

C733733
R 11,96905
04/06/02
R45,05

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

Faculdade de Medicina

Departamento de Medicina Clínica

**ESTUDO CLÍNICO ABERTO NÃO RANDOMIZADO DO
TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 1 COM BOMBA DE
INFUSÃO SUBCUTÂNEA CONTÍNUA DE INSULINA E INSULINA
LISPRO**

Miguel Nasser Hissa

TESE
616.462
H 5792
2001

Fortaleza

2001

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

Faculdade de Medicina

Departamento de Medicina Clínica

ESTUDO CLÍNICO ABERTO NÃO RANDOMIZADO DO TRATAMENTO
DO DIABETES MELLITUS TIPO 1 COM BOMBA DE INFUSÃO
SUBCUTÂNEA CONTÍNUA DE INSULINA E INSULINA LISPRO

Miguel Nasser Hissa

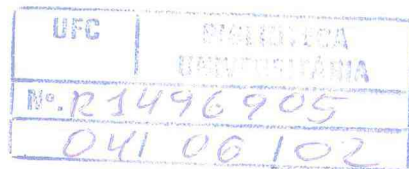
Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em
Clínica Médica do Departamento de Medicina Clínica
da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do
Ceará para obtenção de título de Mestre em Medicina

Orientadora:

Profa. Dra. Veralice M.S. de Bruin

Fortaleza

2001



H579e

Hissa, Miguel Nasser

Estudo clínico aberto não randomizado do tratamento do diabetes mellitus tipo 1 com bomba de infusão subcutânea contínua de insulina e insulina lispro. / Miguel Nasser Hissa. – Fortaleza, 2001.

101p. : il.

Orientador: Profa. Dra. Veralice Meireles Sales de Bruin.

Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina

1. Diabetes Melitus insulino-dependente 2. Bombas de infusão 3. Sistemas de infusão de insulina I. Bruin, Veralice M.S. (orient.). II. Título

CDD 616.462

ESTUDO CLÍNICO ABERTO NÃO RANDOMIZADO DO TRATAMENTO
DO DIABETES MELLITUS TIPO 1 COM BOMBA DE INFUSÃO
SUBCUTÂNEA CONTÍNUA DE INSULINA E INSULINA LISPRO

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Clínica Médica do
Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade
Federal do Ceará para obtenção de título de Mestre em Medicina

30 08 2001

Data da Aprovação: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

1 0 1 A

Prof. Dra. Veralice M. S. de Bruin
(Orientadora)

/

Prof. Dra. Adriana Costa e Forti

Prof. Dr. João Modesto Filho

À meus Pais pelo meu saber

*“O mais importante não é saber; é nunca
perder a capacidade de aprender”*

Leonardo Boff

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE SIGLAS

RESUMO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Descrição e Definição	14
1.2	Classificação do Diabetes Mellitus e Outras Categorias de Regulação da Glicose	16
1.2.1	Diabetes tipo 1 (DM-1)	19
1.2.2	Diabetes tipo 2 (DM-2)	21
1.2.3	Outros tipos específicos de diabetes	22
1.2.4	Diabetes mellitus gestacional (DMG)	25
1.3	Crterios para o Diagnóstico de Diabetes Mellitus	26
1.3.1	Exame de escolha para o diagnóstico de diabetes mellitus	26
1.3.2	Utilidade da hemoglobina glicosilada para investigação do diabetes	26
1.3.3	Indicações para o teste oral de tolerância à glicose (TOTG)	27
1.4	Epidemiologia	28
1.5	Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 1	31
1.5.1	Importância do controle estrito da glicemia	33
1.5.2	Padrão terapêutico atual do diabetes mellitus: euglicemia	36
1.5.3	Insulina lispro	36
1.5.4	Infusão subcutânea contínua de insulina	40
2	OBJETIVOS	43
2.1	Objetivos Gerais	43
2.2	Objetivos Específicos	43

3	MATERIAL E MÉTODOS	44
3.1	Seleção de Pacientes e Controles	44
3.2	Protocolo Clínico	44
3.3	Parâmetros Avaliados	45
3.3.1	Variáveis de identificação, história clínica e exame físico	45
3.3.2	Variável laboratorial	45
3.3.3	Variáveis de evolução	46
3.4.	Análise Estatística	46
4	RESULTADOS	47
4.1	Dados de Identificação da População Estudada	47
4.2	Hemoglobina Glicosilada	49
4.3	Peso e IMC	53
4.4	Dose de Insulina	54
4.5	Relação Entre Insulina R/N e Bolus/Basal	55
4.6	Curso Clínico	57
5	DISCUSSÃO	58
6	CONCLUSÕES	63
	SUMMARY	64
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
	ANEXOS	
	APÊNDICE	

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Características da população estudada segundo o sexo	48
TABELA 2	Características da população estudada segundo a idade	48
TABELA 3	Duração do diabetes a partir do seu diagnóstico inicial na população estudada	48
TABELA 4	Valores da HbA _{1c} no início (0) e a cada 3 meses durante 18 meses nos 3 grupos estudados	49
TABELA 5	Valores médio da HbA _{1c} no grupo 1 durante o período estudado (18 meses)	50
TABELA 6	Valores médio da HbA _{1c} no grupo 1 e 2 durante o período estudado	51
TABELA 7	Valores médio da HbA _{1c} no grupo 1 e 3 durante o período estudado	52
TABELA 8	Peso médio inicial e final nos 3 grupos de pacientes	53
TABELA 9	IMC médio inicial e final nos 3 grupos de pacientes	54
TABELA 10	Dose média diária de insulina nos início e final nos 3 grupos de pacientes	55
TABELA 11	Relação entre a dose média total diária de insulina e peso nos 3 grupos estudados no início e no final do 18 ^o mês	55
TABELA 12	Relação entre a dose média de insulina de ação rápida (R-Lp) e intermediária nos 3 grupos de pacientes	56
TABELA 13	Doses médias de insulina de ação rápida (R-Lp), intermediária (N) e proporções R-Lp/N e B/B no grupo 1	56

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Valores médio da HbA _{1c} do grupo 1 no início e a cada 3 meses durante o período estudado	50
FIGURA 2	Valores médio da HbA _{1c} no grupos 1 e 2 durante o período estudado	51
FIGURA 3	Valores médio da HbA _{1c} no grupos 1 e 3 durante o período estudado	53

LISTA DE SIGLAS

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AGJ	Anormalidade da glicemia de jejum
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DM-1	Diabetes mellitus tipo 1
DM-2	Diabetes mellitus tipo 2
DMG	Diabetes mellitus gestacional
DMID	Diabetes mellitus insulino-dependente
DMNID	Diabetes mellitus não insulino-dependente
DP	Desvio padrão
DTG	Diminuição da tolerância à glicose
EUA	Estados Unidos da América
GAD	<i>Glutamic acid decarboxylase</i>
GH	<i>Growth hormone</i>
HbA _{1c}	Hemoglobina glicosilada
HFN	<i>Humoral factor necrosis</i>
HLA	<i>Histocompatibility leucocitis antigens</i>
IAA	<i>Insulin autoantibodies</i>
ICA	<i>Islet cell autoantibodies</i>
IGF	<i>Insulin growth factor</i>
IMC	Índice de massa corpórea
ISCI	Infusão subcutânea contínua de insulina
LP	Insulina lispro
MDI	Múltiplas doses de insulina ao dia
MODY	<i>Maturity onset diabetes of the young</i>
NDDG	<i>National Diabetes date Group</i>

NPH	Insulina neutra protamina
OMS	Organização Mundial da Saúde
R	Insulina regular
SDIS	<i>Stockholm Diabetes Intervention Study</i>
SPSS	<i>Statistical package for the social sciences</i>
TTOG	Teste de tolerância oral à glicose
WESDR	<i>Wincosin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy</i>

RESUMO

HISSA, MN: Estudo clínico aberto não randomizado do tratamento do diabetes mellitus tipo 1 com bomba de infusão subcutânea contínua de insulina e insulina lispro. Fortaleza, 2001, 104p. Tese (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará

Pacientes com diabetes mellitus tipo 1 mal compensados cronicamente apresentam uma susceptibilidade aumentada para as complicações crônicas, como retinopatia, nefropatia e neuropatia. Na última década tem sido enfatizado o controle estrito do diabetes como meta a ser atingida. Novas tecnologias despontaram como instrumentos poderosos deste controle, como a síntese de análogos da insulina (insulina lispro e aspart) com ações de rápido início porém menos duradouras, e a utilização de bombas de infusão subcutânea contínua de insulina, menores, mais práticas e com melhores recursos. Outras modalidades de terapia insulínica se destacaram, como injeções múltiplas diárias de insulina regular ou lispro (três ou mais vezes, antes das principais refeições) associados a insulina NPH administrada à noite antes da ceia. Tais esquemas terapêuticos têm por objetivo reproduzir a secreção fisiológica de insulina como acontece no indivíduo não diabético. Aliados a esses fatos, foram ressaltados na última década a importância da monitorização domiciliar da glicemia capilar como elemento coadjuvante do ótimo controle glicêmico, e um programa dietético baseado na contagem de carboidratos. No presente trabalho estudamos a validade do tratamento do diabetes mellitus tipo 1 por um período de 18 meses, em 17 pacientes portadores desta patologia, utilizando-se um processo de infusão subcutânea contínua com um análogo da insulina (insulina lispro)

através de uma bomba infusora. Avaliamos os seguintes parâmetros: hemoglobina glicosilada, peso, índice de massa corpórea, relação insulina/peso, quantidade de insulina/dia administrada, relação da insulina administrada antes das refeições com a insulina infundida continuamente (insulina basal) e efeitos adversos desta terapia. 21 pacientes que optaram pela manutenção da terapia original, foram acompanhados através dos mesmos parâmetros e utilizados como controle. Desses, 12 utilizavam múltiplas doses de insulina ao dia. Após esse período observamos que os pacientes em ISCI apresentaram um melhor controle da sua doença com níveis de HbA_{1c} significativamente reduzidos ($P < 0,05$). Apresentaram uma redução significativa da relação insulina/peso ($P < 0,05$) e melhor aproveitamento da insulina relacionado a alimentação dado pelo aumento significativo da relação *bolus*/basal quando comparado com a relação de insulina R ou Lp/NPH antes do tratamento ($P < 0,05$). Quando comparados aos pacientes tratados com insulino terapia convencional (≤ 3 injeções ao dia) e com múltiplas doses de insulina (MDI) (> 3) ao final do período estudado, os pacientes tratados por ISCI apresentaram melhores resultados com níveis de HbA_{1c} significativamente menores ($P < 0,05$) e um decréscimo da relação insulina/peso significativo ($P < 0,017$). Episódios de hipoglicemia severa e cetoacidose não foram observados em quaisquer pacientes estudados nesse período. Não foram observados infecções locais ou sistêmicas em decorrência da infusão contínua. A ISCI mostrou-se eficaz e segura no tratamento do DM-1.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Descrição e Definição

Diabetes mellitus é um grupo de doenças metabolicamente caracterizada por hiperglicemia resultante quer de um defeito na secreção de insulina, na sua ação ou ambos (Wallum, 1992; DeFronzo, 1992). Tardiamente, a hiperglicemia crônica do diabetes está associado com complicações relacionadas a disfunção ou insuficiência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, sistema nervoso, coração e vasos sanguíneos (Borch-Johnsen, 1992).

Vários são os processos patogênicos envolvidos no desenvolvimento do diabetes mellitus. Observa-se desde a destruição auto-imune das células β das ilhotas pancreáticas, com conseqüente deficiência de insulina, à anormalidades decorrentes da resistência à ação insulínica nas células alvas (DeFronzo, 1992). A base das anormalidades metabólicas dos carboidratos, lipídeos e proteínas no diabetes deve se a uma deficiente ação insulínica nos tecidos periféricos, sendo este o resultado de uma secreção insulínica inadequada e/ou de uma diminuição da resposta tissular à insulina em um ou mais pontos da complexa via de ação hormonal (Denton, 1992). Frequentemente estes dois fatos, secreção insuficiente de insulina e defeitos na ação insulínica, coexistem no mesmo paciente.

Os sintomas de uma hiperglicemia incluem poliúria, polidipsia, perda de peso, algumas vezes polifagia e visão embaçada, dentre outros. Retardo no crescimento (Arslanian, 1994) e susceptibilidade a certas infecções (Wilson, 1994) podem também acompanhar a hiperglicemia crônica. O aumento agudo e acentuado da glicemia poderá desencadear um estado de cetoacidose ou

síndrome hiperosmolar não cetótica, podendo levar ao coma e associar-se, portanto, com um maior risco de vida (Marshall, 1992).

Complicações crônicas do diabetes incluem a retinopatia com perda potencial da visão (Klein, 1994), nefropatia levando a falência renal (Deckert, 1994), neuropatia periférica ocasionando um maior risco para o surgimento de úlceras de pé (Edmonds, 1994), amputações (Slovenkai, 1998) e artropatia de Charcot (Crisp, 1994) e neuropatia autonômica causando sintomas gastrointestinais (Clarke, 1994), cardiovasculares (Jay, 1994), genito-urinários e disfunção sexual (Steek, 1994; Ward, 1994). A glicosilação de proteínas tissulares e outras macromoléculas e a produção de compostos poliol derivados da glicose estão entre os prováveis mecanismos responsáveis pela lesão tissular em decorrência da hiperglicemia crônica (Mullarkey, 1994). Pacientes com diabetes têm um aumento da incidência de doença cardiovascular aterosclerótica (Garber, 1998), vascular periférica (IoGerfo, 1996) e cérebro-vascular (Harati, 1996). Hipertensão (Savage, 1994), anormalidades no metabolismo de lipoproteínas (Garber, 1998) e doença periodontal (Soskolne, 1998) são encontrados com frequência. O impacto emocional e social do diabetes e a demanda do seu tratamento podem causar uma disfunção psicossocial nos pacientes e seus familiares (Wilkinson, 1994).

A grande maioria dos casos de diabetes enquadra-se em duas grandes categorias etiopatogênicas (discutido com detalhes abaixo). Numa das categorias, diabetes tipo 1 (DM-1), a causa é uma deficiência absoluta na secreção de insulina. Indivíduos com risco aumentado para desenvolverem DM-1 podem ser geralmente identificados tanto por evidências sorológicas de um processo patológico autoimune ocorrendo nas ilhotas pancreáticas (Atkinson, 1986; Christie, 1992), como também, por marcadores genéticos (Cantor, 1995). Na outra categoria, diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), que é muito mais prevalente, a causa é uma combinação de resistência à ação insulínica e uma

resposta secretória de insulina compensatória inadequada (Reaven, 1976). Nessa última categoria, um grau de hiperglicemia suficiente para ocasionar alterações patológicas e funcionais em vários tecidos, porém sem sintomas clínicos, pode estar presente por um longo período de tempo antes do diabetes ser detectado. Durante este período assintomático, é possível demonstrar anormalidades no metabolismo dos carboidratos medindo-se a glicemia em jejum ou pós- prandial ou após uma sobrecarga de glicose.

1.2 Classificação do Diabetes Mellitus e Outras Categorias de Regulação da Glicose

Embora tenha havido uma série de nomenclaturas e critérios diagnósticos propostos para o diabetes, a primeira classificação sistemática aceita foi publicado em 1979 pela *National Diabetes Date Group* [NDDG] (Classification, 1979). Um comitê de especialistas em diabetes da Organização Mundial de saúde (OMS) em 1980 e posteriormente o *Study Group on Diabetes* da OMS endossaram as recomendações NDDG (WHO, 1980). Estes grupos dividiram o diabetes mellitus em cinco distintos tipos (*DMID*, *DMNID*, *diabetes mellitus gestacional* [DMG], *diabetes relacionado a desnutrição e outros tipos*). As diferentes apresentações clínicas e fatores etiológicos, genéticos e ambientais dos cinco tipos de diabetes permitem a discriminação entre eles. Todos os cinco tipos foram caracterizados quer por hiperglicemia em jejum ou níveis elevados de glicose durante o teste de tolerância oral a glicose (TTOG). Adicionalmente, a classificação de 1979 incluiu a categoria de diminuição na tolerância à glicose (DTG), no qual os níveis plasmáticos de glicose durante o TTOG estariam acima do normal porém abaixo daqueles definidos como diabetes.

A classificação do NDDG/OMS enfatizava heterogenidade da

síndrome diabética com importantes implicações tanto para o tratamento de pacientes com diabetes como para a pesquisa biomédica. Esta classificação indicava que distúrbios agrupados juntos sob a denominação de diabetes diferenciavam-se marcadamente na patogênese, história natural, resposta ao tratamento e prevenção. Todavia, quando a classificação foi preparada, uma etiologia definitiva para o diabetes não tinha sido estabelecida em quaisquer das sub-classes, exceto para algumas de “outros tipos”. Até aquele momento, poucos genes susceptíveis para o diabetes tinham sido descobertos e um entendimento das bases imunológicas para a maioria dos diabéticos tipo I apenas estava começando. Porém, a medida que o conhecimento sobre diabetes continuava a avançar, a classificação necessitava ser revisada.

Um comitê de especialistas da Associação Americana de Diabetes (ADA-*American Diabetes Association*), responsável pela nova classificação do diabetes considerou os dados e a racionalidade para o que foi aceito em 1979, e em conjunto com os achados de pesquisas dos últimos 18 anos, propôs mudanças no esquema de classificação inicial do NDDG/OMS (tabela 1 do apêndice) (American, 2001a). Os principais aspectos dessas mudanças foram as seguintes:

- Os termos diabetes mellitus insulino-dependente e não insulino-dependente e seus acrônimos, DMID e DMNID, foram eliminados. Esses termos freqüentemente resultavam em classificação de pacientes baseados no tratamento ao invés da etiologia.
- Os termos tipo I e tipo II permaneceram, com numerais arábicos (tipo 1 e tipo 2) sendo usados ao invés de numerais romanos. A recomendação da adoção de numerais arábicos em parte foi porque o numeral romano II poderia facilmente ser confundido pelo público como o número 11. A classe ou forma, denominada diabetes tipo 1 passou a compreender a grande maioria de casos que primariamente seriam devidos a destruição das células

β das ilhotas pancreáticas e estariam propensos a cetoacidose. Esta forma incluiu aqueles casos correntemente relacionados a processos auto-imune e aqueles para os quais um fator etiológico fosse desconhecido. Não incluiu aquelas formas de destruição ou insuficiência das células β para os quais uma causa específica não auto-imune pudesse ser implicada (por exemplo, fibrose cística). A maioria dos diabéticos tipo 1 caracterizava-se por auto-anticorpos anti células β , GAD, IA-2, IA-2 β ou insulina (veja abaixo) que identificavam o processo de auto-imunidade responsável pela destruição de células β (Atkinson, 1986). Na minoria nenhuma evidência de auto-imunidade estava presente, tendo sido, estes casos, classificados como diabetes tipo 1 idiopático.

- A classe denominada diabetes tipo 2 incluiu a forma mais prevalente de diabetes, a resultante da resistência insulínica periférica associado a deficiência na sua secreção.
- O diabetes relacionado à mal-nutrição após ter sido revisto em uma convenção internacional (Hoet, 1996) foi reclassificado como uma doença do pâncreas exócrino.
- O estágio denominado diminuição na tolerância à glicose (DTG) foi mantido. O estágio análogo intermediário de glicemia de jejum foi denominado de anormalidade na glicemia de jejum (AGJ).
- A classe denominada diabetes mellitus gestacional (DMG) foi mantido como definido pela OMS e NDDG, respectivamente..

Concluiu-se que o grau de hiperglicemia pudesse variar com tempo, dependendo da extensão do processo patológico subjacente (figura 1 do apêndice). Um processo patológico poderia estar presente, porém sem apresentar progressão suficiente para ocasionar um estado hiperglicêmico. Este mesmo processo patológico poderia ocasionar AGJ e/ou DTG sem preencher o critério para o diagnóstico de diabetes. Em alguns indivíduos com diabetes, o controle

glicêmico adequado poderia ser conseguido com redução de peso, exercício, e/ou agentes orais redutores da glicose. Estes indivíduos portanto não requereriam insulina. Outros indivíduos embora com alguma secreção de insulina residual necessitariam de insulina exógena para controle glicêmico adequado, porém, poderiam sobreviver sem ela. Indivíduos com destruição extensa das células β e portanto sem secreção residual de insulina requereriam insulina para sua sobrevivência. A severidade da anormalidade metabólica poderia progredir, regredir ou permanecer inalterada. Assim, o grau de hiperglicemia refletiria mais a severidade do processo metabólico subjacente e o seu tratamento do que a própria natureza do processo em si.

