

Diabetes Mellitus Tipo 1

1. Regulação Glicêmica Fisiológica

1.1. Introdução à Regulação da Glicemia

A regulação da glicemia inicia-se com a ingestão de carboidratos. Embora um aumento da glicemia possa ser teoricamente esperado, a regulação fisiológica é tão precisa que impede elevações significativas. Isso ocorre, em parte, devido à ação do **GIP (peptídeo insulínico dependente de glicose)** e do **GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon 1)**, potentes estimulantes da secreção de insulina, liberados pelo intestino mesmo antes da glicemia subir. Assim, ao ingerir alimentos, o organismo se prepara para manter a normoglicemia. O estímulo pela hiperglicemia incipiente ou pelos hormônios incretínicos desencadeia a produção de **insulina** pelo **pâncreas**.

1.2. Estrutura e Função do Pâncreas na Regulação Glicêmica

O pâncreas, órgão de origem endodérmica, possui uma porção exócrina (90-95% do órgão) composta por **células acinares**, produtoras de enzimas digestivas, e **células ductais**, responsáveis pelo transporte dessas enzimas. A porção endócrina (1-2% do órgão) é constituída pelas **ilhotas de Langerhans**, onde se localizam as células beta, produtoras de insulina. A singularidade da insulina como único hormônio hipoglicemiante, produzida por um grupo celular minoritário e vulnerável (por exemplo, em casos de **pancreatite** ou **pancreatectomia**), contrasta com a multiplicidade de hormônios hiperglicemiantes.

1.3. Hormônios Hiperglicemiantes e a Perspectiva Evolutiva

Diversos hormônios elevam a glicemia, incluindo o **glucagon** (secretado pelas células alfa das ilhotas, com regulação parácrina da secreção de insulina), o **hormônio do crescimento (GH)**, o **cortisol** e a **adrenalina** (catecolaminas). Essa predominância de mecanismos hiperglicemiantes sugere uma preocupação evolutiva primária com a **hipoglicemia**, e não com a hiperglicemia, dado que as complicações crônicas desta última se manifestam tardiamente, após períodos incompatíveis com a expectativa de vida ancestral. Situações de estresse agudo, que demandariam rápida mobilização de energia, ativam esses hormônios contrarreguladores, levando à hiperglicemia. Indivíduos sem disfunção na secreção de insulina conseguem compensar esse efeito aumentando a produção do hormônio. Contudo, em contextos de estresse fisiológico, como durante a tensão pré-menstrual, pode haver necessidade aumentada de insulina devido à contrarregulação hormonal.

1.4. Transportadores de Glicose

A regulação glicêmica depende crucialmente dos **transportadores de glicose**. A **célula beta pancreática**, produtora de insulina, expressa o **GLUT2**, que permite a entrada de glicose de forma independente da insulina, mediada apenas pela sua presença. O GLUT2 também é encontrado no fígado. Em contraste, o **GLUT4** é o principal transportador no **músculo esquelético** e nos **adipócitos**, e sua translocação para a membrana celular é dependente de insulina. Recentemente, os **cotransportadores de sódio-glicose (SGLT)**, presentes nos rins (principalmente SGLT2) e intestino (principalmente SGLT1), ganharam importância terapêutica devido ao desenvolvimento de fármacos que inibem sua ação.

1.5. Mecanismo de Secreção de Insulina pela Célula Beta

A secreção de insulina pela célula beta é estimulada por níveis de glicemia acima de aproximadamente 70 mg/dL, além de outros nutrientes, acetilcolina, GLP-1 e GIP. A glicose entra na célula beta através do **GLUT2**. Subsequentemente, o metabolismo oxidativo da glicose gera **ATP**. O aumento da razão ATP/ADP leva à inibição de **canais de potássio sensíveis ao ATP (canais K_{ATP})**. Este canal é um complexo dimérico, composto por uma subunidade receptora de sulfonilureia (SUR) e a proteína do canal de potássio propriamente dita. As **sulfonilureias**, uma classe de medicamentos, atuam nesse complexo, promovendo a secreção de insulina independentemente dos níveis de glicose ao induzir o fechamento dos canais K_{ATP} .

