



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

**AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E DO PERFIL METABÓLICO
DE DIABÉTICOS TIPO 1 COM BOMBA INFUSORA DE INSULINA**

**ASSESSMENT OF BODY COMPOSITION AND METABOLIC PROFILE IN
TYPE 1 DIABETIC PATIENTS WITH INSULIN INFUSION PUMP**

Margarida Sarmento Oliveira Dias

Orientada por: Mestre Cristina Arteiro

Trabalho de Investigação

PORTO, 2009

Agradecimentos

Gostaria de deixar um especial obrigado a todas as pessoas que contribuíram para que este trabalho fosse realizado, especialmente aos meus pais, aos meus irmãos, aos meus amigos, à Mestre Cristina Arteiro, ao Rui Poínhos, ao Dr. Celestino Neves e à Dra. Marta Alves.

ÍNDICE

Agradecimentos.....	i
Lista de Abreviaturas.....	iii
Lista de Tabelas.....	iv
Lista de Gráficos.....	iv
Lista de Quadros.....	iv
Resumo.....	v
Palavras-chave.....	vi
Abstract.....	vi
Key words.....	vii
Introdução.....	1
Objectivos.....	7
Material e Métodos.....	7
Resultados.....	9
Discussão.....	16
Considerações Finais.....	21
Referencias Bibliográficas.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS

A_{1c} – Hemoglobina Glicosilada

ADA- *American Diabetes Association*

BII- Bomba Infusora de Insulina

c- HDL – High Density Lipoprotein Colesterol (colesterol ligado às Lipoproteínas de Alta Densidade)

c- LDL – Low Density Lipoprotein Colesterol (Colesterol ligado às Lipoproteínas de Baixa Densidade)

CT- Colesterol sérico total

DCCT – *Diabetes Control and Complications Trial*

DM1- Diabetes Mellitus tipo 1

DTD - Dose Total de Insulina Diária

FSI – Factor de Sensibilidade à Insulina

HC – Hidratos de Carbono

IMC – Índice de Massa Corporal

MID – múltiplas Injecções Diárias

TG – Triacilglicerídeos

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados antropométricos e bioquímicos da amostra no momento inicial da avaliação.

Tabela 2 – Insulinização, FSI e Razão Insulina/HC.

Tabela 3 – valores dos diversos parâmetros 6 meses após a colocação da BII.

Tabela 4 – Comparação dos valores das medianas dos parâmetros antropométricos no início e 6 meses após a colocação da BII

Tabela 5 – Comparação dos valores das medianas dos parâmetros do perfil lipídico no início e 6 meses após a colocação da BII

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Comparação dos valores das medianas dos parâmetros antropométricos no início e 6 meses após a colocação da BII

Gráfico 2 – Comparação dos valores das medianas dos parâmetros do perfil lipídico no início e 6 meses após a colocação da BII

Gráfico 3 – Comparação dos valores da mediana de A1c antes e 6 meses após a colocação de BII.

Gráfico 4 – Valores da mediana da Insulinização, FSI, Razão Insulina/HC ao 6º mês.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Métodos e intervalos de referência dos parâmetros doseados

RESUMO

Introdução: A Bomba Infusora de Insulina (BII) é uma terapêutica que tem como objectivo atingir uma glicemia próxima do normal, de modo a prevenir as complicações a curto e a longo prazo sem aumentar a frequência de hipoglicemias e a melhorar a qualidade de vida dos doentes. A contagem de Hidratos de Carbono (HC) é um método indispensável na educação destes doentes.

Objectivos: Comparar a composição corpora, o perfil metabólico e a insulinização de doentes diabéticos tipo 1 antes e 6 meses após a colocação de BII.

Métodos: Foram avaliados 11 diabéticos tipo 1 com Bomba Infusora de Insulina adultos. Foi feita avaliação antropométrica (peso, estatura, IMC), avaliação da composição corporal através da impedância bioelétrica, e recolhidos os valores dos doseamentos bioquímicos em jejum (A1c, glicose, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triacilglicerídeos. Foram ainda recolhidos dados relativos ao número de Débitos Basais (incluído o mínimo e o máximo), o total diário de unidades de insulina Basal e em Bólus administradas, a dose total diária de insulina, o Factor de Sensibilidade à insulina e a Razão insulina / H.C. A reavaliação foi efectuada após 6 meses.

Resultados: Foram avaliados 10 mulheres e 1 homem, com idades compreendidas entre os 21 e os 59 anos. Verificou-se uma diminuição do IMC sem significado estatístico. Observou-se uma diminuição, estatisticamente não significativa, do c-LDL, c-HDL e dos TG, e um aumento do CT. A A_{1c} diminuiu com significado estatístico 1,1%. A DTD aumentou, e observou-se uma redução estatisticamente significativa do FSI.

Conclusões: O impacto da terapêutica com BII neste grupo de doentes revela-se positiva sobretudo a nível do controlo glicémico, mas também no controlo lipídico. É manifesta a estabilidade da composição corporal destes diabéticos, apesar da maior insulinização. O período de avaliação seleccionado pode ser considerado curto para avaliar a eficácia desta terapêutica. A educação alimentar após a colocação da BII, continua a ser uma componente essencial nesta forma de Terapêutica Intensiva com Insulina.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus tipo 1; Bomba Infusora de Insulina, avaliação da composição corporal, perfil lipídico, Factor de sensibilidade à insulina, A1c

ABSTRACT

Introduction: The Insulin Infusion Pump is a therapy that aims to achieve a blood glucose close to normal, in order to prevent short-term and long-term complications without increasing the frequency of hypoglycemia, and improve the quality of life. Carbohydrates counting is an essential method in the education of those patient

Objectives: to compare body composition, metabolic profile and insulization of type 1 diabetic patients before and 6 months after Insulin Infusion Pump placement.

Methods: The initial study group included 11 adults type 1 diabetic patients with infusion insulin pump. Anthropometric data (weight, height, BMI) and the values of biochemical determinations in fasting (A1c, glucose, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol and triacylglyceride) were collected, and body composition was assessed by bioelectric impedance. Were collected the number of basal rates (including the minimum and maximum), the basal and bolus doses,

total daily dose of insulin, insulin sensitivity factor and the insulin-to-carbohydrate ratio. A review was made after 6 months.

Results: We evaluated 10 women and 2 men, aged 21 to 59 years. There was a decrease in BMI without statistical significance. A non significant mean decreasing on c-LDL, c-HDL and triacylglyceride and a non significant mean increasing on total cholesterol was shown during this study. A_{1c} decreased 1,1% with statistical significance. The total daily dose of insulin has increased, and there was a statistically significant reduction in insulin sensitivity factor.

Conclusions: The impact of pump therapy in this group of patients appears to be positive on the basis of glycemic control, but also in lipid control. It expresses the stability of body composition in these patients, despite the higher insulinization. This period of evaluation could be considered short to assess the effectiveness of this therapy. The nutritional education after placement of Insulin Infusion Pump, remains a key component in this form of Intensive insulin Therapy.

INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) é um grupo de patologias metabólicas caracterizado por hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção de insulina, na acção da insulina ou ambas.⁽¹⁾

Quanto à sua classificação distingue-se a Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) (resulta da destruição das células β causando uma deficiência da insulina permanente); a Diabetes Mellitus tipo 2 (resulta de uma deficiência progressiva da secreção e aumento da resistência à insulina) e a Diabetes Gestacional (definida como qualquer grau de intolerância à glicose diagnosticada durante a gravidez e que geralmente não persiste após o fim desta). A diabetes assume ainda outros tipos específicos devido a causas diversas como defeitos genéticos na função das células β ou na acção da insulina, doenças do pâncreas exócrino ou por efeito de drogas ou químicos (usados no tratamento da SIDA ou após transplante de órgãos).⁽¹⁾

A DM1 pode afectar indivíduos de qualquer idade, contudo o seu aparecimento é mais frequente em crianças e adolescentes, com um pico de maior incidência entre os 13 e os 15 anos.⁽²⁾ Considera-se que há uma predisposição genética e um ou vários factores precipitantes que resultam na lesão dos ilhéus pancreáticos com diminuição progressiva da produção de insulina sendo a insulinoterapia obrigatória nestes doentes.⁽¹⁾ A DM1 pode apresentar duas etiologias distintas: a imunomediada, que se traduz na destruição das células β pancreáticas, e a idiopática, ainda não totalmente conhecida. Na forma imunomediada a taxa de destruição das células β é muito variável, sendo rápida em alguns indivíduos (principalmente crianças) e lenta noutros (principalmente adultos). A sintomatologia da DM1 é normalmente súbita caracterizada por poliúria, polidipsia,

polifagia e emagrecimento. Quando o diagnóstico é concluído já há uma importante destruição das células β e uma diminuição da insulino-secreção revelada por níveis reduzidos de peptídeo-C.⁽¹⁾

Segundo a *International Diabetes Federation* (IDF) a prevalência da diabetes a nível mundial seria 246 milhões no ano de 2007, um aumento de 26% em relação ao número de diabéticos existentes em 2003.⁽³⁾ A Diabetes Mellitus tipo 1 corresponde a 5 a 10% do número total de casos de diabetes diagnosticados em indivíduos adultos.⁽⁴⁾

Em Portugal os resultados do "Estudo da Prevalência da Diabetes em Portugal" (PREVADIAB-2009) revelam que 905.035 indivíduos, o que corresponde a 11,7% da população portuguesa entre os 20 e os 79 anos são diabéticos.⁽⁵⁾

Sendo uma doença crónica, a DM necessita de cuidados médicos continuados e de educação terapêutica do doente – medidas fundamentais para a diminuição do risco de complicações tardias^(6, 7, 8), como a retinopatia, a nefropatia, a neuropatia periférica e/ou autonómica. Os doentes diabéticos têm uma maior incidência de doença cardiovascular, hipertensão arterial e alteração do metabolismo das lipoproteínas.^(1, 9)

Em comparação com os outros diabéticos, os doentes com DM1 apresentam um maior risco de desenvolverem retinopatia⁽¹⁰⁾ assim como nefropatia.^(11,12)

O desafio chave do tratamento da DM consiste em atingir uma glicemia próxima do normal, de modo a prevenir efectivamente as complicações a curto e a longo prazo sem aumentar a frequência de hipoglicemias.^(6, 8, 13, 14)

Apesar da disponibilidade de tratamentos efectivos, uma grande percentagem de doentes com diabetes não atinge um bom controlo glicémico⁽⁷⁾ sendo muitas

vezes as hipoglicemias o factor limitante principal dos doentes com DM1.⁽¹⁵⁾ Os factores que contribuem para um mau controlo glicémico incluem uma ingestão alimentar e actividade física irregulares e imprevisíveis, imprecisão e incorrecção da administração das doses de insulina, e o stresse.⁽¹⁶⁾ Em muitos dos doentes a obtenção de um bom controlo glicémico requer a administração de insulina de forma intensiva, de modo a que seja mimetizada o melhor possível a secreção de insulina que ocorre no indivíduo não-diabético. Em 1993 o estudo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) confirmou a importância do tratamento intensivo com insulina na melhoria do controlo metabólico e na diminuição das complicações em doentes com diabetes.⁽¹⁷⁾ Dados recentes do estudo DCCT/EDIC mostram que este tipo de tratamento diminui o aparecimento de doença cardiovascular em 42% e, diminui o risco em 57% de ocorrência de EAM e de morte por causas cardiovasculares.⁽¹⁸⁾

A insulinoaterapia intensiva engloba dois métodos: o método das Múltiplas Injecções Diárias (MID) e as Bombas Infusoras de Insulina (BII) consideradas o tratamento de eleição.⁽¹⁶⁾ A BII infunde continuamente pequenas quantidades de insulina ou análogos de acção rápida, programadas segundo o perfil de cada doente, denominadas de Débitos Basais. Estes podem variar entre 0,4 a 2U/hora, podendo ser programado em cada doente até 24 débitos basais diferentes em cada 24h.⁽¹⁹⁾ Estes substituem a secreção contínua de insulina pancreática e controlam a glicemia no período entre as refeições e durante a noite.⁽²⁰⁾ Usualmente a Dose Basal Total ronda os 40-50% da Dose Total de insulina Diária, contudo também pode chegar aos 60 %.⁽²¹⁾ a restante insulina é distribuída pelo resto do dia em “bólus”. Sempre que há ingestão alimentar é necessária uma administração suplementar de insulina ou análogos de acção

rápida na forma de “Bólus”. Quando a glicemia capilar pré-prandial está acima do valor de glicemia definido como recomendado, o doente administra o “Bólus-Corrector” que vai corrigir a glicemia antes da refeição. O “Bólus – Prandial” é calculado de acordo com o conteúdo em H.C. dos alimentos ingeridos. ⁽⁶⁾

No regime por MID a cobertura das necessidades basais é feita por uma insulina de acção lenta ou análogo de acção lenta, enquanto que, as variações causadas pelas refeições são corrigidas pela administração de bólus pré-prandiais de análogos de insulina de acção rápida. ⁽¹⁴⁾

Estes métodos permitem ao doente diabético adaptar as doses de insulina à sua ingestão alimentar, actividade física e aos valores de glicemia permitindo, assim, uma maior flexibilidade e autonomia adequadas ao seu estilo de vida. ⁽⁶⁾

Numerosos estudos demonstram claramente que a terapia intensiva de insulina será a chave para melhorar a variabilidade glicémica, reduzir a A1C e a frequência de hipoglicemia prevenindo ou regredindo as complicações associadas; são também descritas evidências de que a BII é mais eficaz nestas melhorias comparadas com MID. ^(6, 13, 14, 22)

A intervenção nutricional é reconhecida como tendo grande impacto no tratamento da Diabetes. No tratamento intensivo com insulina é utilizado o Método “ Contagem de Hidratos de Carbono”, em que se calcula a quantidade deste nutriente ingerido a cada refeição para aumentar a precisão de quantidade de insulina a administrar. ⁽¹⁶⁾ Este método baseia-se na premissa de que os H.C que se encontram nos alimentos são o nutriente que mais afecta os níveis de glicose pós-prandial ⁽²³⁾ enfatizando o facto de que deve ser dada prioridade à quantidade em relação à sua fonte. ^(24, 25)

