

INSULINOTERAPIA

FRANCISCO MANUEL CARRILHO, J.M. BRAGANÇA PARREIRA

Serviço de Endocrinologia. Hospital da Universidade de Coimbra. Coimbra. Serviço de Medicina IV. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

Os autores revêm os aspectos farmacológicos das Insulinas actualmente existentes. São abordadas as diferentes formas de Insulinoterapia quer na Diabetes Mellitus Insulino Dependente quer na Não Insulino Dependente.

SUMMARY

Insulintherapy

Pharmacological aspects of presently used insulins are reviewed. A discussion of different forms of insulin therapy in insulin dependent and non insulin dependent diabetes mellitus is presented.

INTRODUÇÃO

Na tarde de 11 de Janeiro de 1922 Leonard Thompson, 14 anos, internado no Hospital Geral de Toronto, recebia a primeira injeção de um extracto de pâncreas de bovino. Era o início da *Era Insulínica* e o sucesso de uma terapêutica que immortalizou os seus descobridores: Frederick Banting e Charles Best. J.B. Collip, químico, teve uma acção preponderante na preparação do extracto passível de aplicação clínica. J.J.R. Macleod, Professor de Fisiologia na Universidade de Toronto, director do departamento onde se realizaram as investigações, partilhou com Banting o Prémio Nobel de 1923 pela descoberta da insulina.

Marcos importantes na obtenção de Insulinas mais puras e de mais fácil aplicação foram os conseguidos com a sua cristalização (Abel, 1926/27), determinação da estrutura sequencial dos aminoácidos componentes (Sanger, 1951/55) e introdução de Insulinas de efeito retardado tornadas possíveis pela associação com a protamina e zinco (Hagedorn, 1936, Scott e Fisher, 1936). Em 1946, Krayenbuhl e Rosenberg criaram a Insulina NPH (Neutral Prothamine Hagedorn) com uma acção próxima das 24 horas. Outro marco importante foi a síntese da insulina (Katzoyannis, 1963). Contudo, seria só no início da década de 70 que métodos de purificação mais elaborados levaram ao isolamento das insulinas mono-componentes, isto é, praticamente isentas de outras proteínas nomeadamente pró-insulina e peptido C.

Os anos 80 assistiram ao lançamento das *Insulinas Humanas*, que, embora obtidas por processos diversos têm uma estrutura análoga à insulina humana endógena. Em Portugal existem apenas insulinas deste tipo, estando previsto o abastecimento do mercado português com os vários tipos desta insulina na dosagem única de 100 U/ml, a partir do 3.º trimestre do ano de 1989.

BIOQUÍMICA

A insulina é sintetizada nos ribossomas da célula B pancreática sob a forma de pró-insulina. Esta é constituída por duas cadeias de aminoácidos (A-21 e B-30) ligadas através de pontes dissulfureto. Entre as duas cadeias existe uma outra formada por 33 aminoácidos denominada polipéptido C. A separação deste das cadeias A e B origina a insulina activa. O polipéptido C não é metabolizado no organismo, é eliminado pelo rim em quantidades equimoleculares com a insu-

lina segregada e não tem actividade hipoglicemizante. O seu doseamento permite uma avaliação das quantidades de insulina endógena segregadas, o que, clinicamente, pode ser extremamente útil nas situações duvidosas de Diabetes Insulino-dependente (DID) ou ainda nas formas de transição. Todavia, deve salientar-se que se valores baixos permitem o diagnóstico da DID, valores normais não excluem, sendo vulgares nas fases iniciais e obrigatórios nas remissões clínicas frequentes após o início da terapêutica.

FARMACOLOGIA

As diversas insulinas animais existentes são obtidas a partir dos pâncreas de porco ou boi; as *humanas*, modificando a estrutura da cadeia B porcina através de um processo de conversão enzimática por transpeptidação (troca da alanina pela treonina que ocupará a posição B30, ou por biosíntese, com tecnologia de recombinação do DNA, obtendo-se assim uma estrutura análoga à humana e teoricamente sem qualquer efeito antigénico. São estas as insulinas actualmente existentes em Portugal, pelo que serão as que a seguir iremos descrever.