1.6. Despolarização da Membrana e Liberação de Insulina

A inibição dos canais K_{ATP} causa a **despolarização da membrana** da célula beta. Essa despolarização abre canais de cálcio dependentes de voltagem, permitindo o influxo de **íons cálcio**. O aumento do cálcio intracelular desencadeia a exocitose das vesículas contendo insulina armazenada. Esse processo constitui a **primeira fase da secreção de insulina**, uma resposta rápida à elevação da glicemia, fundamental para o controle glicêmico pós-prandial. A perda dessa primeira fase é uma característica precoce do **diabetes mellitus tipo 2 (DM2)**, no qual a secreção de insulina, embora possa estar presente ou até aumentada, é tardia e insuficiente para vencer a resistência insulínica.

1.7. Ação da Insulina nas Células-Alvo

Após a liberação, a insulina atua nas células-alvo através da ligação à **subunidade alfa** de seu receptor transmembrana. Essa ligação induz uma mudança conformacional que ativa a **atividade tirosina quinase** intrínseca da **subunidade beta** do receptor, localizada no domínio intracelular. Inicia-se, então, uma **cascata de fosforilação** de múltiplas proteínas intracelulares, incluindo os substratos do receptor de insulina (IRS). No DM1, esses mecanismos de sinalização estão geralmente preservados, mas há deficiência de insulina. No DM2, ocorrem tanto secreção inadequada de insulina quanto defeitos na sua ação.

1.8. Vias de Sinalização da Insulina

A ativação do receptor de insulina desencadeia duas principais vias de sinalização:

- A via da **MAPK (proteína quinase ativada por mitógeno)**, que medeia os efeitos mitogênicos da insulina, como **crescimento celular, proliferação e expressão gênica**.
- A via da **fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K)**, responsável pelas ações metabólicas, incluindo **síntese de lipídeos, síntese de proteínas e síntese de glicogênio**, além da **sobrevida celular** e, crucialmente, a **captação de glicose**.

A insulina é um **hormônio anabolizante** fundamental. Dietas que restringem carboidratos visam reduzir a secreção de insulina e, conseqüentemente, a lipogênese, como exemplificado por dietas ricas em proteínas e gorduras que limitam o consumo de pão, farofa e maionese em um churrasco, para minimizar o armazenamento de lipídeos e glicogênio.

1.9. Translocação do GLUT4

Diferentemente do GLUT2, que está constitutivamente presente na membrana da célula beta, o **GLUT4** em células musculares e adiposas reside em vesículas no citoplasma. A sinalização insulínica, via PI3K, promove a translocação dessas vesículas para a membrana celular, permitindo a captação de glicose. Medicamentos, como alguns antirretrovirais utilizados no tratamento da AIDS, podem interferir nesse processo, prejudicando a ida do GLUT4 para a membrana e causando menor captação de glicose. Uma *downregulation* do GLUT4 também compromete o transporte de glicose.

1.10. Ações Metabólicas da Insulina em Diferentes Tecidos

As ações da insulina são tecido-específicas:

- No **tecido adiposo**: Aumenta a **lipogênese** e a captação de glicose, e diminui a **lipólise**.
- No **músculo**: Aumenta a captação de glicose, a **síntese de glicogênio** e a **síntese de proteína**.
- No **fígado**: Aumenta a lipogênese (podendo levar à **esteatose hepática** em situações de resistência à insulina com hiperinsulinemia compensatória) e a síntese de glicogênio, enquanto diminui a **gliconeogênese** e a glicogenólise. A insulina sinaliza um estado alimentado, promovendo o armazenamento de nutrientes.

O fígado armazena glicogênio e libera glicose entre as refeições para manter a normoglicemia, um processo que é inibido pela insulina. Em jejuns prolongados, a manutenção da glicemia depende dessa produção hepática de glicose. No DM2, a resistência à insulina pode levar a uma produção hepática de glicose aumentada, contribuindo para a hiperglicemia de jejum, pois a insulina basal endógena não consegue suprimir adequadamente a gliconeogênese.