A aprendizagem deste método deve ser feita durante algumas semanas, com acompanhamento constante por parte do Nutricionista, de modo a que o doente adquira os conhecimentos necessários para atingir os objectivos terapêuticos. ⁽²⁴⁾

O nutricionista deve explicar o conceito de “porção” de H.C. e as quantidades de alimentos correspondentes a cada porção; é ainda necessário a pesagem de alimentos, a sua correspondência em medidas caseiras e a leitura e interpretação de rótulos. ^(24, 25) Assim, baseado nas escolhas alimentares, nas porções de H.C, exercício e insulina administrada diariamente é calculada a dose de insulina necessária para cobrir cada porção de H.C (Razão Insulina/H.C.). Esta razão relaciona-se com a sensibilidade à insulina e quanto maior for a Razão Insulina/H.C. maior será a sensibilidade. Existem vários métodos para calcular a Razão de Insulina /H.C. de entre os quais se pode destacar a “Regra dos 500” em que 500 é dividido pela Dose Total de Insulina Diária (DTD) e o resultado traduz a quantidade de HC que uma unidade de insulina cobre. ⁽²⁶⁾

O Factor de Sensibilidade à Insulina (FSI) é a quantidade de glicose (mg/dl) que é reduzida por uma unidade de insulina ou análogo de insulina rápida. É calculado segundo a “Regra dos 1800” (1800 é dividido pela DTD). Após a Razão Insulina / H.C. e o FSI estarem estabelecidos a insulina referente aos bólus das refeições podem ser distribuídos e aplicados pelos doentes. ⁽²⁶⁾

Estudos demonstram que, após o início da insulinoaterapia por BII, a necessidade de insulina por Kg de peso diminui. Este facto pode ser causado tanto pelo aumento de peso como pela redução das doses de insulina. Contudo se estes dois factores se mantiverem estáveis pode-se concluir que este tipo de tratamento melhora a sensibilidade à insulina nos doentes diabéticos. ^(19,27)

Em relação ao esquema convencional, a BII apresenta algumas exigências que podem ser encaradas de forma negativa por parte do doente se este não estiver suficientemente motivado e convencido das vantagens deste tratamento. ⁽²²⁾ Cabe à equipa multidisciplinar que acompanha o doente explicar e acompanhar de forma intensiva o doente sobre tudo o que envolve a aplicação da BII. ⁽¹⁶⁾ É necessário uma frequente auto-monitorização da glicemia, pelo menos 4 vezes por dia, e controlos adicionais sempre que necessário (entre refeições, antes, durante e após o exercício e em situações de doença ou stresse). ⁽²⁶⁾ Pode ainda ocorrer irritação ou infecção do local de infusão. ⁽²²⁾ O possível aumento de peso está descrito como uma das desvantagens deste tipo de tratamento. ⁽²⁸⁾

Vários mecanismos estão envolvidos no aumento de peso associado à insulino-terapia. A insulina é conhecida por ter um efeito anabolizante tanto no músculo como no tecido adiposo. No músculo-esquelético, a insulina estimula a síntese de proteínas e inibe sua degradação, contudo estes mecanismos ainda não estão totalmente esclarecidos *in vivo*. ^(29, 30)

A insulina é provavelmente o factor hormonal mais importante que intervém na lipogénese, uma vez que aumenta a captação de glicose nas células adiposas, assim como activa enzimas lipogénicas e glicolíticas através de modificações covalentes. ⁽³¹⁾ Tem ainda influência a longo-prazo na activação de genes lipogénicos, provavelmente na transcrição da *sterol regulatory element binding protein-1* (SREBP-1) que é um dos factores de transcrição que regulam a expressão de genes lipogénicos. ^(32, 33)

Por aumentar a captação da glicose e diminuir a glicemia, a insulina, pode ser um estímulo para o aumento de apetite. ⁽³⁴⁾ Estudos demonstram que em casos de

hiperinsulinemia pode-se verificar um aumento do peso devido ao aumento de apetite.⁽³⁵⁾

O aumento ponderal em diabéticos insulino-tratados pode ser atribuído, igualmente, à redução da glicosúria, uma vez que, a melhoria do controle glicémico resulta na retenção de calorias anteriormente perdidas.⁽³⁵⁾

Uma outra possibilidade para o aumento de peso passa pela maior flexibilidade nas escolhas alimentares e quantidade de alimentos.⁽²⁴⁾ Os alimentos escolhidos acabam por ser mais ricos tanto em HC, como em gorduras e proteínas o que leva a um aumento da ingestão energética.

OBJECTIVOS

Os objectivos deste estudo foram:

- Comparar a composição corporal de doentes diabéticos tipo 1 antes e 6 meses após a colocação de BII.
- Comparar o perfil metabólico antes e 6 meses após a colocação de BII.
- Comparar a insulinização no início e 6 meses após a colocação de BII.

MATERIAL E MÉTODOS

A amostra é constituída por 11 diabéticos tipo 1, que aderiram à terapêutica intensiva com Bomba Infusora de Insulina há, pelo menos, um ano. Frequentaram a consulta de Nutrição, no Serviço de Endocrinologia do Hospital S. João durante o período de estágio.

Este estudo contempla dois períodos de avaliação: o primeiro corresponde ao período imediatamente antes ou no momento de colocação da BII; o segundo período aproximadamente 6 meses após esta data. Este é um estudo

retrospectivo, em que houve recolha de dados registados anteriormente. A estes foram adicionados dados actuais recolhidos durante o período de estágio.

Nestes períodos, a cada doente, foi feita avaliação antropométrica, designadamente o peso, estatura, índice de massa corporal (IMC), a avaliação da corporal através da impedância bioelétrica, e recolhidos os valores dos doseamentos bioquímicos em jejum, nomeadamente a hemoglobina glicosilada (A1c), glicose, colesterol total (CT), colesterol HDL (c-HDL), colesterol LDL (c-LDL) e triacilglicerídeos (TG). Foram ainda recolhidos dados relativos à BII como o Débito Basal (incluído o mínimo e o máximo), o total diário de unidades de insulina Basal e em Bólus administradas, a Dose total diária de insulina, o Factor de Sensibilidade à insulina e a Razão insulina / H.C.

O peso foi avaliado na balança de marca comercial TANITA[®] (modelo TBF-300) e a estatura foi determinada com a craveira fixa de uma balança da marca comercial JOFRE[®]. Com base no peso e na estatura, calculou-se o IMC, permitindo classificar os doentes segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde

A avaliação da composição corporal foi recolhida por impedância bioelétrica, através do aparelho TANITA[®] (modelo TBF-300).