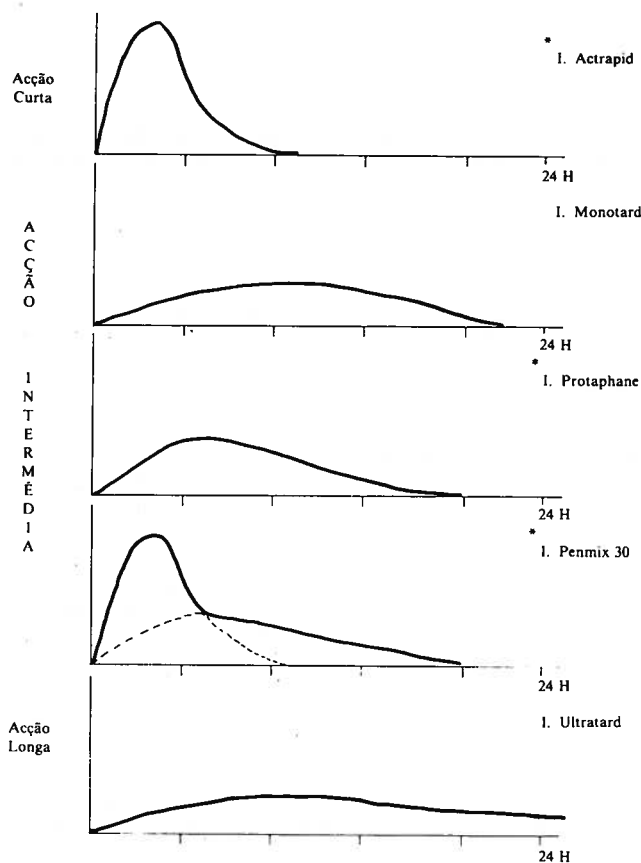
1. **Insulina rápida:** cristalina simples, com ph neutro, nome comercial Insulina *Actrapid*.

2. **Insulinas intermédias**, com tempo de acção prolongado pelo zinco ou pela protamina: 1. **Monofásicas:** Insulina *Monotard* (30% de suspensão amorfa de zinco com 70% de cristalina) e Insulina *Protaphane* que é uma NPH humanizada, embora paradoxalmente associada à protamina. 2. **Bifásica:** Insulina *Penmix 30* a qual é uma mistura de 30% de *Actrapid* com 70% de *Protaphane*. A adição de protamina permite uma mistura estável com os respectivos tempos de acção mantidos pelo que se obtém uma insulina intermédia com um pico de acção inicial.

3. **Com acção longa ou prolongada:** Insulina *Ultratard* em suspensão de cristais de zinco. A sua forma de suspensão é muito instável exigindo injeção **imediate** à agitação do frasco. Não deve ser prescrita durante o internamento hospitalar em que a rotina de enfermagem não está adaptada a esta necessidade. A sua utilização, em casos especiais, obrigará a instruções detalhadas.

No quadro 1 observamos um esquema comparativo dos diversos perfis e tempos de actuação das insulinas descritas.

QUADRO 1 — Insulinas Humanas Novo em Portugal.
Perfil de acção



* Insulinas existentes em *cartridge* para caneta.

