

COMO E QUANDO USAR INSULINA NO PAÇIENTE COM DIABETES MELLITUS TIPO 2: O PAPEL DO CLÍNICO/CARDIOLOGISTA

Karla F S de Melo

Doutora em Medicina pela FMUSP

Médica da Equipe de Diabetes do Hospital das Clínicas da FMUSP

Núcleo de Excelência em Atendimento ao Diabético do HC – NEAD/HC

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 (Prédio dos Ambulatórios), 8º andar, bloco 3, Disciplina de Endocrinologia

Introdução

O Diabetes Mellitus (DM) é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente do decréscimo na secreção de insulina ou, também, da incapacidade da insulina em exercer de maneira adequada seus efeitos. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica, freqüentemente acompanhada de dislipidemia, hipertensão arterial e disfunção endotelial.

As conseqüências do DM, a longo prazo, decorrem de alterações micro e macrovasculares que levam à disfunção ou falência de vários órgãos. As complicações crônicas incluem nefropatia, com possível evolução para insuficiência renal; retinopatia, com a possibilidade de cegueira; neuropatia periférica, com risco de úlceras nos pés, amputações, artropatia de Charcot e manifestações de disfunção autonômica, incluindo disfunção sexual, alterações na motilidade gastrointestinal, cardiopatia autonômica e aumento do risco de morte súbita. Portadores de DM apresentam risco maior de doença vascular aterosclerótica, como doença coronariana, doença arterial periférica e doença vascular cerebral.

O DM é hoje considerado sério e crescente problema de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento, devido ao aumento de sua prevalência, morbidez e mortalidade. Estimativas recentes da Organização Mundial de Saúde (OMS) projetam aumento de até duas vezes no número de pessoas com diabetes, até o ano de 2025, sendo calculado um universo de mais ou menos 300 milhões. Destes, 75% viverá em países em desenvolvimento, com maior dificuldade ao acesso a centros especializados. A maioria desses indivíduos apresentará Diabetes Mellitus de tipo 2 (DM2) e estará na faixa etária de 45 a 64 anos, portanto, em fase de grande participação no mercado de trabalho, cujo tratamento acarretará elevado custo direto e indireto social, humano e econômico para o Sistema de Saúde¹.

Estudo multicêntrico, realizado entre 1986 e 1988, em diferentes cidades do Brasil, mostrou prevalência de DM de 7,6%, com cerca de 30 a 50% dos casos não diagnosticados². Apesar de estimativas da O.M.S. apontarem que, até 2025, o Brasil terá prevalência da doença de 7,2%, dados mais recentes (1999), obtidos na região de Ribeirão Preto, demonstraram prevalência de 12,5%³.

O UKPDS (1998), um dos mais importantes estudos clínicos com portadores de DM2, demonstrou que a melhora do controle glicêmico foi associada à redução das taxas de retinopatia, nefropatia e neuropatia⁴. Nova análise dos dados do UKPDS demonstrou, também, que, independente da terapêutica utilizada, a melhora do controle glicêmico foi associada à redução de morte por complicações tardias

do DM, incluindo morte por doença arterial coronariana e doença cerebrovascular. O controle dos outros fatores de risco cardiovasculares, como pressão arterial, tabagismo e dislipidemia mostram-se, também, extremamente eficazes na diminuição do risco de morbidade e mortalidade cardiovascular⁵.

Apesar de todas essas evidências, a maioria dos portadores de DM não alcança, na prática clínica diária, os níveis preconizados pelas diretrizes das sociedades profissionais envolvidas com o tratamento do DM. Além disso, o DM2 é uma doença crônica caracterizada pela deterioração progressiva da função da célula (pancreática). Com o aumento da prevalência de diabetes, em especial entre populações mais jovens e que possuem maior expectativa de vida com a doença, maior número de pacientes desenvolverá deficiência severa de insulina e necessitará de reposição insulínica. Tendo em vista a atual desproporção e as perspectivas descritas, entre o número de portadores de DM2 em necessidade de insulino terapia e o número de especialistas mais capacitados para a prescrição desta forma de tratamento (endocrinologistas), concluímos que os especialistas de outras áreas de conhecimento e clínicos generalistas devem capacitar-se para a identificação da necessidade de início da insulino terapia e adequação, ou progressão, desta terapia para cada fase da deficiência secretória evolutiva dos portadores de DM2.