1.2.1 Diabetes tipo 1 (DM-1)

a) Diabetes imuno-mediado

Esta forma de diabetes, previamente englobada pelos termos diabetes insulino-depedente, diabetes tipo I, ou diabetes infanto-juvenil resulta da destruição autoimune das células β do pâncreas (Atkinson, 1994). Marcadores de destruição imunológica das células β incluem uma série de auto-anticorpos, como os para as células das ilhotas (ICA – *islet cell autoantibodies*), insulina (IAA – *Insulin autoantibodies*), descarboxilase do ácido glutâmico (GADA – *glutamic acid decarboxylase autoantibodies*) e tirosina-fosfatases IA-2 e IA-2 β (Atkinson, 1993; Bosi, 1993; Myers, 1995). Geralmente um ou mais destes anticorpos estão presentes em 85-90% dos indivíduos quando a hiperglicemia em jejum é inicialmente detectada. Associações com HLA relacionadas os genes DQA, DQB e DRB têm sido observadas (Huang, 1996).

Nesta forma de diabetes, a velocidade de destruição das células β é bastante variável, sendo rápida em alguns indivíduos, principalmente crianças na primeira e segunda infância e lento em outros, sobretudo em adultos (Harris,

2000). Alguns pacientes, particularmente crianças e adolescentes, podem apresentar-se com cetoacidose como a primeira manifestação da doença. Outros têm hiperglicemia em jejum modesta que rapidamente progride para hiperglicemia severa ou cetoacidose na presença de infecção ou outro fator de estresse (Banerji, 1994). Alguns indivíduos, particularmente adultos, podem reter uma função residual das células β suficiente para prevenir cetoacidose por muitos anos (American, 2001d). Tardiamente, na evolução da doença, irão apresentar pouca ou nenhuma insulina, evidenciada por nível plasmático baixo ou indetectável de peptideo C (Harris, 2000). O diabetes imuno-mediado, embora geralmente ocorra em crianças e adolescentes, pode acometer qualquer idade (American, 2001c).

A destruição auto-imune das células β apresenta predisposição genética múltipla, estando também, relacionada a fatores ambientais ainda pouco definidos (Park, 2000). Embora as pessoas com DM-1 comumente se apresentem com peso normal ou baixo no início das manifestações clínicas, a presença de obesidade não exclui o seu diagnóstico. Estes pacientes estão propensos também a outros distúrbios autoimunes como a doença de Graves, tireoidite de Hashimoto, doença de Addison e anemia perniciosa (Keen, 1992).

b) Diabetes idiopático

Algumas formas de diabetes tipo 1 não têm uma etiologia conhecida. Alguns destes pacientes têm insulinopenia permanente e estão propensos a cetoacidose, porém não têm quaisquer evidências de autoimunidade (American, 2001). Somente uma minoria de pacientes com diabetes tipo 1 se enquadra nesta categoria, sendo a maioria de origem africana ou asiática. Indivíduos com esse tipo de diabetes são acometidos de cetoacidose esporádica e exibem graus variáveis de deficiência insulínica entre os episódios (Wagenknecht, 1989). Esta forma de diabetes é fortemente herdada, carece de

evidência imunológica para destruição auto-imune das células β , e não está associada com HLA. A necessidade imperiosa de insulino-terapia nos pacientes afetados ocorre intermitentemente (Banerji, 1989).

1.2.2 Diabetes tipo 2 (DM-2)

Esta forma de diabetes, previamente referida como diabetes não insulino-dependente, diabetes tipo II, diabetes tipo maturidade, ocorre nos indivíduos que têm resistência insulínica e geralmente deficiência de insulina relativa (Reaven, 1976; DeFronzo, 1997). Pelo menos no início, e frequentemente por muito tempo em suas vidas, esses indivíduos não precisam de insulina para sobreviverem. Há provavelmente diferentes causas desta forma de diabetes e no futuro próximo, à medida que se identifique os processos patogênicos e os defeitos genéticos envolvidos, permitindo uma melhor diferenciação, certamente será sub-classificados em diversas categorias definitivas.

A maioria com essa forma de diabetes se apresenta com obesidade, e esta por si só já causaria algum grau de resistência insulínica (Lev-Ran, 1999). Pacientes que não são obesos pelos critérios tradicionais de peso, podem entretanto, ter um aumento da percentagem de gordura corpórea distribuída predominantemente na região abdominal (Kissebah, 1982). Cetoacidose raramente ocorre espontaneamente nesse tipo de diabetes, e quando presente, geralmente desenvolve em associação com estresse de uma outra doença como infecção (Butkiewicz, 1995; Banerji, 1994). Esta forma de diabetes freqüentemente permanece sem ser diagnosticado por muitos anos porque a hiperglicemia que se desenvolve gradualmente nos estágios precoces não é suficientemente severa para o paciente observar quaisquer dos sintomas clássicos da doença (Harris, 1989; Zimmet, 1992). Contudo, o reconhecimento

destes paciente é de suma importância, uma vez que eles apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento de complicações macro e microvasculares (Moss, 1984; Kuusisto, 1994; Andersson, 1995). Estes pacientes, apesar da glicemia elevada, tendem a apresentar níveis de insulina plasmática dentro da faixa normalidade ou mesmo alta, configurando a ocorrência simultânea de 2 alterações, a resistência periférica insulínica e secreção insuficiente de insulina (Polonsky, 1996). A resistência insulínica pode melhorar com a redução de peso e/ou tratamento farmacológico da hiperglicemia, porém raramente é restaurada à normalidade (Scarlett, 1982; Firth, 1986; Simonson, 1984; Henry, 1986; Wing, 1994). O risco de desenvolvimento do DM-2 aumenta com a idade, obesidade e sedentarismo (Zimmet, 1992; Wing, 1994). Ocorre mais comumente em mulheres com prévio DMG e em indivíduos com hipertensão e/ou dislipidemia. Sua frequência varia em diferentes subgrupos raciais/étnicos (Fujimoto, 1987). No DM-2 observa-se uma maior predisposição genética do que no DM-1 (Patti, 1997). Contudo, o padrão genético desta forma de diabetes é complexa e ainda pouco definido.

1.2.3 Outros tipos específicos de diabetes

a) Defeitos genéticos na célula β .

Várias formas de diabetes estão associados com defeitos monogênicos na função da célula β . Estas formas de diabetes são frequentemente caracterizadas pelo aparecimento de hiperglicemia numa idade precoce (geralmente antes dos 25 anos de idade). São referidos como diabetes tipo maturidade na juventude (MODY - *maturity-onset diabetes of the young*) caracterizando-se por uma secreção deficiente de insulina com um mínimo ou sem defeito na sua ação (Herman, 1994; Byrne, 1996; Clement, 1996; Froguel, 1997).

Anormalidades genéticas resultantes da clivagem incompleta da pró-insulina em insulina e peptídeo-C tem sido identificado em algumas famílias, sendo transmitidos por um padrão autossômico dominante (Gruppuso, 1984; Robbins, 1984).

b) Defeitos genéticos na ação de insulina

Há casos incomuns de diabetes geneticamente determinados que resultam de anormalidades na ação insulínica (DeFronzo, 1997). As alterações metabólicas associadas com mutação de receptores de insulina podem variar desde hiperinsulinemia e hiperglicemia moderada à diabetes severo (Taylor, 1992). Alguns indivíduos com essas mutações poderão ter *acanthosis nigricans* (Kahn, 1976). As mulheres poderão apresentar graus variáveis de virilização e ovários aumentados de tamanho e com presença de cistos (Ciaraldi, 1992; Dunaif, 1992). No passado a síndrome foi designada por resistência insulínica tipo A (Kahn, 1976). Leprechaunismo e síndrome de Rabson-Mendenhall são duas condições pediátricas que apresentam mutações nos genes dos receptores de insulina com subsequente alterações na função receptora de insulina e resistência insulínica extrema (Taylor, 1992).

c) Doenças do pâncreas exócrino

Qualquer processo que venha injuriar difusamente o pâncreas poderá causar diabetes, como fibrose cística, pancreatite crônica, trauma, infecção, pancreatectomia e carcinoma pancreático (Tiengo, 1993).

d) Endocrinopatias

Vários hormônios (GH, cortisol, glucagon e epinefrina)

antagonizam a ação da insulina. Quantidades excessiva destes hormônios, como ocorrem na acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma podem causar diabetes (Ganda, 1993; Boyle, 1993; Cryer, 1993; Boden, 1993). Nesses, observa-se a pré-existência de defeitos na secreção de insulina, sendo a hiperglicemia tipicamente restabelecida à normalidade quando a secreção hormonal for adequadamente corrigida.

e) Diabetes induzido por drogas

Uma série de medicamentos e produtos químicos, atuando em diferentes mecanismos, poderão induzir um estado diabético ou de diminuição na tolerância à glicose. Nos indivíduos com resistência insulínica prévia, estas substâncias poderiam precipitar um estado de diabetes ao diminuir a secreção de insulina (Bouchard, 1982; Esposti, 1996). De fato, por si só, essas drogas, não ocasionariam diabetes. Outras drogas e hormônios são susceptíveis de interferir com ação insulínica, como o ácido nicotínico e os glicocorticoides (Pandit, 1993; Sharp, 1993).

f) Infecções

Diversos vírus, como citomegalovirus, adenovirus e o vírus da coxsackie, têm sido implicados na indução do diabetes (King, 1983; Pak, 1988). A rubéola congênita pode levar a destruição de células β , induzindo este estado principalmente nos pacientes com marcadores genéticos (HLA) e imunológico característicos do diabetes tipo 1 (Forrest, 1971).

g) Formas raras de diabetes imuno-mediadas

Pacientes portadores da síndrome “stiff-man”, doença autoimune

do sistema nervoso central, caracterizada por rigidez de músculos axiais e espasmos dolorosos, podem ter elevados títulos de auto-anticorpos GAD e aproximadamente um terço desenvolvem diabetes (Solimena, 1992).

Pacientes com determinadas doenças auto-imune, como lupus eritematoso sistêmico podem apresentar anticorpos anti-receptor de insulina e, portanto, induzir um estado de resistência insulínica e diabetes (Taylor, 1992).

h) Outras síndromes genéticas associadas ao diabetes

Muitas síndromes genéticas podem ser acompanhadas por um aumento na incidência de diabetes, como nas síndromes de Down, Klinefelter e Turner dentre outras (Rimoin *apud* American, 2000).

1.2.4 Diabetes mellitus gestacional (DMG)

O DMG abrange qualquer grau de intolerância à glicose com instalação ou inicialmente diagnosticado durante a gestação. Esta definição se aplica independente do tratamento empregado para controlar a glicemia durante a gestação, que pode ser desde apenas orientação dietética ao uso de insulina (Metzer, 1991). Seis ou mais semanas após o parto, a mulher deverá ser reclassificada (veja os critérios utilizados para o diagnóstico de diabetes mellitus) em uma das categorias: 1) diabetes, 2) diminuição na tolerância à glicose, 3) anormalidade na glicemia de jejum ou 4) normoglicemia. Na maioria dos casos, o diabetes se resolve espontaneamente após o parto. Porém, geralmente, segue-se um diabetes mellitus tipo 2 anos mais tarde (Buchanan, 1995).

1.3 Critério para o Diagnóstico de Diabetes Mellitus

O critério diagnóstico para o diabetes mellitus tem sido modificado daqueles previamente recomendado pelo NDDG ou OMS (WHO, 1980). O novo critério estabelecido pela ADA e aceito universalmente está mostrado na tabela 2 do apêndice (American, 2001a). Há 3 maneiras possíveis de se fazer este diagnóstico devendo ser confirmado no dia subsequente por um dos três métodos apresentados na tabela.

1.3.1 Exame de escolha para o diagnóstico de diabetes mellitus

O exame de escolha inicial para o diagnóstico do diabetes mellitus é a mensuração da glicemia de jejum. O paciente deve jejuar à noite, por um período mínimo de 8 horas e não superior a 16 horas; não deve comer, fumar ou tomar medicamentos até que a amostra tenha sido colhida, podendo entretanto beber água. Deve-se ter cautela na interpretação desse resultado em pacientes acometidos de doenças agudas severas, pois as mesmas podem causar hiperglicemia transitória. O mesmo se aplica para pacientes convalescentes de cirurgias, especialmente as intra-abdominais, pois podem estar desnutridos e com intolerância à glicose, devido à ingestão calórica inadequada.

1.3.2 A utilidade da hemoglobina glicosilada para a investigação do diabetes

A investigação para diabetes mellitus deve ser realizada sob condições rigorosas e controladas, para assegurar um diagnóstico de certeza. Geralmente, a determinação da hemoglobina glicosilada (por exemplo,

hemoglobina A1c) é útil para o acompanhamento do curso clínico de pacientes diagnosticados como diabéticos. Entretanto, a medida de hemoglobina glicosilada não deve ser utilizada como teste de investigação diagnóstica. Isso porque concentrações de hemoglobina glicosilada dentro dos índices de referência não excluem o diagnóstico de diabetes mellitus, quando a hiperglicemia for de instalação aguda ou de curta duração, como por exemplo, no diabetes tipo 1 ou tipo 2 de início recente).

1.3.3 Indicações para o teste oral de tolerância à glicose (TTOG)

O teste oral de tolerância à glicose deve ser realizado quando a glicemia de jejum for menor que 126mg/dl e o diabetes mellitus for um diagnóstico provável. Os critérios da ADA de 1997 simplificaram o TOTG para uma amostra em jejum e outra de 2 horas. A única exceção para o “2-2 TOTG” (2 amostras-2 horas) é o TOTG durante a gravidez (American, 2001a). É importante considerar as seguintes orientações antes do exame: dieta regular de 100 a 150g de carboidratos por dia, por no mínimo 3 dias antes do teste; ausência de doença aguda grave (infecção das vias aéreas superiores não contraindica o teste, mas vômitos e diarreia são contra-indicações); ausência de hospitalização recente; e atividades normais. Para os adultos, administram-se 75g de glicose dissolvida em água. Crianças recebem, 1,75g/Kg de glicose, numa dose total de 75g. O tempo zero é considerado imediatamente antes do paciente ingerir a glicose, e a mesma deverá ser consumida no máximo em 5 minutos. Na bebida, a máxima concentração de glicose deverá ser de 25g/dl. No TOTG durante a gravidez, utilizam-se 50g de glicose para a triagem, e 100g para o teste confirmatório (American, 2001a).

Analiticamente, as concentrações de glicose no plasma e no soro são essencialmente idênticas. No sangue total, os valores da glicose são cerca de 20 mg/dl mais baixos que no plasma ou soro, porque o sangue total contém

elementos sólidos. Em jejum, os valores da glicemia venosa e capilar são equivalentes. Entretanto, após uma carga de glicose, os valores da glicemia capilar ficam aproximadamente 20 mg/dl mais altos que os valores da glicemia venosa (American, 2001a).

1.4. Epidemiologia

Durante a década passada, o diabetes mellitus tem emergido como um importante problema clínico e de saúde pública em todos os continentes. Atualmente, cerca de 140 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de diabetes, e estimativas atuais sugerem que esta projeção venha a aumentar para 300 milhões até 2025 (Fifty, 2001). O DM-2 é o principal contribuinte para o problema do diabetes global perfazendo aproximadamente 90% de todos os casos (World, 2001). Pesquisas epidemiológicas demonstram que o DM-2 é uma das doenças crônicas mais comuns no mundo. Nos Estados Unidos, 8 milhões de adultos têm sido diagnosticados com diabetes, 90% a 95% dos quais têm DM-2 (Nathan, 1999). A prevalência de diabetes diagnosticado é 6% a 7% para pessoas acima de 45 a 64 anos e 10% a 12% com 65 anos ou mais velhos (Harris, 1996). Adicionalmente aos casos conhecidos de diabetes, estima-se que 8 milhões de pessoas enquadram-se nos critérios diagnóstico de diabetes mellitus porém permanecem sem ser diagnosticados (Harris, 1993). No Brasil avalia-se que existam 5 milhões de indivíduos diabéticos, dos quais a metade desconhece o diagnóstico. Do total de casos de diabetes, 90% são do tipo 2; 5 a 10% do tipo 1 e 2% secundário ou associado a outras síndromes. A prevalência do diabetes, na população urbana de 30 a 69 anos em 1988 era de 7.6%, comparando-se à de países desenvolvidos (Tabela 3 do apêndice); é semelhante para homens e mulheres e aumenta consideravelmente com o progredir da idade. Dados brasileiros mostram que a prevalência varia de 2,6% para o grupo etário

30-39 anos, até 17,4% para o grupo de 60 a 69 anos (Malerbi, 1992) (Tabela 4 do apêndice).

Cerca de 35 a 40 milhões de adultos têm diminuição na tolerância à glicose, uma condição na qual os níveis de glicose plasmática estão intermediários entre o normal e o diabético. Estes indivíduos apresentam além de uma maior susceptibilidade para progressão para o diabetes, um maior risco para o desenvolvimento de doença aterosclerótica (Hafner, 1998). Sua prevalência, em torno de 7.8%, é semelhante à do diabetes e representa uma situação onde as medidas de intervenção podem apresentar grande impacto, modificando sua evolução (Harris, 1996).

A previsão da explosão do diabetes tipo 2 em todo mundo pode ser atribuída à aumento da idade, à crescente prevalência da obesidade, uma redução significativa na atividade física e susceptibilidade genética ao DM-2 (Zimmet, 1997; Kopelman, 1998). Apesar de o DM-2 ser geralmente mal interpretado como uma condição leve e tratável, pacientes com DM-2 estão sujeitos a várias complicações vasculares e neurológicas que levam a um aumento significativo da mortalidade. Na verdade muitos pacientes com DM-2 podem não estar conscientes de sua condição até o início de graves complicações crônicas. Alia-se o fato de que o DM-2 pode estar presente de 10 a 12 anos antes do diagnóstico clínico (Harris, 1992). Durante este período, sem diagnóstico e portanto sem tratamento, a doença microvascular pode progredir, uma vez que 15% a 20% dos indivíduos no momento do diagnóstico do DM-2 já apresentam retinopatia e 5 a 10% proteinúria (Haffner, 1989; Hamman, 1989). Essas complicações microvasculares presentes no diagnóstico do diabetes, indicam que o diabetes sintomático ocorre somente tardiamente na história natural da doença. As evidências epidemiológicas não deixam mais dúvidas que o diabetes causa substancial morbidade e mortalidade prematura. Observa-se que 50 a 75% das pessoas com diabetes em países industrializados, morrem de

doença arterial coronariana (Zimmet, 1997; Haffner, 1998; Henry, 1998). O risco de doença cardiovascular e acidente vascular cerebral nos EUA é 2 a 4 vezes maior na população diabética (Zimmet, 1997). Além disso, o diabetes é hoje a principal causa de cegueira adquirida. Cerca de 2% dos pacientes afetados ficam cegos e aproximadamente 10% desenvolvem retinopatia, glaucoma ou catarata após 15 anos de doença (Chew, 2000). A nefropatia diabética é a causa mais comum de doença renal em estágio terminal e responsável por um terço dos casos de insuficiência renal crônica (Trevisan, 2000). O comprometimento neurológico está presente em aproximadamente 70% dos pacientes com diabetes (Vinik, 2000). As extremidades inferiores são freqüentemente afetadas pelo diabetes, sendo a ele responsabilizado o maior percentual de amputações de membros inferiores de causa não traumática. Aproximadamente 55.000 a 60.000 amputações ocorrem a cada ano em pacientes com diabetes nos EUA (Howard, 2000).

Com a introdução da insulina na prática médica em 1922, a mortalidade do DM-1 mudou dramaticamente. Antes daquela época, a instalação da doença significava 100% de mortalidade. Resultados da Clínica Joslin mostraram que a sobrevivência em 10 anos dos pacientes diagnosticados na década de 30 era superior a 90% (Marks, 1964). Um estudo realizado na década de 80 relatou que a mortalidade de pacientes diagnosticados entre 1950 e 1981, foi 7 vezes superior a da população geral (Dorman, 1984). Nesse mesmo estudo foi observado que a mortalidade em 10 anos de seguimento diminuiu de 4.1 para 1.4% durante esse período. Quando se comparou a mortalidade (em 01/01/1990) de pacientes diabéticos tipo 1 diagnosticados entre 1965 e 1974 com a população geral, observou-se que nos Estados Unidos foi superior em 5 vezes (Diabetes, 1991) e em 2 a 3 vezes na Noruega e no Reino Unido respectivamente (Joner, 1991; Warner, 1995 e 1998) nos portadores de DM-1. Estudo correlacionando a mortalidade com a duração do diabetes evidenciou que

a taxa de sobrevida acumulativa foi de 98%, 92.1% e 79.6% em diabéticos com duração respectivamente de 10, 20 e 30 anos (Nishimura, 2001).