2. Diabetes Mellitus Tipo 1: Conceitos Gerais e Epidemiologia

2.1. Valores de Referência da Glicemia e Introdução ao Diabetes Mellitus

A glicemia de jejum normal situa-se entre 60 e 99 mg/dL. O pâncreas inicia a secreção de insulina para prevenir a elevação da glicemia mesmo com valores como 70 mg/dL, visando impedir que ela suba, e não apenas corrigi-la quando já está alta. O **diabetes mellitus tipo 1 (DM1)** é uma das principais perturbações dessa regulação.

2.2. Epidemiologia e Nomenclatura do Diabetes

O DM1 pode ocorrer em qualquer idade, com picos de incidência na primeira década de vida (por volta dos 5-6 anos, coincidindo com a entrada na escola e exposição a novos patógenos) e na adolescência (devido à contrarregulação hormonal). Além do DM1, existe o **diabetes mellitus tipo 2 (DM2)**. A nomenclatura utiliza algarismos arábicos (Tipo 1, Tipo 2) para evitar confusão com algarismos romanos (que poderiam levar a interpretações errôneas como "Tipo 11"). Embora outras classificações existam, DM1 e DM2 são os tipos mais importantes. O DM2 é significativamente mais prevalente, correspondendo a aproximadamente 90-95% dos casos, enquanto o DM1 representa cerca de 5-10% (posteriormente especificado como cerca de 5%). Ambos os tipos estão aumentando em frequência, possivelmente influenciados pelo aumento do peso corporal. Em gêmeos monozigóticos, por exemplo, aquele com maior peso corporal pode desenvolver diabetes mais precocemente. O DM1, embora menos frequente, é geralmente mais complexo de tratar.

2.3. Classificação dos Tipos de Diabetes

Os principais tipos de diabetes incluem:

- **Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1)**, que engloba o DM1 clássico e o **LADA (Diabetes Autoimune Latente do Adulto)**. Embora haja uma tendência em unificar tudo como DM1, a distinção do LADA ainda é considerada útil didática e clinicamente.
- **Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)**.
- **Diabetes Gestacional**.
- Outros tipos específicos, como o **MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young)**.

Estima-se que o DM2 corresponda a 90-95% dos casos, e o DM1 a aproximadamente 5%. O MODY é citado como podendo representar de 5 a 10% e, em outra menção, em torno de 5% dos casos, com a ressalva de que muitos pacientes com MODY permanecem sem diagnóstico correto, pois a soma das prevalências de DM1 e DM2 já se aproxima de 100%. O diabetes gestacional frequentemente evolui para DM2.

2.4. Definição e Heterogeneidade do DM1

O DM1 resulta da **destruição autoimune das células beta pancreáticas**, geralmente levando à **deficiência absoluta de insulina**. A terminologia "geralmente" substituiu "sempre", pois se recon-

hece que alguns indivíduos, mesmo após muitos anos de diagnóstico (por exemplo, 50 anos, como em casos de pacientes que recebem reconhecimento por longa sobrevivência sem complicações), podem manter alguma produção residual de insulina. O diagnóstico e tratamento precoces visam preservar essa massa residual de células beta. Em algumas formas de DM1, a destruição é tão rápida e completa que os autoanticorpos podem não ser detectáveis no momento do diagnóstico clínico, embora sejam perceptíveis antes da instalação da hiperglicemia. É crucial reconhecer o LADA, que se assemelha fenotipicamente ao DM2 mas é um DM1, e o MODY, que pode se assemelhar ao DM1 mas pode ser tratado com medicação oral.

3. Patogênese do Diabetes Mellitus Tipo 1

3.1. Fatores Envolvidos na Patogênese do DM1

A progressão para o DM1 envolve uma interação complexa de fatores:

1. **Predisposição genética:** Considerada um pré-requisito.
2. **Insulto ambiental:** Um evento desencadeador parece ser necessário, visto que a concordância em gêmeos monozigóticos não é de 100%, atingindo cerca de 70% ou um pouco mais, mesmo com o aumento da longevidade.