A proposta deste artigo é de fornecer condutas práticas para o início e progressão da insulino terapia para portadores de DM2.

Por que prescrever insulina para portadores de Diabetes tipo 2?

a) Fisiopatologia da célula

A glicose é derivada de 3 fontes: absorção intestinal após digestão de carboidratos da dieta, glicogenólise (quebra do glicogênio), e a gliconeogênese (formação de glicose a partir de precursores, incluindo lactato, piruvato, aminoácidos e em menor extensão glicerol). No período pós-prandial, o influxo de glicose pode ser 20 a 30 vezes superior à produção hepática de glicose do período entre as refeições. A primeira fase de secreção de insulina, com extensão de aproximadamente 10 minutos, suprime a produção hepática de glicose e facilita a segunda fase de secreção insulínica, que ocorre por quase 2 horas e cobre os carboidratos provenientes da refeição. Os níveis circulantes de insulina nos períodos entre as refeições (insulina basal) são mantidos baixos, adequados para as necessidades metabólicas desses períodos. As células beta

2

umentam a secreção de insulina em resposta ao nível absoluto de glicemia ou ao aumento da mesma (Figura 1). A perda de responsividade da secreção insulínica aos níveis de glicose, que pode ser reversível em estágios mais precoces, é chamada exaustão da célula beta ou glicotoxicidade⁶.

Em portadores de DM2 a primeira fase de secreção de insulina está ausente e a segunda fase é inadequada e retardada. Antes do diagnóstico e tratamento, as células beta produzem insulina em excesso, para compensar a resistência à insulina presente nestes indivíduos. No entanto, o acúmulo de amiloide nestas células provoca declínio da secreção de insulina⁷. Ao diagnóstico de DM2, a função das células beta está preservada em apenas 50% e os resultados do UKPDS demonstraram que esta deterioração continua a ocorrer, com o passar do tempo do diagnóstico, independente do tipo de tratamento empregado (dieta, exercícios, sulfoniluréias, metformina ou insulina)⁸.

A secreção de insulina endógena pode ser estimulada pelas meglitinidas (primeira fase) ou sulfoniluréias (segunda fase). No entanto, 30% dos pacientes de início tratados com sulfoniluréias apresentam resposta glicêmica inadequada, e os 70% restantes apresentaram taxa de falência às sulfoniluréias de 4 a 5% ao ano⁹. Portanto, pode-se concluir que a maioria dos portadores de DM2 necessitará de insulina exógena.

b) Outros motivos para iniciar a insulino terapia para portadores de DM2

Além das questões fisiopatológicas acima, outras evidências científicas reforçam a indicação de insulina exógena para portadores de DM2. Numerosos estudos têm demonstrado que portadores de DM2 podem obter controle glicêmico excelente com insulino terapia⁹⁻¹² e que a intervenção precoce e efetiva com insulina traz benefícios adicionais^{13,14}. A insulino terapia é considerada o tratamento mais efetivo para redução de glicemias muito elevadas. Isto é importante porque a inibição da glicotoxicidade pode ser benéfica na preservação funcional da massa de células beta¹⁵. A redução da hiperglicemia pós-prandial tornou-se importante, após a demonstração da sua relação com a redução da espessura da camada íntimo-média da carótida¹⁴. Ceriello e colaboradores demonstraram que a hiperglicemia pós-prandial está relacionada à disfunção endotelial em portadores de DM2 e que a utilização de insulina ultrarrápida, antes das refeições, melhorava a função endotelial destes pacientes. A hiperglicemia e hipertrigliceridemia pós-prandial induzem à disfunção endotelial, por meio do estresse oxidativo¹³.

