷ Adicionalmente, a monitorização contínua da glicemia poderá permitir diminuir ainda mais a incidência destes eventos.⁴

CONCLUSÃO

Na atualidade e com base nos inúmeros estudos realizados, é possível afirmar que a terapêutica intensiva da Diabetes Mellitus tipo 1 é a que melhor se adequa à obtenção de um controlo metabólico rigoroso. Em consequência da otimização do controlo glicémico, este tipo de terapêutica favorece a redução da incidência de complicações a longo prazo, que contribuem para a morbi-mortalidade associada a esta doença.

A terapêutica intensiva deve ser entendida como uma entidade complexa, a incluir não só a administração rigorosa de insulina mas também um plano alimentar cuidado, associado a exercício físico regular e apoio psicossocial, no contexto de um acompanhamento personalizado às necessidades de cada doente.

O desenvolvimento tecnológico tem permitido simplificar a aplicação da terapêutica intensiva, nomeadamente através de sistemas cada vez mais sofisticados que mimetizam o padrão fisiológico de produção de insulina de forma mais adequada. No futuro é expectável que estes sistemas simplifiquem bastante a vida dos doentes com Diabetes Mellitus tipo 1.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Diabetes [document on the internet]. Available from: www.who.int/topics/diabetes_mellitus/en/
2. Polonsky KS. The past 200 years in Diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 1332-1340
3. 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. *The New England Journal of Medicine* 1993; 329: 977-986
4. Maahs D, West N, Lawrence J, Mayer-Davis E. Chapter 1: Epidemiology of type 1 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39(3): 481-497
5. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature* 2010; 464: 1293-1300
6. Karvonen M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Care* 2000; 23: 1516-1526
7. SEARCH Study Group. SEARCH for Diabetes in youth: a multicenter study of the prevalence, incidence and classification of Diabetes Mellitus in youth. *Control Clin Trials* 2004; 25(5): 458-471
8. Diabetes: Factos e Números 2013 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. 2013
9. Patton SR. Adherence to diet in youth with type 1 Diabetes. *Journal of the American Dietetic Association* 2011; 111: 550-555
10. Redondo MJ, Fain PR, Eisenbarth GS. Genetics of type 1A diabetes. *Recent Prog Horm Res* 2001; 56: 69-89

11. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet* 2006; 367: 847-58
12. Al-Mutairi HF, Mohsen AM, Al-Mazidi ZM. Genetics of type 1 Diabetes Mellitus. *Kuwait Medical Journal* 2007; 39: 107-115
13. Barker J. Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91(4): 1210-1217
14. Schmidt KD, Valeri C, Leslie RDG. Autoantibodies in Type 1 diabetes. *Clinica Chimica Acta* 2005; 354: 35-40
15. Gianani R, Eisenbarth GS. The stages of type 1A diabetes: 2005. *Immunological Reviews* 2005; 204: 232-249
16. Wherrett DK, Daneman D. Prevention of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; 38(4): 777-790
17. Greenbaum CJ, Anderson AM, Dolan LM, Mayer-Davis EJ, Dabelea D, Imperatore G, et al. Preservation of β -cell function in autoantibody-positive youth with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1839-1844
18. World Health Organization. About diabetes [document on the internet]. Available from: http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index1.html
19. Dennedy MC, Dinneen SF. Management of type 1 Diabetes Mellitus. *Medicine* 2010; 38(11): 610-617
20. The EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000; 355: 873-876
21. Marty N, Dallaporta M, Thorens B. Brain glucose sensing, counterregulation, and energy homeostasis. *Physiology* 2007; 22: 241-251
22. Bansal P, Wang Q. Insulin as a physiological modulator of glucagon secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: E751-E761

23. Steil GM, Panteleon AE, Rebrin K. Closed-loop insulin delivery – the path to physiological glucose control. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2004; 56: 125-144
24. Cherrington AD, Sindelar D, Edgerton D, Steiner K, McGuinness OP. Physiological consequences of phasic insulin release in the normal animal. *Diabetes* 2002; 51(Suppl. 1): S103-S108
25. Yoo JH. Nonpharmacological management and psychosocial support for children and adolescents with type 1 diabetes. *Korean J Pediatr* 2011; 54(2): 45-50
26. Galli-Tsinopoulou A. Insulin therapy in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011; 93S: S114-S117
27. Bangstad HJ, Danne T, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Urakami T, Hanas R. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2009; 10(Suppl. 12): 82-99
28. Scherbaum WA. Insulin therapy in Europe. *Diabetes Metabolism Research and Reviews* 2002; 18: S50-S56
29. Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin glargine: A systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clinical Therapeutics* 2003; 25: 1541-1577
30. Alemzadeh R, Berhe T, Wyatt DT. Flexible insulin therapy with glargine insulin improved glycaemic control and reduced severe hypoglycemia among Ppreshool-Aged Children With Type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatrics* 2005; 115: 1319-1325
31. Morales J. Defining the role of insulin detemir in basal insulin therapy. *Drugs* 2007; 67(17): 2557-2584
32. Shalitin S, Philip M. The role of new Technologies in treating children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes* 2007; 8(Suppl. 6): 72-79
33. Endotext. Insulin – Pharmacology, types of regimens, and adjustments [document on the internet]. Available from: <http://www.endotext.org/diabetes/diabetes14/diabetesframe14.html>