1.5 Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 1

As estratégias terapêuticas antes da disponibilidade de preparações de insulina animal em 1922 foram sem sucessos e a sobrevida não passava de algumas semanas. A partir da sua descoberta, a insulina tem-se tornado um dos maiores sustentáculos para o tratamento diabetes. Inicialmente a insulina era administrada por via intramuscular e não raro resultava em desconforto, dor e abcesso no local da aplicação (Bliss *apud* Hirsch, 1998). Indivíduos com DM-1, que antes iam ao óbito rapidamente devido a cetoacidose diabética, com a insulino terapia passaram a ter uma maior sobrevida. Todavia, tal sobrevida aumentada, associou-se com um desenvolvimento precoce de doença micro/macro vascular e neuropática, resultando em enorme morbidade e mortalidade prematura.

Durante décadas após a descoberta da insulina, a maioria nos avanços no tratamento do DM-1 esteve relacionada a melhoria da qualidade da insulina (principalmente no que diz respeito a impurezas) e a modificações no tempo de ação pela adição de diferentes substâncias químicas à sua composição, as quais prolongavam a sua duração de ação. Essas insulinas de duração prolongada foram desenvolvidas para melhorar a conveniência dos pacientes, uma vez que a insulina solúvel inicial (regular) requeria múltiplas aplicações, limitando-se o seu emprego em casos de hiperglicemia severa e cetose.

O tratamento contemporâneo do diabetes começou a tomar forma no final da década de 1970 e início da 1980 com a introdução de diferentes e novas ferramentas. Primeiro foi o uso de monitores de glicemia que possibilitavam a auto-monitorização da glicemia capilar em substituição ao pouco útil teste de urina (Skyler, 1978; Sönksen, 1978). Pela primeira vez, a

quantidade de insulina ou a ingestão de alimentos poderiam ser ajustados tendo como base o nível de glicemia medida domiciliarmente. Ao mesmo tempo, os médicos e seus pacientes tornaram-se capazes de averiguar objetivamente o controle do diabetes através dos níveis de hemoglobina glicosilada (Nathan, 1984; Goldstein, 1986). Apesar disso, os vários esquemas insulino-terápicos estavam distante de reproduzir a secreção normal da célula beta.

Na década de 1990, dois fatos importantes implementaram o tratamento do diabetes. Primeiro foi a conclusão final de uma série de ensaios clínicos com pacientes com diabetes insulino-dependentes (tipo 1) que correlacionavam o controle restrito do diabetes com menor incidência das complicações crônicas. Um desses estudos, *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) (Diabetes, 1993), mostrou sem questionamento que o controle glicêmico que mais se aproximava do estado não diabético retardava ou desacelerava a progressão das complicações de retina, renal e neurológica. Outro benefício mostrado inclui a diminuição no risco para a mãe e para o feto durante a gestação (Pregnancy, 1996). Para se conseguir este objetivo glicêmico passou-se a utilizar esquemas terapêuticos (insulinoterapia intensificada) que procuravam reproduzir a secreção fisiológica de insulina, utilizando-se múltiplas doses de insulina ou infusão subcutânea contínua de insulina. A insulinoterapia intensificada tinha como objetivo alcançar um estado de euglicemia ou glicemia quase normal através da integração de vários componentes do tratamento do diabetes dentro de um estilo de vida individual. Estes componentes deveriam incluir: 1) freqüente monitorização da glicemia capilar; 2) ajuste ativo da dose de insulina, alimentação, e/ou atividade física, baseado nos resultados da glicemia; 3) utilização dos resultados da glicemia, para individualmente definir os objetivos, 4) Interação continuada entre o diabético e a equipe de saúde

Todavia com as insulinas existentes no mercado, os esforços para

manter o nível de glicose plasmática tão próximo quanto possível do normal, associavam-se com um aumento do risco de reações hipoglicêmicas, algumas de grande gravidade, e indesejável ganho de peso.

O segundo fato importante desta década, foi a descoberta de moléculas modificadas de insulina, os análogos de insulina, que apresentavam um perfil de ação mais semelhante a secreção fisiológica das células beta associados a um menor risco de hipoglicemia (Anderson, 1997). A partir de então, o tratamento padrão demandava que o médico utilizasse uma terapia intensificada para o típico paciente com diabetes mellitus tipo 1 que se encontrava em boa saúde. E, numa extensão muito maior do que antes, a insulino-terapia deveria ser individualizada e adaptada para o estilo de vida preferido do paciente. Esse novo tratamento visava instruir o diabético a seguir um padrão alimentar que lhe fosse habitual, com ajustes na dose de insulina, ao invés de suscitar a adesão a um programa alimentar e dose de insulina rígidos. Assim, a terapia moderna, trouxe benefícios tanto para a saúde e bem estar do diabético como para o seu estilo de vida.

Em resumo, a terapia do diabetes tipo 1 deixou de ser simplesmente uma questão de regimes insulínicos complexos, passando a requerer do seu portador, uma ação conjunta para coordenar a insulina, ingestão de carboidratos e atividade física.

1.5.1 Importância do controle estrito da glicemia

O valor do controle glicêmico estrito em reduzir o risco de complicações microvasculares e macrovasculares no diabetes foi amplamente demonstrado pelo DCCT (Diabetes, 1993) e dois outros grandes estudos longitudinais: *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR) (Klein, 1995), e o *Stockholm Diabetes Intervention Study* (SDIS) (Richard, 1995).

a) Redução no desenvolvimento e progressão da retinopatia diabética

No DCCT, a terapia insulínica intensificada reduziu o desenvolvimento de retinopatia em 76% quando comparado com a insulino-terapia convencional. Nos participantes com retinopatia pré-existente, o tratamento intensificado desacelerou a sua progressão em 54% e reduziu o desenvolvimento de retinopatia proliferativa em 47% (Diabetes, 1993).

Uma análise secundária do DCCT revelou uma redução contínua da velocidade de progressão da retinopatia com a diminuição da glicemia: cada decréscimo de 10 % (por exemplo de 10 a 9% ou de 9 a 8.1%) no valor da HbA1c estava associado com redução aproximada de 40% no risco de desenvolvimento da retinopatia (Lachin, 1994).

No estudo WESDR, foi observado uma associação semelhantemente coesa e consistente entre hiperglicemia e incidência e progressão de retinopatia em participantes tanto com diabetes insulino-dependente e não dependente de insulina (Klein, 1995). A hemoglobina glicosilada basal foi considerada o fator de risco mais importante para a incidência e progressão de retinopatia, independente do tipo ou duração do diabetes (Klein, 1995).

No estudo Stolckholm foi observado que os participantes com retinopatia branda que mantiveram uma HbA1c média menor que 7 (o normal variando de 3.9 a 5.7%) por 5 anos não apresentavam tendência para o desenvolvimento de retinopatia séria ou deterioração da acuidade visual após 7.5 anos de seguimento (Richard, 1995).

b) Redução no risco de nefropatia.

No DCCT, a terapia intensificada reduziu a ocorrência de

macroproteinúria em 54% (Diabetes, 1993). Klein e colaboradores no estudo WESDR (Klein, 1995) também observaram uma forte relação entre a hiperglicemia e o desenvolvimento de nefropatia após 7.5 anos nos participantes quer com excreção normal de albumina ou com microalbuminúria no início do estudo. Reichard e cols (Richard, 1995) observaram que uma HbA1c inferior a 9% protegia contra o desenvolvimento de nefropatia por até 7.5 anos nos participantes que apresentavam uma excreção normal de albumina ou microalbuminúria inicial.

c) Redução do risco de neuropatia

A terapia insulínica intensificada reduziu o risco de desenvolvimento de neuropatia clínica em 60% no DCCT (Diabetes, 1993). O grupo Stockholm observou que os participantes que mantinham uma HbA1c menor que 7% raramente desenvolviam neuropatia (Richard, 1995).

d) Redução do risco de complicações cardiovasculares e vasculares periféricas

Klein observou uma associação significativa entre a glicemia e mortalidade em decorrência de doença cardiovascular tanto em participantes que adquiriram diabetes na juventude como naqueles com idade avançada (Klein, 1995). Nos participante com diabetes adquirido na maturidade, havia também uma associação significativa entre a glicemia e doença vascular cerebral. Nos diabéticos, a hiperglicemia estava associado a um aumento de risco de amputação (Klein, 1995). A terapia intensiva no DCCT reduziu o desenvolvimento de hipercolesterolemia em 34% e o risco para o todos os eventos cardiovasculares e vasculares periféricos em 41% (Diabetes, 1993).

1.5.2 Padrão terapêutico atual do diabetes mellitus: euglicemia

Diversos estudos mostraram que o controle estrito do diabetes, com níveis glicêmicos tão próximo quanto possível da normalidade, reduz o risco de desenvolvimento para as complicações crônicas e agudas e os sintomas da doença (Diabetes, 1993; Klein, 1995; Richard, 1995). A ADA recomenda que a glicemia de jejum seja menor que 120 mg/dl e a hemoglobina glicosilada inferior a 7%, como um indicador de controle glicêmico (American, 2001b).

Estudos epidemiológicos e evidências clínicas estão se acumulando sobre a importância da contribuição de excursões glicêmicas pós-prandial no controle glicêmico global e a associação entre hiperglicemia pós-prandial e as grandes complicações micro- e macrovasculares do diabetes, incluindo retinopatia, nefropatia, e doença cardiovascular (Ohkubo, 1995; Diabetes, 1998 e 1998; Intensive, 1998). Isso tem levado a discussão sobre a importância de se monitorizar e mais intensamente controlar os níveis de glicose sanguínea nas refeições e a necessidade de tratar a hiperglicemia pós-prandial, para se obter um controle glicêmico melhor durante o dia (Mooradian, 1999).

Contudo, um tratamento insulínico mais intensivo do diabetes, que inclua no seu objetivo a profilaxia da hiperglicemia pós-prandial com as insulinas tradicionais, poderá também acarretar uma incidência aumentada de hipoglicemia pós-prandial. A restauração de um perfil e nível de insulinemia fisiológico com análogos de insulina de curta e rapidíssima ações, como a insulina lispro, combinado com a insulina basal, pode ser uma das condutas promissora.

1.5.3 Insulina lispro

As moléculas de insulina humana têm uma tendência natural de

auto-associação. Quando duas moléculas ficam muito próximas, forma-se uma ligação reversível entre elas, criando um dímero de insulina. Na presença de zinco, como usado nas formulações de insulina humana (e animal) comercialmente disponíveis, três dímeros se auto-associam para formar um hexâmero (Ciszak, 1995). Após a injeção subcutânea os hexâmeros de insulina devem se dissociar antes que as moléculas individuais de insulina sejam absorvidas na circulação sistêmica.

O tempo de ação da insulina regular humana depende da velocidade com que os hexâmeros de insulina se dissociam no tecido subcutâneo após sua aplicação. A insulina regular quando administrada por via subcutânea e imediatamente antes de uma refeição, por apresentar uma lenta dissociação, provoca um descompasso entre o seu pico de ação e a velocidade de absorção de glicose pela mucosa intestinal. Conseqüentemente há uma elevação da glicemia 1 a 2 horas pós-prandial (Dimitriadis, 1983). Por sua vez, 4 a 5 horas após administração subcutânea, momento em que a absorção de carboidratos já tenha sido completado, a absorção contínua de insulina do local de injeção, resulta num estado de hiperinsulinemia inapropriado, levando a um risco aumentado de hipoglicemia, (Di Marchi, 1989).

A busca de uma insulina de ação mais rápida levou os pesquisadores a estudar modificações na molécula de insulina, que pudessem apresentar uma tendência reduzida para a auto-associação e conseqüentemente, uma prontidão aumentada para se dissociar em monômeros. Estas novas insulinas receberam a denominação de análogos de insulina, sendo a lispro, a primeiras a ser lançada comercialmente.

A insulina é um heterodímero consistindo de duas cadeias, A e B com 21 e 30 aminoácidos respectivamente. O que levou a descoberta da insulina lispro é a semelhança entre as moléculas da insulina humana e do IGF-I (Di Marchi, 1989). Este hormônio, embora muito semelhante à insulina, não tem a

capacidade de se auto-associar. Cerca de 50% dos resíduos de aminoácidos do IGF-I são idênticos aos das cadeias de insulina. Entretanto, a sequência de amino-ácidos na cadeia B da insulina nas posições 28 e 29 (prolina e lisina respectivamente) (Sliker, 1997) encontram-se invertido no IGF-I (isto é, lisina e prolina). Levantou-se a hipótese de que se esta sequência lisina-prolina, incapacitava o IGF-I de se auto-associar, a inversão da sequência prolina-lisina na molécula de insulina geraria um análogo de insulina também incapaz de se auto-associar (Di Marchi, 1994).

A insulina lispro apresenta um início de ação ultra-rápida e curta duração devido a sua fraca propensão em se auto-associar em dímeros. Tanto a insulina humana regular e insulina lispro existem nas suas respectivas formulações como hexâmeros estabilizados com ions de zinco (Di Marchi, 1992). Todavia, a formulação da insulina lispro difere pelo fato de seus complexos hexaméricos dissociarem em subunidades monoméricas virtualmente instantaneamente após a injeção no tecido subcutâneo, tornando o seu perfil de absorção plasmática indistinguível da insulina monomérica pura (Radziuk, 1997). Isto resulta numa absorção mais rápida, início mais rápido e duração de ação mais curta que a insulina humana regular (Howey, 1994; Torlone, 1994). Consequentemente, a insulina lispro oferece um perfil de tempo de ação mais fisiológico que as insulinas de ação rápida até então disponíveis comercialmente e pode ser considerado um passo em direção da otimização da terapia com insulina.

A insulina lispro é sintetizada pela permutação entre os aminoácidos de números 28 (prolina) e 29 (lisina) da cadeia B da molécula de insulina. A insulina lispro exhibe um aumento da afinidade em torno de 50 a 60% pelos receptores de IGF-1 quando comparado com a insulina humana (Sliker, 1997). Este aumento de afinidade ocorre sem qualquer aumento no crescimento de células epiteliais mamárias humanas *in vitro* (Sliker, 1993). A insulina lispro

tem-se mostrada equípote a insulina humana em termos de ligação ao receptor de insulina e no seu efeito sobre a captação celular de glicose (Howey, 1994).

Embora a insulina regular tenha sido tradicionalmente classificada como uma insulina de ação rápida (Hirsch, 1995), a lispro apresenta, após a sua aplicação subcutânea, um início de ação mais rápido (até 15 minutos), um pico máximo em torno de 30 a 90 minutos e um término de ação em 4 horas (Howey, 1994; Torlone, 1996). A sua rapidíssima ação a credencia como a insulina ideal para ser usada antes das refeições, particularmente quando as mesmas se constituírem de um teor relativamente alto de carboidratos e baixo de lipídeos. Este efeito da insulina lispro no controle da glicemia pós prandial inicialmente foi estudado em grandes protocolos multicêntricos (Anderson, 1997a, 1997b), tendo sido demonstrado que o aumento da glicemia pós prandial foi de 27 a 45 mg/dl menor com a insulina lispro quando comparado com a insulina regular (Anderson, 1997c). Níveis menores de glicemia pós prandial têm sido inclusive observados consistentemente em uma série de protocolos menores, incluindo diferentes estratégias terapêuticas (Zinman, 1997; De Verga, 1998; Melki, 1998). Uma outra vantagem documentada com a insulina lispro é a redução de hipoglicemia. Resulta de uma melhor combinação entre o binômio quantidade de insulina administrada e a absorção de alimentos com uma menor duração de ação (Pfützner, 1996; Holleman, 1997). Quando comparado com a insulina regular, a insulina lispro apresenta uma menor variação na concentração sérica (9,9% versus 23,8%) (Antsiferov, 1995).

Semelhante a insulina regular, a insulina lispro é mais lentamente absorvido quando administrada nas áreas do deltoide e femural, resultando num aumento na duração de sua ação após a sua aplicação subcutânea (TerBraak, 1996).

1.5.4 Infusão subcutânea contínua de insulina

Os objetivos do tratamento do diabetes para o paciente diabético insulino-dependente (tipo 1) visam o desaparecimento dos sintomas, melhorar a qualidade de vida e minimizar o risco de complicações através de um bom controle glicêmico (Dahl-Jørgensen, 1986; Diabetes, 1993; Reichard, 1993; Wang, 1993; Stephenson, 1994; Krolewski, 1995). Uma das questões enfrentadas pelos pacientes e profissionais de saúde é que o uso de terapia intensiva com insulina para atingir o bom controle glicêmico está associado com risco aumentado de hipoglicemia (Diabetes, 1993).

A terapia com insulina exógena, utilizando as formulações de insulina até há pouco disponíveis, não é capaz de reproduzir níveis séricos de insulina que imitem a resposta fisiológica normal. A maioria dos pacientes usa uma combinação de insulina de ação rápida (regular) e basal (ação intermediária ou prolongada). Geralmente a insulina de ação rápida é administrada antes das refeições para fornecer níveis séricos de insulina adequados para reagir às variações da glicose pós-prandiais. Contudo, a injeção subcutânea de insulina humana regular produz tipicamente concentrações séricas de insulina que chegam ao pico mais tarde (3-4 horas após a injeção) que as concentrações atingidas após a secreção fisiológica de insulina pancreática nos indivíduos não diabéticos, permanecendo elevado por mais tempo (duração da ação de 7-8 horas) (Binder, 1969; Galloway, 1981; Berger, 1982). Conseqüentemente, pode haver uma hiperinsulinemia relativa que dura até várias horas durante o período pós-prandial o que causa um risco potencial de hipoglicemia. Na tentativa de minimizar essa deficiência do tratamento, as injeções subcutâneas de insulina humana regular geralmente são recomendadas aproximadamente 30 minutos antes das refeições (American, 2001b). Isso pode representar uma inconveniência considerável para os pacientes, particularmente para os que têm um estilo de vida variado e flexível. Muitos pacientes não seguem essa recomendação e

tomam injeções pré-prandiais mais perto das refeições que o recomendado, o que pode compor o efeito de perfil de tempo de ação menos que o ideal da insulina humana regular (Lean, 1985; Mecklenburg, 1985; Jørgensen, 1990).

Como mencionado anteriormente, um dos objetivos do tratamento é fornecer uma terapêutica que possa parecer mais com a resposta da insulina pós-prandial fisiológica dos indivíduos não diabéticos e portanto que tenha efeitos benéficos potenciais no controle glicêmico, frequência de episódios hipoglicêmicos, satisfação do paciente quanto ao tratamento e rápido controle da hiperglicemia inadvertida. Isso requer dois fatores: utilização de insulina de início de ação mais rápido e uma duração mais curta que a insulina humana regular; e uma insulino terapia intensificada quer com múltiplas injeções por dia (MDI) ou por infusão subcutânea contínua de insulina (ISCI) através de uma bomba infusora.

O protocolo de MDI inclui um mínimo de 3 a 4 injeções diárias combinando-se insulinas de ação rápida e intermediária ou prolongada (por exemplo, regular e NPH). A infusão subcutânea contínua de insulina (ISCI) envolve o uso de pequenos equipamentos mecânicos (bombas), no qual se coloca um reservatório ou uma seringa com insulina de ação rápida ou ultrarrápida. Essa seringa é conectada a um catéter de tubo plástico. Ao final do cateter há uma agulha de 27 *gauge* ou cânula que é inserida no tecido celular subcutâneo do paciente. O local usual de injeção é o abdome pois a absorção de insulina é mais consistente desse local. A insulina pode ser liberada de duas formas: continuamente, representando a infusão basal e em pulsos (*bolus*). A infusão basal de insulina geralmente varia de 0.4 a 2 U/hora, podendo se programar até 24 diferentes basais nas 24 horas, dependendo do seu usuário. A infusão do *bolus* é programada e administradas em diferentes horários imediatamente antes das refeições. Na ISCI, a infusão basal procura reproduzir a ação da insulina intermediária. A dose de insulina administrada em *bolus* (antes

das refeições) é programado individualmente pelos pacientes e seu efeito é análogo à administração por injeção de insulina de ação rápida.