ABSORÇÃO

A absorção da insulina exógena, quando administrada por via sub-cutânea ou intra-muscular, depende de factores vários, dos quais destacamos o fluxo sanguíneo da região escolhida, o tipo de Insulina e sua concentração, quantidade injectada e local de administração. Acresce uma variação diária individual que pode atingir os 25% e é mais significativa para insulinas de acção prolongada, com absorção mais demorada. Esta também é prejudicada por uma maior concentração da insulina, mas a menor quantidade de volume injectado (para doses iguais) irá acelerá-la. Assim, as novas insulinas de 100 U/ml terão uma velocidade de absorção equivalente às actuais de 40 U/ml. O local de injeção também é importante: abdómen, braço, nádegas e coxa têm uma ordem de absorção decrescente. Este facto é motivo para desaconselhar uma rotação frequente pelos diferentes pontos citados; ao contrário, e para o mesmo local, a injeção deverá ser dada a uma distância de pelo menos 2 cm da imediatamente anterior, preferindo-se o abdómen para as administrações diurnas e reservando a coxa para as efectuadas à noite, se houver desejo de variar o local. No entanto, dada a extensa superfície abdominal, o diabético pode, na maioria

dos casos, habituar-se ao seu uso exclusivo. A temperatura ambiente e o tabagismo também podem influir na velocidade de absorção de modo menos marcado.

INDICAÇÕES

A Diabetes Insulino-Dependente (DID) é, obviamente, a indicação absoluta para a terapêutica insulínica. No entanto, a sua utilização em situações particulares da Diabetes Não Insulino Dependente (DNID) deve ser considerada e será adiante referida. A falência terapêutica dos antidiabéticos orais (ADO) é outra indicação para insulino-terapia permanente (Quadro 2).

QUADRO 2

INSULINOTERAPIA PERMANENTE
Diabetes Insulinodependente Falência da terapêutica oral

A cetose, diabetes gestacional, intervenções cirúrgicas e outras doenças intercorrentes graves ou com prejuízo da via oral, são indicações obrigatórias para insulino-terapia transitória. Esta é de considerar também na tuberculose (fase activa), DNID no adulto magro necessitando de correcção ponderal, lesões isquémicas periféricas ou ainda outras situações em que esta terapêutica seja julgada útil (Quadros 3 e 4).

QUADRO 3

INSULINOTERAPIA TRANSITÓRIA (Indicação obrigatória)
Cetose grave Diabetes gestacional Intervenções cirúrgicas Doenças intercorrentes sem via oral Tuberculose em fase activa

QUADRO 4

INSULINOTERAPIA TRANSITÓRIA (Indicação a considerar)
DNID no adulto emagrecido Lesões isquémicas periféricas Outras situações a considerar

RESISTÊNCIA À INSULINA

Falamos de insulino-resistência quando as doses terapêuticas diárias excedem as habitualmente necessárias, produzindo uma resposta biológica inferior à esperada. Esta definição, válida para o clínico treinado, necessita de concretização por demasiado subjectiva. Poderemos assim dizer que doses superiores a 36-40 U/dia em indivíduos com índice de massa corporal (BMI) normal ou, de modo mais alargado, superiores a 1 U/kg/dia, definirão uma resistência à acção da insulina.

Sem pretendermos ser exaustivos, o que ultrapassaria o âmbito deste trabalho, referiremos agora algumas situações nas quais se verifica a necessidade de doses de insulina mais elevadas que o habitual:

PSEUDO-RESISTÊNCIA:

A causa mais frequente de *resistência à insulina* é o **erro alimentar**. É evidente o facto de ser uma pseudo-resistência induzida pelo excesso calórico, o que leva a aumentar sucessivamente as doses de insulina numa tentativa de melhorar o equilíbrio metabólico, ultrapassando estas por vezes as 100 U/dia. Um inquérito alimentar simples evidenciará quase sempre o erro.

Também a **administração da insulina em local inadequado** utilizado repetidamente pelo doente, muitas vezes já com fibrose ou formação de um pseudo-lipoma, é causa de aumentos desnecessários das doses. A inspecção dos locais de injeção é suficiente para verificar a incorrecção dessa administração.