Evidências recentes, observacionais e intervencionistas, têm indicado que o controle glicêmico intensivo com insulino terapia pode melhorar o prognóstico desfavorável, a longo prazo, do infarto do miocárdio. No estudo de Malmberg e colaboradores¹⁶, os portadores de DM que receberam infusão endovenosa de insulina nas primeiras 24 horas após o infarto do miocárdio, seguida de múltiplas doses diárias subcutâneas de insulina, por pelo menos 3 meses, demonstraram taxa de mortalidade inferior (19%) no primeiro ano de seguimento, quando comparados àqueles que receberam tratamento convencional (26%) que, em geral, incluía sulfoniluréia.

Insulinas disponíveis

As insulinas utilizadas na prática clínica diária são classificadas em basal e bolus, de acordo com a sua duração e pico de ação (Tabela 1). As insulinas basais são a Neutral Protamine Hagedorn (NPH), glargina e detemir. As insulinas tipo bolus são regular, lispro e aspart¹⁷. As insulinas humanas (NPH e regular) apresentam como desvantagens: 1) perfis erráticos de absorção, variando de acordo com o volume da dose e o local da aplicação; 2) início e pico de ação atrasados. A insulina regular deve ser administrada 30 a 60 minutos antes das refeições, para evitar o desencontro entre o seu pico de ação (2 a 3 horas) e a absorção de carboidratos da refeição (1 a 2 horas após o início da refeição); 3) A insulina NPH pode provocar hipoglicemia, durante o seu pico de ação (4 a 10 horas), dificultando ou impossibilitando o atraso das refeições; 4) As pré-misturas de insulina NPH e regular promovem um padrão de atividade insulínica bimodal que impede a flexibilidade do horário e tamanho das refeições. Estes problemas podem ser evitados com a utilização de análogos de insulina humana (aspart, detemir, glargina e lispro). As insulinas lispro e aspart possuem início e pico de ação que possibilitam a reposição mais fisiológica de insulina prandial. Os análogos de ação prolongada (detemir e glargina) proporcionam liberação de insulina contínua (12 a 24 horas) e sem pico pronunciado, mimetizando, de maneira mais fisiológica, a reposição de insulina basal, a qual deve ser suficiente para manter a normoglicemia no período entre as refeições e durante o sono. No entanto, a utilização dos análogos de insulina representa um considerável aumento nos custos com o tratamento.

Indicações de insulino terapia

Ao diagnóstico de DM, a maior parte dos pacientes deve iniciar o tratamento com mudanças de hábitos de vida (seguir orientação nutricional e realizar exercícios regularmente) e, ou também agentes orais, exceto nas situações abaixo, nas quais se deve iniciar insulino terapia, a qual poderá ser definitiva ou temporária¹⁸:

- glicemia ao diagnóstico > 270 mg/dL;
- emagrecimento importante antes do diagnóstico;
- na presença de cetose ou cetonúria.

Na apresentação das condições citadas, o diagnóstico de diabetes tipo 1 deve ser afastado, por meio da dosagem dos auto-anticorpos pancreáticos (anti-GAD, ICA, IAA, e anti-IA2), independente da faixa etária e da história familiar. Além disso, tendo em vista que o diagnóstico do DM2 pode ser postergado até o surgimento de sinais clínicos de insulino penia (emagrecimento, polidipsia, poliúria, polifagia e noctúria), torna-se necessária estimativa da função da célula beta, também nas mesmas condições. A função destas células não pode ser medida de maneira acurada, com base apenas nos níveis de insulina endógena, devido ao padrão pulsátil de secreção e à meia-vida curta da insulina (7 minutos). A mensuração do peptídeo C, secretado pelas células beta em conjunto com a insulina e que possui meia-vida mais longa (30 minutos), pode representar uma forma mais aprimorada de julgamento da função das células beta. No entanto, um nível baixo de peptídeo C não diferencia a secreção baixa ou inexistente de insulina, da glicotoxicidade

que pode ocorrer na presença de hiperglicemia¹⁹.