Vários estudos, particularmente em jovens, têm demonstrados que a ISCI e MDI conduzem a resultados semelhantes (Mecklenburg, 1985, Diabetes, 1991; Bode, 1996). Entretanto, tais estudos foram realizados antes do desenvolvimento de análogos de insulina de ação ultra-rápida. Até o presente momento não há protocolos para recomendação ou seleção do uso de ISCI no lugar de MDI, embora a ISCI seja mais dispendiosa. Algumas vezes são usados para determinar esta recomendação a preferência e aspectos peculiares do paciente, como motivação, gestação, hipoglicemia assintomática, sensibilidade insulínica extrema, o fenômeno do alvorecer e refeições sem um padrão temporal (Epidemiology, 1991; Farkas-Hirsch, 1994).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Estudar o controle glicêmico numa população com diabetes mellitus tipo 1, utilizando-se um sistema de infusão subcutâneo contínuo de insulina (bomba de insulina) e um análogo sintético da insulina (insulina lispro), comparando-se com um grupo controle em tratamento convencional ou com múltiplas doses de insulina ao dia.

2.2 Objetivos Específicos

Utilizando insulina lispro através de infusão subcutânea contínua, determinar:

- dosagem de hemoglobina glicosilada a cada 3 meses por um período de 18 meses.
- dose diária total de insulina no início e no final do período estudado (18 meses)
- dose diária de insulina administrada na forma de *bolus* e basal. Comparar a proporção destas 2 formas de administrações de insulina no início e no final do período
- a relação entre insulina administrada e o peso no início e final do período
- a incidência de complicações terapêuticas com o uso de bomba de infusão contínua de insulina.
- os resultados terapêuticos da insulinoterapia por infusão contínua, comparando com insulinoterapia convencional e intensificado com múltiplas doses de insulina (≥ 3) ao dia.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Seleção de Pacientes e Controles

Após a introdução no Brasil da tecnologia de bomba de infusão contínua de insulina, pacientes portadores de diabetes tipo 1 foram convocados e reunidos em pequenos grupos ou individualmente com a finalidade de explicar os detalhes do tratamento do diabetes com ISCI. Ênfase foi dada com relação a via de administração e custos. A escolha de se usar a bomba foi decisão dos pacientes e *a priori* foi explicado que a opção de não usar a bomba, em nada alteraria o seu tratamento.

Foram relacionados 38 pacientes com diabetes tipo 1 e divididos em 2 grupos: grupo 1 (Tabela 1 do anexo A) – fez a opção pela bomba, composta de 17 pacientes; grupo 2 (controle) (Tabela 1 do anexo B) – optou em manter o tratamento original – composta de 21 pacientes. Do grupo 2 foram separados 12 pacientes (grupo 3) (Tabela 1 do anexo C) que faziam uso de insulino-terapia intensificada (≥ 3 injeções por dia). Todos os pacientes do grupo 3 foram tratados com insulina lispro. Foram excluídos pacientes que estivessem gestante, pacientes com insuficiência renal crônica ou retinopatia grave (pré proliferativa ou proliferativa) e crianças abaixo de 10 anos de idade. Não foram observados desistências do tratamento durante o período em acompanhamento.

3.2 Protocolo Clínico

Todos pacientes foram tratados ambulatorialmente e avaliados a cada 3 meses por um mesmo profissional. Suporte telefônico foi disponível 24 horas ao dia. Os pacientes que passaram a usar a bomba, nos primeiros 30 dias tiveram um acompanhamento aproximado de 1 a 2 vezes por semana, período

destinado a treinamento, ajuste da dose basal e *bolus* de insulina e orientação relacionado à contagem de carboidratos da alimentação dado por uma nutricionista. Todos os pacientes envolvidos no estudo tiveram a mesma acessoria da nutricionista

Foram utilizados 3 tipos de bombas infusoras de 2 fabricantes : 507C e 508 Minimed[®] (Sylmar, California – EUA) e H-Tronplus[®] (Disetronic Medical systems AG, Bugdorf - Suíça). No grupo 1, a dose diária inicial de insulina correspondeu a 75% da dose total de insulina prévia; 50% desta quantidade foi administrado na forma de basal e o restante 50% dividido em 3 *bolus* iguais administrados antes das refeições. A insulina utilizada na bomba foi a lispro.

3.3 Parâmetros Avaliados

a) Variáveis da identificação, história clínica e exame físico

Como parâmetros de identificação, avaliamos a idade dos pacientes no início do estudo e o sexo [masculino (M); feminino (F)]. Em relação a história clínica, observamos a duração do diabetes (período decorrido em anos, desde do diagnóstico até a época do início do envolvimento no estudo), o esquema de insulina utilizado prévio e no decorrer do estudo. No exame físico, avaliamos a idade (kg) e índice de massa corpórea (IMC, kg/m²)

b) Variável laboratorial

A hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) foi dosada no início e a cada 3 meses durante 18 meses. O tempo zero foi considerado o momento do envolvimento dos pacientes no estudo. A HbA_{1c} foi dosado pelo método HPLC (cromatografia de alta performance – *variant/Bio-RAD*). O valor normal considerado foi de 4.5 a 6.4 %.

c) Variáveis da evolução

Durante o estudo procuramos observar a evolução do peso e índice de massa corpórea. Foram avaliados no início e no final do estudo: 1) a dose diária total de insulina, calculado pela media diária num período de 3 dias (U/24h); 2) a dose diária de insulina regular (R –U/24h), lispro (Lp – U/24h) e NPH (N – U/24h); 3) a relação entre a insulina R ou Lp e N (R-Lp/N); 4) a relação entre a dose diária de insulina e peso (I/P – U/kg); 5) a dose diária de insulina lispro administrada na forma de infusão contínua basal (basal –U/24h) e antes das refeições (*bolus* – U/24h) nos pacientes tratados com ISCI; 6) a relação entre a dose diária de insulina administrada na forma de *bolus* e basal (B/B).

3.4 Análise Estatística

O desenho do estudo é um coorte prospectivo, aberto, não randomizado. Os dados foram analisados usando um *software* SPSS versão 7.5 para *Windows* (SPSS Inc., Chicago). Foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov para testar a normalidade das amostras. Os resultados paramétricos foram expressos através de média e desvio padrão (DP). Para comparação das variáveis entre os grupos foi utilizado ANOVA seguido do teste de comparação múltipla de Dunnett quando aplicável. O intervalo de confiança foi significativo se $p < 0.05$.

4 RESULTADOS

4.1 Dados de Identificação da População Estudada

O estudo compreendeu a análise de 38 pacientes diabéticos tipo 1, que foram divididos em 2 grupos: 17 pacientes submetidos a terapia por infusão subcutânea contínua de insulina (ISCI) (grupo 1) e 21 pacientes que mantiveram o esquema de insulinoterapia inicial (grupo 2-controle). Nesse grupo foram identificados os seguintes esquemas insulinoterápicos: a) 2 injeções diárias – associação de insulina N e R antes do desjejum e jantar (6 pacientes); b) 2 injeções diárias - associação de insulina N e Lp antes do desjejum e antes do jantar (3 pacientes); c) 3 injeções diárias - associação de insulina N e Lp antes do desjejum e jantar, Lp antes do almoço (4 pacientes); d) 4 injeções diárias - associação de insulina N e Lp antes do desjejum, insulina Lp antes do almoço e jantar e insulina N antes da ceia (6 pacientes); e) 4 injeções diárias - insulina Lp antes do desjejum, almoço e jantar e insulina N antes da ceia (2 pacientes). Desse grupo controle foram identificados 12 pacientes, que desde o início do período em estudo, utilizavam múltiplas doses de insulina Lp associado a N nas 24 horas (3 a 4 injeções) e reagrupados como grupo 3 (MDI) (esquemas “c”, “d” e “e”).

Os dados relativos ao sexo da população estudada estão discriminados na Tabela 1. Não observamos diferença significativa entre o sexo masculino e o feminino nos três grupos. A faixa etária dos pacientes no início do estudo e a duração do diabetes estão discriminadas nas Tabela 2 e 3 respectivamente.

Tabela 1: Características da população estudada segundo o sexo

Sexo	Grupo 1 (n=17)	Grupo 2 (n=21)	Grupo 3 (n=12)
	%	%	%
Masculino	52,9	52,3	50,0
Feminino	47,0	47,6	50,0

Tabela 2: Características da população estudada segundo a idade

Idade (anos)	Grupo 1 (n=17)	Grupo 2 (n=21)	Grupo 3 (n=12)
Mediana	25.0	24.0	23.5
Media	26.88	24.43	24.67
DP	12.43	10.66	11.85
Variação	11-48	11-50	13-50

Tabela 3: Duração do diabetes a partir do seu diagnóstico inicial na população estudada

Duração (anos)	Grupo 1 (n=17)	Grupo 2 (n=21)	Grupo 3 (n=12)
Media	14.65	13.24	14.08
DP	11.40	8.25	10.47
Variação	1-41	2-42	2-42

4.2 Hemoglobina Glicosilada

A HbA_{1c} foi dosada no início do período, época em que os pacientes passaram a fazer parte da população estudada e a cada 3 meses durante 18 meses sucessivos (Tabela 4).

Tabela 4: Valores da HbA_{1c} no início (0) e a cada 3 meses durante 18 meses nos 3 grupos estudados

Período (meses)	Hemoglobina Glicosilada (%)											
	Grupo 1				Grupo 2				Grupo 3			
	Min	Max	Med	DP	Min	Max	Med	DP	Min	Max	Med	DP
0	6.43	10.70	8.27	1.06	6.60	11.20	8.02	1.15	6,60	9,20	7,60	0,79
3	5.80	8.60	7.26	0,80	6.50	12.00	8.26	1.65	6,70	10,90	7,56	1,21
6	5.90	8.80	6.87	0.77	6.60	10.00	7.94	0.93	6,60	9,20	7,49	0,77
9	5.77	8.50	6.76	0.61	6.10	9.50	7.99	1.02	6,10	9,50	7,89	1,06
12	5.25	8.10	7.07	0.71	6.10	10.60	7.95	1.15	6,20	8,80	7,65	0,86
15	5.80	7.45	6.63	0.60	5.90	9.40	7.50	0.84	5,90	9,40	7,35	0,92
18	5.50	7.50	6.49	0.53	6.70	8.70	7.51	0.56	6,70	8,50	7,48	0,53

No grupo 1 após o início da ISCI, a HbA_{1c} média diminuiu significativamente já no primeiro trimestre, de 8.27% para 7.26% ($p < 0.001$) e durante todo o período de observação (18 meses) manteve-se significativamente mais baixa do que o valor inicial (Tabela 5). Ao final do período encontrava-se em 6.49% (figura 1).

Tabela 5: Valores médios da HbA_{1c} no grupo 1 durante o período estudado (18 meses)

Período (I)	Período (J)	Média (%)	Dif. Med		
			(I-J)	Erro padrão	P-valor*
	Inicial	8.27			
3 meses	Inicial	7.26	-1.01	0,259	< 0.001
6 meses	Inicial	6.87	-1.39	0,733	< 0.001
9 meses	Inicial	6.76	-1.51	0.688	< 0.001
12 meses	Inicial	7.07	-1.20	0.268	< 0.001
15 meses	Inicial	6.63	-1.64	0.279	< 0.001
18 meses	Inicial	6.49	-1.77	0.259	< 0.001

*Teste de Dunnet ($P < 0.05$)

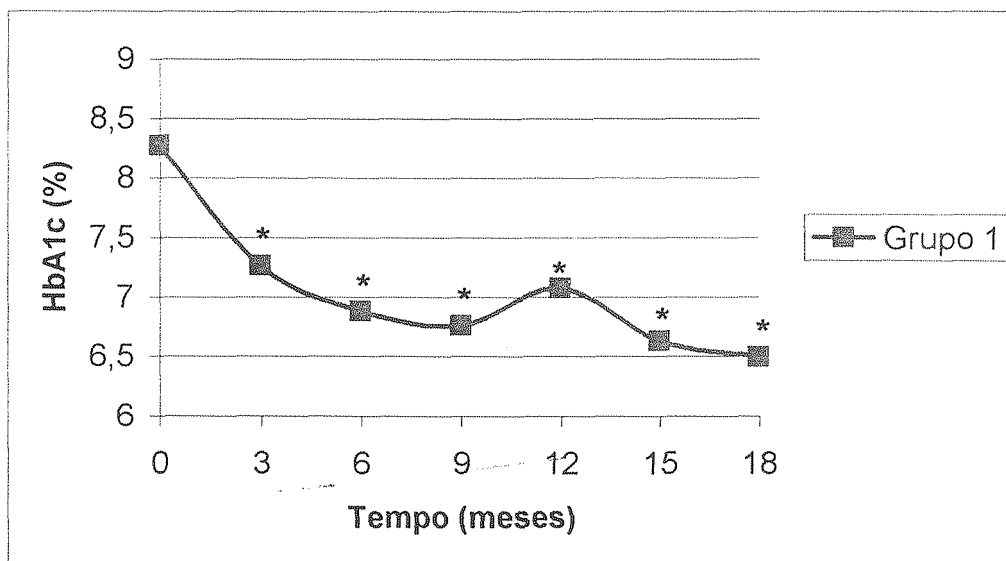


Figura 1: valores médios da HbA_{1c} do grupo 1 no início e a cada 3 meses durante o período estudado. (* $P < 0.05$)

No grupo controle (grupo 2), a hemoglobina glicosilada não

apresentou uma variação significativa durante todo o período em estudo. Quando comparado ao grupo 1 manteve-se a partir do primeiro trimestre significativamente mais elevado (Tabela 6 e Figura 2).

Tabela 6*: Valores médio da HbA_{1c} nos grupos 1 e 2 durante o período estudado

Período	Grupo 1	Grupo 2	<i>P</i> -valor
0	8.27	8.02	0,499
3 meses	7.26	8.26	0,031
6 meses	6.87	7.94	0,002
9 meses	6.76	7.99	< 0,000
12 meses	7.07	7.95	0,014
15 meses	6.63	7.50	0,003
18 meses	6.49	7.51	< 0,001

*ANOVA ($P < 0.05$)

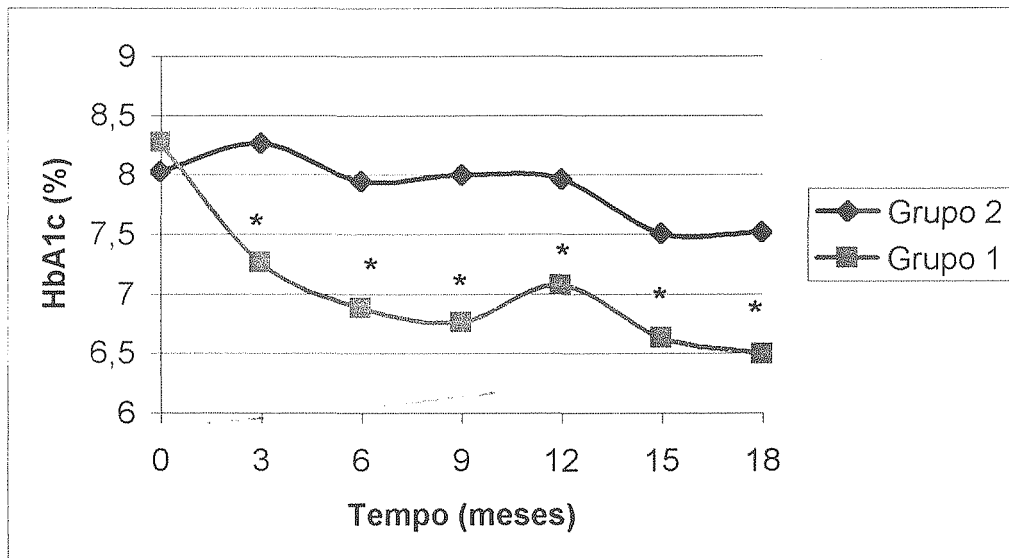


Figura 2: Valores médio da HbA_{1c} nos grupos 1 e 2 durante o período estudado. * $P < 0.05$

No grupo 3 não foi evidenciado variação significativa da hemoglobina glicosilada durante o período em estudo. Quando comparamos a HbA_{1c} média entre o grupo 1 e 3 observamos que, apesar dela encontrar-se, no início, significativamente mais elevado no grupo 1, com a ISCI, houve uma redução gradativa do seu valor para um nível abaixo da do grupo 3. A partir do 6^o mês esta diferença já era significativa, e manteve-se, dessa forma, durante o restante do período analisado (Tabela 7 e Figura 3).

Tabela 7*: Valores médio da HbA_{1c} nos grupos 1 e 3 durante o período estudado

Período	Grupo 1	Grupo 3	P-valor
0	8.27	7,60	0,077
3 meses	7.26	7,56	0,526
6 meses	6.87	7,49	0,030
9 meses	6.76	7,89	0,037
12 meses	7.07	7,65	0,009
15 meses	6.63	7,35	0,031
18 meses	6.49	7,48	< 0,001

*ANOVA ($P < 0.05$)

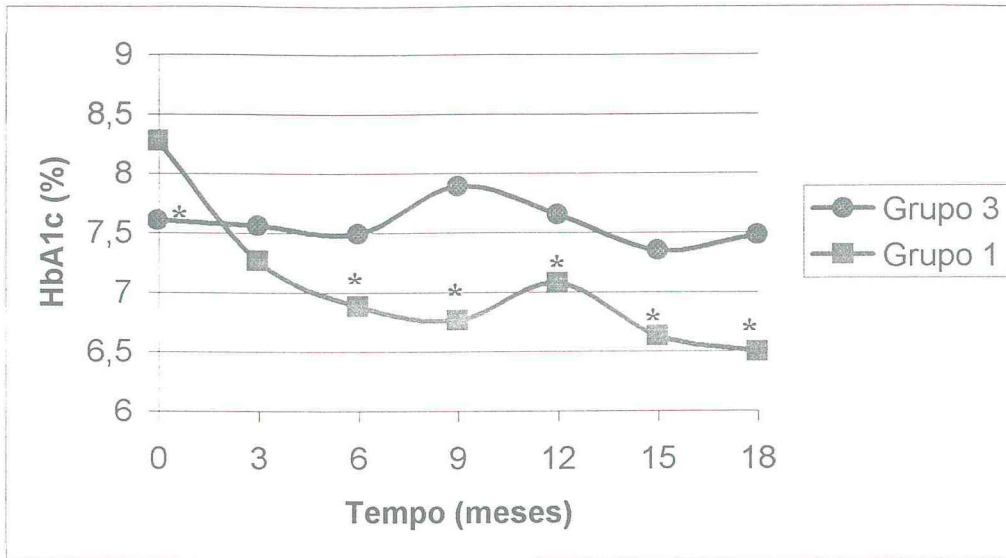


Figura 3: Valores médios da HbA_{1c} nos grupos 1 e 3 durante o período estudado. * $P < 0,05$

4.3 Peso e IMC

O peso médio não variou significativamente entre o período inicial e final nos 3 grupos estudados (Tabela 8).

Tabela 8: Peso médio inicial e final nos 3 grupos de pacientes

Período	Peso (kg)					
	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Início	59.24	14.18	58.02	13.68	59.70	13.63
18 meses	59.66	12.81	59.87	11.80	61.35	11.48

De forma semelhante, o IMC médio também não apresentou uma variação significativa entre os períodos inicial e final nos 3 grupos estudados (Tabela 9).

Tabela 9: IMC médio inicial e final nos 3 grupos de pacientes

IMC (kg/m ²)						
Período	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Início	22.46	2.90	21.73	3.61	22.25	4.00
18 meses	22.18	2.73	22.15	3.05	22.53	3.27

4.4 Dose de Insulina

A dose média diária de insulina nos 3 grupos está discriminada na tabela 10. Em nenhum dos grupos a variação entre a dose inicial e final foi significativo. A relação entre a dose total diária de insulina e peso está apresentada na Tabela 11

No grupo 1 a dose total de insulina diária decresceu em 22.98%, a partir de uma dose média inicial de 48.77 U para 37.57 U no final do período. A relação insulina/peso variou de 0.79U/kg no início para 0,61 U/kg no final, tendo sido esta uma diferença significativa ($p=0.017$).