Os doseamentos bioquímicos foram feitos no Laboratório de Bioquímica do Hospital S. João. O quadro 1 mostra os métodos utilizados para o doseamento dos referidos parâmetros, bem como os intervalos de referência definidos pelo laboratório. ⁽³⁶⁾

Parâmetro bioquímico	Método de doseamento	Intervalos de referência
A_{1c}	Cromatografia de troca catiónica em fase inversa	4 - 6%
Glicose	Cinético – Hexocínase	75 - 115 mg/dL
CT	Teste enzimático CHOD - PAP	<2,00 g/L
c-HDL	Teste enzimático CHE e CHO	>60 g/L
c-LDL	Ensaio calorimétrico enzimático	<130 g/L
TG	Enzimático calorimétrico GPO-PAP	<1,50 g/L

Quadro 1 – Métodos e intervalos de referência dos parâmetros doseados

A análise deste estudo foi feita através do programa SPSS *for Windows*, versão 14.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*).

A análise estatística descritiva consistiu no cálculo da mediana e desvio-padrão no caso das variáveis cardinais, e no cálculo de frequências no caso das ordinais e nominais.

Dado o reduzido tamanho da amostra, optou-se pela utilização do teste de *Wilcoxon* para comparar ordens médias de amostras emparelhadas.

Para avaliar o grau de associação entre pares de variáveis cardinais utilizou-se o coeficiente de Spearman (ρ).⁽³⁷⁾

Considerou-se como nível de significância crítico para rejeição da hipótese nula (p) valores inferiores a 0,05.

RESULTADOS

Dos 11 doentes diabéticos tipo 1 com a BII colocada, apenas um era do sexo masculino e 10 eram do sexo feminino.

As idades dos doentes variavam entre os 21 e os 59 anos com uma mediana de idade de 32,5 anos e mediana da estatura de 161,6cm.

Na tabela 1 encontram-se os dados antropométricos e bioquímicos da amostra, recolhidos no período da primeira avaliação.

	Mediana	Min	Máx	
Dados Antropométricos				
Peso	67,6	52	82	kg
IMC	25,15	21	33	kg/m ²
mg %	32,6	6,5	40	%
mg kg	22,3	3,4	33	kg
Dados Bioquímicos				
A1C	8,2	6,9	13	%
Glicose	100	43	282	mg/dl
CT	1,96	1,47	2,55	g/L
c- HDL	0,66	0,4	0,9	g/L
c- LDL	1,28	0,6	1,6	g/L
TG	0,91	0,3	1,7	g/L

Tabela 1 – Dados antropométricos e bioquímicos da amostra no momento inicial da avaliação.

O peso inicial da amostra variava entre os 52 kg e os 82 kg, sendo a mediana aproximadamente 67,6 kg.

O IMC variava entre 21 kg/m² e 33 kg/m², e a mediana era de 25,15 kg/m². Segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde ⁽³⁶⁾, apenas 3 (27,2%) indivíduos se classificavam como obesos de grau I (30,0 kg/m² <IMC <34,9 kg/m²), sendo os restantes normoponderais (18,5 kg/m² <IMC <24,9 kg/m²).

Em relação à massa gorda esta variava entre 6,5% e 40%, e os 3,4 kg e os 33kg, tendo como mediana 32,6% e 22,3 kg, respectivamente.

Segundo os intervalos de referência de massa gorda para adultos, observou-se que 5 (45,5%) indivíduos se incluíam no intervalo “muito elevado” (≥ 25% nos homens e ≥ 32% nas mulheres), 2 no intervalo “aceitável elevado” (16%- 24% nos homens e 24- 31% nas mulheres), 2 incluídos no intervalo “aceitável baixo” (6-

15% nos homens e 9-23% nas mulheres) e 2 no intervalo “muito baixo” ($\leq 5\%$ nos homens e $\leq 8\%$ nas mulheres). ⁽³⁸⁾

Quanto aos dados bioquímicos, os doentes apresentavam uma A1c inicial de 8,2 % e uma glicemia em jejum que rondava os 100 mg/dl. O colesterol total (CT) apresentava uma mediana de 1,96 g/L, o c-HDL de 0,66 g/L, o c-LDL de 1,285 g/L e os TG de 0,91g/L.

Os valores de insulinização relativos a estes doentes encontram-se na tabela 2.

	Mediana	Min	Máx	
Insulina				
Nº Débitos Basais	4	2	6	
Débito Bmin	0,7	0,4	1,9	U/hora
Débito Bmáx	1,6	0,8	2,5	U/hora
Basal Total	27,5	19	48	U/dia
Bólus Total	16	12	45	U/dia
DTD	43,2	31	93	U/dia
FSI	40	22	80	mg/dl
Razão I/H.C.	0,9	0,4	1,7	U/10g

Tabela 2 –Insulinização, FSI e Razão Insulina/HC

O número de débitos basais que os doentes aplicavam apresentava uma mediana de 4. O débito basal mínimo variava entre 0,4 U/h e 1,9U/h tendo como mediana 0,7U/h. O débito basal máximo podia variar entre as 0,8 U/h e as 2,5 U/h, cuja mediana rondava a 1,6 U/hora. A quantidade total diária de insulina basal na amostra era de 27,5 U/dia, e de insulina em *bólus* era 16 U/dia. O que fazia uma dose total de insulina diária de aproximadamente 43,2 U/dia.

O factor de sensibilidade à insulina dos 11 doentes apresentava no início uma mediana de 40 mg/dl, sendo o mínimo 22mg/dl e o máximo 80mg/dl.

No início do regime intensivo, os doentes necessitavam de administrar 0,9 unidades de insulina por porção de H.C (10g), sendo o mínimo 0,4 U/10g e o máximo 1,7 U/10g.

No segundo momento de avaliação (cerca de 6 meses após a colocação da BII) recolheu-se novamente os valores dos vários parâmetros. (tabela 3) Em 3 dos doentes não foi possível avaliar a composição corporal através da impedância bioelétrica e obter doseamentos do perfil lipídico, mas foram considerados os valores relativos aos restantes parâmetros.

	Mediana	Min	Máx	
Dados Antropométricos				
Peso	66,4	55,30	81,1	kg
IMC	24,9	21,40	30,5	kg/m ²
MG %	32,6	20,50	39,6	%
MG Kg	21,45	13,60	32,1	kg
Dados Bioquímicos				
A_{1c}	7,1	6,40	9	%
Glicose	98	38,00	250	mg/dL
CT	2,00	14,50	2,32	g/L
c- HDL	0,63	0,47	0,73	g/L
c- LDL	1,225	0,64	1,52	g/L
TG	0,745	0,55	1,57	g/L
Insulina				
Nº Débitos Basais	4	3	7	
Débito Bmin	0,9	0,5	2,5	U/hora
Débito Bmáx	1,4	0,8	3,2	U/hora
Basal Total	28	17,6	62,4	U/dia
Bólus Total	15,3	6	26	U/dia
DTD	44,6	23,6	88,4	U/dia
FSI	31	20	73	mg/dl
Razão I/H.C.	0,9	0,5	2	U/10g

Tabela 3 – valores dos diversos parâmetros 6 meses após a colocação da BII

Através das tabelas 1, 2 e 3 pode-se observar os valores obtidos nos dois períodos de avaliação. Os seguintes gráficos e tabelas permitem uma melhor visualização da comparação entre os valores obtidos.