Diversos fatores ambientais foram postulados, como infecções virais (ex: *Coxsackie B4*) e a introdução precoce da proteína do leite de vaca, mas a comprovação definitiva é difícil. O *Coxsackie B4* possui em sua membrana a **GAD (descarboxilase do ácido glutâmico)**, um componente também presente nas ilhotas pancreáticas. A hipótese é que a resposta imune contra o vírus poderia, por mimetismo molecular, direcionar-se contra as células beta. Apesar de investigações sobre vacinas, essa teoria permanece sem confirmação robusta.

3.2. Processo Autoimune e Perda de Massa de Células Beta

Independentemente do gatilho, inicia-se um **processo autoimune** direcionado contra as células beta. A prevenção dessa autoimunidade é complexa, pois intervir nesse processo poderia comprometer a capacidade do organismo de reagir a infecções. No início da autoimunidade, uma porcentagem significativa da massa de células beta (por exemplo, 75%) ainda está preservada, e o paciente não apresenta hiperglicemia, embora a doença já esteja instalada (presença de autoanticorpos). Tratamentos como o **Teplizumab** estão sendo investigados para uso nessa fase (estágio 3 pré-clínico), com o objetivo de retardar, mas não impedir, a progressão para o diabetes clínico. A destruição das células beta pode não ser diretamente mediada por anticorpos, mas sim por um processo inflamatório envolvendo macrófagos, com subsequente liberação de antígenos celulares e produção de anticorpos. A discussão sobre se a célula beta é "assassinada" (processo extrínseco) ou comete "suicídio" (processo intrínseco) reflete a complexidade da patogênese.

3.3. Progressão para Hiperglicemia Clínica

Com a progressão da destruição autoimune, a massa de células beta diminui. Inicialmente, pode haver uma resposta anormal à sobrecarga de glicose, mas a massa celular residual ainda é suficiente para manter a normoglicemia basal. Situações de estresse intenso, que exigem maior secreção de insulina, podem precipitar a hiperglicemia clínica. Por exemplo, um estresse físico ou emocional agudo pode desmascarar um DM1 incipiente em um indivíduo com reserva pancreática limítrofe, que previamente não apresentava sintomas. Após a resolução do estresse, e com manejo dietético, alguns pacientes podem temporariamente manter o controle glicêmico com a insulina endógena residual. Contudo, no momento do diagnóstico clínico manifesto, a quantidade de células beta funcionantes é geralmente insuficiente para manter a normoglicemia, mesmo que o pâncreas possua uma reserva considerável. Intervenções para preservar células beta nessa fase tardia teriam pouco impacto funcional. A pesquisa terapêutica foca nas fases mais precoces da progressão da doença.

4. Diagnóstico e Classificação do Diabetes Mellitus Tipo 1

4.1. Critérios Diagnósticos para Diabetes Mellitus

O diagnóstico de diabetes mellitus pode ser estabelecido por um dos seguintes critérios:

- **Glicemia de jejum** ≥ 126 mg/dL (jejum de no mínimo 8 horas). Geralmente requer confirmação em um segundo dia.
- **Glicemia 2 horas após sobrecarga oral com 75g de glicose (TOTG)** ≥ 200 mg/dL.
- **Hemoglobina glicada (HbA1c)** $\geq 6,5\%$. O teste deve ser realizado em laboratório certificado.
- **Glicemia aleatória** ≥ 200 mg/dL em paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia (poliúria, polidipsia, perda de peso inexplicada).

Uma glicemia aleatória de 200 mg/dL ou mais é um marco acima do qual as complicações crônicas do diabetes podem se desenvolver, indicando que a glicemia não deveria atingir esse nível. Na ausência de sintomas inequívocos de hiperglicemia, os resultados devem ser confirmados por um teste repetido.