RESISTÊNCIA IMUNITÁRIA

As situações mais comuns são as verificadas com a utilização de insulinas bovinas ou porcinas menos purificadas. Nestes casos é constatável a existência em circulação de anticorpos anti-insulina com acção clínica mais ou menos evidente. A sua titulação é útil na caracterização destes doentes justificando uma passagem para a insulina humana sempre que possível. No entanto, já as insulinas mono-componentes tinham permitido ultrapassar a grande maioria destas situações. Como já foi dito, actualmente em Portugal este problema não existe.

RESISTÊNCIA NÃO IMUNITÁRIA

Obesidade: Para além da ingestão calórica aumentada, própria dos obesos, existe também uma alteração e diminuição do número dos receptores periféricos da insulina. É reversível com o controlo dessa ingestão e redução ponderal.

Cirrose hepática: Nesta doença o problema parece residir num defeito dos receptores celulares da insulina, talvez causado por um hiperinsulinismo periférico.

Ceto-acidose: Situação em que, para além do óbvio hipoinsulinismo, a acidose, hiperosmolaridade, aumento dos níveis circulantes de hormonas da contra-regulação da acção da insulina (nomeadamente o glucagon e o cortisol) e alterações electrolíticas, vão condicionar a ligação da insulina exógena aos receptores celulares e/ou alterá-los.

Diabetes insulino-dependente: No início do tratamento de uma DID de diagnóstico recente pode haver necessidade de doses elevadas de insulina que, depois, se vão reduzindo, traduzindo um fenómeno conhecido pela designação anglosaxónica de *honeymoon period* ou período de lua-de-mel ou de remissão, no qual as necessidades de insulina são tão pequenas que pode existir a tentação de parar esta terapêutica, por vezes com resultados graves para o doente. As doses elevadas iniciais são consequência de uma produção hepática exagerada de glucose, com deficit do seu transporte e utilização periférica. Pelo contrário, nas situações de diabetes de longa duração e nas quais se verifica a necessidade de doses altas de insulina, o problema é secundário ao hiperinsulinismo periférico existente que determina um deficit de regulação dos receptores (*down regulation*), particularmente os situados na célula adiposa, os quais só respondem a doses elevadas de insulina. Nestes casos há igualmente deficiente *insulinização* hepática com o consequente aumento de produção de glucose.

Outras situações há de insulino-resistência. As descritas, pela sua frequência na prática clínica, pareceram-nos as de maior importância.

INÍCIO E INTERRUÇÃO DA INSULINOTERAPIA

Excepto nas situações de desequilíbrio metabólico grave o início duma terapêutica com insulina deverá ser feito cautelosamente, com pequenas doses (0.1/0.2 U/Kg), e com o tipo de insulina indicada (rápida nas cetoses agudas e intercorências, de acção intermédia na correcção ponderal do adulto magro, tuberculose, etc.). Também a sua suspensão obedecerá a critério semelhante, reduzindo gradualmente as doses até 4-6 U, instituindo os ADO necessários e vigiando cuidadosamente o aparecimento de uma cetonúria eventual, glicosúrias e glicémias. Só então a paragem da insulina poderá ser feita sem risco.

Contudo e qualquer que seja o esquema terapêutico a utilizar deverá ter em consideração os objectivos principais: equilíbrio metabólico estável, prevenção das complicações tardias mas, sobretudo, uma vida activa e plena. Qualquer tratamento farmacológico da diabetes é parte integrante de uma tríade onde a educação e o regimen alimentar são factores decisivos no sucesso terapêutico, coadjuvados, sempre que possível, pelo exercício físico.

DIABETES INSULINO DEPENDENTE (DID)

A insulino-terapia na diabetes insulino dependente é uma terapêutica hormonal de substituição e constitui a principal intervenção terapêutica. Após o seu início tem sido realizada segundo diferentes protocolos que resultaram dos progressos já referidos na farmacocinética da insulina, com diferentes tempos de acção e de concentração, mas também do melhor conhecimento da doença e das relações entre insulino-terapia, níveis glicémicos e desenvolvimento das complicações tardias. A terapêutica insulínica na diabetes insulino dependente tem como objectivo principal conseguir um perfil glicémico que se aproxime, o mais possível, do perfil glicémico normal. Este objectivo, hoje unânime entre os diabetologistas, resulta de ser cada vez mais consistente a íntima associação entre a qualidade de controlo metabólico e o desenvolvimento das complicações tardias que constituem a principal causa de morbidade e mortalidade.