Tabela 10: Dose média diária de insulina administrada no início e final nos 3 grupos de pacientes

Dose diária de insulina						
Período	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Início	48.77	23.32	52.76	12.96	53.08	13.33
18 meses	37.57	17.60	56.38	12.39	57.50	10.09

Tabela 11: Relação entre a dose média total diária de insulina e peso nos 3 grupos estudados no início e ao final do 18^o mes

	Início	18 ^o	P
Grupo 1	0.79	0.61	0.017
Grupo 2	0.87	0.96	NS
Grupo 3	0.83	0.96	NS

4.5 Relação Insulina R/N e Bolo/Basal

A relação entre a quantidade de insulina de ação rápida (R= Regular ou Lp = lispro) com a de ação intermediária (N=NPH) no início e no final do período, foi comparado nos três grupos. No grupo 1, relação R-Lp/N no final do período foi substituído pela relação *bolus*/basal (B/B). Os valores estão discriminados na Tabela 12.

Tabela 12: Relação entre a dose médias de insulina de ação rápida (R-Lp) e intermediária (N)[§] nos 3 grupos de pacientes

Período	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Início	0.68	0.19	0.44	0.18	0.44	0.19
18 meses	1.20*	0.23	0.77	0.55	0.52	0.23

[§]No grupo 1 a relação R-Lp/N foi substituído pela relação *bolus*/basal no 18^o mês. * $P = 0.018$

No grupo 1, como uma medida do percentual de insulina administrada em relação à dieta, comparamos a proporção entre a insulina R-Lp e N no início com a proporção *bolus*/basal no final do período. Observamos que houve um aumento significativa dessa proporção de 0.68 no início para 1.2 no final ($P = 0.018$). A dose total média de insulina rápida (R-Lp) (19.8 U) inicialmente foi semelhante a dose total média do *bolus* (20.5 U) ($P = 0.619$). Contudo, a quantidade total média do basal/24 horas (17 U/24 horas) foi significativamente menor que a dose total média de insulina N (28.9 U/24 horas) ($P = 0.008$) (Tabela 13).

Tabela 13: Doses médias de insulina de ação rápida (R-Lp), intermediária (N) e proporções R-Lp/N[§] e B/B[‡] no grupo 1

Período	R-Lp		N		R-Lp/N e B/B	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Início	19.8	0.61	28.9	0.18	0.68	0.19
18 meses	20.5	0.61	17.0*	0.55	1.2**	0.23

[§]No início. [‡]No final. * $P < 0.008$. ** $P < 0.018$

4.6 Curso Clínico

Nenhum episódio severo de hipoglicemia que necessitasse ajuda de terceiros ou infecção local que demandasse tratamento com antibiótico foi observado. Nenhum paciente foi hospitalizado e não foi relatado nenhuma gestação durante o período de observação. Não houve ocorrência de algum caso de cetoacidose durante período estudado.

5 DISCUSSÃO

Durante os últimos anos a intenção de se obter um nível glicêmico quase normal como meta terapêutica do diabetes mellitus tipo 1 tem sido estimulada. A insulino-terapia intensificada quer com infusão subcutânea contínua de insulina ou aplicação de múltiplas doses de insulina ao dia passaram a representar importantes componentes na obtenção deste controle (DCCT) (Diabetes, 1993).

A análise dos resultados deste estudo demonstra uma melhoria no controle glicêmico durante um período de 18 meses com o uso de ISCI. O tratamento com ISCI (grupo 1) ocasionou já a partir do primeiro trimestre uma redução média no valor absoluto da hemoglobina glicosilada estatisticamente significativo ($p < 0.001$). E o mais importante é que durante todo o período de observação, o nível de HbA_{1c} manteve-se significativamente abaixo do valor inicial, demonstrando a validade do tratamento a longo prazo. No final de 18 meses o valor médio absoluto da HbA_{1c} encontrava-se 1.77% abaixo do inicial ($p < 0.001$). Considerando os dados do DCCT, o declínio do valor absoluto da hemoglobina glicosilada de 1%, traria como benefícios aos nossos pacientes uma redução de pelo menos 43% no risco de retinopatia, 48% de nefropatia e 38% de neuropatia (Diabetes, 1996). Os nossos resultados comparam-se a de outros previamente publicados e que demonstraram uma redução da hemoglobina glicosilada de 1 a 3.4% (Ronn, 1987; Chantelau, 1989; Bode, 1994; Koznarová, 2000).

Quando comparado o nível de HbA_{1c} do grupo em infusão contínua com o do grupo controle (não fizeram infusão contínua), observou-se uma diferença significativa já no terceiro mês ($p = 0.031$). Esta diferença manteve-se durante os 18 meses estudados. A princípio, essa diferença poder-se-ia atribuir

ao fato de que no grupo controle (grupo 2) vários pacientes terem utilizados esquema de insulina convencional, com apenas 2 injeções diárias. Entretanto, quando comparamos a eficácia do tratamento de ISCI com somente os pacientes que utilizaram insulino terapia intensificada (3 a 4 injeções diárias) (grupo 3), observamos que, embora no início do tratamento o nível de HbA_{1c} fosse mais elevado no grupo 1, a partir do 6^o mês até o final do período, nesse grupo, tornou-se significativamente menor. Estudos comparando o controle glicêmico em pacientes usando ISCI e MDI têm mostrados resultados conflitantes (Schiffrin, 1982; Home, 1982; De Beaufort, 1989; Dusseldorf *apud* Crawford, 1990; Wredling, 1993). Contudo nenhum estudo tem realmente mostrado um melhor controle com MDI do que com ISCI.

Dos 17 pacientes submetidos a tratamento com bomba de infusão subcutânea contínua de insulina (grupo 1), 13 (76.4%) tiveram, ao término de 18 meses, nível de HbA_{1c} menor que 7% e 4 (23.6%) entre 7% e 7.5%. Desse grupo, 16 pacientes apresentaram um decréscimo no valor da HbA_{1c} superior a 10%; somente 1 paciente teve uma redução de 7.5%. Entretanto esse paciente apresentava um valor inicial e final de HbA_{1c} respectivamente de 6.43% e 5.95%. Uma análise separada desses 16 pacientes demonstrou uma redução de HbA_{1c} acima de 30% em 3 pacientes, entre 20% e 30% em 6 e entre 10% e 20% em 7. Novamente considerando os resultados apresentados pelo DCCT, de que uma redução de 10% no valor da hemoglobina glicosilada (ex: de 9% para 8.1%) estará associado com uma redução de 44% na progressão de retinopatia, poderíamos então projetar o grande benefício trazido pela ISCI aos nossos pacientes.

Nesse estudo, após 18 meses, o grupo de pacientes tratados com ISCI teve uma redução da dose média diária de insulina na ordem de 22.99%, entretanto, este valor não foi significativo ($p=0.124$). Esses dados estão de acordo com outros resultados publicados previamente (Bode, 1994; Wredling,

1997), embora outros tenham mostrado uma redução significativa na dose média diária de insulina (Crawford, 2000; Koznarová, 2000). No nosso estudo, as maiores alterações com relação a dose diária de insulina nos pacientes que fizeram ISCI foram duas. Primeiro, foi a diminuição da insulina administrada não relacionada à alimentação (insulina basal). Quando comparamos a dose diária de NPH (28.9 U) no início do estudo com a dose diária da insulina basal (17 U) ao final, observamos um decréscimo significativo ($p=0,008$). Num estudo de 10 semanas onde foi comparada a ISCI com MDI, a insulina basal também decresceu (Haakens, 1990). Segundo, foi o aumento relativo da insulina administrada com a alimentação (*bolus*). Nós expressamos esta observação como a razão *bolus*/basal (1.2) que foi superior a razão insulina de ação rápida/NPH (0.68) antes do início do estudo. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($P = 0.018$). Conforme dados publicados previamente, esquemas terapêuticos que aumentem esta razão acima de 1.0 têm demonstrados serem mais eficazes (Crawford, 2000).

Nos pacientes tratados com ISCI, observamos um decréscimo da relação insulina/peso após 18 meses. Esse fato que poderia ser atribuído tanto a redução da dose de insulina como ao aumento de peso. Surpreendentemente, nenhuma alteração significativa no peso foi observado; a relação insulina/peso variou de 0.79 U/kg (início) para 0.61 U/kg (18^o mês), tendo sido esta diferença significativa ($p=0.017$). Se levarmos em conta que o peso manteve-se estável durante todo o período, podemos concluir que a insulina foi usado mais efetivamente. Esse dado quando analisado conjuntamente com o observado em relação ao aumento da razão *bolus*/basal sugere que a administração de um percentual de insulina na forma de *bolus* pré-prandial poderá levar a um melhor controle glicêmico sem ganho de peso. Estudos prévios relatam um aumento de peso de 1.7 a 3.5 kg em 1 ano (Home, 1982; Dusseldorf *apud* Crawford, 1989; Diabetes, 1993).

A redução global dos valores glicêmicos pela insulina conduz a um risco aumentado de hipoglicemia. No DCCT, a melhoria do controle glicêmico através de terapia intensificada foi acompanhada de uma incidência de hipoglicemia severa 3 vezes superior quando comparado ao grupo de pacientes em tratamento convencional (Diabetes, 1993). Este aumento foi observado tanto em pacientes que faziam uso de ISCI como MDI (Implementation, 1995;). No nosso estudo, não tivemos quaisquer episódios de hipoglicemia severa com ISCI, apesar dos pacientes manterem um controle mais estrito da sua glicemia, avaliado pela dosagem de hemoglobina glicosilada. Os nossos dados são comparáveis a de várias análises publicadas previamente que evidenciaram uma redução na frequência de coma hipoglicêmico com ISCI (Eichner, 1988; Dahl-Jørgensen, 1986; Epidemiology, 1991), embora esta mesma observação não seja compartilhado por outros (Mecklenburg, 1984; Bending, 1985).

Uma das desvantagens da ISCI é a susceptibilidade destes pacientes desenvolverem rapidamente um estado cetoacidótico (American, 2001b). Um estudo de meta-análise identificou que a cetoacidose diabética era mais comum em pacientes com tratamento de ISCI do que naqueles em tratamento convencional (Wang, 1993). Pelas características farmaco-dinâmicas da insulina lispro comparado com a insulina regular, tendo ela uma duração de ação mais curta, a tendência a precipitar um estado de cetoacidose após a interrupção acidental de sua infusão é maior (Pein, 1996; Reichel, 1998). No nosso estudo não observamos no período de 18 meses qualquer estado de cetoacidose, quer no grupo de ISCI como nos demais grupos.

A base dos nossos achados para melhoria do controle glicêmico é provavelmente multifatorial: A liberação de insulina por intermédio de uma bomba oferece a maneira mais fisiológica de tratamento insulínico correntemente avaliável, pois procura reproduzir através de uma infusão contínua, a insulinemia basal, e através de *bolus* administrado antes das

refeições, os picos fisiológicos de insulina que acontecem nessa hora. A ISCI permite não somente alterações flexíveis na insulina basal para ajudar a prevenção de hipoglicemia como também um aumento de sua infusão para suprir o requerimento aumentado durante o fenômeno do alvorecer (Haakens, 1990). Estudos têm demonstrados que a ISCI provê níveis de insulinemia mais estáveis durante períodos de jejum, especialmente à noite (Christansen, 1991).

Utilizamos a insulina Lispro na ISCI por apresentar um comportamento fármaco-dinâmico diferente da insulina regular, com um início de ação mais precoce e duração de ação mais curta. Dados publicados previamente demonstram que a insulina lispro, quando utilizado através de bomba, permite um melhor controle do diabetes tipo 1 (Beattie, 2000; Koznarová, 2000). Os resultados observados neste trabalho comparam-se a outros previamente publicados (Bode, 1997; Lins, 1998; Renner, 1999; Austenat, 2000). Nos pacientes que fizeram tratamento com ISCI, quando comparados com a insulino-terapia convencional ou com múltiplas doses de insulina, passaram a ter um controle mais próximo do euglicêmico, sem comprometimento de um risco aumentado de hipoglicemia, cetoacidose e ganho de peso.

6 CONCLUSÕES

Nesse estudo pudemos evidenciar que a infusão subcutânea contínua de insulina no tratamento do diabetes mellitus tipo 1:

- a) É eficaz reduzindo significativamente os níveis de hemoglobina glicosilada e portanto melhora o controle do diabetes.
- b) No tratamento diabetes mellitus tipo 1 supera em eficácia quando comparado com o tratamento convencional e utilização de múltiplas doses de insulina ao dia.
- c) Permite uma utilização mais efetiva da insulina, com um incremento da insulina administrada durante as refeições e uma redução da insulina basal (não relacionada a alimentação), quando comparado com a insulino terapia convencional ou múltiplas doses de insulina ao dia
- d) Não afeta adversamente o peso.
- e) Requer menor unidades de insulina por quilograma de peso
- f) É um procedimento seguro podendo ser aplicável ambulatorialmente. Não aumenta a incidência de hipoglicemia severa nem de cetoacidose quando se compara com outras formas de tratamento insulínico.

SUMMARY

HISSA, MN: Estudo clínico aberto não randomizado do tratamento do diabetes mellitus tipo 1 com bomba de infusão contínua de insulina e insulina lispro. Fortaleza, 2001, 104p. Tese (Master Degree) – Medical School. Federal University of Ceará.

Chronically descompensated patients with diabetes Type I have an increased susceptibility to microvascular (retinopathy and nephropaty) and neuropathic diabetic complications. Over the last decade it has been emphasized a strict control of diabetes as a goal to achieve. New technology came about as powerful tool to improve this control, like insulin analogs (lispro and aspart) which have a faster initial and less prolonged actions and smaller and modern insulin pumps, which allows a continuous subcutaneous insulin infusion. Others therapeutics modalities like multiple regular or lispro insulin administration during the day (3 times) and NPH at supper were also remarkable. They tried to simulate a physiologic insulin secretion as close as possible, like a non diabetic person. Others factors in the last decade also demonstrated the importance of home blood glucose self monitoration and a diet program based not in caloric counting but in carbohydrate counting as fundamental elements to improve glycemic control.

In the middle of 1998, for the first time, continuous subcutaneous insulin pumps were available in Brazilian market. In this paper we studied the value of CSII plus lispro insulin in 17 patients with diabetes type 1 for a period of 18 months. Some biochemical and clinical aspects of the disease were studied before and after 18 months in use of CSII. These include glycosylated

hemoglobin, weight, body mass index, the relationship between insulin and weight, amount of insulin used related to food and in continuous subcutaneous infusion not related to food . We compared the results of these 17 patients in CSII with a heterogeneous group of 21 patients in conventional insulin therapy or in multiple insulin injections and with a homogeneous group of 12 diabetic type 1 in multiple insulin dose a day. After 18 months patients treated by CSII were better controlled based on the significant decrease of HbA_{1c} level ($P < 0,05$). In those patients there were a significant reduction in the Insulin/weight ratio ($P < 0,05$) and this fact point to a better use of insulin related to feeding. This was observed by the significant decrease bolus/basal ratio after 18 months, when compared to R or LP/NPH ratio before treatment ($P < 0,05$). Comparing to patients treated either conventionally or by MDI, diabetics treated by CSII showed both a better HbA_{1c} level ($P < 0,05$) and insulin /weight ratio. ($P < 0,017$). During the studied period there was no report of either severe hypoglycemia or ketoacidosis in any group of patients. We didn't observed any local or systemic infection due to continuous subcutaneous insulin infusion. Concluding, CSII is effective and safe in the treatment of insulin-dependent diabetes mellitus.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Clinical Practice Recommendations 2001. Screening for type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 24, suppl. 1, p.S21-S24, 2001a.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Clinical Practice Recommendations 2001. Position statement: Insulin administration. **Diabetes Care**, v. 24, suppl. 1, p. S94-S97, 2001b.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diabetes statistics. In: _____. **Diabetes 2001 vital statistics**. Alexandria, Va., 2001c. chapt. 4, p. 13-27.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diabetes in minorities. In: _____. **Diabetes 2001 vital statistics**. Alexandria, Va., 2001d. chapt. 8, p. 87-109.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Position statement: continuous subcutaneous insulin infusion. **Diabetes Care**, v. 14, suppl. 1, p. S34-S35, 1991.
- ANDERSON, J. H. Jr.; BRUNELLE, R. L.; KEOHANE, P.; KOIVISTO, V. A.; TRAUTMANN, M. E.; VIGNATI, L.; DiMARCHI, R. Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Arch. Int. Med.**, v. 157, p. 1249-1255, 1997a.
- ANDERSON, J. H. Jr.; BRUNELLE, R. L.; KOIVISTO, V. A.; TRAUTMAN, M. E.; VIGNATI, L.; DiMARCHI, R. Improved meal time treatment of diabetes mellitus using na insulin analogue. Multicenter Insulin Lispro Study. **Clin. Ther.**, v. 19, p. 62-72, 1997b.
- ANDERSON, J. H. Jr.; BRUNELLE, R.; KOIVISTO, V. A.; PFUTZNER, A.; TRAUTMANN, M. E.; VIGNATI, L.; DiMARCHI, R. Reduction of post

prandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in type 1 diabetes patients on insulin-analog treatment. **Diabetes**, v. 46, p. 265-267, 1997c.

- ANDERSSON, D. K. G.; SVAARDSUDD, K. Long-term glyceemic control relates to mortality in type II diabetes. **Diabetes Care**, v. 18, p. 1534-1543, 1995.
- ANTSIFEROV, M.; WOODWORTH, J. R.; MAYOROV, A.; RISTIC, S.; DEDOV, I. Within patient variability in postprandial glucose excursion with lispro insulin analog compared with regular insulin [abstract]. **Diabetologia**, v. 38, suppl. 1, p. A190, 1995.
- ARSLANIAN, S.; BECKER, D.; DRASH, A. Diabetes mellitus in child and adolescent. In: KAPPY, M. S.; BLIZZARD, R. M.; MIGEON, C. J. (Ed.) **Wilkins the diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence**. Illinois: Charles C. Thomas, c1994. chapt. 16, p. 961-1026.
- ATKINSON, M. A.; MACLAREN, N. K. Islet cell autoantigens of IDDM. **Diabetes Rev.** v. 1, p. 191-203, 1993.
- _____. The pathogenesis of insulin dependent diabetes. **N. Engl. J. Med.**, v. 331, p. 1428-1436, 1994.
- ATKINSON, M. A.; MACLAREN, N. K.; RILEY, W. J.; WINTER, W. E.; FISK, D.D.; SPILLAR, R. P. Are insulin autoantibodies markers for insulin-dependent mellitus? **Diabetes**, v. 35, p. 894-898, 1986.
- AUSTENAT, E.; WÜRZNER, M.; NOUNIAZ, N. Comparison of regular insulin (H-Tronin) and short acting analogon (lispro) in patients using continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). [abstract]. **Diabetes Res. Clin. Pract. Suppl.**, v. 50, suppl. 1, p. S68, 2000.
- BANERJI, M.; LEOVITZ, H. Insulin sensitive and insulin resistant variants in IDDM. **Diabetes**, v. 38, p. 784-792, 1989.

- BANERJI, M. A.; CHAIKEN, R. L.; HUEY, H.; TIROMI, T.; NORIN, A. J.; MacKAY, I. R.; ROWLEY, M. J.; ZIMMET, P. Z.; LEBOVITZ, H. E. GAD antibody negative NIDDM in adult black subjects with diabetic ketoacidosis and increased frequency of human leukocyte antigen DR3 and DR4. **Diabetes**, v. 43, p. 741-745, 1994.
- BEATTIE, S. D.; BUE-VALLESKY, J. M.; FRISBY, D. S.; BABBEY, L. E.; MALONE, J. K. Use of insulin lispro (Humalog) with CSII provides safety comparable to that observed with regular human insulin. [abstract]. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, v. 50, suppl. 1, p. S82, 2000.
- BENDING, J. J.; PICKUP, J. C.; KEEN, H. Frequency of diabetic ketoacidosis and hypoglycemic coma during treatment with continuous subcutaneous insulin infusion: audit of medical care. **Am. J. Med.**, v. 79, p. 685-691, 1985.
- BERGER, M.; CUPPERS, H. J.; HEGNER, H.; JORGENS, V.; BERCHTOLD, P. Absorption kinetics and biologic effects of subcutaneous injected insulin preparations. **Diabetes Care**, v. 5, p. 77-91, 1982.
- BINDER, C. Absorption of injected insulin: a clinical-pharmacological study. **Acta. Pharmacol. Toxicol.**, 2 suppl., p. 1-84, 1969.
- BLISS, M. *apud* HIRSCH, I. B. Intensive treatment of type 1 diabetes. **Med Clin. North Am.**, v. 82, n. 4, p. 689-719, 1998.
- BODE, B.; STEED, D.; DAVIDSON, P. Long-term pump use and SMBG in 205 patients [abstract]. **Diabetes**, v. 43, suppl. 1, p. 691, 1994.
- BODE, B. W.; STEED, R. D.; DAVIDSON, P. C. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII): a study comparing lispro to regular human insulin. **Diabetes**, v. 46, suppl. 1, p. 167A, 1997.
- _____. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 19, p. 324-327, 1996.