34. Lechteiner M, Hoppichler F. Insulin therapy. *Wien Med Wochenschr* 2011; 161: 300-304
35. Endotext. The management of type 1 diabetes [document on the internet]. Available from: <http://www.endotext.org/diabetes/diabetes17/diabetesframe17.htm>
36. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine* – 18th edition. McGraw Hill 2012; 2993-2994
37. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for clinical practice for the management of Diabetes Mellitus. *Journal of the American Association of Clinical Endocrinologists* 2007; 13(1):1-68
38. Kawamura T. The importance of carbohydrate counting in the treatment of children with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2007; 8(6): 57-62
39. Pihoker C, Badaru A, Anderson A, Morgan T, Dolan L, Dabelea D. Insulin regimens and clinical outcomes in a type 1 Diabetes cohort. *Diabetes Care* 2013; 36: 27-33
40. Paris CA, Imperatore G, Klingensmith G, Petitti D, Rodriguez B, Anderson AM, et al. Predictors of insulin regimens and impact on outcomes in youth with type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr* 2009; 155: 183-189
41. Brunton S. Insulin Delivery Systems: Reducing barriers to insulin therapy and advancing Diabetes Mellitus treatment. *The American Journal of Medicine* 2008; 121: S36-S41
42. Yadav S, Parakh A. Insulin Therapy. *Indian Pediatrics* 2006; 43: 863-872
43. American Diabetes Association. Insulin administration. *Diabetes Care* 2004; 27(1):S106-S109
44. Sherr J, Tamborlane WV. Past, present, and future of insulin pump therapy: a better shot at diabetes control. *Mt Sinai J Med* 2008; 75(4): 352-361

45. Kordonouri O, Hartmann R, Danne T. Treatment of type 1 diabetes in children and adolescents using modern insulin pumps. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011; 93S: S118-S124
46. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2002; 324
47. Nielsen JK, Djurhuus CB, Gravholt CH, Carus AC, Granild-Jensen J, Christiansen JS, et al. Continuous glucose monitoring in interstitial subcutaneous adipose tissue and skeletal muscle reflects excursions in cerebral cortex. *Diabetes* 2005; 54:1635-1639
48. Endotext. Monitoring technologies – continuous glucose monitoring, biomarkers of glycemic control, artificial pancreas [document on the internet]. Available from: <http://www.endotext.org/diabetes/diabetes22/diabetesframe22.htm>
49. Buckingham B, Caswell K, Wilson DM. Real-time continuous glucose monitoring. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obesity* 2007; 14:288-295
50. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1464-1476
51. Elleri D, Dunger DB, Hovorka R. Closed-loop insulin delivery for treatment of type 1 diabetes. *BMC Medicine* 2011; 9: 120
52. Elleri D, Allen JM, Dunger DB, Hovorka R. Closed-loop in children with type 1 diabetes: specific challenges. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011; 93S: S131-S135
53. Fineman MS, Koda JE, Shen LZ, Strobel SA, Maggs DG, Weyer C, et al. The human amylin analog, pramlintide, corrects postprandial hyperglucagonemia in patients with type 1 diabetes. *Metabolism* 2002; 51: 636-641

54. Whitehouse F, Kruger DF, Fineman M, Shen L, Ruggles JA, Maggs DG, et al. A randomized study and open-label extension evaluation the long-term efficacy of pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:724-730
55. Gillespie SJ, Kulkarni KD, Daly AE. Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice. *Journal of the American Diabetic Association* 1998; 98(8):897-905
56. Jenkins E. Carbohydrate counting: successful dietary management of type 1 diabetes. *Journal of Diabetes Nursing* 2006; 10(4):150-154
57. Lopes I. O saber implica bons conhecimentos e hábitos alimentares do diabético. Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto 2007
58. Monteiro J, Mendonça D, Gouveia G, Bruno L, Merino M, Sachs A. Manual oficial de contagem de carboidratos. Sociedade Brasileira de Diabetes 2009
59. AEND. Principios y recomendaciones nutricionales, basados en la evidencia, para el tratamiento y prevención de la diabetes y complicaciones asociadas. 2003
60. Chiesa G, Piscopo MA, Rigamonti A, Azzinari A, Bettini S, Bonfanti R. Insulin therapy and carbohydrate counting. *Acta Biomed* 2005; 76(3):44-48
61. Mehta SN, Quinn N, Volkening LK, Laffel LMB. Impact of carbohydrate counting on glycemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1014-1016
62. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomized controlled trial. *BMJ* 2002; 325
63. Lawton J, Rankin D, Cooke D, Elliott J, Amiel S, Heller S. Patients' experiences of adjusting insulin doses when implementing flexible intensive insulin therapy: a longitudinal, qualitative investigation. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2012; 98:236-242