A insulino-terapia pode ser convencional ou intensiva. A diferença principal entre a terapêutica convencional e a terapêutica intensiva com múltiplas injeções diárias é a intensividade. Ambas utilizam a via subcutânea, ambas podem utilizar insulinas com idêntica ou próxima farmacocinética.

A insulino-terapia convencional consiste na administração de insulina duas vezes ao dia, antes do pequeno almoço e do jantar. Utiliza-se preferencialmente uma mistura de insulina de acção rápida com insulina protamina ou NPH de acção intermediária em que aproximadamente 2/3 da dose total são administrados antes do pequeno almoço. A relação insulina solúvel e insulina protamina pode variar mas é habitual o uso de uma relação a 1:3. A mistura insulina de acção curta com insulina zinco de acção intermediária ou prolongada (ex: monotard) não é aconselhável pois há neutralização da insulina solúvel pelos iões presentes em excesso de insulina zinco. Na insulino-terapia convencional pretende-se com a mistura de insulinas, normalizar o perfil glicémico após o pequeno almoço e jantar contando depois com acção de insulina protamina durante o almoço, resto do dia e durante a noite. A insulino-terapia convencional tem sido a forma mais frequente e popular de administrar a insulina. É relativamente fácil e cómoda para o doente e é também compatível com as características médias habituais de actividade física diária e regime alimentar. No entanto, o perfil insulinémia/glicémia que se obtém é bastante distinto do perfil normal; com a utilização preferencial das insulinas com acção intermediária ou prolongada como acontece na

terapêutica convencional é frequentemente muito difícil ou impossível conseguir um bom controlo metabólico. É então necessário recorrer às formas mais flexíveis e frequentes da administração de insulina que caracterizam as terapêuticas intensivas. Os resultados positivos obtidos com a terapêutica convencional e referidos por diversos grupos, caracterizam diabéticos muito estáveis, com reduzida tendência à cetose e com vida diária e regime alimentar normalizados e regulares.

A insulinoterapia intensiva (IIT) na diabetes mellitus insulino dependente tem como objectivo principal reproduzir o perfil insulinémico normal que se caracteriza por uma secreção basal durante as vinte e quatro horas, mais importante durante a noite e pela secreção pós-prandial ao pequeno almoço, almoço, jantar e sempre que haja ingestão alimentar, evidentemente mais importante durante o dia. Temos de associar ao perfil normal a variabilidade própria e secundária às alterações na actividade diária, no regime alimentar e do stress. Acredita-se que com a normalização possível do perfil insulinémico se consegue o melhor perfil glicémico e controlo metabólico da doença pelo que a administração da insulina deverá ser flexível e múltipla.

A insulinoterapia intensiva pode ser realizada recorrendo às injeções múltiplas diárias (MDI) ou então à infusão contínua e subcutânea (CSII). A primeira é mais barata e mais popular após a divulgação dos «pen» injectores; a segunda é mais cara, tem de utilizar bombas infusoras de insulina e procura um controlo metabólico mais perfeito e optimizado pelo que é restrita a centros mais diferenciados e não será referida neste texto.

A administração múltipla da insulina pode ser feita segundo vários esquemas terapêuticos. A insulina pode ser administrada três ou quatro vezes por dia e a insulina utilizada pode ser solúvel com acção curta, insulina protamina ou NPH com acção intermediária e insulina ultralenta com acção prolongada.