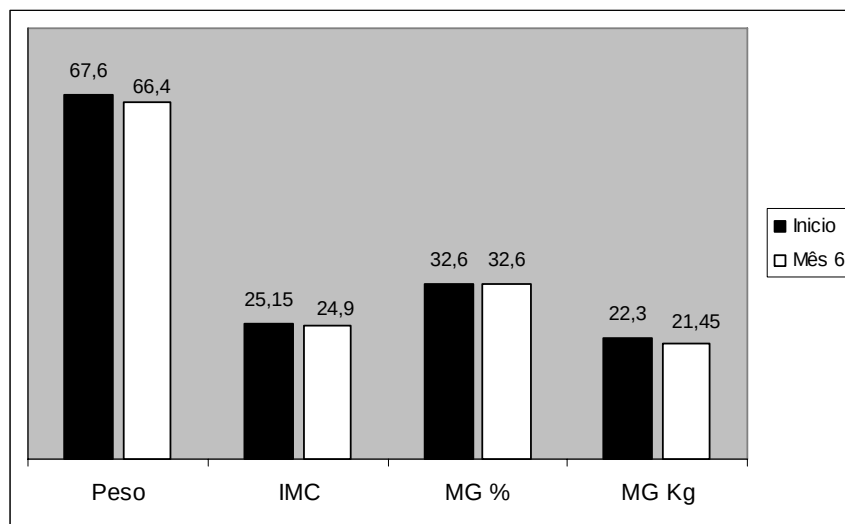


Gráfico 1 – Comparação dos valores das medianas dos parâmetros antropométricos no início e 6 meses após a colocação da BII

Dados Antropométricos					
	Início	Mês 6	Diferença	p	
Peso	67,6±9,9	66,4±8,1	-1,2	0,4	Kg
IMC	25,15±3,9	24,9±2,8	-0,25	0,44	Kg/m ²
MG %	32,6±10,9	32,6±5,8	0	0,161	%
MG Kg	22,3±9,3	21,45±5,8	-0,85	0,161	Kg

Tabela 4 – Comparação dos valores das medianas dos parâmetros antropométricos no início e 6 meses após a colocação da BII

Relativamente aos parâmetros antropométricos, a observação do gráfico 1 e a análise da tabela 4 permitem verificar que a mediana do peso diminuiu cerca de 1,2kg o que se traduziu numa diminuição ligeira (0,25kg/m²) do IMC. Observou-se, também, uma pequena diminuição da mediana da massa gorda.

Contudo, nenhuma das diferenças encontradas foi estatisticamente significativa.

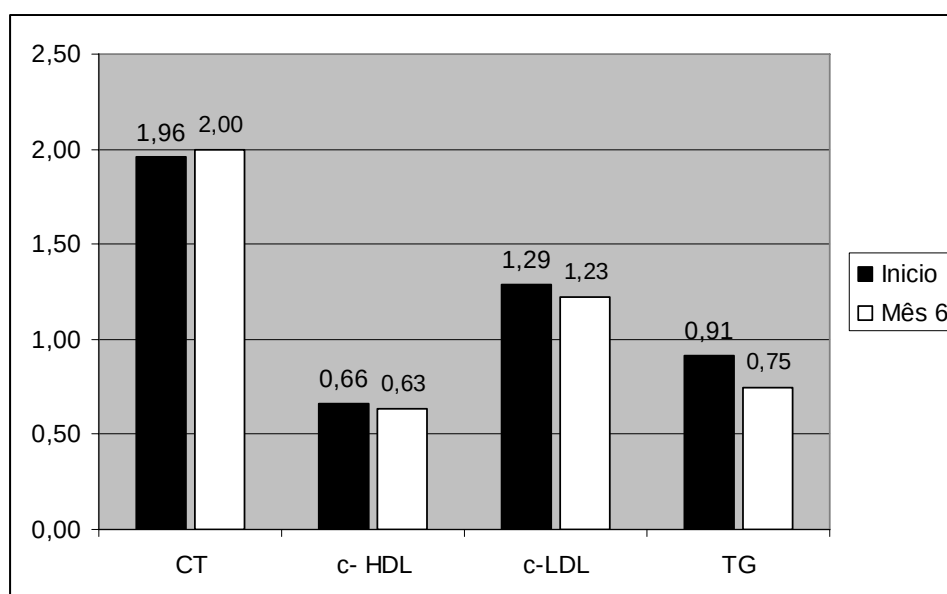


Gráfico 2 – Comparação dos valores das medianas dos parâmetros do perfil lipídico no início e 6 meses após a colocação da BII

Dados Bioquímicos					
	Início	Mês 6	Diferença	p	
CT	1,96±3,8	2,00±3,49	0,45	0,79	g/L
c- HDL	0,66±0,16	0,63±0,10	-0,03	0,24	g/L
c-LDL	1,29±0,33	1,23±0,32	-0,06	1,00	g/L
TG	0,91±0,44	0,75±0,34	-0,17	0,74	g/L

Tabela 5 – Comparação dos valores das medianas dos parâmetros do perfil lipídico no início e 6 meses após a colocação da BII

Apesar de se ter verificado um ligeiro aumento do CT, a mediana do c-LDL no segundo momento de avaliação diminuiu. Houve ainda diminuição do c-HDL e dos TG. Estas diferenças, no entanto, não têm significado estatístico.

É de salientar que relativamente aos valores de A1c, observou-se uma redução estatisticamente significativa ($p = 0,001$) de 1,1%

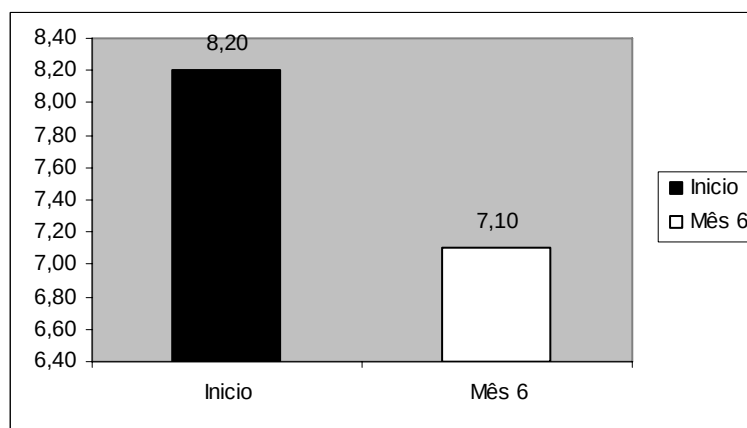


Gráfico 3 – Comparação dos valores da mediana de A1c antes e 6 meses após a colocação de BII.

Analisando o gráfico 4 verifica-se que entre o primeiro e o segundo momento de avaliação o número de débitos basais não variaram, assim como a razão I/H.C. A insulina Basal total aumentou 0,5 U/dias ($p=0,09$), enquanto que a insulina total administrada em bólus diminuiu 0,7 U/dia ($p=0,49$). A dose total de insulina por dia aumentou 1,4 U/dia ($p=0,67$). Relativamente ao FSI, observou-se uma redução estatisticamente significativa ($p=0,007$) de 9 mg/dl.