Durante o seguimento, a insulino terapia poderá ser iniciada a qualquer momento, nas seguintes situações:

- falência à terapia vigente com 2 ou 3 agentes orais (HbA1c > 8%, glicemia de jejum > 130 mg/dL e glicemia pós-prandial > 180 mg/dL);
- contra-indicações aos agentes orais (falência renal ou hepática);
- durante a gravidez;
- durante cirurgias, infecções graves ou intercorrências clínicas severas.

Para a maioria dos pacientes com DM2, sem complicações crônicas avançadas e com função hepática e renal preservadas, a suspensão dos medicamentos orais e sua substituição pela monoterapia com insulina não é recomendado. A função pancreática residual é capaz de contribuir para a insulinemia basal, proporcionando melhor controle glicêmico quando a insulina é combinada com outros anti-diabéticos (sulfonilurêias, acarbose, metformina, glitazonas e glinidas)¹⁸.

Contra-indicações e efeitos adversos

A terapia com insulina não possui contra-indicações médicas.

O ganho de peso é um efeito colateral comum da insulino terapia. No UKPDS, os usuários de insulina ganharam 4 Kg a mais do que aqueles tratados com dietoterapia⁸. Este efeito adverso pode ser modificado com a prática de exercícios, dieta hipocalórica e associação com metformina²⁰. A combinação de insulina com tiazolidinedionas (rosiglitazona e pioglitazona) pode causar edema e está contra-indicada em portadores de insuficiência cardíaca congestiva.

O efeito adverso mais importante da insulino terapia é a hipoglicemia. No entanto, a frequência e a severidade dos eventos hipoglicêmicos são menores em portadores de DM2, quando comparados aos eventos dos portadores de DM1. No UKPDS, hipoglicemias severas ocorreram em 2,3% dos pacientes/ano usuários de insulina e em 0,1 a 0,4% dos pacientes/ano tratados com dieta e sulfonilurêias⁸. O risco de hipoglicemia aumenta de maneira significativa quando a HbA1c < 7,4% e pode ser minimizado com o uso de análogos de insulina; atenção aos horários das refeições, administração de insulina e prática de exercícios; automonitorização glicêmica e educação do paciente quanto ao ajuste da dose de insulina tipo bolus, de acordo com o conteúdo das refeições (contagem de carboidratos) e nível glicêmico. Orientação aos pacientes e familiares quanto à resolução de hipoglicemias é fundamental, no início e durante o uso de insulino terapia. Recomenda-se a ingestão de aproximadamente 15 g de carboidratos simples (de absorção rápida) durante os episódios de hipoglicemia (ver abaixo). Caso o paciente esteja inconsciente, recomenda-se a aplicação de glucagon (SC ou IM) e evitar a administração de alimentos.

- Porções de alimentos que contêm 15 g de carboidratos simples:
- 1 colher das de sopa de açúcar;
 - 1 colher das de sopa de mel;
 - 150 mL de refrigerante comum ou suco de laranja;

- 1 maçã, 1 laranja ou 1 pêra;
- 4 bolachas de leite ou de maisena;
- 3 balas de caramelo.

Insulino terapia para portadores de Diabetes Mellitus tipo 2

A insulino terapia deve ser individualizada, de acordo com: o grau de hiperglicemia e os momentos em que ocorre (visualizada pela automonitorização glicêmica domiciliar), os riscos associados à hipoglicemia e a capacidade de resolução das mesmas e com a presença de morbidades associadas.