Mais frequentemente utiliza-se a administração de insulina quatro vezes ao dia injectando insulina de acção rápida ao pequeno almoço, almoço e jantar e insulina intermediária ao deitar. Com esta terapêutica pretende-se obter um bom controlo metabólico pré/pós-prandial e manter insulinémias basais durante as vinte e quatro horas. A insulinémia basal durante o dia resulta da sobreposição das curvas de acção da insulina de acção rápida várias vezes administradas enquanto a insulinémia basal nocturna e o perfil glicémico do jejum do dia seguinte resulta da acção da insulina protamina administrada ao deitar. O controlo pré e pós-prandial é assegurado pela administração múltipla de insulina de acção rápida.

Com a opção de administrar insulina rápida ao pequeno almoço e almoço, e mistura da insulina rápida com insulina intermediária ao jantar ou seja três vezes por dia, tem também sido possível conseguir um bom controlo metabólico em número significativo de doentes. O período de mais difícil controlo com este tratamento é a glicémia do jejum pois a insulina intermediária ao ser administrada antes do jantar não é, por vezes, capaz de controlar as glicémias em jejum do dia seguinte. O aumento da dose de insulina protamina antes do jantar não prolonga a sua acção e facilita as hipoglicémias durante a noite.

É também possível utilizar a insulina ultralenta de acção prolongada associada à insulina de acção rápida em quatro administrações diárias. Com a insulina ultralenta administrada ao deitar e/ou jejum obtêm-se bons níveis de insulinémia basal e com bólus pré-prandiais de insulina rápida o controlo pós-prandial. A mistura na mesma seringa da insulina ultralenta e rápida não deve ser utilizada pelos motivos já referidos.

A estimativa da dose a utilizar pode basear-se em tratamentos já experimentados ou então utilizar as teoricamente

necessárias 0,5-0,7 μ de insulina por Kg de peso ideal. Esta é frequentemente insuficiente necessitando o doente de doses superiores. Quando se preconiza a administração de insulina ao pequeno almoço, almoço, jantar e deitar, aproximadamente 25% da dose total será administrada ao deitar utilizando insulina protamina ou NPH, 40% da dose restante será administrada ao pequeno almoço, 30% ao almoço e 30% ao jantar utilizando-se sempre insulina de acção rápida. As percentagens referidas são indicações gerais e teóricas sendo o perfil glicémico, eventualmente o glicosúrico, o regime alimentar e as características da vida quotidiana a realmente orientar as doses necessárias de insulina.

A insulinoterapia intensiva torna obrigatória uma íntima colaboração entre o doente e o médico assistente. Este deve ser experiente em insulinoterapia e aquele deve possuir uma boa educação diabetológica, estar motivado e compreender os objectivos do tratamento. A selecção dos doentes para insulinoterapia intensiva deve ser feita sempre que a qualidade do controlo metabólico com terapêuticas menos intensivas, não seja bom. A opção do grau de intensividade e das insulinas a utilizar resulta da análise do perfil metabólico do doente e das características principais da actividade física diária, alimentação e stress. Por exemplo quando há um evidente fenómeno de Dawn com elevação das glicémias no fim do período coincidindo com as últimas horas do sono é aconselhável optar por quatro administrações diárias com insulina protamina ou NPH antes de deitar.

O autocontrolo glicémico é essencial na insulinoterapia e indispensável na insulinoterapia intensiva. Ao possibilitar a determinação da glicémia capilar sempre que seja útil e necessário permite: a) avaliar e melhorar o controlo metabólico diário; b) flexibilizar as doses de insulina adaptando-as ao exercício físico, regime alimentar e stress; c) estabilizar e dar segurança à terapêutica intensiva; d) confirmar a hipoglicémia.