4.2. Estadiamento do Diabetes Mellitus Tipo 1

O DM1 pode ser estadiado com base na presença de autoimunidade e alterações glicêmicas:

- **Estágio 1:** Autoimunidade (presença de múltiplos autoanticorpos), normoglicemia. O indivíduo já tem a doença autoimune, mas sem hiperglicemia.
- **Estágio 2:** Autoimunidade, dislipidemia (pré-diabetes), com glicemia de jejum alterada (100-125 mg/dL) ou tolerância à glicose diminuída (glicemia 2h pós-TOTG 140-199 mg/dL) ou HbA1c (5,7-6,4%).
- **Estágio 3:** Autoimunidade, diabetes mellitus franco (hiperglicemia clínica). Nesta fase, os autoanticorpos podem, eventualmente, tornar-se ausentes.

4.3. Predisposição Genética e Sistema HLA

A predisposição genética para o DM1 está fortemente associada ao **sistema HLA (Antígeno Leucocitário Humano)**. Existem **alelos de alto risco** (ex: DR3-DQ2, DR4-DQ8), **risco moderado**, **moderada proteção** e **proteção forte** (ex: DQB1*0602). A interpretação dos haplótipos HLA é complexa e deve ser feita em conjunto. Um indivíduo pode possuir alelos de risco, mas também um alelo de forte proteção, o que pode modular o desenvolvimento da doença. Por exemplo, o alelo DQA1*0301, DQB1*0302 (associado ao DR4) confere alto risco, enquanto alguns alelos podem conferir risco ou proteção dependendo do contexto genético e de outros fatores, refletindo a complexidade fenotípica. A presença de múltiplos alelos de alto risco, sem alelos de proteção, aumenta significativamente a suscetibilidade. Contudo, a genética não é o único determinante, e a interação com fatores ambientais é crucial. O risco relativo de DM1 para um irmão de uma criança com a doença é cerca de 15 vezes maior que o da população geral (0,4%), resultando em um risco absoluto de aproximadamente 6%. Apesar disso, a maioria dos irmãos de pacientes com DM1 não desenvolve a doença.

4.4. Marcadores Imunológicos do DM1

Na prática clínica, em vez da genotipagem HLA de rotina, realiza-se a dosagem de **autoanticorpos** para avaliar o risco e confirmar a natureza autoimune do diabetes. Os principais marcadores incluem:

- **ICA (anticorpos anti-ilhota pancreática)**
- **Anti-GAD65 (anticorpos anti-descarboxilase do ácido glutâmico 65)**
- **Anti-IA-2 (anticorpos anti-tirosina fosfatase IA-2 ou ICA512)**
- **Anti-ZnT8 (anticorpos anti-transportador de zinco 8)**

A presença de dois ou mais desses autoanticorpos, persistentes por pelo menos 3 a 6 meses, confere um alto risco de desenvolvimento de DM1. O risco cumulativo aumenta com o número de autoanticorpos positivos e com títulos mais elevados. A presença de múltiplos anticorpos caracteriza o Estágio 1 da doença, mesmo na ausência de hiperglicemia. No entanto, um indivíduo pode ter títulos baixos de autoanticorpos que desaparecem, ou um único autoanticorpo em título mais alto que também pode negatar. Portanto, a interpretação deve ser cuidadosa. O DM1 é uma doença de base genética, mas não classicamente hereditária com padrões mendelianos simples, e sua instalação parece ocorrer de forma esporádica na maioria dos casos.

4.5. Sintomas Clássicos e Apresentação do DM1

Os sintomas clássicos de hiperglicemia descompensada incluem **poliúria**, **olidipsia** e **polifagia** (os "3 Ps"), frequentemente acompanhados de **perda de peso** não intencional. A perda de peso ocorre devido à deficiência de insulina, um hormônio anabolizante. Embora o excesso de peso possa induzir resistência à insulina e ser um fator predisponente em alguns contextos, a perda de peso é um marcador de insulopenia e descontrole glicêmico. Outros sintomas gerais incluem **visão turva** (devido a alterações osmóticas no cristalino, não necessariamente retinopatia diabética na fase aguda) e **fadiga** (pela incapacidade das células de utilizarem glicose para energia).