A maioria dos portadores de DM2 iniciam a insulino terapia em associação com antidiabéticos orais. O acréscimo de insulina é efetivo para pacientes que possuem função de célula beta residual, porém insuficiente. No geral, a insulino terapia é iniciada com administração de insulina basal antes de dormir (próximo às 22 horas), com o objetivo de manter a glicemia de jejum entre 80 e 120 mg/dL. Vários regimes terapêuticos têm sido utilizados no início da insulino terapia, incluindo insulina NPH antes de dormir ou duas vezes ao dia, ou análogos de insulina de ação prolongada (glargina ou detemir) administrados 1 vez ao dia¹⁹. A seguir, cálculos a serem realizados para a prescrição da insulina basal:

iniciando a insulina basal (NPH antes de dormir ou glargina): dose inicial de 10 a 20 U ou 0,1 a 0,2 U/Kg (dose maior pode ser utilizada, de início, para pacientes com controle glicêmico muito inadequado).

Ajuste da insulina basal: aumentar a dose em 4 U, caso a glicemia capilar de jejum seja superior a 140 mg/dL, em 3 dias consecutivos. Aumentar a dose em 2 U, caso a glicemia capilar de jejum esteja entre 110 e 140 mg/dL, em 3 medidas consecutivas²¹.

Avaliação da glicemia capilar, durante a madrugada, proporciona maior segurança para o aumento da dose de insulina antes de dormir.

Não aumentar a dose na presença de glicemia < 70 mg/dL ou sintomas de hipoglicemia.

Os portadores de DM que utilizam insulina NPH antes de dormir e apresentam glicemia de jejum adequada e hemoglobina glicada elevada, devem realizar monitorização da glicemia em outros períodos do dia (pré e pós-prandial do almoço e jantar). A observação de níveis acima dos objetivos glicêmicos (Tabela 2), repetidas vezes, no período da tarde ou noite, é indicativa da necessidade de introdução da segunda dose de insulina NPH, a ser administrada antes do café da manhã.

A reposição insulínica usando o esquema basal/bolus está indicada para pacientes que necessitam de controle glicêmico intensivo e passaram a apresentar glicemias pós-prandiais acima dos objetivos glicêmicos, apesar de estarem em uso de 2 doses de insulina NPH ou detemir ou 1 dose de insulina glargina ao dia.

As pré-misturas de insulinas contêm insulina basal (NPH ou NPL) e insulina prandial (regular, lispro ou aspart), misturadas em concentrações fixas. Geralmente, são administradas antes do desjejum e jantar. É difícil a recomendação deste esquema terapêutico devido à redução da flexibilidade no estilo de vida (requer aderência em relação ao horário e conteúdo de carboidratos das refeições), em particular para aqueles pacientes com extrema deficiência

de secreção insulínica. Isto ocorre porque não há insulina prandial suficiente (25 e 30%), nas preparações previamente misturadas. Além disso, a porção NPH da dose de insulina da manhã pode não ser adequada para o metabolismo dos carboidratos do almoço, e a porção de NPH da pré-mistura, administrada antes do jantar, pode provocar hipoglicemia durante a madrugada e hiperglicemia de jejum. Neste caso, é recomendado atrasar a dose de NPH do jantar para antes de dormir, mantendo a dose de insulina rápida ou ultra-rápida antes do jantar. Algumas recomendações quanto ao ajuste de doses estão descritas abaixo.

Para pacientes em uso de NPH antes do desjejum e antes de dormir, ajustar a dose de insulina basal antes do desjejum, de acordo com a glicemia antes do jantar ou da noite.

Ajustar a dose antes do jantar (pré-mistura)/antes de dormir de acordo com a glicemia de jejum, avaliando a glicemia da madrugada, em especial nos usuários de pré-mistura antes do jantar.

Não aumentar a dose na presença de glicemia < 70 mg/dL, ou de sintomas de hipoglicemia²¹.

A reposição insulínica apenas com insulina prandial (ver mais adiante) raramente é recomendada para portadores de DM2. No entanto, ela deve ser considerada para portadores de DM 2 que apresentam hiperglicemia em períodos pós-prandiais, na vigência de doses efetivas de 2 ou 3 antidiabéticos orais.