Em início de tratamento é necessário fazer várias determinações diárias da glicémia capilar. À medida que o perfil glicémico e a insulinoterapia se estabilizam é possível adoptar um autocontrolo menos intenso valorizando principalmente as glicémias do jejum e as glicémias pré e pós-prandiais. É muito importante que o doente, com relativa autonomia, seja capaz de ajustar as doses de insulina ao perfil glicémico revelado pelas glicémias. Para isso deverá possuir informações simples e eficazes quanto às glicémias limite do bom controlo metabólico e também quanto ao número de unidades e tipo de insulina que deverá modificar (ex.: suplementos de insulina rápida quando apresenta cetonúria com glicémias elevadas). O autocontrolo urinário interessa para determinar a presença de cetonúria ou glicosúria persistentes com glicémias elevadas. Como o objectivo do tratamento é conseguir um perfil glicémico próximo do normal, as glicémias deverão ser, na maioria, inferiores ao limiar renal. A determinação periódica das glicémias capilares constitui a melhor forma de fazer o autocontrolo. *A sua utilidade é particularmente evidente quando o registo urinário não mostra glicosúrias.* Quando há glicosúrias francas não há grande interesse em fazer regularmente as glicémias capilares pois são necessariamente elevadas, superiores ao limiar renal.

DIABETES NÃO INSULINO DEPENDENTE (DNID)

A diabetes não insulino dependente tem, do ponto de vista etiopatogénico e clínico, uma natureza heterogénea. Caracteriza-se no essencial por um déficit, inicialmente precoce e depois progressivo, da secreção insulínica e/ou diferentes graus de insulinoresistência periférica principalmente ao nível dos tecidos muscular, adiposo e hepático. É uma das doenças metabólicas mais frequentes com incidência em 1%

da população europeia. A grande maioria dos doentes é obesa e um pequeno número normoponderal.

A terapêutica mais comum estabelece como primeiro objectivo a obtenção de um peso adequado com índice de massa corporal próximo do normal. O regime alimentar e o exercício físico são o tratamento inicial. Frequentemente é necessário associar o tratamento oral com sulfanilureias e/ou biguanidas. A insulino-terapia na diabetes não insulino dependente é obrigatória quando: há insulino-penia absoluta com emagrecimento, síndrome poliuro-polidipsico, glicémias elevadas e por vezes cetonúria. Frequentemente são doentes há longos anos tratados com antidiabéticos orais os quais têm, como se sabe, uma eficácia temporária; na diabetes gestacional não controlada com regime alimentar; urgências e doenças médicas ou cirúrgicas que condicionam elevação da glicémias e/ou contra indicam o uso dos antidiabéticos orais.

Mais controversa é a decisão de iniciar a insulino-terapia em diabéticos não insulino dependentes com mau controlo metabólico e sem as características já referidas que a tornam necessária. São doentes frequentemente obesos, com glicémias elevadas, hiperinsulinismo periférico e que com facilidade aumentam de peso quando tratados com insulina; nestes casos nem sempre é possível obter um melhor perfil glicémico.

A conferência de consenso sobre diabetes não insulino dependente realizada em Outubro de 1987 (European NIDDM Policy Group) estabeleceu que a insulino-terapia não deve ser utilizada nos diabéticos não insulino dependentes quando a glicémia pode ser mantida entre parâmetros correctos com o regime alimentar, exercício e antidiabéticos orais. A insulino-terapia também não deverá ser iniciada em doentes que quando hospitalizados apresentem um bom perfil glicémico e que descompensem no ambulatório por irregularidade no tratamento oral. A insulino-terapia deverá ser iniciada nos diabéticos não insulino dependentes quando as glicémias permanecerem elevadas apesar da total aderência ao tratamento oral e exercício previamente aconselhados. A mesma conferência estabeleceu como objectivos do bom/aceitável controlo metabólico glicémias em jejum entre 80-120-140, glicémias pós-prandiais entre 80-160-180 e hemoglobinas glicosiladas até 2-4 desvios da média. Também o colesterol total deverá ser inferior a 200-250 mg/dl, o colesterol HDL superior a 35-40 mg/dl e os triglicérides inferiores a 150-200 mg/dl.