64. Souto DL, Miranda MP. Physical exercises on glyceemic control in type 1 diabetes mellitus. *Nutr Hosp* 2011; 26(3): 425-429
65. Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, Pang TT, Andrews R, Narendran P. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes? A literature review. *Diabetologia* 2012; 55: 542-551
66. Guy J, Ogden L, Wadwa RP, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, Liese AD, et al. Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 416-420
67. Aschner P, Horton E, Leiter LA, Munro N, Skyler JS. Practical steps to improving the management of type 1 diabetes: recommendations from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 305-315
68. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, Haas LB, Hosey GM, Jensen B, et al. National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care* 2010; 33(1): S89-S96
69. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2013. *Diabetes Care* 2013; 36(1):S11-S66
70. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-53
71. Wessells H, Penson DF, Cleary P, Rutledge BN, Lachin JM, McVary KT, et al. Effect of intensive glyceemic therapy on erectile function in men with type 1 Diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *J Urol* 2011; 185(5): 1828-1834

72. Mattila TK, Boer A. Influence of intensive versus conventional glucose control on microvascular and macrovascular complications in type 1 and 2 Diabetes Mellitus. *Drugs* 2010; 70(17): 2229-2245
73. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC): Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care* 1999; 22(1): 99-111
74. Skinner TC, Cameron FJ. Improving glycaemic control in children and adolescents: which aspects of therapy really matter?. *Diabetic Medicine* 2010; 27: 369-375
75. The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. Sustained effect of Intensive Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus on Development and Progression of Diabetic Nephropathy. *JAMA* 2003; 290(16): 2159-2167
76. The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 Diabetes Mellitus. *JAMA* 2002; 287(19): 2563-2569
77. Busui RP, Low PA, Waberski BH, Martin CL, Albers JW, Feldman EL, Sommer C, Cleary P, Lachin JM, Herman WH, DCCT/EDIC Research Group. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 Diabetes: The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC). *Circulation* 2009; 119(22): 2886-2893
78. Albers JW, Herman WH, Busui RP, Feldman EL, Martin CL, Cleary PA, Waberski BH, Lachin JM. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 Diabetes during the

Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care* 2010; 33: 1090-1096

79. White NH, Sun W, Cleary PA, Tamborlane WV, Danis RP, Hainsworth DP, et al. Effect of prior intensive therapy in type 1 Diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: Comparison of Adults and Adolescents. *Diabetes* 2010; 59: 1244-1253

80. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 Diabetes: 10 Years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 2008; 126(12): 1707-1715

81. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342(6): 381-389

82. Porta M, Sjoelie A-K, Chaturvedi N, Stevens L, Rottiers R, Veglio M, et al. Risk factors for progression to proliferative retinopathy in the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2001; 44: 2203-2209

83. Downie E, Craig ME, Hing S, Cusumano J, Chan AKF, Donaghue KC. Continued reduction in the prevalence of retinopathy in adolescents with type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 2368-2373

84. Molitch ME, Steffes M, Sun W, Rutledge B, Cleary P, Boer IH, et al. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 Diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial and the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care* 2011; 33: 1536-1543

85. Boer IH, Rue TC, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes and microalbuminuria: an analysis of the DCCT/EDIC cohort. *Arch Intern Med* 2011; 171(5): 412-420
86. Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA, et al. Neuropathy among the Diabetes Control and Complications Trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006; 29(2): 340-344
87. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SME, Ward JD, Manes C, Witte DR, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 341-350
88. Nadeau KJ, Reusch JEB. Cardiovascular function/dysfunction on adolescents with type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep* 2011; 11: 185-192
89. Boer IH, Kestenbaum B, Rue TC, Steffes MW, Cleary PA, Molitch ME, et al. Insulin therapy, hyperglycemia, and hypertension in Type 1 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* 2008; 168(17): 1867-1873
90. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2003; 348: 2294-303
91. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, Wong ND, Detrano R, Backlund JC, Zinman B, Jacobson A, Sun W, Lachin JM, Nathan DM. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes* 2006; 55
92. Jacobson AM, Ryan CM, Cleary PA, Waberski BH, Weinger K, Musen G, Dahms W, DCCT/EDIC Research Group. Biomedical risk factors for decreased cognitive functioning in

type 1 diabetes: an 18 year follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) cohort. *Diabetologia* 2011; 54: 245-255

93. Frier BM. Cognitive functioning in type 1 diabetes: the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) revisited. *Diabetologia* 2011; 54: 233-236

94. Musen G, Jacobson AM, Ryan CM, Cleary PA, Waberski BH, Weinger K, et al. Impact of diabetes and its treatment on cognitive function among adolescents who participated in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2008; 31:1933-1938