A prescrição de quatro injeções de insulina por dia, associando insulina basal e bolus, é o esquema que mais se aproxima da secreção fisiológica de insulina e oferece maior flexibilidade para pacientes com horários imprevisíveis. Este esquema inclui a administração de insulina NPH (2 a 4 vezes ao dia), glargina (1 vez ao dia) ou detemir (1 a 2 vezes ao dia), associada à insulina regular, lispro ou aspart, administrada antes das refeições¹⁹.

A dose de insulina basal utilizada no esquema basal/bolus deve corresponder a perto de 50% da dose total diária de insulina (0,4 a 0,8 U/Kg/dia), ou seja 0,2 a 0,4 U/Kg/dia, administrada 2 a 4 vezes ao dia, no caso da insulina NPH, 1 a 2 vezes ao dia quando utilizar insulina glargina ou detemir, respectivamente. Poderá haver necessidade de 2 doses diárias da insulina glargina em pacientes com deficiências insulínicas mais severas.

A dose de insulina prandial (insulina regular, lispro ou aspart) pode ser prescrita em doses fixas, administradas previamente às refeições ou de acordo com a quantidade de carboidratos da refeição. Para a prescrição de doses fixas, sugere-se a administração de 0,1 a 0,2 U/Kg de peso, antecipando as refeições. O ajuste da dose prandial deve ser baseado na glicemia pós-prandial, com o objetivo de mantê-la < 140 mg/dL.

A dose de insulina prandial pode ser estabelecida de acordo com a quantidade de carboidratos da refeição. Iniciar a contagem de carboidratos, para o cálculo da dose de insulina prandial, utilizando a relação para cada 10 a 15 g de carboidratos/1 U de insulina rápida ou ultra-rápida. Os portadores de DM2 com maior resistência à insulina, associada à obesidade, podem necessitar usar relações para cada 3 a 5 g de carboidratos/1 U de insulina²¹. O ajuste da relação carboidrato/insulina deverá ser feito de acordo com as glicemias pós-prandiais.

A correção da hiperglicemia é um dos princípios mais

importantes da insulinoterapia basal/bolus. Os portadores de DM2, que fazem uso de múltiplas doses diárias de insulina e administram insulina rápida ou ultra-rápida previamente às refeições, podem ajustar as doses destas insulinas de acordo com a glicemia pré-prandial. Esta dose para correção de hiperglicemia é chamada de bolus de correção ou suplementar, e a queda estimada da glicemia, após a administração de 1 U de insulina tipo bolus, de fator de correção ou fator de sensibilidade à insulina. Recomenda-se, para portadores de DM2 com excesso de peso, a administração de 1 U de insulina para cada 30 mg/dL de glicemia acima do objetivo glicêmico. Neste caso, o fator de correção utilizado é de 30²¹. Para os portadores de DM2 de peso corporal adequado, sugere-se o uso de fator de correção de 50. Pode-se utilizar algoritmo ou fórmula para o cálculo da dose do bolus de correção (BC), administrado previamente às refeições.

Utilizando algoritmo:

Determinar o fator de correção (FC = 30 a 50)

Determinar o objetivo glicêmico (OG = 100 a 150 mg/dL)

Determinar o limite superior da glicemia (LSG = glicemia acima da qual pode ser utilizado BC).

LSG = FC + OG

Exemplo de algoritmo para paciente que possui FC = 50 e OG = 100

LSG = 50 + 100 = 150 mg/dL

< 50 mg/dL = - 2 U (subtrair da dose de insulina prandial)

51 a 70 mg/dL = - 1 U

71 a 150 mg/dL = 0 (não há necessidade de BC)

151 a 200 mg/dL = + 1 U (deve ser adicionada à dose de insulina prandial)

201 a 250 mg/dL = + 2 U

251 a 300 mg/dL = + 3 U

351 a 400 mg/dL = + 4 U

351 a 400 mg/dL = + 5 U

Para glicemias > 400 mg/dL, sugere-se corrigir a hiperglicemia em mais de uma etapa. Novo bolus de correção só poderá ser administrado 3 horas após a dosagem das insulinas lispro ou aspart, ou 4 horas após a administração de insulina regular.