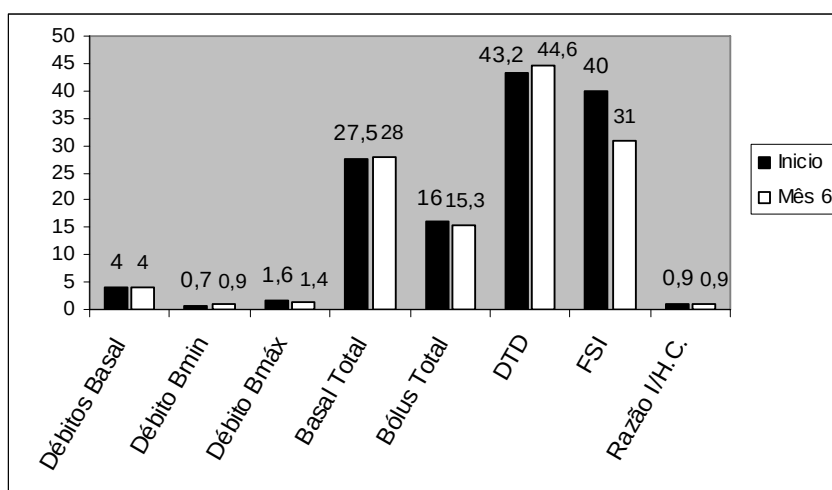


Gráfico 4 – Valores da insulinização, FSI, Razão Insulina/HC ao 6º mês.

DISCUSSÃO

O número reduzido de doentes incluídos neste estudo deve-se ao facto de muitos dos doentes terem colocado a BII recentemente, não permitindo assim realizar as avaliações pretendidas. Outros, porém, procederam à colocação de BII há mais de 12 meses, só que constituem uma amostra muito reduzida para poder alongar o estudo a outros períodos de avaliação. A variação da amostra no segundo momento de avaliação não permitiu fazer uma análise dos resultados mais exaustiva. Deste modo, podemos considerar que o presente trabalho constitui uma fase preliminar de um estudo de avaliação de todos os diabéticos tipo 1 que coloquem BII no Serviço de Endocrinologia.

Em relação à avaliação corporal inicial, houve uma correspondência entre os valores de IMC mais elevados com os valores de Massa Gorda avaliada através da bioimpedância. No caso dos indivíduos com valores de IMC correspondentes à pré-obesidade e normoponderais, os valores de Massa Gorda foram muito variados não evidenciando correspondência.

Os doentes avaliados encontravam-se inicialmente aquém dos objectivos do bom controlo glicémico. Comparando os valores da avaliação bioquímica com os objectivos terapêuticos da *American Diabetes Association* (ADA) ($A_{1c} < 7\%$; glicemia em jejum 70 – 130 mg/dl) ⁽¹⁾ verificou-se que a mediana da A_{1c} era superior à recomendada, parâmetro mais fiável do que a glicemia em jejum para traduzir esse controlo.

Quanto ao perfil lipídico, apenas o c- LDL se encontrava acima do limite máximo recomendado pela ADA ($< 1,00$ g/l). Tanto o c-HDL e os TG se encontravam dentro das recomendações.⁽¹⁾

O objectivo principal da terapêutica intensiva de insulina é a melhoria do controlo glicémico e redução das complicações a longo prazo, de forma a aumentar a qualidade de vida de doentes diabéticos ⁽⁵⁾. Sendo a A1c um importante indicador dos valores glicémicos a longo prazo, ⁽³⁹⁾ a sua determinação trimestral é utilizada como sendo importante para avaliar o sucesso desta terapêutica. Os resultados obtidos neste trabalho vão de encontro aos de vários estudos ^(7, 27 40), nomeadamente do estudo DCCT em 1993. ⁽⁴¹⁾ A mediana da A1c nestes doentes aos 6 meses também é significativamente menor (7,1%) do que a mediana obtida na primeira avaliação (8,2%), embora não tenham sido atingidos os objectivos terapêuticos em todos os doentes. Enquanto alguns autores reportam uma redução pouco importante na A1c, ou mesmo um ligeiro aumento, após 6 meses com BII, ^(8, 42) outros demonstram que a redução inicial da A1c é sustentável além de 1 ano. ^(7, 43) No entanto esta diminuição varia dependendo do estado metabólico inicial do doente. É frequentemente referido que a redução da A1c é tanto maior quanto maior for a descompensação dos diabéticos, ou seja quanto maior for a A1c inicial. ^(6, 44) Este aspecto foi confirmado nos doentes deste trabalho, no qual verifiquei que indivíduos com um valor mais elevado de A1c tiveram uma redução maior que os doentes que inicialmente apresentavam um valor mais aproximado do recomendável.

O aumento de peso relacionado com a terapia intensiva de insulina tem sido descrito como uma das principais desvantagens deste método ^(45, 46, 47) e poderá ocorrer devido a várias causas.

A insulina por si só, estimula a lipogénese, ⁽⁴⁸⁾ aumentando a captação de glicose no adipócito, e activando enzimas lipogénicas e glicolíticas através de modificações covalentes; ⁽³¹⁾ a longo-prazo interfere na activação de genes

lipogénicos, através do SREBP-1. ^(32, 33) Outra possibilidade referida é que qualquer terapêutica com insulina subcutânea leva a hiperinsulinemia, ao aumentar os níveis de insulina a nível sistémico e diminuindo a nível portal. ^(48, 49) Segundo vários estudos, a hiperinsulinemia pode associar-se ao aumento de apetite e de peso. ⁽³⁵⁾ Ainda há a considerar a diminuição da glicosúria consequente à melhoria do controlo glicémico. ⁽⁴⁵⁾

Finalmente o aumento da flexibilidade nas escolhas alimentares e da quantidade de alimentos ingeridos, dos quais muitos deles anteriormente eram “proibidos”, é referido como mais uma causa para o aumento de peso. ⁽²⁴⁾ Uma vez que a insulina se ajusta à quantidade de H.C., torna-se mais fácil para o doente administrar insulina para o excesso de alimentos ingeridos, assegurando o controlo glicémico. A densidade energética dos alimentos escolhidos pode concorrer para o aumento da ingestão energética. ^(24, 45)

Vários trabalhos, no entanto, têm demonstrado que o peso não varia após a colocação de BII. ^(6, 7, 27) No presente trabalho o peso diminuiu aquando da segunda avaliação, no entanto reconhecemos o interesse de alongar a avaliação destes doentes, de forma a obter resultados mais conclusivos.

Nos diabéticos tipo 1 as alterações no perfil lipídico relacionam-se com o controlo glicémico. Estas alterações, como elevação do c-LDL, níveis reduzidos de c-HDL, razão CT/c-HDL aumentada e hipertrigliceridemia contribuem para um aumento de risco de doença cardiovascular. ⁽⁹⁾ Os doentes com DM1 apresentam uma prevalência 10 vezes superior de doença cardiovascular e um aumento de risco de 10% para a ocorrência de enfarte agudo do miocárdio. ⁽⁵⁰⁾

Este estudo permitiu comparar o perfil lipídico dos doentes submetidos a colocação da BII. Após 6 meses com BII, apesar do CT não ter diminuído, o c-HDL, o c-LDL e os TG diminuíram, ainda que sem significado estatístico.