- BODEN, G.; RUIZ, J.; CHEN, X. Glucagonoma syndrome, glucagon, and glucose intolerance. **Diabetes Rev.**, v. 1, p. 352-357, 1993.
- BORCH-JOHNSEN, K; DECKERT, T. Complications of diabetes: the changing scene. In: ALBETI, K. G. M.; DeFRONZO, R. A.; KEEN, H.; ZIMMET, P. (Ed.) **International textbook of diabetes mellitus**. Chichester: John Wiley, c1992. v. 2, chapt. 52, p. 1213-1222.
- BOSI, E.; BONIFACIO, E.; BOTAZZO ,G. F. Autoantigens in IDDM. **Diabetes Rev.**, v. 1, p. 203-214, 1993.
- BOUCHARD, P.; SAI, P.; REACH, G.; CAUBARRERE, I.; GENEVAL, D.; ASSAN, R. Diabetes mellitus following pentamidine-induced hypoglycemia in humans. **Diabetes**, v. 31, p. 40-45, 1982.
- BOYLE, P. J. Cushing's disease, glucocorticoid excess, glucocorticoid deficiency, and diabetes. **Diabetes Rev.**, v. 1, p. 301-308, 1993.
- BUCHANAN, T. A.; PATRICK, C. M. The pathogenesis of GDM: implications for diabetes after pregnancy. **Diabetes Rev.**, v. 3, p. 584-601, 1995.
- BUTKIEWICZ, E. K.; LEIBSON, C.; O'BRIEN, P. C.; PALUMBO, P. J.; RIZA, R. A. Insulin therapy for diabetic ketoacidosis. **Diabetes Care**, v. 18, p.1187-1190, 1995.
- BYRNE, M. M.; STURIS, J.; MENZEL, S.; YAMAGATA, K.; FAJANS, S. S.; DRONSFIELD, M. J.; BAIN, S. C.; HATTERSLEY, A. T.; VELHO, G.; FROGUEL, P.; BELL, G. L.; POLONSKY, K. S. Altered insulin secretory response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects with mutations in the diabetes susceptibility gene MODY3 on chromosome 12. **Diabetes**, v. 45, p. 1503-1510, 1996.
- CANTOR, A. B.; KRISCHER, J. P.; CUTHBERTSON, D. D.; SCHATZ, D. A.; RILEY, W. J.; MALONE, J.; SCHWARTZ, S.; QUATTRIN, T.; MacLAREN, N. K. Age family relationship accentuate the risk of IDDM in

relatives of patients with insulin dependent diabetes. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 80, p. 3739-3743, 1995.

- CHANTELAU, E.; SPRAUL, M.; MUHLHAUSER, I.; GAUSE, R.; BERGER, M. Long-term safety, efficacy and side-effects of continuous subcutaneous insulin infusion treatment for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a one centre experience. **Diabetologia**, v. 32, p. 421-426, 1989.
- CHEW, E. Y. Pathophysiology of diabetic retinopathy. In: Le ROITH, D.; TAYLOR, S. I.; OLEFSKY, J. M. (Ed.) **Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text**. 2nd. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. chapt. 90 p. 890-898.
- CHRISTANSEN, J. S.; LAURITZEN, T. Pharmacokinetic aspects of insulin therapy- with special reference to pumps and pens versus conventional treatment. In. MOGENSEN, C. E.; STANDL, E. (Ed.) **Pharmacology of diabetes: present practice and futures perspectives**. Berlin: Walter de Gruyter, 1991. p. 23-38.
- CHRISTIE, M. R.; TUN, R. Y.; LO, S. S. CASSIDY, D.; BROWN, T. J.; HOLLANDS, J.; SHATTOCK, M.; BOTTAZZO, G. F.; LESLIE, R. D. Antibodies to GAD and tryptic fragments of islet 64K antigen as distinct markers for development of IDDM: studies with identical twins. **Diabetes**, v. 41, p. 782-787, 1992.
- CIARALDI, T. P.; EL-ROEIY, A.; MADAR, Z.; REICHARD, D.; OLEFSKY, J. M.; YEN, S. S. Cellular mechanism of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 75, p. 577-583, 1992.
- CISZAK, E.; BEALS, J. M.; BAKER, J. C.; FRANK, B.H.; CARTER, N. D.; SMITH, G. D. Role of C-terminal B-chain residues in insulin assembly:

Structure of hexameric Lys^(B28)Pro^(B29)-human insulin. **Structure**, v. 3, p. 615-622, 1995.

- CLARKE, B. F. Gastrointestinal problems in diabetes mellitus. In: PICKUP, J. C.; WILLIAMS, G. (Ed.) **Chronic complications of diabetes**. Oxford: Blackwell Scientific, c1994. pt. 6, chapt. 20, p. 240-249.
- CLEMENT, K.; PUEYO, M. E.; VAXILLAIRE, M.; RAKOTOAMBININA, B.; THUILLIER, F.; PASSA, P.; FROGUEL, P.; ROBERT, J. J.; VELHO, G. Assessment of insulin sensitivity in glucokinase-deficient subjects. **Diabetologia**, v. 39, p. 82-90, 1996.
- CLASSIFICATION and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. **Diabetes**, v. 28, p. 1039-1057, 1979.
- CRAWFORD, L. M.; SINHA, R. N.; ODELL, R. M.; COMI, R. J. Efficacy of insulin pump therapy: mealtime delivery is the key factor. **Endocr. Pract.**, v. 6, p. 239-243, 2000.
- CRISP, A. J. Connective-tissue and joint disease in diabetes mellitus. In: PICKUP, J. C.; WILLIAMS, G. (Ed.) **Chronic complications of diabetes**. Oxford: Blackwell Scientific, c1994. pt. 6, chapt. 21, p. 260-268.
- CRYER, P. E. Catecholamines, pheochromocytoma, and diabetes. **Diabetes Rev.**, v. 1, p. 309-317, 1993.
- DAHL-JØRGENSEN, K.; BRINCHMANN-HANSEN, O.; HANSEN, K. F.; GANES, T.; KIERULF, P.; SMELAND, E.; SANDVIK, L.; AAGENAES, O. Effect of near normoglycaemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy, and neuropathy: the Oslo study. **Br. Med. J.**, v. 293, p. 1195-1199, 1986.
- De BEAUFORT, C. E.; HOUTZAGERS, C. M. C. J.; BRUINING, G. J.; AARSEN, R. S.; Den BOER, N. C.; GROSE, W. F.; Van STRIK, R. De VISSER, J. J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus

- conventional injection therapy in newly diagnosed diabetic children: two years follow-up of a randomized, prospective trial. **Diabet. Med.**, v. 7, p. 766-771, 1989.
- De VERGA, .; RISTIC, S. Insulin lispro therapy during Ramadan fasting. The Ramadan Study Group. (Abstract). **Diabetes**, v. 47, suppl. 1, p. A105 1998.
 - DECKERT, T.; BORCH-JOHNSEN, K.; GRENFELL, A. Epidemiology and natural history of diabetic nephropathy. In: PICKUP, J. C.; WILLIAMS, G. (Ed.) **Chronic complications of diabetes**. Oxford: Blackwell Scientific, 1994. pt. 4, chapt. 13, p. 139-145.
 - DeFRONZO, R. A. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. **Diabetes Rev.**, v. 5, p. 177-269, 1997.
 - DeFRONZO, R. A.; BONADONNS, R. C.; FERRANNINI, E. Pathogenesis of NIDDM: a precarious balance between insulin action and insulin secretion. In: ALBERTI, K. G. M.; DeFRONZO, R. A.; KEEN, H.; ZIMMET, P. (Ed.) **International textbook of diabetes mellitus**. Chichester: John Wiley, c1992. v. 1, chapt. 22, p. 569-633.
 - DENTON, R. M.; TAVARÉ, J. M. Actions of insulin on intracellular processes. In: ALBERTI, K. G. M.; DeFRONZO, R. A.; KEEN, H.; ZIMMET, P. (Ed.) **International textbook of diabetes mellitus**. Chichester: John Wiley, c1992. v. 1, chapt. 17, p. 386-408.
 - DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). **Diabetologia**, v. 41, p. 416-423, 1998.
 - 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.*, v. 329, p. 977-986, 1993.
- DIABETES CONTROL AND COMPLICATION TRIAL. Study Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetes*, v. 45, p. 1289-1298, 1996.
 - DIABETES EPIDEMIOLOGY RESEARCH INTERNATIONAL MORTALITY STUDY GROUP: Major cross-country differences in risk of dying for people with IDDM. *Diabetes Care*, v. 14, p. 49-54, 1991
 - Di MARCHI, R.; LONG, H.; EPP, J.; et al. Synthesis of insulin-like growth factor I through recombinant DNA techniques and selective chemical cleavage at tryptophan. In: TAM, J. P.; KAISER, E. T. (Ed.) **Synthetic peptides: approaches to biological problems**. New York: Liss, c 1989 p. 283-294.
 - Di MARCHI, R. D.; CHANCE, R. E.; LONG, H. B.; SHIELDS, J. E.; SLICKER, L. J. Preparation of an insulin with improved pharmacokinetics relative to human insulin through consideration of structural homology with insulin-like growth factor I. *Horm. Res.*, v. 41, suppl. 2, p. S93-S96, 1994.
 - Di MARCHI, R. D.; MAYER, J. P.; FAN, L. Synthesis of a fast-acting insulin based on structural homology with insulin-like growth factor 1. In: SMITH, R. A.; RIVIER, J. E. (Ed.) **Peptide: chemistry and biology**. Leiden, Netherland, ESCOM, 1992. p. 26-28.
 - DIMITRIADIS, G. D.; GERICH, J. E. Importance of timing of preprandial subcutaneous insulin administration in the management of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, v. 6, p. 374-377, 1983.
 - DORMAN, J. S.; LA PORTE, R. E.; KULLER, L. H.; CRUICKSHANKS, K. J.; ORCHARD, T. J.; WAGENER, D. K.; BECKER, D. J.; CAVENDER,

- D. E.; DRASH, A. L. The pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) morbidity and mortality study. **Diabetes**, v. 33, p. 271-276, 1984.
- DUNAIF, A.; SEGAL, K. R.; SHELLEY, D. R.; GREEN, G.; DOBRJANSKY A.; LICHOLAI, T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. **Diabetes**, v. 41, p. 1257-1266, 1992.
 - DUSSELDORF STUDY GROUP *apud*. CRAWFORD, L. M.; SINHA, R. N.; ODELL, R. M.; COMI, R. J. Efficacy of insulin pump therapy: mealtime delivery is the key factor. **Endoc. Pract.**, v. 6, n. 3, p. 239-243, 2000.
 - EDMONDS, M. E.; FOSTER, A. V. M. The diabetic foot. In: PICKUP, J. C.; WILLIAMS, G. (Ed.) **Chronic complications of diabetes**. Oxford: Blackwell Scientific, c1994. pt. 6, chapt. 19, p. 231-239.
 - EICHNER, H. L.; SELAM, J. L.; HOLLEMAN, C. B.; WORCESTER, B. R.; TURNER, D. S.; CHARLES, M. A. Reduction of severe hypoglycaemic events in type I (insulin-dependent) diabetic patients using continuous subcutaneous insulin infusion. **Diabetes Res.**, v. 8, p. 189-193, 1988.
 - EPIDEMIOLOGY of severe hypoglycemia in the diabetes control and complication trial. The DCCT Research Group. **Am. J. Med.**, v. 90, p. 450-459, 1991.
 - ESPOSTI, M.D.; NGO, A.; MYERS, M. A. Inhibition of mitochondrial complex I may account for IDDM induced by intoxication with rodenticide Vacor. **Diabetes**, v. 45, p. 1531-1534, 1996.
 - FARKAS-HIRSCH, R.; HIRSCH, I. B. Continuous subcutaneous insulin infusion: a review of the past and its implementation for the future. **Diabetes Spect.**, v. 7, p. 80-84, 136-138, 1994.
 - FIFTY facts from The World Health Report 1998: global health situation and trends 1955-2025. Disponível em <<http://www.who.int/whr/1998/factse.htm>> Acesso em : 2 maio 2001.

- FIRTH, R. G.; BELL, P. M.; RIZZA, R. M. Effects of tolazamide and exogenous insulin on insulin action in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. **N. Engl. J. Med.**, v. 314, p. 1280-1286, 1986.
- FORREST, J. A.; MENSER, M. A.; BURGESS, J. Á. High frequency of diabetes mellitus in young patients with congenital rubella. **Lancet** , v. 2, p. 332-334, 1971.
- FROGUEL, P.; VAXLLAIRE, M.; PHARM, D.; VELHO, G. Genetic and metabolic heterogeneity of maturity-onset diabetes of the Young. **Diabetes Rev.**, v. 5, p. 123-130, 1997.
- FUJIMOTO, W. Y.; LEONETTI, D. L.; KINYOUN, J. L.; SHUMAN, W. P.; STOLOV, W. C.; WAHL, P. W. Prevalence of complications among second-generation Japanese-American men with diabetes, impaired glucose tolerance or normal glucose tolerance. **Diabetes**, v. 36, p. 730-739, 1987.
- GALLOWAY, J. Á.; SPRADLIN, C. T.; NELSON, R. L.; WENTWORTH, S. M.; DAVIDSON, J. A.; SWARNER, J. L. Factors influencing the absorption, serum insulin concentration and blood glucose responses after injections of regular insulin and various mixtures. **Diabetes Care**, v. 4, p. 366-376, 1981.
- GANDA, O. P.; SIMONSON, D. C. Growth hormone, acromegaly, and diabetes. **Diabetes Rev.**, v. 1, p. 286-300, 1993.
- GARBER, A. J. Vascular disease and lipids in diabetes. **Med. Clin. North Am.**, v. 82, p. 931-948, 1998.
- GOLDSTEIN, D. E.; LITTLE, R. R.; WIEDMEYER, H. M.; ENGLAND, J. D.; MCKENZIE, E. M. Glycated hemoglobin: Methodologies and clinical applications. **Clin. Chem.**, v. 32, 10 suppl., p. B64-B70, 1986.
- GRUPPUSO, P. A.; GORDEN, P.; KAHN, C. R.; CORNBLATH, M.; ZELLER, W. P.; SCHWARTZ, R. Familial hyperproinsulinemia due to a

proposed defect in conversion of proinsulin to insulin. *N. Engl. J. Med.*, v. 311, p. 628-634, 1984.

- HAAKENS, K.; HANSSSEN, K.F.; DAHL-JØRGENSEN, K.; VAALER, S.; AAGENAES, O.; MOSAND, R. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), multiple injections (MI) and conventional insulin therapy (CT) in self-selecting insulin-dependent diabetic patients: a comparison of metabolic control, acute complications and patient preferences. *J. Intern. Med.*, v. 228, p. 457-464, 1990.
- HAFFNER, S. M.; LEHTO, S.; RONNEMAA, T.; PYORALA, K.; LAAKSO, M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, v. 339, p. 229-234, 1998.
- HAFFNER, S. M.; MITCHELL, B. D.; PUGH, J. Á.; STERN, M. P.; KOZLOWSKI, M. K.; HAZUDA, H. P.; PATTERSON, J. K.; KLEIN, R. Proteinuria in Mexican Americans and non-Hispanic whites with NIDDM. *Diabetes Care*, v. 12, p. 530-536, 1989.
- HAMMAN, R. F.; MAYER, E. J.; MOO-YOUNG, G. A.; HILDEBRANDT, W.; MARSHALL, J. A.; BAXTER, J. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in non-Hispanic whites and Hispanics with NIDDM: San Luis Valley diabetes study. *Diabetes*, v. 38, p. 1231-1237, 1989.
- HARATI, Y. Diabetes and the nervous system. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, v. 25, p. 325-359, 1996.
- HARRIS, M. I. Impaired glucose tolerance in the U.S. population. *Diabetes Care*, v. 12, p. 464-474, 1989.
- _____. NIDDM – epidemiology and scope of the problem. *Diabetes Spect.*, v. 9, p. 26-29, 1996.
- _____. Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. *Diabetes Care*, v. 16, p. 642-652, 1993.

- HARRIS, M. I.; KLEIN, R. E.; WELBORN, T. A.; KNUIMAN, M. W. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. **Diabetes Care**, v. 15, p. 815-819, 1992.
- HARRIS, M.I. Definition and classification of diabetes mellitus and the new criteria for diagnosis. In: Le ROITH, D.; TAYLOR, S. I.; OLEFSKY, J. M. (Ed.) **Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text**. 2nd. Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. pt. 3, chapt. 32, p. 326-334.
- HENRY, R. R. Type 2 diabetes care: the role of insulin-sensitizing agents and practical implications for cardiovascular disease prevention. **Am. J. Med.**, v. 105, p. 20S-26S, 1998.
- HENRY, R. R.; WALLACE, P.; OLESFSKY, J. M. Effects of weight loss on mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Diabetes**, v. 35, p. 990-998, 1986.
- HERMAN, W. H.; FAJANS, S. S.; ORITZ, F.J.; SMITH, M. J.; STURIS, J.; BELL, G. I.; POLONSKY, K. S.; HALTER, J. B. Abnormal insulin secretion, not insulin resistance, is the genetic or primary defects of MODY in the RW pedigree. **Diabetes**, v. 43, p. 40-46, 1994.
- HIRSCH, I. B. Implementation of intensive diabetes therapy for IDDM. **Diabetes Rev.**, v. 3, p. 288, 1995.
- HOET, J. J; TRIPATHY, B. B.; RAO, R. H.; YAJNIK, C. S. Malnutrition and diabetes in the tropics. **Diabetes Care.**, v. 19, p. 1014-1017, 1996.
- HOLLEMAN, F.; SCHIMITT, H.; ROTTIERS, R.; REES, A.; SYMANOWSKI, S.; ANDERSON, J. H. Reduced frequency of severe hypoglycemia and coma in well-controlled IDDM patients treated with insulin lispro. **Diabetes Care**, v. 20, p. 1827-1832, 1997.
- HOME, P. D.; CAPALDO, B.; BURRIN, J. M.; WORTH, R.; ALBERTI, K. G. A cross-over comparison of continuous subcutaneous insulin infusion

- (CSII) against multiple insulin injections in insulin-dependent diabetics subjects: improved control with CSII. **Diabetes Care**, v. 5, p. 466-471, 1982.
- HOWARD, B. V.; MAGEE, M. F. Macrovascular complications of diabetes mellitus. In: Le ROITH, D.; TAYLOR, S. I.; OLEFSKY, J. M. (Ed.) **Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text**. 2nd. Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. pt. 9, chapt. 95, p. 957-962.
 - HOWEY, D. C.; BOSHER, R. R.; BRUNELLE, R. L.; WOODWORTH, J. R. [Lys(B28),Pro(B29)]-Human insulin: A rapidly absorbed analogue of human insulin. **Diabetes**, v. 43, p. 396-402, 1994.
 - HUANG, W.; CONNOR, E.; ROSA, T. D.; MUIR, A.; SCHATZ, D.; SILVERSTEIN, J.; CROCKETT, S.; SHE, J. X.; MacLAREN, N. K. Although DR3-DQB1* may be associated with multiple component diseases of the autoimmune polyglandular syndromes, the human leukocyte antigen DR4-DQB1*0302 haplotype is implicated only in beta cell autoimmunity. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 81, p. 1-5, 1996.
 - IMPLEMENTATION of treatment protocols in the Diabetes Control and Complications Trial. **Diabetes Care**, v. 18, p. 361-376, 1995.
 - INTENSIVE blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. **Lancet**, v. 352, p. 837-853, 1998.
 - INTERNATIONAL evaluation of cause-specific mortality and IDDM. Diabetes Epidemiology Research International Mortality Study Group. **Diabetes Care**, v. 14, p. 55-60, 1991.
 - JAY, R. H.; BETTERIDGE, D. J. The heart and macrovascular disease in diabetes mellitus. In: PICKUP, J. C.; WILLIAMS, G. (Ed.) **Chronic complications of diabetes**. Oxford: Blackwell Scientific, c1994. pt. 5, cap. 17, p. 195-212.