Utilizando a Fórmula:

Determinar o FC e o OG

Empregar a fórmula

BC = Glicemia atual – Objetivo glicêmico
FC

O tratamento de portadores de DM2 com insulina oferece vantagens em relação à eficácia e desfechos clínicos. Entretanto, o receio de hipoglicemias, por parte dos pacientes e prescritores, dificultam o início da terapia com insulina para esses pacientes. A automonitorização glicêmica e o processo de educação em diabetes podem minimizar tal dificuldade. Espera-se que as informações e recomendações fornecidas neste artigo auxiliem os médicos generalistas e os de outras especialidades a serem mais efetivos no seguimento dos portadores de DM2.

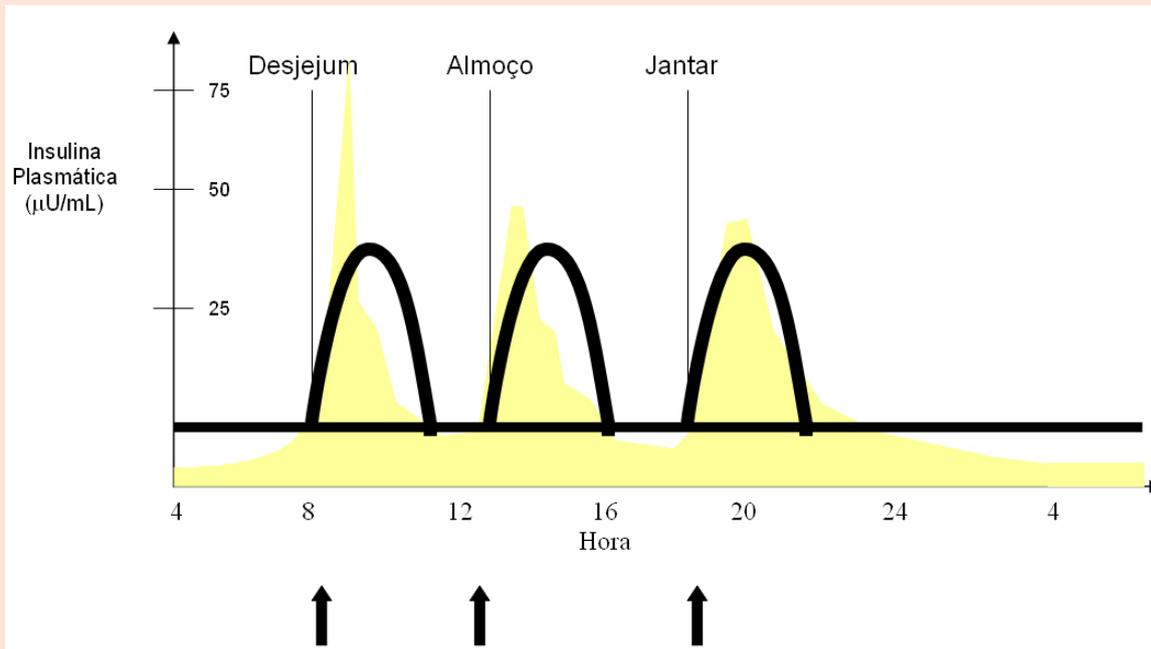


Figura 1 – Perfil da Secreção fisiológica de insulina e esquema de reposição ideal.