4.6. Classificação do DM1: Autoimune vs. Idiopático

O DM1 pode ser classificado em:

- **Tipo 1A (Autoimune):** É a forma mais comum, caracterizada pela presença de autoanticorpos. Inclui o **DM1 poligênico clássico** (início geralmente em crianças, adolescentes ou adultos jovens, com quadro clínico típico) e o **LADA (Diabetes Autoimune Latente do Adulto)**.
- **Tipo 1B (Idiopático):** Raro, caracterizado pela insulinoopenia e propensão à cetoacidose, mas sem evidência de autoimunidade (autoanticorpos negativos). Acredita-se que possa envolver uma destruição pancreática fulminante, possivelmente mediada por macrófagos ou outros mecanismos não autoimunes clássicos, que impede a geração de uma resposta humoral detectável.

4.7. Diabetes Autoimune Latente do Adulto (LADA)

O **LADA** é uma forma de diabetes autoimune (Tipo 1) que se manifesta em adultos (geralmente >30 anos) e apresenta um fenótipo que pode inicialmente mimetizar o DM2. Pacientes com LADA mantêm **independência de insulina por mais de 6 meses após o diagnóstico**, mas possuem autoanticorpos característicos do DM1 (ex: anti-GAD). Frequentemente são mais magros do que o perfil típico de DM2, embora o aumento da prevalência de sobrepeso possa confundir o quadro. O diagnóstico de LADA é muitas vezes tardio, pois a apresentação inicial pode responder a antidiabéticos orais. Contudo, esses pacientes apresentam um **declínio mais rápido na secreção endógena de insulina** em comparação com o DM2 clássico, levando a uma **falha precoce ao tratamento com sulfonilureias** e à necessidade de **insulinoterapia mais cedo**. A identificação do LADA é importante para antecipar a necessidade de insulina e evitar complicações como a **cetoacidose diabética** em situações de estresse ou descompensação. Enquanto o DM1 clássico de início juvenil geralmente requer insulina desde o diagnóstico devido à rápida destruição celular, o LADA tem um período latente mais longo.

4.8. Características Distintivas do DM1 Clássico

Indivíduos com DM1 clássico geralmente apresentam:

- Idade mais jovem ao diagnóstico (embora possa ocorrer em qualquer idade).
- **Índice de Massa Corporal (IMC) mais baixo** (tipicamente < 25 kg/m²), embora o sobrepeso não exclua o diagnóstico.
- História de **perda de peso não intencional**.
- Maior propensão à **cetoacidose** ou glicemia significativamente elevada (ex: > 360 mg/dL) na apresentação, se não identificado precocemente.

O diagnóstico precoce, desencadeado por sintomas como poliúria, polidipsia e emagrecimento, é crucial.

5. Princípios Gerais do Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo

1

5.1. Recomendações Gerais para o Manejo do DM1

O manejo do DM1 é multifacetado e contínuo, envolvendo:

- **Tratamento com insulina:** Pilar fundamental e insubstituível.
- **Automonitorização da glicemia capilar (AMGC):** Essencial para ajustes terapêuticos.
- Educação em diabetes: Para promover o autocuidado.
- **Atividade física regular.**
- **Orientação dietética individualizada,** incluindo contagem de carboidratos.
- Abandono do tabagismo.
- **Rastreamento de complicações crônicas:** Anualmente, a partir de 5 anos do diagnóstico ou no início da puberdade. Inclui exame oftalmológico (retinopatia), pesquisa de albuminúria (nefropatia), avaliação de risco cardiovascular, e exame dos pés com monofilamento (neuropatia, pé diabético).
- Monitoramento regular de peso e pressão arterial.

No DM1, o diagnóstico costuma ser feito rapidamente após o início dos sintomas devido à sua intensidade, diferentemente do DM2, onde pode haver um atraso diagnóstico médio de cerca de 5 anos. Consequentemente, no DM2, o rastreamento de complicações crônicas deve ser iniciado no momento do diagnóstico. O DM1 geralmente surge ao acaso, sem histórico familiar proeminente, enquanto o DM2 tem um forte componente hereditário. A necessidade de insulina no DM1 clássico é geralmente imediata ou muito precoce após o diagnóstico. No LADA, essa necessidade é "latente", ou seja, surge após um período (tipicamente > 6 meses a 1 ano), mas mais cedo do que no DM2.