Estas variações são concordantes com os resultados do DCCT, em que se verificou uma diminuição significativa do c-LDL e dos TG nos doentes submetidos à terapêutica intensiva de insulina.⁽⁵¹⁾ A diminuição do c-LDL traduz-se numa diminuição do risco de doença coronária,⁽⁵¹⁾ uma vez que estes constituem um importante factor aterogénico.⁽⁵²⁾

Níveis elevados de TG estão relacionados com a formação da placa de ateroma, uma vez que participam na biossíntese do c-LDL.⁽⁵³⁾ Visto os TG terem diminuído neste trabalho, considera-se benéfico, uma vez que poderá contribuir para a diminuição do risco de doença coronária. Além da melhoria do controlo glicémico, a terapêutica com BII parece contribuir favoravelmente para o perfil lipídico destes diabéticos.

A secreção fisiológica de insulina em resposta a estímulos é um fenómeno complexo e difícil de reproduzir. A BII tenta mimetizar a acção fisiológica da insulina o mais possível, combinando doses basais de insulina pré-determinadas, administradas lenta e continuamente durante as 24h, e Bólus de insulina ajustável às refeições.⁽⁵⁴⁾ O aparecimento dos análogos da insulina humana permitiram, também, produzir um perfil mais regular da glicemia, reduzindo as hipoglicemias e melhorando a qualidade de vida dos doentes.⁽¹⁹⁾ A insulina humana cristalizada tem limitações significativas, designadamente o seu tempo de acção, uma vez que apresenta uma lenta dissociação dos hexâmeros.⁽⁵⁵⁾ Assim, necessita de uma administração incómoda 20-40 minutos antes da refeição, podendo desencadear um estado de hipoglicemia se a refeição for atrasada, provocando

um desajuste com o pico hiperglicémico pós-prandial e um maior risco de hipoglicemias pós-prandiais tardias.⁽⁵⁶⁾

A insulina *Lispro* é obtida através da substituição da Prolina na posição B28 pela Lisina e substituição da Lisina na posição B29 pela Prolina, assim, esta não se associa para formar hexâmeros. A insulina *Aspártica* sofre uma substituição da Prolina na posição B28 pelo Ácido Aspartico, originando cargas de repulsão que reduzem a formação de hexâmeros. Estes análogos de insulina permitem uma cómoda administração imediatamente antes das refeições, uma vez que o seu perfil de absorção é mais rápido e a sua acção mais curta, reduzindo os picos hiperglicémicos pós-prandiais e as hipoglicemias pós-prandiais tardias.⁽¹⁹⁾

No presente estudo, 6 meses após a colocação de BII a DTD (análogo de insulina de acção rápida) aumentou ligeiramente 1,4 U/dia, contudo sem significado estatístico. Estes resultados encontram-se de acordo com outros estudos semelhantes nos quais a DTD não varia substancialmente.^(6, 19, 27)

Relativamente ao FSI este diminuiu com significado estatístico ($p=0,007$). Um aumento na DTD sem aumento ponderal destes doentes, poderá relacionar-se com esta diminuição, contudo, o número reduzido de doentes é um factor que limita esta apreciação.

Vários são os investigadores que sugerem que a insulina é usada mais efectivamente após a colocação de BII. Num estudo desenvolvido por Lauritzen⁽⁵⁵⁾ é sugerido que a melhoria do controlo glicémico através das BII se consegue devido à capacidade de melhoria da taxa de absorção da insulina 30-90 minutos após a administração do bólus prandial reduzindo os picos de glicemia e insulinemia e, ao facto da degradação da insulina administrada no processo “gota-a-gota” no tecido subcutâneo ser muito reduzida, permitindo o seu melhor

aproveitamento. Um outro estudo ⁽⁵⁴⁾ refere que, além da diminuição das variações na absorção subcutânea da insulina, o facto do local do cateter se encontrar na mesma área durante alguns dias e, uma vez que diferentes locais apresentam diferentes capacidades de absorção de insulina, permite que o perfil glicémico seja mais consistente e com menos flutuações.

O facto da administração da insulina não ser feita pelo doente, e como tal não causar variações nas horas da toma e na técnica de aplicação, vai permitir, igualmente, que a actividade da insulina seja mais constante. ⁽⁵⁷⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar das limitações inerentes à realização do estudo, o impacto da terapêutica com BII neste grupo de doentes revela-se positivo sobretudo a nível do controlo glicémico, mas também no controlo lipídico. É manifesta a estabilidade da composição corporal destes diabéticos, apesar da maior insulinização após os 6 meses.

O período de avaliação seleccionado pode ser considerado curto para avaliar a eficácia desta terapêutica. É durante os primeiros meses após a colocação da BI, que ocorrem de forma mais frequente os ajustes de insulina. Por outro lado, pode ser considerada a fase de maior repercussão da intervenção educacional da equipa multi-disciplinar que trata estes doentes, ou seja, será a altura em que os diabéticos provavelmente cumprirão de forma mais rigorosa as condições deste tratamento. É de toda a importância dar continuidade à avaliação inter-disciplinar dos doentes que coloquem BII, para que seja possível extrair resultados conclusivos e com interesse na prática clínica.

A educação alimentar após a colocação de BII, continua a ser uma componente essencial nesta forma de Terapêutica Intensiva com Insulina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Classification and Diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2008; 31 Suppl 1:S12-16
2. Souza JM, Gimeno SG. Breast- feeding, bottle- feeding and the type 1 diabetes mellitus: examining the evidences. Rev. bras. epidemiol. 1998;1(1):4-13
3. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas [Internet]. 3rd edition; 2006. [citado em: 2008 Julho]. Disponível em: <http://www.eatlas.idf.org/index2983.html>
4. National Diabetes Statistics. National Estimates on Diabetes [Web page]. 2007 [citado em: 2008 Julho]. Disponível em: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/#top>
5. Estudo da Prevalência da Diabetes em Portugal – PREVADIAB-2009. [Internet]. 50; 2009. [citado em: 2008 Julho]. Disponível em: http://www.apdp.pt/rev_50_estudo.asp
6. Bendik C, Keller U, Moricone N, Gessler A, Shindler Ch, Zulewski H, Ruiz J, Puder J. Training in flexible intensive insulin therapy improves quality of life, decreases the risk of hypoglycaemia and ameliorates poor metabolic control in patients with type 1 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2009; 83(3): 327-33
7. Fish L, Wetzler H, Davidson J, Ofstead C, Johnson M. Advanced Insulin Management Program Reduces A_{1c} Levels and Regimen-Related Distress Without Weight Gain in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. Insulin. 2008;3(2): 59-66