- JONER, G.; PATRICK, S. The mortality of children with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Norway, 1973-1988. **Diabetologia**, v. 34, p. 29-32, 1991.
- JÖNSSON, B. The economic impact of diabetes. **Diabetes Care**, v. 21, suppl. 3, p. C7-C10, 1998.
- JØRGENSEN, L. N.; NIELSEN, F. S. Time of premeal insulins in diabetic patients on a multiple daily injection regimen. A questionnaire study. **Diabetologia**, v. 33, p. A116, 1990.
- KAHN, C. R.; FLIER, J. S.; BAR, R. S.; ARCHER, J. A.; GORDEN, P.; MARTIN, M. M.; ROTH, J. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. **N. Engl. J. Med.**, v. 294, p. 739-745, 1976.
- KEEN, H. Diabetes diagnosis. In: ALBERTI, K. G. M.; DeFRONZO, R. A.; KEEN, H.; ZIMMET, P. (Ed.) **International textbook of diabetes mellitus**. Chichester: John Wiley, c1992. v. 1, cap. 2, p. 19-30.
- KISSEBAH, A. H.; VYDELINGUM, N.; MURRAY, R.; EVANS, D. J.; HARTZ, A. J.; KALKHOFF, R. K.; ADAMS, P. W. Relationship of body fat distribution to metabolic complications of obesity. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 54, p. 254-260, 1982.
- KLEIN, R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. **Diabetes Care**, v. 18, p. 258-268, 1995.
- KLEIN, R.R. The epidemiology of diabetic retinopathy. In: PICKUP, J. C.; WILLIAMS, G. (Ed.) **Chronic complications of diabetes**. Oxford: Blackwell Scientific, c1994. pt. 2, cap. 5, p. 45-51.
- KOPELMAN, P. G.; HITMAN, G. A. Diabetes. Exploding type II. **Lancet**, v. 352, suppl. 4, p. 5. 1998.
- KOZVAROVÁ, R.; PELIKÁNOVA, T.; DRYÁKOVÁ, M. Results of long-term follow-up of patients treated by continuous subcutaneous insulin infusion. [abstract]. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, v. 50, suppl. 1, p. S79, 2000.

- KROLEWSKI, A. S.; LAFFEL, L. M. B.; KROWLEWSKI, M.; QUINN, M.; WARRAM, J. H. Glycosylated haemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. **N. Engl. J. Med.**, v. 332, p. 1251-1255, 1995.
- KUUSISTO, J.; MYKKENEN, L.; PYÖRÄLÄ, K.; LAASKO, M. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. **Diabetes**, v. 43, p. 960-967, 1994.
- LACHIN, J. Relationship of glycemia to complications in the DCCT. In: ANNUAL MEETING AMERICAN DIABETES ASSOCIATION 54th. New Orleans, 1994.
- LEAN, M. E. J.; NG, L. L.; TENNISON, B. R. Interval between insulin injection and eating in relation to blood glucose control in adult diabetics. **Br. Med. J.**, v. 290, p. 105-108, 1985.
- LEV-RAN, A. Thrifty genotype: how applicable is it to obesity and type 2 diabetes? **Diabetes Rev.**, v. 7, p. 1-22, 1999.
- LINS, P. E.; JOHANSSON, U. B.; WRELING, R.; ADAMSON, U. Blood glucose variability and well-being during CSII using lispro and regular human insulin (Abstract). **Diabetes**, v. 47, suppl. 1, p. 39A, 1998.
- LoGERFO, F. W.; GIBBONS, G. W. Vascular disease of the lower extremities in diabetes mellitus. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, v. 25, p. 439-445, 1996.
- MAJOR cross-country differences in risk of dying for people with IDDM. Diabetes Epidemiology Research International Mortality study Group. **Diabetes Care**, v. 14, p. 49-54, 1991.
- MALERBI, D. A.; FRANCO, L. J. Prevalence of diabetes mellitus (DM) and impaired glucose tolerance (IGT) in Brazilian population aged 30-69 years. **Diabetes Care**, v. 15, p. 1509-1516, 1992.

- MARKS, H.H. Longevity and mortality of diabetics. *Am. J. Public. Health*, v. 55, p. 416-423, 1964.
- MARSHAL, S. M.; WALKER, M.; ALBERTI, K. G. M. Diabetic ketoacidosis and hyperglycaemic non-ketotic coma. In: ALBETI, K. G. M.; DeFRONZO, R. A.; KEEN, H.; ZIMMET, P. (Ed.) **International textbook of diabetes mellitus**. Chichester: John Wiley, c1992. v. 2, cap. 48, p. 1151-1164.
- MECKLENBURG, R. S.; BENSON, E. A.; BENSON, J. W. Jr.; BLUMENSTEIN, B. A.; FREDLUND, P. N.; GUINN, T. S.; METZ, R. J.; NIELSEN, R. L. Long-term metabolic control with insulin pump therapy: report of experience with 127 patients. *N. Engl. J. Med.*, v. 313, p. 465-468, 1985.
- MECKLENBURG, R. S.; BENSON, E. A.; BENSON, J. W. Jr.; FREDLUND, P. N.; GUINN, T.; METZ, R. J.; NIELSEN, R. L.; SANNER, C. A. Acute complications associated with insulin infusion pump therapy: report of experience with 161 patients. *JAMA*, v. 252, p. 3265-3269, 1984.
- MELKI, V.; RENARD, E.; LASSMANN-VAGUE, V.; BOIVIN, S.; GUERCI, B.; HANAIRE-BROUTIN, H.; BRINGER, J.; BELICAR, P.; JEANDIDIER, N.; MWYER, L.; BLIN, P.; AUGENDRE-FERRENTE, B.; TAUBER, J. P. Improvement of HbA1c and blood glucose stability in IDDM patients treated with lispro insulin analog in external pumps. *Diabetes Care*, v. 21, p. 977-982, 1998.
- METZER, B. E. (Org.) Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes*, v. 40, p. 197-201, 1991.
- MOORADIAN, A. D.; THURMAN, J. E. Drug therapy of postprandial hyperglycaemia. *Drugs*, v. 57, p. 19-29, 1999.

- MOSS, S. E.; KLEIN, R.; KLEIN, B. E. K.; MEUER, M. S. The association of glycemia and cause-specific mortality in a diabetic population. **Arch. Int. Med.**, v. 154, p. 2473-2479, 1984.
- MULLARKEY, C. J.; BROWNLEE, M. Biochemical basis of microvascular disease. In: PICKUP, J. C.; WILLIAMS, G. (Ed.) **Chronic complications of diabetes**. Oxford: Blackwell Scientific, c1994. pt.1, cap. 3, p. 20-33.
- MYERS, M.A.; RABIN, D. U.; ROWLEY, M. J. Pancreatic islet cell cytoplasmic antibody in diabetes is represented by antibodies to islet cell antigen 512 and glutamic acid decarboxylase. **Diabetes**, v. 44, p. 1290-1295, 1995.
- NATHAN, D. M. Treating type 2 diabetes with respect. **Ann. Intern. Med.**, v.133, p. 440-441, 1999.
- NATHAN, D. M.; SINGER, D. E.; HURXTHAL, K.; GOODSON, J. D. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. **N. Engl. J. Med.**, v. 310, p. 341-346, 1984.
- NISHIMURA, R.; LaPORTE, R. E.; DORMAN, J. S.; TAZIMA, N.; BECKER, D.; ORCHARD, T.J. Mortality trends in type 1 diabetes: the allegheny county (Pennsylvania) registry 1965-1999. **Diabetes Care**, v. 24, p. 823-827, 2001.
- OHKUBO, Y.; HISHIKAWA, H.; ARAKI, E.; MIYATA, T.; ISAMI, S.; MOTOYOSHI, S.; KOJIMA, Y.; FURIUYOSHI, N.; SHICHIRI, M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-years study. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, v. 28, p. 103-117, 1995.

- PARK, C. Y.; EUN, H.; MCARTHUR, R. G.; YOON, J. Association of cytomegalovirus infection with autoimmune type 1 diabetes. **Lancet**, v. 2, p. 1-4, 1988.
- PANDIT, M. K.; BURKE, J.; GUSTAFSON, A. B.; MINOCHA, A.; PEIRIS, A. N. Drug-induced disorders of glucose tolerance. **Ann. Int. Med.**, v. 118, p. 529-539, 1993.
- PARK, Y.; EISENBARTH, G. S. The natural history of autoimmunity in type 1A diabetes mellitus. In: Le ROITH, D.; TAYLOR, S. I.; OLEFSKY, J. M. (Ed.) **Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text**. 2nd. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. chapt. 34, p. 347-363.
- PATTI, M-E.; KAHN, C. R. Transgenic animal models: insights into the pathophysiology of NIDDM. **Diabetes Rev.**, v. 5, p. 149-164, 1997.
- PEIN, M.; HINSELMANN, C.; PFÜTZNER, A.; DREYER, M. Catheter disconnection in type 1 diabetic patients treated with CSII: comparison of insulin lispro and human regular insulin. **Diabetologia**, v. 39, suppl. 1, p. 847, 1996.
- PFÜTZNER, A.; KÜSTNER, E.; FORST, T.; SCHULZE-SCHLEPPINGHOFF, B.; TAUTMANN, M. E.; HASLBECK, M.; SCHATZ, H.; BEYER, J. Intensive insulin therapy with insulin lispro in patients with type 1 diabetes reduces the frequency of hypoglycemic episodes. **Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes**, v. 104, p. 25-30, 1996.
- POLONSKY, K. S.; STURIS, J.; BELL, G. I. Non-insulin-dependent diabetes mellitus: a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. **N. Engl. J. Med.**, v. 334, p. 777-784, 1996.
- PREGNANCY outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 174, p. 1343-1353, 1996.
- RADZIUK, J. M.; DAVIS, J. C.; PYE, W. S.; SCHIELDS, J. E.; DiMARCHI, R. D.; CHANCE, R. E. Bioavailability and bioeffectiveness of

- subcutaneous human insulin and two of its analogs – LysB28,ProB29-human insulin and AspB10, LysB28,ProB29-human insulin – assessed in a conscious pig model. **Diabetes**, v. 46, p. 548-556, 1997.
- REAVEN, G. M.; BERNSTEIN, R.; DAVIS, B.; OLEFSKY, J. M. Nonketotic diabetes mellitus: insulin deficiency or insulin resistance? **Am. J. Med.**, v. 60, p. 80-88, 1976.
 - REICHARD, P.; NILSSON, B-Y.; ROSENQUIST, U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. **N. Engl. J. Med.**, v. 329, p. 304-309, 1993.
 - REICHEL, A.; RIETZSCH, H.; KÖHLER, H. J.; PFUTZNER, A.; GUDAT, U.; SCHULZE, J. Cessation of insulin infusion at night-time during CSII-therapy: comparison of regular human insulin and insulin lispro. **Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes**, v. 106, p. 168-172, 1998.
 - RENNER, R.; PFÜTZNER, A.; TRAUTMANN, M.; HARZER, O.; SAUTER, K.; LANDGRAF, R. et al. Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment: results of multicenter trial. **Diabetes Care**, v. 22, p. 784-788, 1999.
 - REPORT of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 23, suppl. 1, p. S4-S19, 2000.
 - RICHARD, P. Are there any glycemic thresholds for the serious microvascular diabetic complications? **J. Diabetes Compl.**, v. 9, p. 25-30, 1995.
 - RIMOIN, D.L. apud AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Report of the Expert Committee on the Genetic syndromes associated with glucose intolerance. **Diabetes Care**, v. 23, suppl. 1, p. 54-19, 2000.
 - ROBBINS, D. C.; SHOELSON, S. E.; RUBENSTEIN, A. H.; TAGER, H. S. Familial hypreproinsulinemia: Two cohorts secreting indistinguishable type

II intermediates of proinsulin conversion. **J. Clin. Invest.**, v. 73, p. 714-719, 1984.

- RONN, B.; MATHIESEN, E. R.; VANG, L.; LORUP, B.; DECKERT, T. Evaluation of insulin pump treatment under routine conditions. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, v. 3, p. 191-196, 1987.
- SAVAGE, M. W.; WILLIAMS, G. Hypertension in diabetes mellitus. In: PICKUP, J. C.; WILLIAMS, G. (Ed.) **Chronic complications of diabetes**. Oxford: Blackwell Scientific, c1994. pt.5, cap. 18, p. 213-228.
- SCARLETT, J. Á.; GRAY, R. S.; GRIFFIN, J.; OLEFSKY, J. M.; KOLTERMAN, O. G. Insulin treatment reverses the insulin resistance of type II diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 5, p. 353-363, 1982.
- SCHIFFRIN, A.; BELMONTE, M. M. Comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple injection of insulin: a one year prospective study. **Diabetes**, v. 31, p. 255-264, 1982.
- SHARP, S. C.; DIAMOND, M. P. Sex esterooids and diabetes. **Diabetes Rev.**, v. 1, p. 318-342, 1993.
- SIMONSON, D. C.; FERRANNINI, E.; BEVILACQUA, S.; SMITH, D.; BARRETTI, E.; CARLSON, R.; De FRONZO, R. A. Mechanism of improvement in glucose metabolism after chronic glyburide therapy. **Diabetes**, v. 33, p. 838-845, 1984.
- SKYLER, J. S.; LASKY, I. A.; SKYLER, D. L.; ROBERTSON, E. G.; MINTZ, D. H. Home blood glucose monitoring as an aid in diabetes management. **Diabetes Care**, v. 1, p. 150, 1978.
- SLIEKER, L. J.; BROKE, G. S.; CHANCE, R. E. Insulin and IGF-1 analogs: Novel approaches to improved insulin pharmacokinetics. **Adv. Exp. Med. Biol.**, v. 343, p. 25-32, 1993.
- SLIEKER, L. J.; BROOKE, G. S.; Di MARCHI, R. D.; FLORA, D. B.; GREEN, L. K.; HOFFMANN, J. A.; LONG, H. B.; FAN, L.; SHIELDS, J.

- E.; SUNDELE, K. L.; SURFACE, P. L.; CHANCE, R. E. Modifications in the B10 and B26-30 regions of the B chain of human insulin alter affinity for the human IGF-I receptor more than for the insulin receptor. *Diabetologia*, v. 40 suppl 2, p. S54-S61, 1997.
- SLOVENKAI, M. P. Foot problems in diabetes. *Med. Clin. North Am.*, v. 82, p. 949-971, 1998.
 - SOLIMENA, M.; FOLLI ASPARASI, R., POZZA, G., De CAMILLI, P. Autoantibodies to GABA—nergic neurons and pancreatic beta cells in stiff-man syndrome. *N. Engl. J. Med.*, v. 41, p. 347-353, 1992.
 - SÖNKSEN, P. P. H.; JUDD, S. L.; LOWY, C. Home monitoring of blood glucose. *Lancet*, v. 1, p. 732, 1978.
 - SOSKOLNE, WA. Epidemiological and clinical aspects of periodontal diseases in diabetics. *Ann. Periodontol*, v. 3, p. 3-12, 1998.
 - STEEK, J.M. Sexual function in diabetic women. In: PICKUP, J.C.; WILLIAMS, G. (Ed.) **Chronic complications of Diabetes**. Oxford: Blackwell Scientific, c 1994. pt.6, cap. 24, p. 273-276.
 - STEPHENSON, J.; FULLER, J.H. Microvascular and acute complications in DMID patients: the EURODIAB DMID Complications Study. *Diabetologia*, v. 37, p. 278-285, 1994.
 - TAYLOR, S. I. Lilly Lecture: molecular mechanism of insulin resistance: lessons from patients with mutations in the insulin-receptor gene. *Diabetes*, v. 41, p. 1473-1490, 1992.
 - TerBRAAK, E. W.; WOODWORTH, J. R.; BIANCHI, R.; CERIMELE, B.; ERKELENS, D. W.; THIJSSEN, J. H.; KURTZ, D. Injection site effects on the pharmacokinetics and glycodinamics of insulin Lispro and regular insulin. *Diabetes Care*, v. 19, p. 1437-1440, 1996.
 - TIENGO, A.; DEL PRATO, E. Pancreatic diabetes. *Diabetes Rev.*, v. 1, p. 260-285, 1993.

- TORLONE, E.; FANELLI, C.; RAMBOTTI, A. M.; KASSI, G.; MODARELLI, F.; Di VINCENZO, A.; EPIFANO, L.; CIOFETTA, M.; PAMPANELLI, S.; BRUNETTI, P. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and glucose counterregulation following subcutaneous injection of monomeric insulin analogue [Lys(B28), Prol(B29)] in DMID. **Diabetologia**, v. 37, p. 713-720, 1994.
- TORLONE, E.; PAMPANELLI, S.; LALLI, C.; Del SINDACO, P.; DiVINCENZO, A.; RAMBOTTI, A. M.; MONDARELLI, F.; EPIFANO, L.; KASSO, G.; PERRIELLO, G.; BRUNETTI, P.; BOLLI, C. Effects of short acting insulin analog [Lys(B28),Pro(B29)] on post prandial blood glucose control in IDDM. **Diabetes Care**, v. 19, p. 945-952, 1996.
- TREVISAN, R.; VIBERTI, G. Pathophysiology of diabetic nephropathy. In: Le ROITH, D.; TAYLOR, S. I.; OLEFSKY, J. M. (Ed.) **Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text**. 2nd. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. pt. 9, chapt. 91, p. 898-910.
- VINIK, A. I.; PITTENGER, G. L.; McNITT, P.; STANSBERRY, K. B. Diabetes neuropathies: an overview of clinical aspects, pathogenesis, and treatment. In: Le ROITH, D.; TAYLOR, S. I.; OLEFSKY, J. M. (Ed.) **Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text**. 2nd. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. pt.9, chapt. 92, p. 910-934.
- WAGENKNECHT, L. E.; ROSEMAN, J. M.; ALEXANDER, W. J. Epidemiology of IDDM in black and white children in Jefferson County, Alabama, 1979-1985. **Diabetes**, v. 38, p. 629-633, 1989
- WALLUM, B. J.; KAHN, S. E.; McCULLOCH, D. K.; PORTER Jr, D. Insulin secretion in the normal and diabetic human. In: ALBETI, K. G. M.; DeFRONZO, R. A.; KEEN, H.; ZIMMET, P. (Ed.) **International textbook of diabetes mellitus**. Chichester: John Wiley, c1992. v. 1, cap. 12, p. 285-302.

- WANG, P. H.; LAU, J.; CHALMERS, T. C. Meta-analysis of effect of intensive blood glucose control on late complications of type 1 diabetes. *Lancet*, v. 341, p. 1306-1309, 1993.
- WARD, J. D. Sexual function in diabetic men. In: PICKUP, J. C.; WILLIAMS, G. (Ed.) **Chronic complications of diabetes**. Oxford: Blackwell Scientific, c1994. pt. 6, cap. 25, p. 277-281.
- WARNER, D. P.; MCKINNEY, P. A.; LAW, G. R.; BODANSKY, H. J. Mortality and diabetes from a population based register in yorkshire 1978-93. *Arch. Dis. Child.*, v. 8, p. 435-438, 1998.
- WARNER, D. P.; RAYMOND, N. T.; BURDEN, M. L.; BURTON, P. R.; BOTHA, J. L.; SWIFT, P. G.; BURDEN, A. C.; HEARNSHAW, J. R. Trends in mortality of childhood onset insulin-dependent diabetes mellitus in leicestershire: 1940-1991. *Diabet. Med.*, v. 12, p. 961-966, 1995.
- WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report. **World Health Org. Tech. Rep. Ser.**, 646, p. 1-80, 1980.
- WILKINSON, G. Psychological problems and psychiatric disorders in diabetes mellitus. In: PICKUP, J. C.; WILLIAMS, G. (Ed.) **Chronic complications of diabetes**. Oxford: Blackwell Scientific, c1994. pt. 6, cap. 28, p. 294-301.
- WILSON, R. M. Infections and diabetes mellitus. In: PICKUP, J. C.; WILLIAMS, G. (Ed.) **Chronic complications of diabetes**. Oxford: Blackwell Scientific, c1994. pt. 6, cap. 26, p. 282-288.
- WING, R. R.; BLAIR, E. H.; BONONI, P.; MARCUS, M. D.; WATANABE, R.; BERGMAN, R. N. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes Care*, v. 17, p. 30-36, 1994.