5.2. Hemoglobina Glicada (HbA1c) como Marcador de Controle

A **hemoglobina glicada (HbA1c)** reflete a média glicêmica dos últimos 2-3 meses e é um indicador crucial do controle do diabetes. O estudo **DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)** demonstrou que a redução da HbA1c (de uma média de 9.1% para 7.4%) em pacientes com DM1 resultou em reduções significativas no risco de desenvolvimento e progressão de **retinopatia** (76%), **nefropatia** (54%) e **neuropatia** (60%). Isso sublinha a importância de um bom controle glicêmico para prevenir complicações crônicas.

6. Insulinoterapia no Diabetes Mellitus Tipo 1

6.1. Esquema Fisiológico de Secreção de Insulina: Basal e Prandial

A terapia insulínica no DM1 visa mimetizar o padrão fisiológico de secreção de insulina, que consiste em:

- **Insulina basal:** Uma secreção contínua de insulina ao longo do dia, que controla a **produção hepática de glicose** entre as refeições e durante a noite.
- **Insulina prandial (ou bolus):** Picos de secreção de insulina em resposta à ingestão de alimentos, para metabolizar os carboidratos da refeição e controlar a glicemia pós-prandial.

Duas principais fontes de hiperglicemia são a produção hepática de glicose e a glicose proveniente da alimentação.

6.2. Tipos e Perfis de Ação das Insulinas

As insulinas disponíveis são classificadas conforme seu perfil de ação:

- **Insulinas basais:**
 - **NPH (Neutral Protamine Hagedorn):** Ação intermediária, com início em 1-2 horas, pico em 4-8 horas e duração de 10-18 horas. Requer geralmente duas aplicações diárias e homogeneização antes do uso.
 - **Análogos de insulina de ação prolongada:**
 - * **Glargina U100:** Início em 1-2 horas, sem pico pronunciado, duração de até 24 horas.
 - * **Detemir:** Início em 1-2 horas, pico discreto, duração de 12-24 horas (uso mencionado como sendo descontinuado a partir de julho do ano da palestra).
 - * **Glargina U300:** Ação mais prolongada e estável que a U100, duração >24 horas (até 36 horas).
 - * **Degludeca:** Ação ultraprolongada, duração >42 horas, com perfil muito estável. Forma multi-hexâmeros no subcutâneo, liberando monômeros lentamente.
- **Insulinas prandiais (rápidas ou ultrarrápidas):**
 - **Insulina regular (humana):** Ação rápida, início em 30-60 minutos, pico em 2-3 horas, duração de 5-8 horas. É um hexâmero que precisa se dissociar para agir.
 - **Análogos de insulina de ação ultrarrápida (lispro, asparte, glulisina):** Início em 5-15 minutos, pico em 1-2 horas, duração de 3-5 horas. São monoméricas ou diméricas, permitindo absorção mais rápida. Existe também a **asparte faster**, com início de ação ainda mais rápido.

A insulina basal é crucial para o controle da **glicemia de jejum**. Se a glicemia de jejum está elevada, a dose da insulina basal necessita de ajuste. Pacientes com DM1 frequentemente aplicam a basal pela manhã, enquanto no DM2, a terapia pode iniciar com uma dose de basal noturna.

6.3. Cálculo da Dose de Insulina no DM1

O cálculo da dose de insulina é individualizado:

1. **Dose Diária Total (DDT) de Insulina:** No início do tratamento, pode-se estimar a DDT como 0,5 unidades/kg de peso. Esta é apenas uma estimativa inicial, pois pacientes recém-diagnosticados podem ainda ter produção residual de insulina ("lua de mel").

2. Basal-Bolus: Aproximadamente 40-50% da DDT é administrada como insulina basal, e 50-60% como insulina prandial, dividida entre as refeições. Inicialmente, pode-se começar com doses menores de basal (ex: 10-15 unidades) e ajustar conforme a glicemia de jejum.