8. Lowe J, Linjawi S, Mensch M, James K, Attia J. Flexible eating and flexible insulin dosing in patients with diabetes: Results of an intensive self-management course. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 80 (3): 439-443
9. Ghoddusi K, Ameli J, Kachuee H, Pourfarziani V, Saadat A, Karami Q. Association of diabetes mellitus and dyslipidaemias in the tehran population. *Eastern Mediterranean Health Journal.* 2008; 14(3): 647-653
10. Boelter M, Azevedo M, Gross J, Lavinsky J. Fatores de risco para retinopatia diabética. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2003; 66(2): 239-247.
11. Kusumot L, Rodrigues R, Marques S. Idosos com insuficiência renal crônica: alterações do estado de saúde. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2004; 12(3): 525-532.
12. Eppens M, Craig M, Cusumano J, Hing S, Chan A, Howard N, Silink M, Donaghue. Prevalence of Diabetes Complications in Adolescents With Type 2 Compared With Type 1. Diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29(6): 1300-1306
13. Hoogma R, Hoeskstra J, Michels B, Levi M. Comparison between multiple daily insulin injection therapy (MDI) and continuous subcutaneous insulin infusion therapy (CSII), results of the five nations study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 74: S144-147
14. Renard E. Intensive insulin therapy today: "basal-bolus" using multiple daily injections or CSII?. *Diabetes Metab.* 2005; 31(4): S40-44
15. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2002; 45(7): 937-948
16. Churchill J, Ruppe R, Smaldone A. Use of Continuous Insulin Infusion Pumps in Young Children With Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Journal of Pediatric Health Care.* 2009; 23(2): 173-179

17. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. Am J Cariol. 1995; 75(14):894-903
18. DCCT and EDIC: The Diabetes Control and Complications Trial and Follow-up Study. [Internet] 2008. [citado em 2008 Julho] Disponível em: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/control/>
19. Hissa M, Hissa A, Bruib V. Tratamento da diabetes mellitus tipo 1 com bomba de infusão subcutânea continua de insulina e insulina Lispro. Arq Bras Endoncrinol Metab. 2001; 45(5): 487-493
20. Guerci B, Sauvanet JP. Subcutaneous insulin: pahrmacokinetic variability and glycemic variability. Diabetes Metab. 2005; 31(4): S7-24
21. Walsh J, Roberts R. Pumping Insulin. Torrey Pines Press. 4ª Edição; 2006.
22. Hammond P, Liebl A, Grunder S. International survey of insulin pump users: Impact of continuous subcutaneous insulin infusion therapy on glucose control and quality of life. Prim Care Diabetes. 2007; 1(3): 143-146
23. Nuttall FQ. Carbohydrate and dietary management of clients with insulin-requiring diabetes. Diabetes Care. 1993; 16: 1039-1042
24. Gillespie S, Kulkarni K, Daly A. Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice. Prespectives in practice. 1998; 98(8):897-905
25. Kulkarni K. Carbohydrate Counting: A Practical Meal-Planning Option for People With Diabetes. Clinical Diabetes. 2005; 23(3): 120-122
26. Bolderman K, Mersey J. Putting Your Patients on the Pump. McGraw-Hill Companies. 1ª Edição; 2003

27. Hsu S, Lin S, Tu S, Liao P, Su S, Lin S, Tseng Y, Huang P. Metabolic Control with Insulin Pump Therapy: Preliminary Experience. *J Chin Med Assoc.* 2008; 71(7): 353-356
28. Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complication trial. The DCCT Research Group. *Diabetes Care.* 1998; 11(7): 567-573
29. Gelfand R, Barrett E. Effect of Physiologic Hyperinsulinemia on Skeletal Muscle Protein Synthesis and Breakdown in Man. *J Clin Invest.* 1987; 80(1): 1-6
30. Wolfe RR. Effects of insulin on muscle tissue. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2000; 3(1): 67-71
31. Kersten S. Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO.* 2001; 2(4):282-286
32. Foufelle F, Ferre P. New perspectives in the regulation of hepatic glycolytic and lipogenic genes by insulin and glucose : a role for the transcription factor sterol regulatory element binding protein-1c. *Biochem J.* 2002; 366:377-391
33. Fonseca M, Takada J, Alonso M, Lima F. The adipose tissue as a regulatory center of the metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006; 59(2): 216-229
34. Halpern Z, Rodrigues M, Costa R. Determinantes fisiológicos do controle do peso e apetite. *Rev. psiquiatr. clín.* 2004; 31(4): 150-153
35. Westphal S, Palumbo P. Weight Gain and Management Concerns in Patients on Insulin Therapy. *Insulin.* 2007; 2(1): 31-36
36. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry [Report of a WHO Expert Commite]. WHO technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization 1995

37. Finney DJ. Statistics for biologists. London: Chapman and Hall; 1980. p.viii, 165p.
38. Lee R, Nieman D. Nutritional Assessment. 4th ed. New York: Colin H. Wheatley; 2007.
39. Gabbay K, Hasty K, Breslow J, Ellison R, Bunn F, Gallop P. Glycosylated Hemoglobins and Long-Term Blood Glucose Control in Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1977; 44(5): 859-864
40. Retnakaran R, Hochman J, DeVries J, Hanaire H, Heine R, Melki V, Zinman B. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Versus Multiple Daily Injections: The impact of baseline A1c. *Diabetes Care*. 2004; 27(11): 2590-2596
41. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Eng J Med*. 1993; 329(14): 977-986
42. Plotnick L, Clark LM, Brancati R, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26(4) :1142 –1146
43. Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV: Continuous subcutaneous insulin infusion: a new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999; 22(11): 1779–1784
44. Jackson A, Ternand C, Brunzell C, Kleinschmidt T, Dew D, Carlos M, Moran A. Insulin glargine improves hemoglobin A1c in children and adolescents with poorly controlled type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2003; 4(2): 64-69

45. Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. Diabetes Care. 1998; 11(7): 567-573
46. Dunn F, Nathan D, Scavini M, Selam J, Wingrove T. Long-term therapy of IDDM with an implantable insulin pump. The Implantable Insulin Pump Trial Study Group. Diabetes Care. 1997; 20(1): 159-163
47. Influence of Intensive Diabetes Treatment on Body Weight and Composition of Adults With Type 1 Diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care. 2001; 24(10): 1711-1721
48. Mechanick J, Brett Elise. Nutritional strategies for the diabetic & prediabetic patient. Teylor & Francis Group. 2006.
49. Schade D, Valentine V. To pump or Not to Pump. Diabetes Care. 2002; 25(11): 2100-2102
50. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. INERHEART Study Investigators. Lancet. 2004; 364(9438): 937-952
51. Breuer H. Low Density Lipoprotein Cholesterol and Coronary Heart Disease - Lower is Better. European Cardiology. 2005; 1-6
52. Moarreaf A. Risk Factor Modification of Coronary Artery Disease. Shiraz E-MedicalJournal.2004;5(1)
53. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, Otvos JD, Lackland DT, McGee D, et al. Serum lipoproteins in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes intervention and complications cohort: assoviations with gernder and glycemia. Diabetes Care. 2003; 26(3):810-818

54. Weintrob N, Shalitin S, Phillip M. Why Pumps? Continuous Subcutaneous Insulin Infusion for Children and Adolescents with Type 1 diabetes. IMAJ. 2004;6(5): 271-275
 55. Lauritzen T, Pramming S, Deckert T, Blinder C. Pharmacokinetics of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. Diabetologia. 1983;24(5):326-329
 56. Neves C, Alves M. INSULINOTERAPIA INTENSIVA NA DM tipo 1. COMO SE FAZ?. Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. 2008; 5(3)
 57. Edelman S. Taking Control of Your Diabetes. 3ª Edição. 2007.
- .