- WORLD Health Organization warns of growing "crisis of suffering": human and social costs of chronic diseases will rise unless confronted now, WHO Director-General says. Disponível em <<http://www.who.int/whr/1997/press.htm>> Acesso em 2 maio 2001.
- WREDLING, R.; HANNERZ, L.; JOHANSSON, U-B. Variability of blood glucose levels in patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion: a pilot study. **Practical Diabetes Int.**, v. 14, p. 5-8, 1997.
- WREDLING, R.; LINS, P-E.; ADAMSON, U. Factors influencing clinical outcome of continuous subcutaneous insulin infusion in routine practice. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, v. 19, p. 659-667, 1993.
- ZIMMET, P. Z. Kelly West Lecture 1991: challenges in diabetes epidemiology: from west to the rest. **Diabetes Care**, v. 15, p. 232-252, 1992.
- ZIMMET, P. Z.; MCCARTY, D. J.; De COURTEN, M. O. The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome. **J. Diabetes Complications**, v. 11, p. 60-68. 1997.
- ZINMAN, B.; TILDESLEY, H.; CHIASSON, J-L.; TSUI, E.; STRACK, T. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. **Diabetes**, v. 46, n. 3, p. 440-443, 1997.

- WORLD Health Organization warns of growing "crisis of suffering": human and social costs of chronic diseases will rise unless confronted now, WHO Director-General says. Disponível em <<http://www.who.int/whr/1997/press.htm>> Acesso em 2 maio 2001.
- WREDLING, R.; HANNERZ, L.; JOHANSSON, U-B. Variability of blood glucose levels in patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion: a pilot study. **Practical Diabetes Int.**, v. 14, p. 5-8, 1997.
- WREDLING, R.; LINS, P-E.; ADAMSON, U. Factors influencing clinical outcome of continuous subcutaneous insulin infusion in routine practice. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, v. 19, p. 659-667, 1993.
- ZIMMET, P. Z. Kelly West Lecture 1991: challenges in diabetes epidemiology: from west to the rest. **Diabetes Care**, v. 15, p. 232-252, 1992.
- ZIMMET, P. Z.; MCCARTY, D. J.; De COURTEN, M. O. The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome. **J. Diabetes Complications**, v. 11, p. 60-68. 1997.
- ZINMAN, B.; TILDESLEY, H.; CHIASSON, J-L.; TSUI, E.; STRACK, T. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. **Diabetes**, v. 46, n. 3, p. 440-443, 1997.

ANEXO A

TABELA 1: GRUPO 1 – INFUSÃO SUBCUTÂNEA CONTÍNUA DE INSULINA

N.	Iniciais	Sexo	Idade (anos)	Duração (anos)	Peso inicial (kg)	Peso final (kg)	IMC inicial (kg/m ²)	IMC final (kg/m ²)	R-LP (U)	NPH (U)	Insulina total inicial (U)
1	MSL	M	11	6	29,3	34	16,8	15,9	2	20	22
2	ILPM	M	13	1	41,3	44,9	18,6	19,4	10	18	28
3	LHMF	F	40	31	52,5	51	23	22,3	21	21	42
4	MRPF	F	48	32	49,1	48	23	22,7	19	17	36
5	SMAF	F	39	16	52,8	52,9	23,1	23,2	28	10	38
6	DOF	F	25	16	54,1	50	23,4	20,2	18	18	36
7	MCFGC	F	48	41	60,1	57	23,4	23,3	10	32	42
8	LLA	F	21	8	68,8	67,4	24,6	24,1	14	27	41
9	TSO	M	18	4	83,4	81	24,6	24,4	26	38	64
10	FALM	M	40	20	81,1	84	25	26,7	35	72	107
11	MSLC	F	31	11	66	60,2	25,4	23,1	17	40	57
12	ESVG	M	26	14	64	65	24	24,4	20	40	60
13	MSA	M	16	7	51,6	54,2	18,06	18,1	12	40	52
14	NPFL	F	32	17	69	66,5	24,7	23,7	25	34	59
15	WAM	M	21	19	76	72	25,9	24,6	23	70	93
16	FNFCF	M	15	3	60	65	19,36	20,9	8	22	30
17	MGT	M	13	3	47,9	61,1	18,9	20,1	6	16	22

Continua

TABELA 1: GRUPO 1 – INFUSÃO SUBCUTÂNEA CONTÍNUA DE INSULINA

N.	Iniciais	Bolo (U)	Basal (U)	Insulina total final (U)	Insulina/peso inicial (U/kg)	Insulina/peso final(U/kg)	R-LP/NPH	Bolo/Basal
1	MSL	6	14,00	19,7	0,75	0,58	0,1	3,5
2	ILPM	12,2	8,80	21,1	0,67	0,47	0,55	1,36
3	LHMF	15,4	17,10	32,6	0,8	0,64	1,02	0,9
4	MRPF	15,3	13,90	29,2	0,73	0,61	1,09	1,1
5	SMAF	14,7	15,30	30,1	0,71	0,57	2,8	0,96
6	DOF	14	16,00	32,46	0,66	0,6	1	0,87
7	MCFGC	11,4	16,40	27,9	0,69	0,49	0,3	0,7
8	LLA	13,3	14,90	28,3	0,59	0,42	0,51	0,89
9	TSO	21,8	18,60	40,5	0,77	0,5	0,7	1,17
10	FALM	38,9	36,60	83,1	1,32	0,99	0,48	1,06
11	MSLC	14,1	15,90	30,1	0,86	0,5	0,43	0,89
12	ESVG	22,6	18,90	41,6	0,93	0,64	0,5	1,2
13	MSA	24,8	20,68	43,3	1	0,8	0,3	1,2
14	NPFL	17,9	19,90	37,9	0,86	0,57	0,7	0,9
15	WAM	44	35,20	79,2	1,22	1,1	0,32	1,25
16	FNFCF	17,6	14,10	31,8	0,5	0,49	0,36	1,25
17	MGT	16,9	13,00	29,9	0,45	0,49	0,38	1,3

Continuação

TABELA 1: GRUPO 1 – INFUSÃO SUBCUTÂNEA CONTÍNUA DE INSULINA

N.	Iniciais	HbA1c inicial	HbA1c 3 meses	HbA1c 6 meses	HbA1c 9 meses	HbA1c 12 meses	HbA1c 15 meses	HbA1c 18 meses
1	MSL	10,70	8,60	6,80	7,20	7,10		7,00
2	ILPM	8,03	6,50		6,48	8,03	6,86	6,40
3	LHMF	8,90	7,20	6,40	7,23	7,57	6,60	5,89
4	MRPF	9,70	7,11	6,34		7,00	6,89	6,77
5	SMAF	7,70	6,10	7,20	6,80	6,60		6,55
6	DOF	8,60	5,80	6,20	6,30	7,70	7,40	6,40
7	MCFGFC	9,10	6,90	7,33	6,79	7,05	7,10	7,30
8	LLA	8,90	7,30	7,55	6,80		6,70	7,00
9	TSO	6,43	7,43	6,93	6,10		5,80	5,95
10	FALM	9,20	8,30		8,50	8,10	7,45	7,50
11	MSLC	7,40	6,21	7,10	5,77	6,30	5,83	5,50
12	ESVG	7,19	7,73	6,45	6,92	6,87		6,40
13	MSA	8,30	7,00	5,90	6,50	6,80	7,03	6,34
14	NPFL	8,10	7,60	5,90		5,25	5,90	5,85
15	WAM	7,20	7,45	8,80	6,60	7,60	6,85	6,30
16	FNFCF	7,70	8,50		6,70	7,20		6,80
17	MGT	7,50	7,70	7,40	6,75	6,90	5,80	6,50

Conclusão

ANEXO B
TABELA 1: GRUPO 2 - CONTROLE

N.	Iniciais	Sexo	Idade (anos)	Duração (anos)	Peso inicial (kg)	Peso final (kg)	IMC inicial (kg/m ²)	IMC final (kg/m ²)	R-LP inicial (U)	NPH inicial (U)	Insulina total inicial (U)
1	SMB	M	32	16	82,2	79,8	26,8	26,1	0	60	60
2	JALO	M	50	42	70,9	70	25,7	25,4	18	32	50
3	NSMF	M	17	5	67,1	66,1	21,1	20,8	30	45	75
4	CSN	F	13	2	37,2	42	16,9	17,4	18	35	53
5	MMM	F	15	2	38,5	43,2	16,2	17,1	15	37	52
6	CLA	F	16	12	41,3	39,8	17,6	17	25	44	69
7	MILR	F	36	16	62,5	62	25,6	25,4	11	35	46
8	MSAB	F	29	10	55,8	56,8	22	22,4	10	25	35
9	CCFF	F	29	11	55,9	56,7	22,6	23	10	30	40
10	CCPB	F	26	13	61,1	56	23,2	21,3	8	32	40
11	RCA	M	24	20	64,2	62,2	24,4	23,7	16	39	55
12	SGA	M	40	18	78,7	81,1	23,5	24,2	11	44	55
13	FCMP	M	23	13	61,5	60,3	23,7	23,2	10	30	40
14	DBM	M	16	7	65,2	65,2	22,8	22,8	14	36	50
15	RPSH	M	11	8	37,9	48	16,8	19,9	18	30	48
16	FCGO	M	13	9	53,1	60,8	19,4	21	24	25	49
17	ALR	M	29	15	65,8	72	23	25,2	20	30	50
18	ARM	M	15	14	43,2	50	18,3	19,7	8	36	44
19	LVCL	F	15	13	46,2	57,3	16,9	20,6	15	40	55
20	AQAL	F	25	14	77,4	76,2	28,7	28,3	46	46	92
21	SMO	F	39	18	53,2	51,8	21,2	20,7	25	25	50

Continua

TABELA 1: GRUPO 2 - CONTROLE

N.	Iniciais	R-LP final (U)	NPH final (U)	Insulina total final (U)	Insulina/peso inicial (U/kg)	Insulina/peso final(U/kg)	R-LP/NPH inicial	R-LP/NPH final
1	SMB	0	60	60	0,72	0,75	-	-
2	JALO	23	32	55	0,7	0,78	0,56	0,7
3	NSMF	34	49	83	1,1	1,25	0,67	0,69
4	CSN	22	38	60	1,42	1,42	0,51	0,58
5	MMM	20	46	66	0,8	1,52	0,41	0,43
6	CLA	30	40	70	1,6	1,75	0,57	0,75
7	MILR	11	39	50	0,7	0,8	0,31	0,28
8	MSAB	25	15	40	0,62	0,7	0,40	1,67
9	CCFF	22	18	40	0,7	0,7	0,33	1,22
10	CCPB	18	23	41	0,65	0,73	0,25	0,78
11	RCA	22	36	58	0,79	0,93	0,41	0,61
12	SGA	11	44	55	0,7	0,67	0,25	0,25
13	FCMP	12	36	48	0,65	0,74	0,33	0,33
14	DBM	18	38	56	0,76	0,85	0,39	0,47
15	RPSH	27	32	59	1,2	1,22	0,60	0,84
16	FCGO	27	27	54	0,9	0,88	0,96	1,00
17	ALR	32	26	58	0,75	0,8	0,67	1,23
18	ARM	14	34	48	1,01	0,96	0,22	0,41
19	LVCL	27	40	67	1,1	1,16	0,38	0,68
20	AQAL	30	50	80	0,9	1,04	1,00	0,60
21	SMO	26	10	36	0,56	0,69	1,00	2,60

Continuação

TABELA 1: GRUPO 2 - CONTROLE

N. Iniciais	HbA1c inicial	HbA1c 3 meses	HbA1c 6 meses	HbA1c 9 meses	HbA1c 12 meses	HbA1c 15 meses	HbA1c 18 meses
1 SMB	6,74	6,50	7,50	6,80	6,10	6,90	6,72
2 JALO	7,80	7,43	7,75	7,15	7,41	7,20	7,37
3 NSMF	7,27	9,44	10,00	9,50	9,30	8,10	8,70
4 CSN	7,87	6,97	7,69	8,50	7,81	7,40	7,52
5 MMM	6,90	7,30	7,60	7,20	7,20	7,40	7,32
6 CLA	8,72	9,63	9,30	8,60	8,10	7,90	8,20
7 MILR	6,80	7,40	7,20	8,70	8,80	7,48	7,42
8 MSAB	8,00	8,80	,	7,50	10,60	8,37	7,34
9 CCFF	8,00	10,00	8,60	9,30	,	7,90	7,35
10 CCPB	6,60	,	6,80	,	6,51	6,55	6,70
11 RCA	8,50	6,70	7,00	7,10	8,40	9,40	8,10
12 SGA	7,90	,	7,40	,	8,30	,	8,50
13 FCMP	7,70	6,70	6,80	6,10	6,20	5,90	7,20
14 DBM	6,60	7,70	8,40	9,50	,	7,30	6,95
15 RPSH	11,20	10,40	8,10	6,90	7,40	7,10	7,30
16 FCGO	7,31	7,20	6,60	8,40	7,80	6,90	6,90
17 ALR	9,40	12,00	8,80	,	7,50	7,80	7,80
18 ARM	8,30	6,50	8,00	8,70	9,50	8,70	7,80
19 LVCL	9,20	10,90	,	8,40	8,70	,	7,90
20 AQAL	8,07	7,30	9,20	,	7,10	8,00	7,90
21 SMO	9,65	8,10	8,20	7,60	8,50	6,30	6,80

Conclusão

ANEXO C
TABELA 1: GRUPO 3 - MDI

N.	Iniciais	Sexo	Idade (anos)	Duração (anos)	Peso inicial (kg)	Peso final (kg)	IMC inicial (kg/m ²)	IMC final (kg/m ²)	R-LP inicial (U)	NPH inicia I (U)	Insulina total inicial (U)
1	JALO	M	50	42	70,9	70	25,7	25,4	18	32	50
2	CSN	F	13	2	37,2	42	16,9	17,4	18	35	53
3	MMM	F	15	2	38,5	43,2	16,2	17,1	15	37	52
4	MILR	F	36	16	62,5	62	25,6	25,4	11	35	46
5	CCPB	F	26	13	61,1	56	23,2	21,3	8	32	40
6	RCA	M	24	20	64,2	62,2	24,4	23,7	16	39	55
7	SGA	M	40	18	78,7	81,1	23,5	24,2	11	44	55
8	FCMP	M	23	13	61,5	60,3	23,7	23,2	10	30	40
9	DBM	M	16	7	65,2	65,2	22,8	22,8	14	36	50
10	FCGO	M	13	9	53,1	60,8	19,4	21	24	25	49
11	LVCL	F	15	13	46,2	57,3	16,9	20,6	15	40	55
12	AQAL	F	25	14	77,4	76,2	28,7	28,3	46	46	92

Continua

TABELA 1: GRUPO 3 - MDI

N.	Iniciais	R-LP final (U)	NPH final (U)	Insulina total final (U)	Insulina/peso inicial (U/kg)	Insulina/peso final(U/kg)	R-LP/NPH inicial	R-LP/NPH final
1	JALO	23	32	55	0,7	0,78	0,56	0,7
2	CSN	22	38	60	1,42	1,42	0,51	0,58
3	MMM	20	46	66	0,8	1,52	0,41	0,43
4	MILR	11	39	50	0,7	0,8	0,31	0,28
5	CCPB	18	23	41	0,65	0,73	0,25	0,78
6	RCA	22	36	58	0,79	0,93	0,41	0,61
7	SGA	11	44	55	0,7	0,67	0,25	0,25
8	FCMP	12	36	48	0,65	0,74	0,33	0,33
9	DBM	18	38	56	0,76	0,85	0,39	0,47
10	FCGO	27	27	54	0,9	0,88	0,96	1,00
11	LVCL	27	40	67	1,1	1,16	0,38	0,68
12	AQAL	30	50	80	0,9	1,04	1,00	0,60

Continuação

TABELA 1: GRUPO 3 - MDI

N.	Iniciais	HbA1c inicial	HbA1c 3 meses	HbA1c 6 meses	HbA1c 9 meses	HbA1c 12 meses	HbA1c 15 meses	HbA1c 18 meses
1	JALO	7,80	7,43	7,75	7,15	7,41	7,20	7,37
2	CSN	7,87	6,97	7,69	8,50	7,81	7,40	7,52
3	MMM	6,90	7,30	7,60	7,20	7,20	7,40	7,32
4	MILR	6,80	7,40	7,20	8,70	8,80	7,48	7,42
5	CCPB	6,60	,	6,80	,	6,51	6,55	6,70
6	RCA	8,50	6,70	7,00	7,10	8,40	9,40	8,10
7	SGA	7,90	,	7,40	,	8,30	,	8,50
8	FCMP	7,70	6,70	6,80	6,10	6,20	5,90	7,20
9	DBM	6,60	7,70	8,40	9,50	,	7,30	6,95
10	FCGO	7,31	7,20	6,60	8,40	7,80	6,90	6,90
11	LVCL	9,20	10,90	,	8,40	8,70	,	7,90
12	AQAL	8,07	7,30	9,20	,	7,10	8,00	7,90

Conclusão

APÊNDICES

Tabela 1A - Classificação Etiológica do Diabetes Mellitus

<p>I. Diabetes tipo 1</p> <p>A. Imuno-mediato</p> <p>B. Idiopático</p> <p>II. Diabetes tipo 2</p> <p>III. Outros tipos específicos</p> <p>A. Defeitos genéticos na função das células β</p> <ol style="list-style-type: none">1. Cromossoma 12, HNF-1α (MODY 3)2. Cromossoma 7, glicoquinase (MODY2)3. Cromossoma 20, HNF-4α (MODY 1)4. DNA mitocondrial5. Outros <p>B. Defeitos genéticos na ação da insulina</p> <ol style="list-style-type: none">1. Resistência insulínica tipo A2. Leprechaunismo3. Síndrome de Rabson-Mendenhall4. Diabetes lipoatrófico5. Outros <p>C. Doenças do pâncreas exócrino</p> <ol style="list-style-type: none">1. Pancreatite2. Trauma / pancreatectomia3. Neoplasia4. Fibrose cística5. Hemocromatose6. Pancreatopatia fibrocalculosa7. Outras <p>D. Endocrinopatias</p> <ol style="list-style-type: none">1. Acromegalia2. Síndrome de Cushing3. Glucagonoma4. Feocromocitoma5. Hipertireoidismo6. Somatostinoma7. Aldosteronoma8. Outras	<p>E. Induzido por drogas</p> <ol style="list-style-type: none">1. Vacor2. Pentamidine3. Ácido nicotínico4. Glicocorticoide5. Tiroxina6. Diazoxide7. Agonistas β adrenérgicos8. Tiazídicos9. α interferon10. Outras <p>F. Infecções</p> <ol style="list-style-type: none">1. Rubéola congênita2. Citomegalovirus3. Outras <p>G. Formas incomuns imuno-mediadas</p> <ol style="list-style-type: none">1. Síndrome "Stiff-man"2. Anticorpos anti receptor de insulina3. Outras <p>H. Síndromes genéticas associadas com diabetes</p> <ol style="list-style-type: none">1. Síndrome de Down2. Síndrome de Klinefelter3. Síndrome de Turner4. Síndrome de Wolfram5. Ataxia de Friedreich6. Corea de Huntington7. Síndrome de Laurence-moon-Biedl8. Distrofia miotônica9. Porfiria10. Síndrome de Prader-Willi11. Outras <p>IV. Diabetes gestacional</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

TABELA 2A - CRITÉRIOS LABORATORIAIS PARA O DIAGNÓSTICO DE DIABETES*

1. Sintomas de diabetes mellitus + nível de glicose plasmática ≥ 200 mg/dl (amostra colhida ao acaso); ou
 2. Glicemia de jeum (mínimo de 8 horas) ≥ 126 mg/dl; ou
 3. Glicose plasmática após 2 horas de ingestão de 75 g de glicose dissolvida em água (adultos) ≥ 200 mg/dl.
-

*Diabetes Mellitus está presente quando qualquer destes achados iniciais for confirmado em exame subsequente. Qualquer combinação destes achados também pode ser usada para diagnosticar o diabetes mellitus

TABELA 3A - PREVALÊNCIA DO DIABETES MELLITUS NO BRASIL*

Cidade	%
Brasília	5,22
Recife	6,42
Fortaleza	6,68
Belém	7,16
Rio de Janeiro	7,47
Salvador	7,87
João Pessoa	7,95
Porto Alegre	8,89
São Paulo	9,66
No Brasil	7,6

*Prevalência do diabetes mellitus no Brasil na população de 30 a 69 anos em nove capitais

**TABELA 4A - PREVALÊNCIA DO DIABETES
MELLITUS NO BRASIL***

Faixa etária (anos)	%
30 – 39	2,7
40 – 49	5,52
50 – 59	12,66
60 - 69	17,43

*População de 30 a 69 anos.