3. do Bolus Prandial: O bolus prandial tem dois componentes:

- **Bolus de correção:** Para corrigir a glicemia pré-prandial se estiver acima da meta (alvo usual: 100 mg/dL). Calcula-se usando o **Fator de Sensibilidade à Insulina (FSI)** ou Fator de Correção. O FSI indica quantos mg/dL a glicemia reduz com 1 unidade de insulina. Uma forma de estimar o FSI é a "regra de 1800": $FSI = 1800/DDT$. Por exemplo, para um paciente com DDT de 30 unidades, $FSI = 1800/30 = 60$ mg/dL/unidade. Se a glicemia pré-prandial for 220 mg/dL e o alvo 100 mg/dL, o desvio é de 120 mg/dL; a dose de correção seria $120/60 = 2$ unidades.
- **Bolus de alimentação:** Para cobrir os carboidratos da refeição. Calcula-se usando a **Relação Carboidrato/Insulina (RCI)**. A RCI indica quantos gramas de carboidrato são metabolizados por 1 unidade de insulina. Uma estimativa inicial comum é 1 unidade para cada 10-15g de carboidratos (pode variar, ex: 1:20g para crianças, ou menos em casos de resistência). Por exemplo, se a RCI é 1:10 e a refeição contém 40g de carboidratos, a dose de alimentação seria $40/10 = 4$ unidades.

A dose total do bolus prandial é a soma do bolus de correção e do bolus de alimentação. No exemplo acima, $2 + 4 = 6$ unidades.

A glicemia deve ser medida antes da refeição para calcular o bolus e 2 horas após para verificar a eficácia da dose. Idealmente, a glicemia 2h pós-prandial deve estar cerca de 30 mg/dL acima da meta pré-prandial, retornando ao alvo antes da próxima refeição.

7. Tecnologias Avançadas e Perspectivas no Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 1

7.1. Dispositivos para Administração de Insulina e Monitorização

Avanços tecnológicos visam facilitar o manejo do DM1:

- **iPort Advance™:** Dispositivo de acesso subcutâneo que permite múltiplas injeções de insulina através de uma única cânula inserida, que permanece no local por até 72 horas, reduzindo o número de punções cutâneas.
- **Sistemas de Infusão Contínua de Insulina (SICI) ou Bombas de Insulina:** Administram insulina continuamente (taxa basal programável, que pode variar ao longo do dia) e permitem a liberação de bolus prandiais e de correção sob comando do usuário. Algumas bombas podem ser controladas por Bluetooth.
- **Sensores de Glicose Contínua (SGC):** Medem a glicose intersticial continuamente, fornecendo dados em tempo real e tendências glicêmicas.

- **Sistemas Integrados (Sensor-Augmented Pumps):** Bombas de insulina que se comunicam com SGCs. Alguns algoritmos podem suspender a infusão de insulina preditivamente para evitar hipoglicemia (**interrupção antes da baixa** ou *predictive low-glucose suspend*). Anteriormente, existiram bombas sem fio, mas foram retiradas do mercado; os modelos atuais geralmente envolvem um cateter.

7.2. Transplante de Pâncreas e de Ilhotas

O **transplante de pâncreas** total pode curar o diabetes, mas é um procedimento cirúrgico complexo, com alta morbidade e necessidade de imunossupressão crônica, reservado para casos selecionados. O **transplante de ilhotas pancreáticas** é uma alternativa menos invasiva, mas enfrenta desafios como a obtenção de um número suficiente de ilhotas de alta qualidade e a necessidade de imunossupressão. Um problema crucial é a recorrência da destruição autoimune das ilhotas transplantadas. Pesquisas focam no desenvolvimento de **cápsulas de proteção (encapsulamento)** que permitam a troca de nutrientes e insulina, mas isolem as ilhotas do sistema imune do receptor.

7.3. Considerações Finais sobre o Estudo do Diabetes

O estudo contínuo das complicações agudas e crônicas do diabetes, bem como das particularidades do DM2, é essencial. A abordagem prática e a compreensão dos mecanismos subjacentes são fundamentais para o manejo eficaz desta condição complexa e prevalente.