A fisiopatologia das DNID é bem distinta da DID pelo que o tratamento insulínico pode ter características particulares. Insulino-terapia convencional com duas administrações, ao pequeno almoço e jantar, utilizando a mistura de insulina rápida com insulina NPH ou insulino-terapias mais intensivas idênticas às praticadas na diabetes insulino dependente são opções possíveis de acordo com a apresentação clínica e objectivos a atingir. A associação de insulina, nomeadamente NPH ou ultralenta, com antidiabéticos orais está em avaliação.

O hiperinsulinismo periférico com influência na doença macrovascular, o perfil lipídico das VLDL, triglicérides, HDL-2 e a evolução do peso são aspectos a ponderar nos diabéticos DNID sob insulino-terapia.

BIBLIOGRAFIA

- BEASER, RS: Intensive insulin therapy of type I diabetes. World Book Diabetes in Practice, Vol. 3 Ed. Elsevier Science Publisher, 1988.
- BECK-NIELSEN H, HOTHER-NIELSEN O: Insulin resistance. In: Alberti KGMM, Krall LP, Eds. The Diabetes Annual/4 Amsterdam: Elsevier, 1988: 565-591.
- BERNARDINO D, CASTEL-BRANCO N, LISBOA PE: Insulina e insulino-terapia. In: Lisboa PE, ed. Clínica e Terapêutica da Diabetes Mellitus. Lisboa: Revista Portuguesa de Clínica e Terapêutica, 1975: 105-126.
- BLISS M: The Discovery of Insulin. Chicago: The University of Chicago Press, 1982.
- FERNER RE: The natural history of insulin secretion of type 1 diabetes Diabetic Médecine, Vol. 6 n.º 4, 1989.
- HEINE RJ: The insulin dilemma: which one to use? World Book of Diabetes in Practice, Vol. 3, Ed. Elsevier Science Publisher, 1988.
- HEINE RJ: Insulin treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus. Clinical Endocrinology and Metabolism. Vol. 2 n.º 2, 1988. Ed. Baillier's Tindall.
- HOME PD: Insulin injection therapy. The Diabetes Annual/3 Elsevier Science Publisher, 1968.
- HOME PD: Insulin injection therapy. The Diabetes Annual/4. Elsevier Publisher, 1988.
- LEUTENEGGER M, FROSS A, OSTERMANN G, GRULET H, PASQUAL C, DIJOU B: Le diabète insulino-requérant. Diabète et Metabolism, Vol. 14 n.º 4, 1988.
- LISBOA PE: Relance à história da diabetes no primeiro meio século da insulino-terapia. In: Lisboa PE, ed. Clínica e Terapêutica da Diabetes Mellitus, Lisboa: Revista Portuguesa de Clínica e Terapêutica, 1975: 19-32.
- NATHAB DM: Modern Management of Insulin-dependent Diabetes Mellitus. In: Rizza RA, Greene DA, eds. The Medical Clinics of North America — Diabetes Mellitus. Philadelphia: Saunders Company, 1988: 1365-1378.
- PERRIELLO G, DEO FEV, BOLLI GB: The Dawn Phenomenon: noturnal blood glucose homeostasis in insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetic Medecina, Vol. 5 n.º 1, 1988.
- SKYLER JS: Insulin Pharmacology. In: Rizza RA, Green DA, eds. The Medical Clinics of North America — Diabetes Mellitus. Philadelphia: Saunders Company, 1988: 1337-1345.
- TURNER RC, MARRHEWS DR, CLARK A, O'RAHILLYS, RUDENSKI AS, LEVY J: Pathogenesis os NIDDM — a disease os deficient insulin secretion. Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol. 2, n.º 2, 1988. Ed. Baillier's Tindall.

Pedido de Separatas:
Francisco M. Carrilho
Serviço de Endocrinologia
Hospital da Universidade de Coimbra
3000 Coimbra