Tabela 1 - Fatores de Risco para DAC silenciosa em Diabéticos e que devem ser considerados para Investigação

INSULINA	INÍCIO DE AÇÃO	PICO DE AÇÃO	DURAÇÃO
Bolus			
Aspart	5-10 min	1-3h	3-5h
Lispro	< 15 min	0,5-1h	2-4h
Regular	30-60 minutos	2-3 horas	3-6h
Basal			
(NPH)	2-4h	4-10h	10-16h
Glargina	1-2 horas	Sem pico	24 horas
Detemir		Sem pico	12 a 24 horas
Pré-mistura			
50% NPH/50% Regular	30-60 min	Duplo	10-16h
70% NPH/ 30% Regular	30-60 min	Duplo	10-16h
75% NPL*/25% Lispro	< 15 min	Duplo	10-16h
70% NPH/30% Aspart	5-10 min	Duplo	10-16h

NPL = neutral protamine lispro

Tabela 2: Objetivos Glicêmicos

	Valores alvo	
	Adultos	Idosos
Glicemia pré-prandial	70 a 120 mg/dL	< 140 mg/dL
Glicemia pós-prandial	90 a 140 mg/dL	< 180 mg/dL
HbA1c*	< 7%	< 8%

*Níveis recomendados para valores de referência = 4 a 6%.

Referências Bibliográficas:

- 1- Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2005. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2005. Site: <http://diabetes.org/uedocuments/NationalDiabetesFactSheetRev.pdf> acesso em junho 2006.
- 2- American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006 29 (S1): S7-S42
- 3- Sociedade Brasileira de Diabete: Atualização Brasileira sobre Diabete, versão 2006. <http://www.diabetes.org.br/educacao/docs/atualizacaodiabetes2006.pdf> cesso junho/ 2006.
- 4- Klein R.: Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 258-268
- 5-Laakso, M: Hiperglicemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999, 48:937-942.
- 6- Selvin, E; Spyridon, M; Berkembit, G; et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 421-431.
- 7- Ceriello, A.: Postprandial hyperglycemia and diabetes complications. Is it time to treat? *Diabetes*, 2005, 54: 1-7.
- 8- Stratton, IM; Adler, A; Andrew, N; Mathews, DR; et al.: Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 2000, 321:405-12.
- 9- UK prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998, 352: 837-853.
- 10- UK prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998, 352: 854-865.
- 11-Wolever T, Chiasson J; Csima A; et al.: Variations post prandial plasma glucose, palatability and symptoms associated with a standardized mixed test meal versus 75 g oral test. *Diabetes Care* 1998; 21: 336-340
- 12 - de Vegt F, Dekker JM, Ruhe` HG, et al.: Hyperglycemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999 42:926 -931
- 13- Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K: Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry: Honolulu Heart Program. *Diabetes* 1987; 36:689-692.
14. Lowe LP, Liu K, Greenland P, Metzger BE, Dyer AR, Stamler J: Diabetes asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study. *Diabetes Care*, 1997; 20:163-169.
- 15- The DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*, 1999; 354:617- 621.
- 16- Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S: The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*, 1999; 22:233-240.
- 17- Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, et al.: High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men: 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care*, 1998; 21:360 -367.
- 18- Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia*, 1996; 39:1577-1583.
- 19- Hanefeld M, Koehler C, Schaper F, Fuecker K, Henkel E, Temelkova- Kurktschiev T: Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. *Atherosclerosis*, 1999; 144:229 -235.
- 20- Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Schaper F, et al. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose and HbA1c level. *Diabetes Care*, 2000; 23:1830 -1834.
- 21- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; The STOP-NIDDM Trial Research Group: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*, 2002; 359:2072- 2077
- 22- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; The STOP-NIDDM Trial Research Group: Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*, 2003; 290:486-494.
- 23- Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, Henkel E, Schaper F, Temelkova- Kurktschiev T: Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke*, 2004; 35:1073-1078.
- 24- Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R: Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2004;110; 214-219.
- 25- Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*, 2006; 12;295:1681-7
- 26- Saydah S; Fradkin J; Cowwe C.: Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA*, 2004; 291:335-342.
- 27- Rohlfing CL, Wiedmeyer H-M, Little RR et al.: Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*, 2002; 25:275-278.